

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-505738

(P2014-505738A)

(43) 公表日 平成26年3月6日(2014. 3. 6)

| (51) Int.Cl.                 | F I                    | テーマコード (参考) |
|------------------------------|------------------------|-------------|
| <b>C07D 471/04</b> (2006.01) | C O 7 D 471/04 1 O 3 A | 4 C O 5 O   |
| <b>A61K 31/444</b> (2006.01) | A 6 1 K 31/444         | 4 C O 6 5   |
| <b>C07D 471/14</b> (2006.01) | C O 7 D 471/04 1 O 3 S | 4 C O 8 6   |
| <b>A61K 31/437</b> (2006.01) | C O 7 D 471/14 1 O 1   |             |
| <b>C07D 471/22</b> (2006.01) | A 6 1 K 31/437         |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 496 頁) 最終頁に続く

|               |                              |          |                     |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2013-554665 (P2013-554665) | (71) 出願人 | 510115720           |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年2月17日 (2012. 2. 17)     |          | メディベイション テクノロジーズ, イ |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成25年10月11日 (2013. 10. 11)   |          | ンコーポレイテッド           |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2012/025755            |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア 941 |
| (87) 国際公開番号   | W02012/112966                |          | 05, サンフランシスコ, マーケット |
| (87) 国際公開日    | 平成24年8月23日 (2012. 8. 23)     |          | ストリート 525, 36ティーエイ  |
| (31) 優先権主張番号  | 61/444, 655                  |          | チ フロア               |
| (32) 優先日      | 平成23年2月18日 (2011. 2. 18)     | (74) 代理人 | 100078282           |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 弁理士 山本 秀策           |
| (31) 優先権主張番号  | 61/444, 642                  | (74) 代理人 | 100113413           |
| (32) 優先日      | 平成23年2月18日 (2011. 2. 18)     |          | 弁理士 森下 夏樹           |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      | (74) 代理人 | 100181674           |
| (31) 優先権主張番号  | 61/529, 745                  |          | 弁理士 飯田 貴敏           |
| (32) 優先日      | 平成23年8月31日 (2011. 8. 31)     | (74) 代理人 | 100181641           |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 弁理士 石川 大輔           |

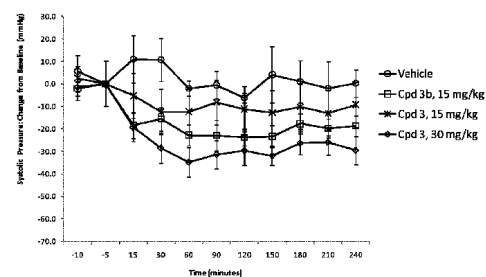
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高血圧を処置するための化合物および方法

## (57) 【要約】

水素化ピリド [4, 3-b] インドール、ピリド [3, 4-b] インドールおよびアゼピノ [4, 5-b] インドールについて記載する。これらの化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  に結合し得、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  のアンタゴニストであり得る。これらの化合物はまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  に結合し得、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  をアンタゴナイズし得る。化合物は、例えば、(i) 血圧を低下させ、かつ/または (ii) 腎血流量を促進し、かつ/または (iii) ナトリウム再吸収を減少もしくは阻害するための療法において有用であり得る。化合物をまた使用して、血圧の低下に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態を処置し得る。心血管障害および腎障害を処置するための化合物の使用について、特に記載する。

Figure 3

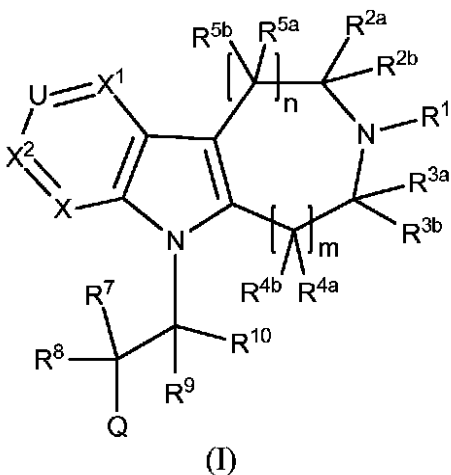


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

血圧の低下を必要としている個体において血圧を低下させる方法であって、前記個体に、有効量の式 (I) の化合物：

## 【化 7 5】



10

[式中、

20

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $SO_3H$ 、 $SR^{1a}$ 、 $S(O)R^{1a}$ 、 $SO_2R^{1a}$  およびベルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびベルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびベルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

30

$R^{1a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{2a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

40

$R^{3a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{4a}$  (存在する場合) は、H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン

50

( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{5a}$  (存在する場合) は、H ; ハロ ; ヒドロキシル ; シアノ ; カルボキシル ;  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{14a})-\text{R}^{15a}$  ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{14a})-\text{R}^{15a}$  ; 任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル ; 任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル ; または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{2b}$  および  $\text{R}^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$\text{R}^{4b}$  および  $\text{R}^{5b}$  (存在する場合) はそれぞれ独立に、H、ハロ、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}$  および  $\text{U}$  はそれぞれ独立に、N または  $\text{CR}^6$  であり、

各  $\text{R}^6$  は、独立に、H ; ヒドロキシル ; ハロ ; ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル ;  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル ; 任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルコキシ ; または任意選択で置換されている  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

$\text{R}^7$  は、H ; ハロ ; 任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル ; または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^9$  と一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  アルキレンを形成し ( $\text{R}^8$  および  $\text{R}^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$\text{R}^8$  は、H ; ハロ ; ヒドロキシル ; アジド ; アミノアシル、カルボキシル ; カルボニルアルコキシ ;  $\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$  ;  $\text{SR}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})-\text{R}^{13}$  ;  $\text{SO}_2-\text{R}^{13}$  ;  $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{R}^{15}$  ;  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{R}^{15}$  ; 任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})-$  アリール ; 任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})-$  ヘテロアリール ; アミノもしくはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル ; またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$\text{R}^9$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^7$  と一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  アルキレンを形成し ( $\text{R}^8$  および  $\text{R}^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$\text{R}^{10}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^8$  と一緒になって、結合を形成し、

$\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  アルキレンを

10

20

30

40

50

形成し、

$R^{13}$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{14a}$  および  $R^{15a}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

Qは、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである]

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを投与することを含む、方法。

10

【請求項2】

前記個体が、高血圧を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記個体の収縮期血圧を低下させる、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記個体の拡張期血圧を低下させる、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

前記個体の (i) 平均動脈圧、または (ii) 脈圧を低下させる、請求項2に記載の方法。

【請求項6】

20

前記個体の心拍数を実質的に増加させない、請求項3から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

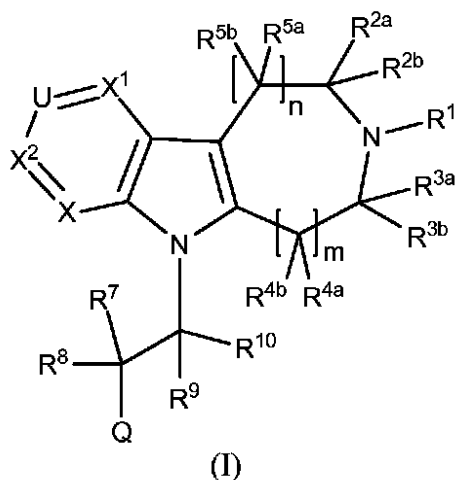
前記個体が、高血圧を発症する1つもしくは複数の危険因子を有する、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

(i) 腎血流量の増加および／または (ii) ナトリウム再吸収の減少を必要としている個体において (i) 腎血流量を増加させ、かつ／または (ii) ナトリウム再吸収を減少させる方法であって、前記個体に、有効量の式 (I) の化合物：

【化76】

30



40

[式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $SO_3H$ 、 $SR^{1a}$ 、 $S(O)R^{1a}$ 、 $SO_2R^{1a}$  およびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペ

50

ルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{1a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{2a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{4a}$  (存在する場合) は、H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{5a}$  (存在する場合) は、H；H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2b}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$R^{4b}$  および  $R^{5b}$  (存在する場合) はそれぞれ独立に、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^6$  であり、

10

20

30

40

50

各  $R^6$  は、独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよび  
 ベルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換さ  
 れている  $C_1 \sim C_5$  アルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim$   
 $C_5$  アルコキシ；または任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H；ハロ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；または任意選択で置  
 換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一  
 緒になって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$  と一緒にな  
 って、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し（ $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成  
 するとき）、

$R^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル；アジド；アミノアシル、カルボキシル；カルボニルア  
 ルコキシ； $N(R^{11})R^{12}$ ； $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ ； $SO_2R^{13}$ ； $-OC(O)$   
 $N(R^{14})R^{15}$ ； $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ ；任意選択で置換されている  $-OC(O)$   
 $-$ アリール；任意選択で置換されている  $-OC(O)-$ ヘテロアリール；アミノ  
 もしくはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_6$  アルキル；ま  
 たはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるい  
 は  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカル  
 ボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^9$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$   
 と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し（ $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結  
 合を形成するとき）、

$R^{10}$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^8$   
 と一緒になって、結合を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  ア  
 ルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを  
 形成し、

$R^{13}$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  ア  
 ルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを  
 形成し、

$R^{14a}$  および  $R^{15a}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$   
 $C_5$  アルキルであり、

Qは、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、  
 または任意選択で置換されているヘテロアリールである]

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを投与することを含む、方法。

#### 【請求項 9】

腎血流量の増加をもたらす、請求項 8 に記載の方法。

#### 【請求項 10】

ナトリウム再吸収の減少をもたらす、請求項 8 に記載の方法。

#### 【請求項 11】

尿中ナトリウム含量の増加、および／または尿量の増加をもたらす、請求項 9 または 1  
 0 に記載の方法。

#### 【請求項 12】

(i) 浮腫の低減、(ii) 上昇した血中尿素窒素／クレアチニン (BUN／Cr) 比  
 の低減、および (iii) クレアチニンレベルの減少の任意の 1 つもしくは複数をもたら  
 す、請求項 9 または 10 に記載の方法。

#### 【請求項 13】

前記個体が、急性もしくは慢性のうっ血性心不全、急性非代償性うっ血性心不全、急性  
 もしくは慢性の腎不全、または腎機能不全による急性もしくは慢性の腎不全を有するか、  
 もしくはこれらを発症させる危険性がある、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方

10

20

30

40

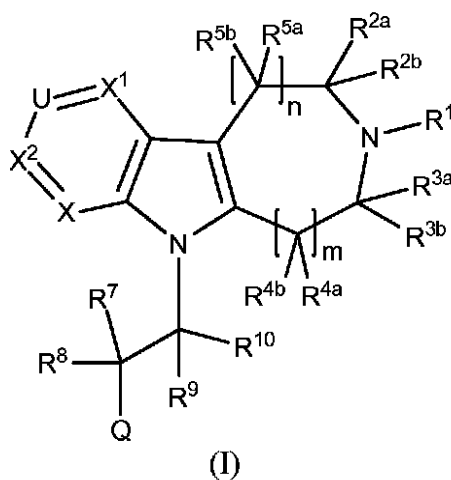
50

法。

【請求項 14】

(i) 血圧の低下、(ii) 腎血流量の増加、および (iii) ナトリウム再吸収の減少の任意の 1 つもしくは複数に反応性である疾患もしくは状態を処置する方法であって、前記疾患もしくは状態の処置を必要としている個体に、有効量の式 (I) の化合物：

【化 77】



10

20

[式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $SO_3H$ 、 $SR^{1a}$ 、 $S(O)R^{1a}$ 、 $SO_2R^{1a}$  およびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

30

$R^{1a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{2a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

40

$R^{3a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{4a}$  (存在する場合) は、H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任

50

意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{5a}$  (存在する場合) は、H ; ハロ ; ヒドロキシル ; シアノ ; カルボキシル ;  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(R^{14a})R^{15a}$  ;  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{14a})R^{15a}$  ; 任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル ; 任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル ; または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2b}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$R^{4b}$  および  $R^{5b}$  (存在する場合) はそれぞれ独立に、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  はそれぞれ独立に、N または  $\text{CR}^6$  であり、

各  $R^6$  は、独立に、H ; ヒドロキシル ; ハロ ; ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびベルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル ;  $C_2 \sim C_5$  アルケニル ; 任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシ ; または任意選択で置換されている  $-\text{C}(\text{O})C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H ; ハロ ; 任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル ; または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にになって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^8$  は、H ; ハロ ; ヒドロキシル ; アジド ; アミノアシル、カルボキシル ; カルボニルアルコキシ ;  $\text{N}(R^{11})R^{12}$  ;  $\text{SR}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})R^{13}$  ;  $\text{SO}_2R^{13}$  ;  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(R^{14})R^{15}$  ;  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{14})R^{15}$  ; 任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})$  - アリール ; 任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})$  - ヘテロアリール ; アミノもしくはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})C_1 \sim C_6$  アルキル ; またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にになって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^9$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^{10}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^8$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  ア

10

20

30

40

50



ルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{14a}$  および  $R^{15a}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

Q は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである]

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを投与することを含む、方法。

#### 【請求項15】

前記疾患もしくは状態が、高血圧症である、請求項14に記載の方法。

#### 【請求項16】

前記疾患もしくは状態が、処置抵抗性高血圧症である、請求項15に記載の方法。

#### 【請求項17】

前記疾患もしくは状態が、高血圧性緊急症である、請求項14に記載の方法。

#### 【請求項18】

前記疾患もしくは状態が、心臓または腎臓の疾患または状態である、請求項14に記載の方法。

#### 【請求項19】

$X^1$ 、 $X^2$ 、X および U の1つが、N であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、X および U の他の3つが、独立に、 $CR^6$  である、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項20】

$X^1$ 、 $X^2$ 、X および U の2つが、N であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、X および U の他の2つが、独立に、 $CR^6$  である、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項21】

$X^1$ 、 $X^2$ 、X および U がそれぞれ独立に、 $CR^6$  である、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項22】

Q が、

非置換アリール；

非置換ヘテロアリール；

ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシル、 $N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $SR^{18}$ 、 $S(O)R^{18}$  および  $SO_2R^{18}$  からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール；あるいは

ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシル、 $N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $SR^{18}$ 、 $S(O)R^{18}$  および  $SO_2R^{18}$  からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリールであり、

$R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{16}$  および  $R^{17}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{18}$  は、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである、請求項1から21のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項23】

式(I)の化合物が、式(A-III)の化合物：

10

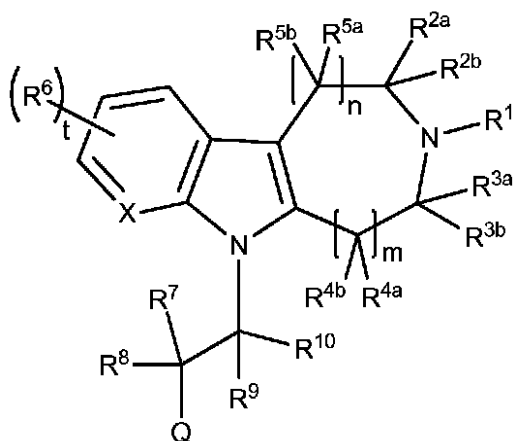
20

30

40

50

【化 78】



(A-III)

〔式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  または  $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒になって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、 $n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$R^{2a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒になって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$ （存在する場合）と一緒になって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{4a}$ （存在する場合）と一緒になって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒になって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

$R^{4a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒になって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分を形成し、

$R^{5a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されてい

10

20

30

40

50

る  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$  および  $R^{5b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

X は、N または  $CR^{6a}$  であり、

t は、1、2 または 3 であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシ；または任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H；ハロ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル； $N(R^{11})R^{12}$ ； $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ ； $SO_2R^{13}$ ； $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ； $-OC(O)-$ アリール； $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^9$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^{10}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^8$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

Q は、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているヘテロアリールである]

またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドである、請求項 1 から 18 のいずれか一項

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 2 4】

X が、 $\text{C R}^{6\text{ a}}$  であり、各  $\text{R}^{6\text{ a}}$  が、独立に、H、ハロまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

$\text{R}^{6\text{ a}}$  が、H である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

各  $\text{R}^6$  が、独立に、H、ハロまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルである、請求項 2 3 から 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

X が、N である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 8】

$\text{R}^1$  が、H または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルである、請求 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

$\text{R}^{2\text{ a}}$  および  $\text{R}^{3\text{ a}}$  がそれぞれ H である、請求項 2 3 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

$\text{R}^7$  が、H または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルである、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

$\text{R}^8$  が、H、ヒドロキシル、 $\text{N}(\text{R}^{1\text{ 1}})\text{R}^{1\text{ 2}}$  または  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルである、請求項 2 3 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

$\text{R}^8$  が、ヒドロキシルである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

$\text{R}^7$  が、H または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、 $\text{R}^8$  が、H、ヒドロキシル、 $\text{N}(\text{R}^{1\text{ 1}})\text{R}^{1\text{ 2}}$  または  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルである、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

$\text{R}^7$  が、H であり、 $\text{R}^8$  が、H、ヒドロキシル、 $\text{N}(\text{R}^{1\text{ 1}})\text{R}^{1\text{ 2}}$  または  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルである、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

$\text{R}^7$  が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、 $\text{R}^8$  が、H、ヒドロキシル、 $\text{N}(\text{R}^{1\text{ 1}})\text{R}^{1\text{ 2}}$  または  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルである、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

$\text{R}^7$  が、H または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、 $\text{R}^8$  が、H またはヒドロキシルである、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

$\text{R}^7$  が、H または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、 $\text{R}^8$  が、ヒドロキシルである、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

$\text{R}^7$  が、H であり、 $\text{R}^8$  が、ヒドロキシルである、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

$\text{R}^7$  が、メチルであり、 $\text{R}^8$  が、ヒドロキシルである、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

$\text{R}^7$  が、H であり、 $\text{R}^8$  が、 $\text{NH}_2$  である、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 4 1】

R<sup>7</sup> が、Hであり、R<sup>8</sup> が、-OC(O)C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである、請求項 2 3 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

R<sup>9</sup> が、HまたはC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである、請求項 2 3 から 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

R<sup>10</sup> が、HまたはC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである、請求項 2 3 から 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 4 4】

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> がそれぞれHである、請求項 2 3 から 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> の 1 つが、Hであり、他が、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである、請求項 2 3 から 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

Qが、

非置換ピリジル；

非置換ピリミジル；

20

非置換ピラジニル；

非置換フェニル；

非置換イミダゾリル；

非置換トリアゾリル；

ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、カルボキシルおよび-C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> (R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである) からなる群から独立に選択される 1~3 個の置換基で置換されているピリジル；

ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、カルボキシルおよび-C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> (R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである) からなる群から独立に選択される 1~3 個の置換基で置換されているピリミジル；

30

ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、カルボキシルおよび-C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> (R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである) からなる群から独立に選択される 1~3 個の置換基で置換されているピラジニル；

ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、カルボキシルおよび-C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> (R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである) からなる群から独立に選択される 1~3 個の置換基で置換されているフェニル；

40

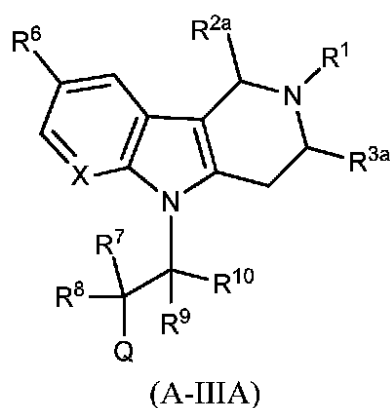
ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、カルボキシルおよび-C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> (R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである) からなる群から独立に選択される 1~3 個の置換基で置換されているイミダゾリル；あるいは

ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、カルボキシルおよび-C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> (R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである) からなる群から独立に選択される 1~3 個の置換基で置換されているトリアゾリルである、請求項 2 3 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

50

式 (I) の化合物が、式 (A-III A) の化合物：  
【化 7 9】



10

[式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

20

$R^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

30

X は、N または  $CR^{6a}$  であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシ；または任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

40

$R^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル； $N(R^{11})R^{12}$ ； $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ ； $SO_2R^{13}$ ； $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ； $-OC(O)-$ アリール； $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^9$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^{10}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは R

50

<sup>8</sup>と一緒にあって、結合を形成し、

R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>と一緒にあって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

R<sup>1 3</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>と一緒にあって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ－置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ－置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ－置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ－置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリールである]

またはその塩、溶媒和物もしくはN－オキシドである、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項48】

Xが、CHである、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

Xが、Nである、請求項47に記載の方法。

【請求項50】

R<sup>1</sup>が、HまたはCH<sub>3</sub>である、請求項47から49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

R<sup>2 a</sup>が、Hであるか、あるいはR<sup>1</sup>と一緒にあって、プロピレン（－CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>－）部分を形成する、請求項47から50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

R<sup>3 a</sup>が、Hである、請求項47から51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

R<sup>6</sup>およびR<sup>6 a</sup>がそれぞれ独立に、H、ハロまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである、請求項47から52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

R<sup>7</sup>が、HまたはCH<sub>3</sub>である、請求項47から53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

R<sup>8</sup>が、ヒドロキシルである、請求項47から54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

Qが、

非置換ピリジル；

非置換ピリミジル；

非置換ピラジニル；

非置換フェニル；

非置換イミダゾリル；

非置換トリアゾリル；

ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているピリジル；

ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているピリミジル；

ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているピラジニ

10

20

30

40

50

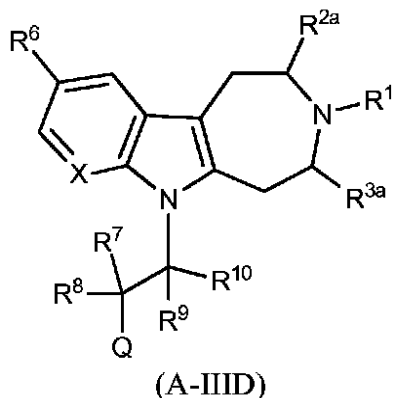
ル；あるいは

ハロ、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{OH}$ 、もしくは $\text{OCH}_3$ で置換されているフェニルである、請求項47から55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

式(I)の化合物が、式(A-III D)の化合物：

【化80】



[式中、

$R^1$ は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$ または $R^{3a}$ と一緒に、プロピレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )部分またはブチレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )部分を形成し、

$R^{2a}$ は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )部分またはブチレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )部分を形成し、

$R^{3a}$ は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )部分またはブチレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )部分を形成し、

Xは、Nまたは $\text{CR}^{6a}$ であり、

$R^6$ および $R^{6a}$ はそれぞれ独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシ；または任意選択で置換されている $-\text{C}(\text{O})C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$ は、H；ハロ；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^8$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは $R^9$ と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し( $R^8$ および $R^{10}$ と一緒に、結合を形成するとき)、

$R^8$ は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 、 $\text{SR}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ ーアリール、 $-\text{OC}(\text{O})$ ーヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-\text{OC}(\text{O})C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは $R^{10}$ と一緒に、結合を形成し、

10

20

30

40

50



R<sup>9</sup> は、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>7</sup> と一緒になって、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキレンを形成し (R<sup>8</sup> および R<sup>10</sup> が一緒になって、結合を形成するとき)、

R<sup>10</sup> は、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>8</sup> と一緒になって、結合を形成し、

R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は一緒になって、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキレンを形成し、

R<sup>13</sup> は、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は一緒になって、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキレンを形成し、

Q は、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、ハロ-置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、ハロ-置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されているヘテロアリールである]

またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

X が、CH である、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

R<sup>1</sup> が、H または CH<sub>3</sub> である、請求項 57 または 58 に記載の方法。

【請求項 60】

R<sup>6</sup> および R<sup>6a</sup> がそれぞれ独立に、H、ハロまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである、請求項 57 から 59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

R<sup>7</sup> が、H または CH<sub>3</sub> である、請求項 57 から 60 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 62】

R<sup>8</sup> が、ヒドロキシルである、請求項 57 から 61 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 63】

Q が、

非置換ピリジル；

非置換ピリミジル；

非置換ピラジニル；

非置換フェニル；

非置換イミダゾリル；

非置換トリアゾリル；

ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくは OCH<sub>3</sub> で置換されているピリジル；

ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくは OCH<sub>3</sub> で置換されているピリミジル；

ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくは OCH<sub>3</sub> で置換されているピラジニル；あるいは

ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくは OCH<sub>3</sub> で置換されているフェニルである、請求項 57 から 62 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

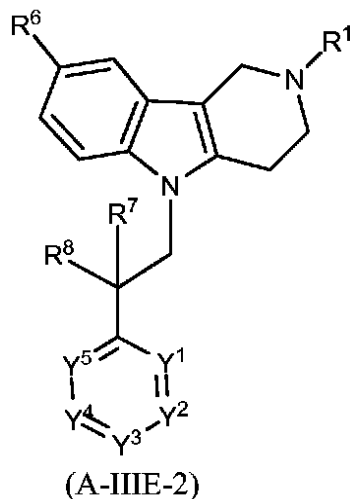
40

50

## 【請求項 64】

式 (I) の化合物が、式 (A-III E-2) の化合物：

## 【化 81】



10

[式中、

R<sup>1</sup> は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub> シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub> アルケニル；または -C(O)O-C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルであり、

20

R<sup>6</sup> は、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル；任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルコキシまたは任意選択で置換されている -C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルであり、

R<sup>7</sup> は、H、ハロ、任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは R<sup>8</sup> およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

30

R<sup>8</sup> は、H、ハロ、ヒドロキシル、N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>、SR<sup>13</sup>、S(O)R<sup>13</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-OC(O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-OC(O)-アリール、-OC(O)-ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている -OC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>7</sup> およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は一緒にあって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub> アルキレンを形成し、

40

R<sup>13</sup> は、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルであり、

R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は一緒にあって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub> アルキレンを形成し、

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup> および Y<sup>5</sup> の 2 つ以下が、N であるように、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup> および Y<sup>5</sup> はそれぞれ独立に、N または CR<sup>4</sup> であり、R<sup>4</sup> は、H、ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、または OCH<sub>3</sub> である]

またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 65】

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup> および Y<sup>5</sup> の 1 つが、N であり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup> およ

50

び  $Y^5$  の他の 4 つが、独立に、 $CR^4$  である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

$Y^5$  が、 $CH$  であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 2 つが、 $N$  であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  がそれぞれ独立に、 $N$  または  $CR^4$  である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

各  $R^4$  が、独立に、 $H$ 、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$  または  $OCH_3$  である、請求項 6 4 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

$R^1$  が、 $H$  または  $CH_3$  である、請求項 6 4 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 6 9】

$R^6$  が、 $CH_3$  またはクロロである、請求項 6 4 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

$R^7$  が、 $H$  または  $CH_3$  である、請求項 6 4 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

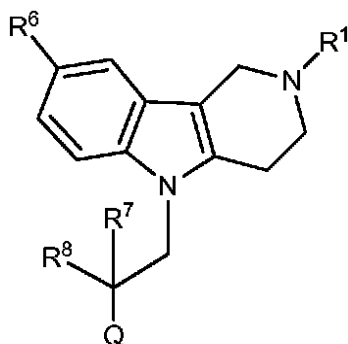
$R^8$  が、ヒドロキシルである、請求項 6 4 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

式 (I) の化合物が、式 (A-III E-6) の化合物：

【化 8 2】

20



(A-III E-6)

30

[式中、

$R^1$  は、 $H$ ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^6$  は、 $H$ 、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

40

$R^7$  は、 $H$ 、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^8$  は、 $H$ 、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)$  アリール、 $-OC(O)$  ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$  と一緒に、結合

50

を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

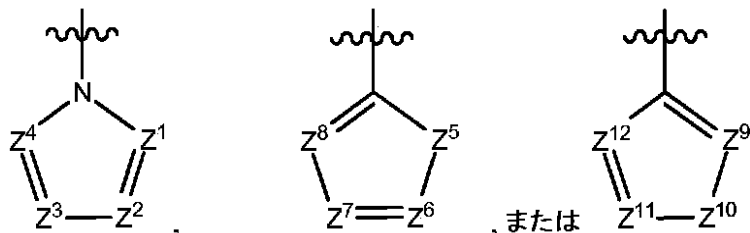
$R^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

Q は、

【化 8 3】

10



であり、

式中、

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  の 2 つ以下が、N であるように、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  であり、

$Z^5$  および  $Z^{10}$  はそれぞれ独立に、O、S または  $NR^{4a}$  であり、 $R^{4a}$  は、H または  $CH_3$  であり、

$Z^6$ 、 $Z^7$ 、 $Z^8$ 、 $Z^9$ 、 $Z^{11}$  および  $Z^{12}$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である]

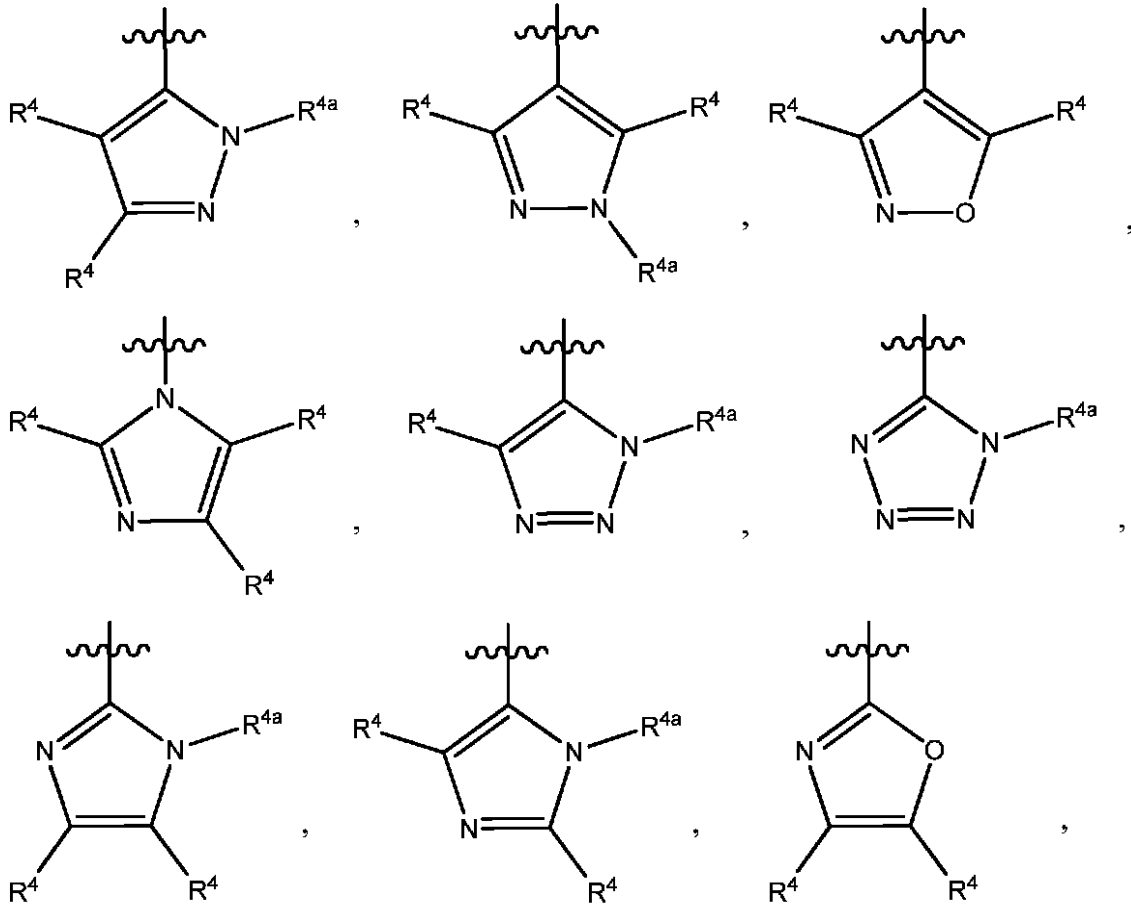
またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

Q が、

30

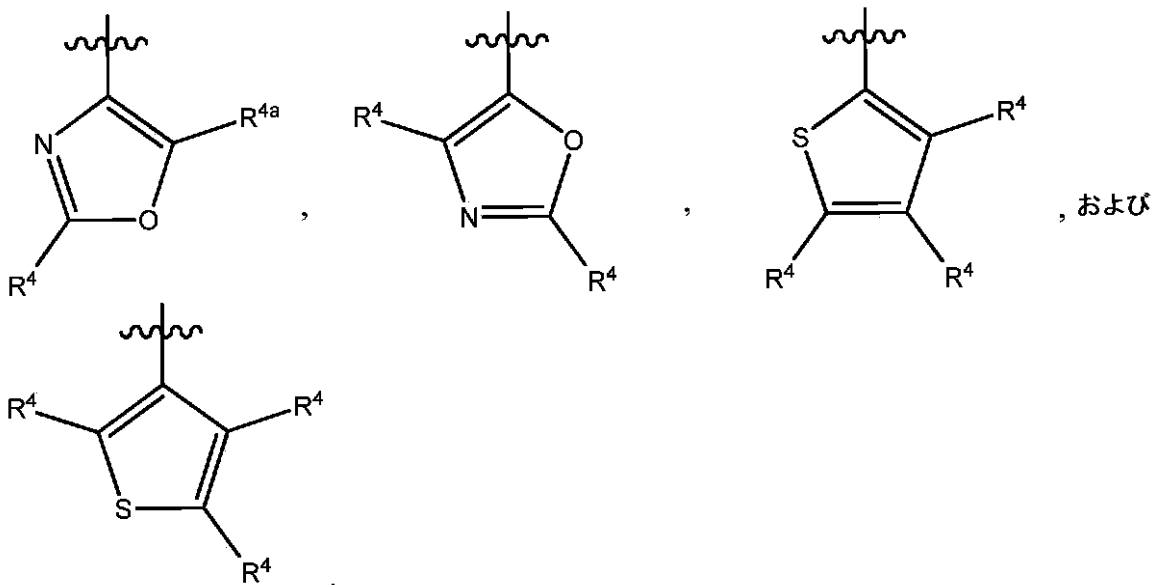
## 【化 8 4 - 1】



10

20

## 【化 8 4 - 2】



30

40

からなる群から選択される、請求項 7 2 に記載の方法。

## 【請求項 7 4】

$R^1$  が、H または  $CH_3$  である、請求項 7 2 または 7 3 に記載の方法。

## 【請求項 7 5】

$R^6$  が、 $CH_3$  またはクロロである、請求項 7 2 から 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7 6】

50

$R^7$  が、H または  $CH_3$  である、請求項 72 から 75 のいずれか一項に記載の方法。

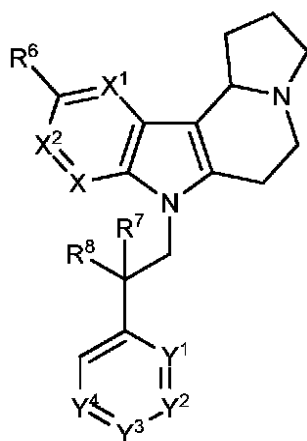
【請求項 77】

$R^8$  が、ヒドロキシルである、請求項 72 から 76 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 78】

式 (I) の化合物が、式 (C-IA) 化合物：

【化 85】



(C-IA)

[式中、

$R^6$  は、H；ハロ；ハロゲン原子およびヒドロキシルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)OR^{11}$  であり、

$R^7$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^8$  は、H；ヒドロキシル；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル； $N(R^{11})R^{12}$ ； $SR^{13}$ ； $S(O)R^{13}$ ；または  $SO_2R^{13}$  であり、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  の 2 つ以下が、N であるように、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ N または CH であり、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 2 つ以下が、N であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれ N または  $CR^4$  であり、各  $R^4$  は、独立に、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である]

またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 79】

$X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  のそれぞれが、CH である、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 80】

$R^6$  が、 $CH_3$  またはクロロである、請求項 78 または 79 に記載の方法。

【請求項 81】

$R^7$  および  $R^8$  が、H である、請求項 78 から 80 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 82】

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 1 つが、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りの 3 つが、 $CR^4$  であり、各  $R^4$  が、独立に、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である、請求項 78 から 81 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

$Y^1$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  のそれぞれが、独立に、 $CR^4$  であり、 $R^4$  が、H または  $CH_3$  であり、 $Y^2$  が、N である、請求項 78 から 82 のいずれか一項に記載の方法。

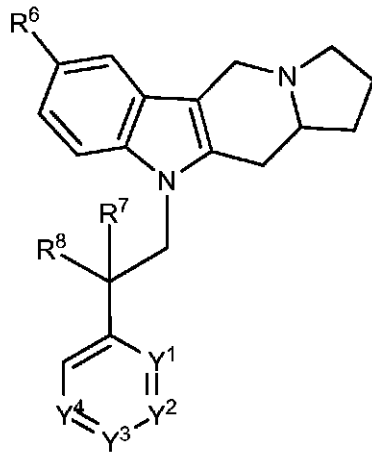
## 【請求項 84】

$Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  のそれぞれが、独立に、 $CR^4$  であり、 $R^4$  が、H または  $CH_3$  であり、 $Y^3$  が、N である、請求項 78 から 82 のいずれか一項に記載の方法。

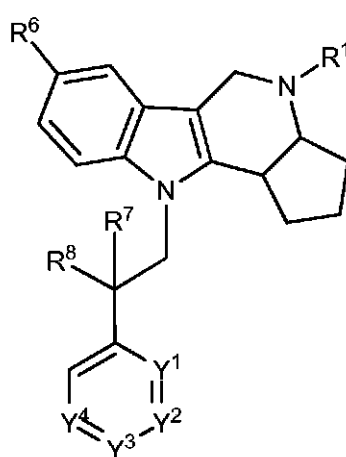
## 【請求項 85】

式 (I) の化合物が、式 (D-III A-1)、(E-III A-1)、(E-III A-2)、(F-III A-1)、(F-III A-2)、(G-III A-1)、または (G-III A-2) の化合物：

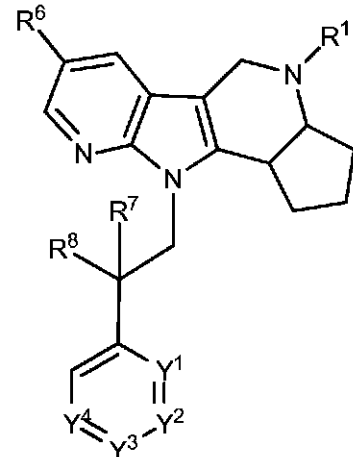
【化 8 6】



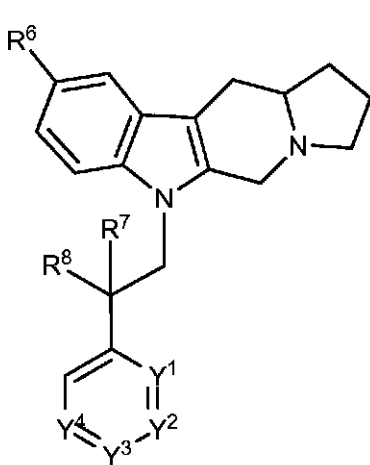
(D-IIA-1)



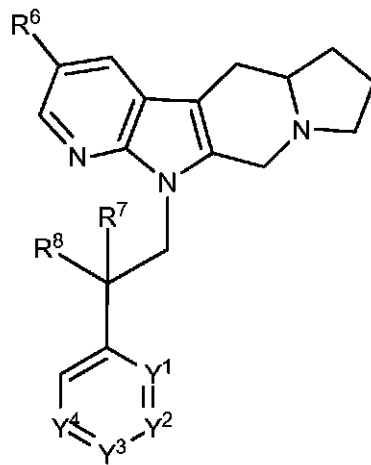
(E-IIA-1)



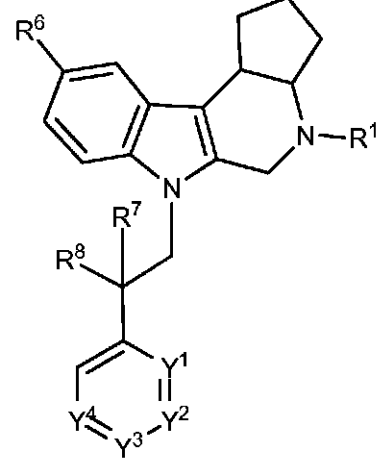
(E-IIA-2)



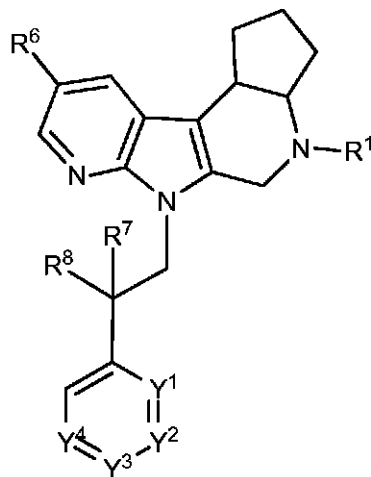
(F-IIA-1)



(F-IIA-2)



(G-IIA-1)



(G-IIA-2)

または

〔式中、

R<sup>6</sup> は、H；ハロ；ハロゲン原子およびヒドロキシルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロゲン原子およびヒドロキシルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル；C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または-C(O)OR<sup>11</sup>であり、

10

20

30

40

50



$R^7$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、  
 $R^8$  は、H；ヒドロキシル；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル； $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$  または  $SO_2R^{13}$  であり、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 2 つ以下が、N であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれ N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である]

またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 86】

$R^6$  が、非置換  $C_1 \sim C_5$  アルキルまたはハロである、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 87】

$R^7$  および  $R^8$  が、H である、請求項 85 または 86 に記載の方法。

【請求項 88】

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 1 つが、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りの 3 つが、 $CR^4$  であり、各  $R^4$  が、独立に、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である、請求項 85 から 87 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 89】

$Y^1$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  のそれぞれが、独立に、 $CR^4$  であり、 $R^4$  が、H または  $CH_3$  であり、 $Y^2$  が、N である、請求項 85 から 88 のいずれか一項に記載の方法。

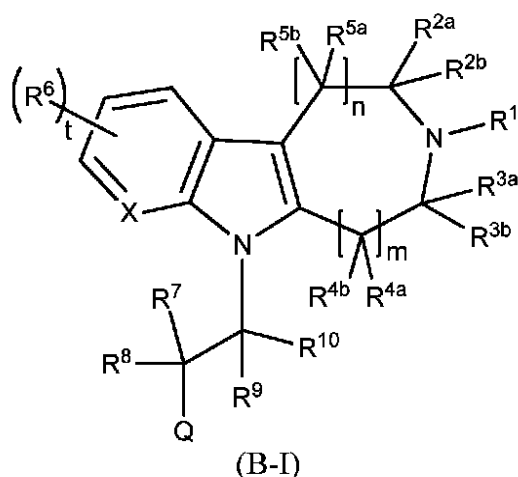
【請求項 90】

$Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  のそれぞれが、独立に、 $CR^4$  であり、 $R^4$  が、H または  $CH_3$  であり、 $Y^3$  が、N である、請求項 85 から 88 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

式 (I) の化合物が、式 (B-I) の化合物：

【化 87】



30

40

[式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブ

50

チレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{4a}$  または  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$\text{R}^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^1$  または  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、 $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^1$  または  $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、 $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{4a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{5a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{2b}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^{4b}$  および  $\text{R}^{5b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであり、

$\text{X}$  は、N または  $\text{CR}^{6a}$  であり、

$t$  は、1、2 または 3 であり、

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

$\text{R}^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$\text{R}^8$  は、アジド、アシルアミノ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ；カルボキシルで置換されている  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

$\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アル

10

20

30

40

50

キルであり、

Qは、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールである]

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドである、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項92】

Xが、CR<sup>6a</sup>であり、各R<sup>6a</sup>が、独立に、H、ハロまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである、請求項91に記載の方法。

10

【請求項93】

各R<sup>6</sup>が、独立に、H、ハロまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである、請求項91または92に記載の方法。

【請求項94】

Xが、Nである、請求項91に記載の方法。

【請求項95】

R<sup>1</sup>が、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである、請求項91から94のいずれか一項に記載の方法。

【請求項96】

20

R<sup>2a</sup>およびR<sup>3a</sup>がそれぞれHである、請求項91から95のいずれか一項に記載の方法。

【請求項97】

R<sup>7</sup>が、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである、請求項91から96のいずれか一項に記載の方法。

【請求項98】

R<sup>8</sup>が、アジドである、請求項91から97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項99】

R<sup>9</sup>が、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである、請求項91から98のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項100】

R<sup>10</sup>が、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである、請求項91から99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項101】

Qが、

非置換アリーール；

非置換ヘテロアリーール；

ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているアリーール；あるいは

40

ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリーール

である、請求項91から100のいずれか一項に記載の方法。

【請求項102】

前記化合物が、表I、表II、表III、表IVもしくは表Vから選択されるものであるか、またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドである、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 103】

前記化合物が、化合物番号 1～343、II-1～II-265、III-1～III-368、IV-1～IV-244 もしくは V-1～V-23、またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 104】

前記化合物が、化合物番号 3a、3b、39a、4a、5b、13b、14a、41a、74a、26a、26b、27a、29b、31a、127a、129d、134b、144b、148#1、173a、174a、150a、176a、IV-210a、151a、II-4b、II-132b、148b、141b、154b、II-135b、II-138、II-139、II-140、V-22、II-244a、II-7、II-146a、II-151b、II-152a、II-227c、II-220、II-148a、II-13a、II-212a、II-260a および II-260b からなる群から選択されるものであるか、またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドである、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 105】

前記化合物が、

【数 2 - 1】

化合物番号 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b, 9, 9a, 9b, 10, 10a, 10b, 11, 11a, 11b, 12, 12a, 12b, 13a, 13b, 14, 14a, 14b, 15a, 15b, 16, 16a, 16b, 17, 17a, 17b, 18, 18a, 18b, 19, 19a, 19b, 20, 20a, 20b, 21, 21a, 21b, 22a, 22b, 23, 23a, 23b, 24, 24a, 24b, 25, 25a, 25b, 26, 26a, 26b, 26c, 26d, 27, 27a, 27b, 28, 28a, 28b, 29a, 29b, 30a, 30b, 31a, 31b, 36, 37, 37c, 37d, 39, 39a, 39b, 40, 40a, 40b, 41, 41a, 41b, 42, 42a, 42b, 43a, 43b, 44, 44a, 44b, 45, 45a, 45b, 47a, 47b, 47c, 47d, 48a, 48b, 49a, 49b, 51, 51a, 51b, 52, 52a, 52b, 53, 53a, 53b, 54, 54a, 54b, 55, 55a, 55b, 56, 56a, 56b, 57, 57a, 57b, 58, 58a, 58b, 59, 59a, 59b, 63, 63a, 63b, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 69a, 69b, 70, 71, 72, 75, 75a, 75b, 75c, 75d, 76, 76a, 76b, 76c, 76d, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 90a, 90b, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 127, 127a, 127b, 128a, 128b, 129a, 129b, 129c, 129d, 130a, 130b, 131a, 131b, 133a, 133b, 134a, 134b, 135a, 135b, 136a, 136b, 137a, 137b, 138a, 138b, 139, 139a, 139b, 140, 140a, 140b, 141, 141a, 141b, 142, 142a, 142b, 143, 143a, 143b, 144, 144a, 144b, 145, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 148c, 148d, 149, 149a, 149b, 150, 150a, 150b, 151, 151a, 151b, 152, 152a, 152b, 153, 154, 154a, 154b, 155, 155a, 155b, 156, 157, 158, 159, 159a, 159b, 160, 160a, 160b, 168, 169, 170, 171, 172a, 172b, 173, 173a, 173b, 174, 174a, 174b, 175, 175a, 175b, 176, 176a, 176b, 177, 178, 179, 189, 190, 191, 193, 193a, 193b, 194a, 194b, 196, 196a, 196b, 197, 197a, 197b, 198, 198a, 198b, 198c, 198d, 199a, 199b, 203a, 203b, 211a, 211b, 221a, 221b, 223a, 223b, 225a, 225b, 231a, 231b, 253a, 253b, 255a, 255b, 257a, 257b, 269, 270, 271, 272a, 272b, 273, 274, 274a, 274b, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288a, 288b, 289a, 289b, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 314a, 314b, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 336a, 336b, 338, 338a, 338b, 339a, 339b, II-1a, II-1b, II-2, II-3, II-4a, II-4b, II-5, II-6a, II-6b, II-7, II-7a, II-7b, II-8,

10

20

30

## 【数 2 - 2】

II-9, II-10, II-11, II-11a, II-11b, II-12, II-12a, II-12b, II-13, II-13a, II-13b, II-14a, II-14b, II-15a, II-15b, II-16a, II-16b, II-17, II-18, II-19, II-39, II-40, II-49a, II-49b, II-57a, II-57b, II-58, II-59, II-60, II-61, II-62, II-63, II-64, II-65, II-67, II-68, II-70, II-71, II-75, II-76, II-77, II-78, II-80, II-81, II-82, II-83, II-84, II-88, II-89, II-90, II-91, II-92, II-93a, II-93b, II-94a, II-94b, II-95a, II-95b, II-96, II-97, II-98a, II-98b, II-99a, II-99b, II-100a, II-100b, II-101, II-102, II-103, II-104, II-105, II-106a, II-106b, II-108a, II-108b, II-109a, II-109b, II-110, II-111, II-112a, II-112b, II-113a, II-113b, II-114a, II-114b, II-115a, II-115b, II-115c, II-115d, II-116, II-117, II-118a, II-118b, II-119, II-120a, II-120b, II-121a, II-121b, II-122, II-123a, II-123b, II-124a, II-124b, II-125a, II-125b, II-125c, II-125d, II-126, II-127a, II-127b, II-128a, II-128b, II-129, II-130, II-130a, II-130b, II-131, II-132a, II-132b, II-133, II-134a, II-134b, II-135a, II-135b, II-136a, II-136b, II-137, II-138, II-139, II-140, II-141, II-142, II-143, II-144, II-145, II-146a, II-146b, II-146c, II-146d, II-147a, II-147b, II-147c, II-147d, II-148, II-148a, II-148b, II-149a, II-149b, II-149c, II-149d, II-150, II-151a, II-151b, II-152a, II-152b, II-152c, II-152d, II-153, II-154, II-209, II-210, II-211, II-212, II-212a, II-212b, II-213, II-215, II-220, II-221, II-222, II-223, II-224, II-224a, II-224b, II-225, II-226, II-227a, II-227b, II-227c, II-227d, II-229, II-230, II-231, II-232, II-240, II-241, II-242, II-243, II-244a, II-244b, II-245, II-246, II-247, II-248, II-249, II-250, II-251, II-252, II-253, II-255a, II-255b, II-256, II-257, II-258, II-259, II-260a, II-260b, II-261, II-261a, II-261b, II-262, II-263, II-264, II-265a, II-265b, II-266, II-267, II-268, II-269, II-270, II-271, II-272, II-273, II-274, II-275, II-276, II-277, II-278, II-279, II-280, II-281, II-282a, II-282b, II-282c, II-282d, II-283, II-284, II-285, II-286, II-287, II-288, II-289, II-290a, II-290b, II-291a, II-291b, II-291c, II-291d, II-292, II-293a, II-293b, II-293c, II-293d, II-294a, II-294b, II-294c, II-294d, II-295, II-296a, II-296b, II-297, II-298, II-299, IV-8, IV-8a, IV-8b, IV-93a, IV-93b, IV-209a, IV-209b, IV-209c, IV-209d, IV-210a, IV-210b, IV-210c, IV-210d, V-1, V-1a, V-1b, V-2, V-2a, V-2b, V-3, V-3a, V-3b, V-14, V-14a, V-14b, V-15, V-15a, V-15b, V-15c, V-15d, V-18, V-18a, V-18b, V-18c, V-18d, V-21, V-21a, V-21b, V-22, V-22a, V-22b, V-23, V-23a および V-23b

10

20

30

からなる群から選択されるものであるか、またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドである、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項106】

前記化合物が、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである、請求項1から105のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項107】

前記化合物がまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  アンタゴニストである、請求項106に記載の方法。

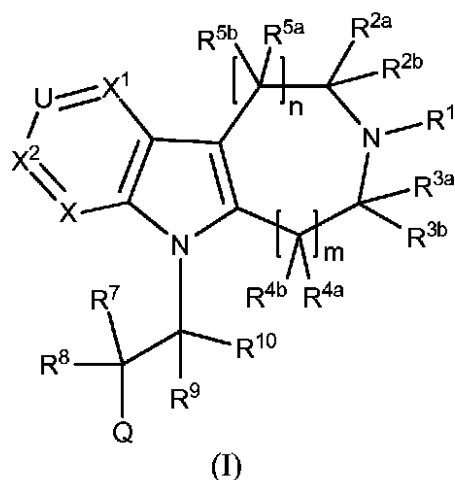
## 【請求項108】

前記化合物がまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  アンタゴニストである、請求項106または107に記載の方法。

50

## 【請求項 109】

(i) 式 (I) の化合物、  
【化 88】



10

[式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $SO_3H$ 、 $SR^{1a}$ 、 $S(O)R^{1a}$ 、 $SO_2R^{1a}$  およびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル およびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル およびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

20

$R^{1a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

30

$R^{2a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

40

$R^{4a}$  (存在する場合) は、H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分または

50

プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{5a}$  (存在する場合) は、H、H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14a})\text{R}^{15a}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14a})\text{R}^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{2b}$  および  $\text{R}^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$\text{R}^{4b}$  および  $\text{R}^{5b}$  (存在する場合) はそれぞれ独立に、H、ハロ、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}$  および  $\text{U}$  はそれぞれ独立に、N または  $\text{CR}^6$  であり、

各  $\text{R}^6$  は、独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル； $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルコキシ；または任意選択で置換されている  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

$\text{R}^7$  は、H；ハロ；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^9$  と一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  アルキレンを形成し ( $\text{R}^8$  および  $\text{R}^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$\text{R}^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル；アジド；アミノアシル、カルボキシル；カルボニルアルコキシ； $\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ ； $\text{SR}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ ； $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15}$ ；任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})$  アリール；任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})$  ヘテロアリール；アミノもしくはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$\text{R}^9$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^7$  と一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  アルキレンを形成し ( $\text{R}^8$  および  $\text{R}^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$\text{R}^{10}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^8$  と一緒になって、結合を形成し、

$\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  アルキレンを形成し、

$\text{R}^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

10

20

30

40

50



$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{14a}$  および  $R^{15a}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

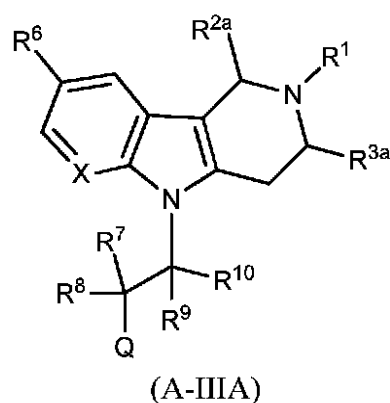
Q は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである]

または薬学的に許容されるその塩、および (i) 請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法による使用説明書を含む、キット。

【請求項 110】

(i) 式 (A-III A) の化合物：

【化 89】



[式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

X は、N または  $CR^{6a}$  であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

10

20

30

40

50

R<sup>8</sup>は、H、ハロ、ヒドロキシル、N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>、SR<sup>13</sup>、S(O)R<sup>13</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-OC(O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-OC(O)-アリール、-OC(O)-ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている-OC(O)C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>7</sup>およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいはR<sup>10</sup>と一緒に、結合を形成し、

R<sup>9</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>7</sup>と一緒に、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>アルキレンを形成し(R<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>と一緒に、結合を形成するとき)、

R<sup>10</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>8</sup>と一緒に、結合を形成し、

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>と一緒に、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

R<sup>13</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>と一緒に、C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル、ハロ-置換C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル、ハロ-置換C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているヘテロアリールである]

または薬学的に許容されるその塩、および(i i)請求項47から56のいずれか一項に記載の方法による使用説明書を含むキット。

#### 【請求項111】

化合物番号6、9~12、14、16~21、23~28、39~42、44~59、63~72、75~82、104、108~131、133~171、173~179、187~193、195~198、220、269~271、273~287、290~38、340~343、II-1~II-265、III-1~III-368、IV-1、IV-3、IV-8~IV-244、もしくはV-1~V-23からなる群から選択される化合物、またはその塩。

#### 【請求項112】

請求項111に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

#### 【請求項113】

(i)請求項111に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、(i i)血圧の低下に反応性である疾患もしくは状態における使用説明書とを含むキット。

#### 【請求項114】

前記疾患もしくは状態が、高血圧症、急性非代償性うっ血性心不全、慢性うっ血性心不全、冠動脈心疾患、心不整脈、心筋虚血、肥大、末期腎不全、腎虚血、急性腎不全および慢性腎臓疾患からなる群から選択される、請求項113に記載のキット。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

(関連出願に対する相互参照)

本出願は、2011年2月18日に出願された米国仮特許出願第61/444,642

10

20

30

40

50

号、2011年2月18日に出願された米国仮特許出願第61/444,655号、2011年2月18日に出願された米国仮特許出願第61/444,659号、2011年3月30日に出願された米国仮特許出願第61/469,664号、2011年8月31日に出願された米国仮特許出願第61/529,745号、2011年8月31日に出願された米国仮特許出願第61/529,816号、2011年11月22日に出願された米国仮特許出願第61/562,927号、および2011年11月22日に出願された米国仮特許出願第61/562,938号の優先権を主張する。これらの米国仮特許出願のそれぞれの開示内容は、その全体が参考として本明細書に援用される。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

10

(発明の背景)

高血圧症は、必要不可欠な器官、例えば、心臓および腎臓、ならびに体の他の部分、例えば、中枢神経系を損傷し得る重篤な状態である。高血圧症を有する個体は、危険な疾患、例えば、冠動脈心疾患および腎臓の不全を有するか、またはこれらを発症する危険性があり得る。心血管疾患の死亡率についての主要な調節できる危険因子である高血圧症は、毎年世界中で7百万を超える死亡をもたらしている。

#### 【0003】

高血圧症は、先進国における最も一般的な慢性の医学的状态であり、医師の受診、および処方せんを必要とする医薬品の使用についての最も一般的な適応症である。高血圧症は、米国において5千万人を超える個体および世界中で10億人を超える個体に影響を及ぼし、全体的な有病率は人口の高齢化と共に引き続き増加し得る。

20

#### 【0004】

残念ながら、血圧調節の重要性および複数のクラスの降圧剤が入手可能であるにも関わらず、高血圧症の処置は最適以下のままである。最近の全国健康栄養診断調査(National Health and Nutrition Examination Survey)からのデータは、高血圧症を有する患者の34%のみがそれらの治療上の目標の血圧を有することを実証している。更に、高血圧症を有する患者の大部分はそれらの目標血圧を達成するために2種以上の降圧剤を必要とすることが示された。異なるクラスの複数の降圧剤について最適な服薬遵守をしてさえも、患者のうちのかなりの部分は、それらの目標血圧を達成することができない。3種以上の降圧剤の使用にも関わらず血圧が上昇することと定義される抵抗性高血圧症についての全体的な有病率は不明であるが、これがプライマリケアの状況における5%~16%から、腎臓クリニックにおける50%超までの範囲であることを小規模研究は示唆している。高齢化および肥満症が抵抗性高血圧症の発症の重要な危険因子であることを示唆するデータを所与として、この状態についての全体的な有病率は、人口構造の変化によって増加する可能性が高いことが予想される。

30

#### 【0005】

収縮期血圧は年齢と共に増加する傾向があり、収縮期高血圧症は、高齢者において顕著で重要な健康問題である(非特許文献1 Duprez, Am. J. Med. 121巻:179~184頁(2008年))。これは、大血管、例えば、大動脈が年齢と共に弾性を失い、心拍出の拍動する性質を緩衝する能力が低下するにつれ起こることが示唆されてきた。このような臨床的状況にある患者、例えば、低い拡張期圧を伴う収縮期高血圧症を有する患者のための処置に対する需要がある(非特許文献2 Franklら、J. Hypertension、29巻:1101~1108頁(2011年))。

40

#### 【0006】

代謝症候群は、肥満症、高血圧症、高トリグリセリド血症(hypertriglyceridemia)、高コレステロール血症および血糖の上昇を含めた一群の障害である。このスペクトルの障害を有する個体は、糖尿病、心疾患および脳卒中の危険性が高い。これらの障害の複数の処置することができる薬剤が望ましい。

#### 【0007】

高血圧性緊急症は、結果として生じる臓器損傷(すなわち、肺浮腫、腎障害、視力障害

50

、頭蓋内出血、または脳症）と関連する血圧の激しい上昇と定義される。高血圧性緊急症の処置は、静脈内血圧の低下剤を使用した高度にモニターされた集中治療の状況における積極的および制御された血圧低下を含む。血圧を徐々に低下させ、終末器官、例えば、脳、腎臓、心臓、および目の損傷を最小化するための治療剤および処置の方法が必要とされる。

#### 【0008】

慢性腎臓疾患の頻度はまた、末期腎疾患の有病率と同様に世界中で増加し続けている。慢性腎臓疾患は高血圧症によってもたらされることが多いが、他の要因、例えば、腎血流量の減少、およびナトリウム貯留もしくは再吸収の増加は、腎疾患をもたらし得る。高齢化および糖尿病はまた、腎疾患の一因となり得る。特に世界人口における増大しているセグメントである高齢者は、腎疾患の危険性が高い。慢性腎臓疾患の存在はまた、心血管についての罹患率と死亡率の大きな増加と関連する。結果的に、慢性腎臓疾患の同定および低減は、公衆衛生における不可欠な優先すべき事項となってきた。

10

#### 【0009】

このように、(i) 個体の血圧を低下させ、かつ／または(ii) 腎血流量を促進し、かつ／または(iii) ナトリウム再吸収を阻害もしくは減少させることができる新規かつ有用な薬剤が依然として必要とされている。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0010】

20

【非特許文献1】Duprez、Am. J. Med. 121巻：179～184頁（2008年）

【非特許文献2】Franklinら、J. Hypertension、29巻：1101～1108頁（2011年）

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0011】

（発明の簡単な要旨）

水素化ピリド[4, 3-b] インドール、ピリド[3, 4-b] インドールおよびアゼピノ[4, 5-b] インドールについて記載する。化合物を使用および作製する方法と同様に、化合物を含む組成物およびキットをまた提供する。本明細書において提供する化合物は、(i) 血圧の低下；(ii) 腎血流量の増加、および(iii) ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害の任意の1つもしくは複数に反応性であるか、もしくは反応性であると考えられる疾患もしくは状態の処置に使用し得る。一態様において、本明細書において提供する化合物は、(i) 血圧の低下；(ii) 腎血流量の増加、および(iii) ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害のうちの任意の1つもしくは複数に反応性であるか、もしくは反応性であると考えられる疾患もしくは状態の処置に使用し得る選択的アドレナリン作動性受容体 $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである。提供する化合物はまた、疾患および／または状態、例えば、高血圧症、うっ血性心不全または腎臓の疾患もしくは状態の処置に使用し得る。

30

40

#### 【0012】

別の態様において、ミトコンドリアの健康および細胞の生存能を促進する化合物についてまた記載する。本明細書において提供する化合物は、腎臓または心臓の細胞におけるミトコンドリアの機能障害と関連する疾患もしくは状態の処置に使用し得る選択的アドレナリン作動性受容体 $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである。提供する化合物はまた、急性腎不全、慢性腎不全、心臓虚血（coronary ischemia）、急性うっ血性心不全、慢性うっ血性心不全、冠動脈疾患、睡眠時無呼吸、呼吸窮迫、高血圧症、および末梢血管疾患からなる群から選択される疾患および／または状態の処置に使用し得る。

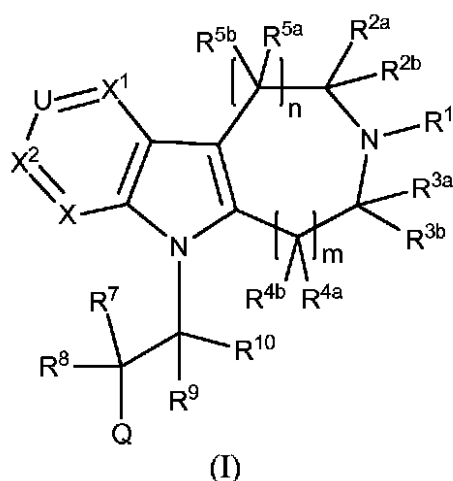
#### 【0013】

一態様において、個体に、有効量の式(I)の化合物：

50

【 0 0 1 4 】

【 化 1 】



10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを投与することを含む、血圧の低下を必要としている個体において血圧を低下させる方法を提供し、

式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $SO_3H$ 、 $SR^{1a}$ 、 $S(O)R^{1a}$ 、 $SO_2R^{1a}$  およびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$  または $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{4a}$  または $R^{5a}$  (存在する場合)と一緒に、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分またはプロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

20

$R^{1a}$  は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

30

$R^{2a}$  は、H；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$  または $R^{5a}$  (存在する場合)と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{3a}$  と一緒になって、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分またはプロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{4a}$  (存在する場合)と一緒に、メチレン( $-CH_2-$ )部分またはエチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$  または $R^{4a}$  (存在する場合)と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{2a}$  と一緒になって、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分またはプロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{5a}$  (存在する場合)と一緒に、メチレン( $-CH_2-$ )部分またはエチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

40

$R^{4a}$  (存在する場合)は、H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^1$  と一緒になって、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分または

50

プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{5a}$  (存在する場合) は、H、H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14a})\text{R}^{15a}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14a})\text{R}^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{2b}$  および  $\text{R}^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$\text{R}^{4b}$  および  $\text{R}^{5b}$  (存在する場合) はそれぞれ独立に、H、ハロ、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}$  および  $\text{U}$  はそれぞれ独立に、N または  $\text{CR}^6$  であり、

各  $\text{R}^6$  は、独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル； $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルコキシ；または任意選択で置換されている  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

$\text{R}^7$  は、H；ハロ；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^9$  と一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  アルキレンを形成し ( $\text{R}^8$  および  $\text{R}^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$\text{R}^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル；アジド；アミノアシル、カルボキシル；カルボニルアルコキシ； $\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ ； $\text{SR}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ ； $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15}$ ；任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})$  アリール；任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})$  ヘテロアリール；アミノもしくはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$\text{R}^9$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^7$  と一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  アルキレンを形成し ( $\text{R}^8$  および  $\text{R}^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$\text{R}^{10}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^8$  と一緒になって、結合を形成し、

$\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は一緒になって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$  アルキレンを形成し、

$\text{R}^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

10

20

30

40

50

R<sup>1 4</sup> および R<sup>1 5</sup> はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>1 4</sup> および R<sup>1 5</sup> は一緒になって、C<sub>3</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキレンを形成し、

R<sup>1 4 a</sup> および R<sup>1 5 a</sup> はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

Q は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである。

#### 【0015】

いくつかの実施形態において、個体は、高血圧を有する。他の実施形態において、この方法は、化合物の投与の後に、下記（個体の収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、および脈圧）のいずれかの1つまたは複数を低減させる。他の実施形態において、この方法は、個体の心拍数を実質的に増加させない。また他の実施形態において、個体は、高血圧を発症する1つもしくは複数の危険因子を有する。

10

#### 【0016】

個体に、有効量の式（I）の化合物または本明細書において詳述する任意の変形形態を投与することを含む、（i）腎血流量を増加させ、かつ／または（ii）ナトリウム再吸収を減少させることを必要としている個体において（i）腎血流量を増加させ、かつ／または（ii）ナトリウム再吸収を減少させる方法をまた提供する。いくつかの実施形態において、この方法は、下記のいずれかの1つまたは複数をもたらす。腎血流量の増加、ナトリウム再吸収の減少、尿中ナトリウム含量の増加、および／または尿量の増加、浮腫の低減、上昇した血中尿素窒素／クレアチニン（BUN／Cr）比の低減、およびクレアチニンレベルの減少。

20

#### 【0017】

いくつかの実施形態において、個体は、急性もしくは慢性のうっ血性心不全、急性非代償性うっ血性心不全、急性もしくは慢性の腎不全（chronic renal failure）、または腎機能不全（renal insufficiency）による急性もしくは慢性の腎不全を有するか、もしくはこれらを発症させる危険性がある。

#### 【0018】

（i）血圧の低下；（ii）腎血流量の増加；および（iii）ナトリウム再吸収の減少の任意の1つもしくは複수에反応性である疾患もしくは状態の処置を必要としている個体に、有効量の式（I）の化合物または本明細書において詳述する任意の変形形態を投与することを含む、（i）血圧の低下；（ii）腎血流量の増加；および（iii）ナトリウム再吸収の減少のうちの任意の1つもしくは複수에反応性である疾患もしくは状態を処置する方法をまた提供する。いくつかの実施形態において、疾患もしくは状態は、高血圧症である。特定の実施形態において、疾患もしくは状態は、処置抵抗性高血圧症、または高血圧性緊急症である。また他の実施形態において、疾患もしくは状態は、心臓または腎臓の疾患もしくは状態である。

30

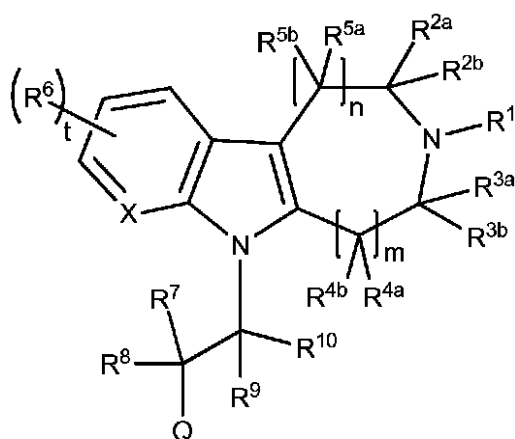
#### 【0019】

いくつかの実施形態において、上記の方法において使用される化合物は、式（A-I I）の化合物：

40

#### 【0020】

【化 2】



(A-III)

10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

R<sup>1</sup> は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または-C(O)O-C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>2a</sup>またはR<sup>3a</sup>と一緒に、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>4a</sup>またはR<sup>5a</sup>（存在する場合）と一緒に、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成し、  
nおよびmはそれぞれ1であるか、またはnは0であり、かつmは1であるか、またはnは1であり、かつmは0であり、

20

R<sup>2a</sup> は、H；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>またはR<sup>5a</sup>（存在する場合）と一緒に、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>3a</sup>と一緒に、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>4a</sup>（存在する場合）と一緒に、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分またはエチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成し、

30

R<sup>3a</sup> は、H；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>またはR<sup>4a</sup>（存在する場合）と一緒に、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>2a</sup>と一緒に、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>5a</sup>（存在する場合）と一緒に、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分またはエチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成し、

40

R<sup>4a</sup> は、H；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>3a</sup>と一緒に、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>1</sup>と一緒に、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>2a</sup>と一緒に、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分またはエチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>5a</sup>（存在する場合）と一緒に、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分を形成し、

50



$R^{5a}$  は、H；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$  および  $R^{5b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

X は、N または  $CR^{6a}$  であり、

t は、1、2 または 3 であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシ；または任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H；ハロ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル； $N(R^{11})R^{12}$ ； $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ ； $SO_2R^{13}$ ； $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ； $-OC(O)-$ アリール； $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^9$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^{10}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^8$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

Q は、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

## 【0021】

いくつかの実施形態において、上記の方法において使用される化合物は、式(A-I I)の化合物であり、規定(1)～(34)の任意の1つもしくは複数を適用する。

(1) Xは、 $CR^{6a}$ であり、各 $R^{6a}$ は、独立に、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(2) 各 $R^6$ は、独立に、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(3) Xは、Nである、

(4)  $R^1$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(5)  $R^{2a}$ および $R^{3a}$ は、Hである、

(6)  $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(8)  $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(9)  $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(10)  $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(11)  $R^7$ は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(12)  $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、Hまたはヒドロキシルである、

(13)  $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである、

(14)  $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである、

(15)  $R^7$ は、メチルであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである、

(16)  $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、 $NH_2$ である、

(17)  $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、 $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(18)  $R^9$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(19)  $R^{10}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(20)  $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである、

(21)  $R^9$ および $R^{10}$ の一方は、Hであり、他方は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである、

(22) Qは、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；非置換イミダゾリル；非置換トリアゾリル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているピリジル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているピリミジル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているピラジニル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているフェニル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているイミダゾリル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているトリアゾリルであり、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれ

10

20

30

40

50

それぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

(23) Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、各  $R^6$  は、独立に、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルである、

(24)  $R^1$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$  または  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルである、

(25)  $R^1$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、Hまたはヒドロキシルである、

(26)  $R^1$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルである、

(27)  $R^1$  は、 $CH_3$  であり、 $R^7$  は、Hであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルであり、nは、0であり、mは、1である、

(28)  $R^1$  は、 $CH_3$  であり、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルであり、nは、0であり、mは、1である、

(29) Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、各  $R^6$  は、独立に、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^1$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$  または  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ水素であり、Qは、非置換ピリジル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、カルボキシルおよび  $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである) からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているピリジルである、

(30) nは、0であり、mは、1であり、 $R^1$  は、Hまたは  $CH_3$  であり、 $R^7$  は、Hまたは  $CH_3$  であり、 $R^8$  は、Hまたはヒドロキシルである、

(31) Xは、Nであり、 $R^1$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$  または  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ水素であり、Qは、非置換ピリジル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、カルボキシルおよび  $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである) からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているピリジルである、

(32) nは、0であり、mは、1であり、 $R^1$  は、Hまたは  $CH_3$  であり、 $R^7$  は、Hまたは  $CH_3$  であり、 $R^8$  は、Hまたはヒドロキシルである、

(33) nは、0であり、mは、1であり、 $R^1$  は  $R^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、各  $R^6$  は、独立に、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$  または  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ水素であり、Qは、非置換ピリジル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、カルボキシルおよび  $-C(O)NR^{16}R^{17}$  からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているピリジルであり、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである、

(34)  $R^7$  は、Hまたは  $CH_3$  であり、 $R^8$  は、Hまたはヒドロキシルである。

#### 【0022】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法において使用される化合物は、本明細書において詳述する式 (A-I I I A) の化合物であり、規定 (35)～(45) の任意の 1 つもしくは複数を適用する。

(35) Xは、CHである、

(36) Xは、Nである、

10

20

30

40

50

- (37)  $R^1$  は、H または  $CH_3$  である、
- (38)  $R^{2a}$  は、H であるか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成する、
- (39)  $R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルである、
- (40)  $R^7$  は、H または  $CH_3$  である、
- (41)  $R^8$  は、ヒドロキシルである、
- (42) Q は、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピリジル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピリミジル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピラジニル；あるいはハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているフェニルである、
- (43) Q は、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；非置換イミダゾリル；非置換トリアゾリル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピリジル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピリミジル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピラジニル；あるいはハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているフェニルである、
- (44) X は、CH であり、 $R^1$  は、H または  $CH_3$  であり、各  $R^6$  は、独立に、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、H または  $CH_3$  であり、 $R^8$  は、ヒドロキシルであり、Q は、非置換ピリジル、またはハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピリジルである、
- (45)  $R^1$  は、 $CH_3$  であり、 $R^6$  は、 $CH_3$  であり、Q は、非置換ピリジルである。

#### 【0023】

いくつかの実施形態において、化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである。他の実施形態において、化合物はまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  アンタゴニストである。また他の実施形態において、化合物はまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  アンタゴニストである。

#### 【0024】

(i) 式 (I) の化合物もしくは本明細書において詳述する任意の変形形態、または薬学的に許容されるその塩、および (ii) 上記の方法による使用説明書を含むキットを更に提供する。式 (A-I I I A) の化合物もしくは本明細書において詳述する任意の変形形態、または薬学的に許容されるその塩、および (ii) 上記の方法による使用説明書を含むキットをまた提供する。

#### 【0025】

血圧を低下させ、腎血流量を増加させ、かつ／またはナトリウム再吸収を減少もしくは阻害することにおける、本明細書において詳述する化合物、例えば、式 (I) の化合物もしくはその任意の変形形態、またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドの使用をまた提供する。(i) 血圧の低下；(ii) 腎血流量の増加；および (iii) ナトリウム再吸収の減少のうちの任意の 1 つもしくは複数に反応性である疾患もしくは状態の処置のための医薬の製造のための、本明細書において詳述する化合物、例えば、式 (I) の化合物もしくはその任意の変形形態、またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドの使用を更に提供する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0026】

【図 1】図 1 は、細胞ベースのエクオリンアッセイにおける化合物番号 3 a および 3 b の  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト活性を例示する。「化合物」という単語は、図において「C p d .」と略することがある。

【図 2】図 2 は、エクオリンアンタゴニスト活性アッセイにおける化合物番号 3 b の  $\alpha_2$

<sub>B</sub> アнтаゴニスト活性を例示する。

【図 3】図 3 は、 $\alpha_{2A}$  および  $\alpha_{2B}$  受容体アッセイにおける化合物番号 3 b の結合活性を例示する。

【図 4】図 4 は、ヒト  $\alpha_{2B}$  について細胞膜ベースの GTPγS 結合活性アッセイにおける化合物番号 3 b の阻害作用を例示する（24 nM のシラゾリン（EC80））。

【図 5】図 5 は、エクオリンアンタゴニスト活性アッセイにおける化合物番号 3 b の  $\alpha_{1B}$  アнтаゴニスト活性を例示する。

【図 6】図 6 は、細胞ベースの活性アッセイにおける  $\alpha_{2B}$  受容体における化合物番号 5 b の阻害作用を例示する。

【図 7】図 7 は、SHR モデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 3、3 b、4 a および 5 b の作用を例示する。 10

【図 8】図 8 は、SHR モデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 3 および 3 b（SC 処置）の作用を例示する。

【図 9】図 9 は、SHR モデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 3 b の作用を例示する（投与：15 mg/kg、SC に対して 20 mg/kg、PO）。

【図 10】図 10 は、SHR モデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 13 b および 41 a の作用を例示する。

【図 11】図 11 は、高血圧症のデキスメデトミジン誘発イヌモデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 3 b の作用を例示する。

【図 12】図 12 は、高血圧症のデキスメデトミジン誘発イヌモデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 5 b の作用を例示する。 20

【図 13】図 13 は、高血圧症のデキスメデトミジン誘発イヌモデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 5 b の作用を例示する（DEX 負荷を伴う）。

【図 14】図 14 は、高血圧症のデキスメデトミジン誘発イヌモデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 41 a の作用を例示する。

【図 15】図 15 は、高血圧症のデキスメデトミジン誘発イヌモデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 3 b の作用を例示する（慢性モード、1 日目）。

【図 16】図 16 は、高血圧症のデキスメデトミジン誘発イヌモデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 3 b の作用を例示する（慢性モード、2 日目）。

【図 17 A】図 17 A は、過酸化水素の毒性に供したときの、化合物番号 3 b、4 a、5 b および 39 a およびディメボンのミトコンドリアの作用を例示する。「ディメボン」という単語は、図において「DMB」と略することがある。 30

【図 17 B】図 17 B は、カルシウム過負荷毒性に供したときの、化合物番号 3 b、4 a、5 b および 39 a およびディメボンのミトコンドリアの作用を例示する。

【図 18 A】図 18 A は、 $\alpha$ -シヌクレイン（ $\alpha$ -syn）毒性からの化合物番号 3 b、4 a、5 b および 39 a およびディメボンの細胞保護作用を例示する。

【図 18 B】図 18 B は、 $\alpha$ -シヌクレイン（ $\alpha$ -syn）毒性からの化合物番号 3 b、4 a、5 b および 39 a およびディメボンの細胞保護作用を例示する。

【図 19】図 19 は、SHR モデルにおける収縮期血圧に対する化合物番号 144 b（10 mg/kg、i.v.）の作用を例示する（ベースラインからの変化）。 40

【図 20】図 20 は、i.v. 用量増大モデルにおける SHR における収縮期血圧に対する化合物番号 27 a の作用を例示する（ベースラインからの変化）。

【図 21】図 21 は、i.v. 用量増大モデルにおける SHR における収縮期血圧に対する化合物番号 176 a の作用を例示する（ベースラインからの変化）。

【図 22】図 22 は、i.v. 用量増大モデルにおける SHR における収縮期血圧に対する化合物番号 26 a の作用を例示する（ベースラインからの変化）。

【図 23】図 23 は、SHR ラットにおける収縮期血圧に対する化合物番号 129 d（PO）の作用を例示する。

【図 24】図 24 は、SHR ラットにおける収縮期血圧に対する化合物番号 129 d（i.v.、ボラス）の作用を例示する。 50

【図 2 5】図 2 5 は、SHR ラットにおける収縮期血圧に対する化合物番号 1 2 9 d ( i . v . 、漸増用量) の作用を例示する。

【図 2 6】図 2 6 は、ウサギにおける平均動脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数に対する化合物番号 3 b、クロニジンおよびビヒクルの用量反応作用を例示する。

【図 2 7】図 2 7 は、ウサギにおける平均動脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数に対する化合物番号 3 b ( 3 m g / k g ) およびビヒクルの経時的作用を例示する。

【図 2 8】図 2 8 は、( G T P g 3 5 S 結合機能アッセイを使用した) ヒトアドレナリン作動性  $\alpha_2 A$  受容体インバースアゴニスト活性アッセイにおける化合物番号 1 2 9 d を例示する。

【発明を実施するための形態】

10

【0 0 2 7】

( 発明の詳細な説明)

定義

他に明示しない限り、「a」、「an」などという用語は、1 つまたは複数を指す。

【0 0 2 8】

この開示によって、「化合物」または「1 種の化合物」への言及は、任意の化合物 (例えば、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2 B$  アンタゴニスト) またはその薬学的に許容される塩または本明細書に記載のようなその他の形態を含み、かつこれらを指すことがまた理解され、かつ明確に伝達される。

【0 0 2 9】

20

本明細書における値またはパラメーターについての「約」への言及は、その値またはパラメーターそれ自体を対象とする実施形態を含む (かつ記載する)。例えば、「約 X」に関する記載は、「X」の記載を含む。

【0 0 3 0】

他に明示しない限り、「個体」とは、本明細書において使用する場合、これらに限定されないが、ヒトを含めた哺乳動物を意図する。本発明は、ヒトの医薬および獣医学の状況の両方に使用し得る。

【0 0 3 1】

本明細書において使用する場合、「危険性がある」個体は、疾患もしくは状態を発症する危険性がある個体である。「危険性がある」個体は、検出可能な疾患もしくは状態を有してもよく、もしくは有さなくてもよく、本明細書に記載されている処置方法の前に検出可能な疾患を示していてもよく、もしくは示していなくてもよい。「危険性がある」とは、個体が、疾患もしくは状態の発症と相関する測定可能なパラメーターであり、かつ当技術分野において公知である、1 つまたは複数のいわゆる危険因子を有することを意味する。これらの危険因子の 1 つもしくは複数を有する個体は、これらの危険因子 (複数可) を有さない個体より、疾患もしくは状態を発症するより高い可能性を有する。

30

【0 0 3 2】

本明細書において使用する場合、「処置」または「処置する」とは、臨床結果を含めた有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。

【0 0 3 3】

40

本明細書において使用する場合、疾患もしくは状態の発症を「遅延させる ( d e l a y ) 」とは、疾患もしくは状態の発症を延ばし ( d e f e r ) 、妨げ、遅らせ ( s l o w ) 、減速させ ( r e t a r d ) 、安定化し、かつ／または延期する ( p o s t p o n e ) ことを意味する。この遅延は、疾患の病歴および／または処置を受ける個体によって様々な期間でよい。当業者には明らかなように、十分なまたはかなりの遅延は、事実上、個体が疾患もしくは状態を発症しないという点で、予防を包含することができる。

【0 0 3 4】

本明細書において使用する場合、「有効量」という用語は、所与の治療形態において有効であるべきである本発明の化合物の量を意図する。当技術分野で理解されるように、有効量は 1 つまたは複数の用量でよく、すなわち、単回用量または複数回用量は、所望の処

50

置エンドポイントを達成することを必要とし得る。有効量は、1種または複数の治療剤の投与との関連で考慮してもよく、1種または複数の他の薬剤と併せて、望ましいもしくは有益な結果が達成され得、もしくは達成される場合、単一の薬剤が有効量で与えられていると考えてもよい。共投与された化合物のいずれかの適切な用量は、それらの化合物の合わせた作用（例えば、相加作用または相乗作用）によって任意選択で低下し得る。

#### 【0035】

本明細書において使用する場合、「単位剤形」は、単位投与量として適切な物理的個別単位を指し、各単位は、薬学的に許容される担体中に存在してもよい所定の量の活性成分または化合物を含有する。

#### 【0036】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される」とは、生物学的にまたはその他の点で望ましくないことがない物質を意味し、例えば、この物質は、かなりの望ましくない生物学的作用をもたらすことなく、またはそれが含有されている組成物の他の構成要素のいずれかと有害な様式で相互作用することなく、個体に投与される医薬組成物中に組み込み得る。このように、薬学的に許容される担体または添加剤は、好ましくはいくつかの実施形態において、毒性試験および製造試験に必要とされる基準を満たしており、かつ／または米国食品医薬品局によって調製された *Inactive Ingredient Guide* に含まれている。

#### 【0037】

「薬学的に許容される塩」は、遊離（非塩）化合物の生物活性の少なくともいくらかを保持し、かつ個体に薬物または医薬品として投与することができるこれらの塩である。このような塩は、例えば、（1）無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）と形成される；あるいは有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸など）と形成される酸付加塩；（2）親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、またはアルミニウムイオン）で置き換えられているとき；あるいは有機塩基と配位するときのいずれかに形成される塩を含む。許容される有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが含まれる。許容される無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが含まれる。薬学的に許容される塩のさらなる例には、*Berge's Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci., 1977年1月；66巻（1号）：1～19頁において一覧表示されるものが含まれる。薬学的に許容される塩は、*in situ*で製造工程において、あるいはその遊離酸または遊離塩基形態の本発明の精製した化合物と、適切な有機もしくは無機の塩基または酸とをそれぞれ別々に反応させ、このように形成された塩をそれに続く精製の間に単離することによって、調製することができる。薬学的に許容される塩への言及は、溶媒付加形態またはその結晶形、特に、溶媒和物または多形を含むことを理解すべきである。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、結晶化の過程の間に形成されることが多い。溶媒が水であるとき、水和物が形成され、または溶媒がアルコールであるとき、アルコールが形成される。多形は、同じ元素組成の化合物の異なる結晶充填配置を含む。多形は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気特性、安定性、ならびに溶解度を有する。様々な要因、例えば、再結晶化溶媒、結晶化速度、および貯蔵温度は、単結晶形が優勢となることをもたらし得る。

#### 【0038】

「添加剤」という用語は、本明細書において使用する場合、薬物または医薬、例えば、活性成分として本明細書において詳述する化合物、または薬学的に許容されるその塩を含有する錠剤の生成において使用し得る、化学作用を起こさないか、または不活性な物質を含む。様々な物質を、これらに限定されないが、結合剤、崩壊剤、コーティング、圧縮／カプセル化助剤、クリーム剤もしくはローション剤、滑沢剤、非経口投与のための液剤、咀嚼錠のための材料、甘味剤もしくは香味剤、懸濁化剤／ゲル化剤、または湿式造粒剤と

10

20

30

40

50

して使用される任意の物質を含めて、添加剤という用語に包含し得る。結合剤には、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが含まれ、コーティングには、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶性コーティングなどが含まれ、圧縮／カプセル化助剤には、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトースdc（dc＝「直接圧縮性」）、はちみつdc、ラクトース（無水物または一水和物；アスパルテム、セルロース、または微結晶セルロースと任意選択で組み合わせた）、デンプンdc、スクロースなどが含まれ、崩壊剤には、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム（gel lan gum）、デンプングリコール酸ナトリウムなどが含まれ、クリーム剤またはローション剤には、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどが含まれ、滑沢剤には、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ナトリウムステアリルフマラートなどが含まれ、咀嚼錠のための材料には、例えば、デキストロース、フルクトースdc、ラクトース（アスパルテムまたはセルロースと任意選択で組み合わせた、一水和物）などが含まれ、懸濁化剤／ゲル化剤には、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどが含まれ、甘味剤には、例えば、アスパルテム、デキストロース、フルクトースdc、ソルビトール、スクロースdcなどが含まれ、湿式造粒剤には、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶セルロースなどが含まれる。

10

#### 【0039】

インバースアゴニストは、アゴニストの非存在下で、受容体に結合し、受容体の活性を阻害する化合物である。インバースアゴニストは、受容体がアゴニストの非存在下でいくらかの構成的な基礎活性を有することを必要とする。アゴニストは受容体の活性を基礎レベル超に増加させる一方、インバースアゴニストは受容体活性を基礎レベル未満に低減させる。

20

#### 【0040】

「アルキル」は、飽和の直鎖状、分岐状、または環状の一価炭化水素構造およびこれらの組合せを指し、かつ含む。特定のアルキル基は、1～20個の炭素原子を有するものである（「C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル」）。より特定のアルキル基は、1～8個の炭素原子を有するものである（「C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル」）。特定の数の炭素を有するアルキル残基が命名されるとき、その数の炭素を有する全ての幾何異性体が、包含および記載されることを意図する。したがって、例えば、「ブチル」は、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびシクロブチルを含むことを意味し、「プロピル」は、n-プロピル、イソプロピルおよびシクロプロピルを含む。この用語は、メチル、t-ブチル、n-ヘプチル、オクチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルなどの基によって例示される。シクロアルキルは、アルキルのサブセットであり、1つの環（シクロヘキシルなど）、または複数の環（アダマンチルなど）からなり得る。複数の環を含むシクロアルキルは、縮合型、スピロ型または架橋型、またはこれらの組合せでよい。好ましいシクロアルキルは、3～13個の環状炭素原子を有する飽和環状炭化水素である。より好ましいシクロアルキルは、3～8個の環状炭素原子を有する飽和環状炭化水素（「C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル」）である。シクロアルキル基の例には、アダマンチル、デカヒドロナフタレニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれる。

30

40

#### 【0041】

「アルキレン」は、アルキルと同じ残基であるが、二価を有する残基を指す。アルキレンの例には、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）、ブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）などが含まれる。

#### 【0042】

「アルケニル」は、オレフィン不飽和部位を少なくとも1つ有する（すなわち、式C=Cの少なくとも1つの部分を有する）、好ましくは2～10個の炭素原子、より好ましくは2～8個の炭素原子を有する不飽和炭化水素基を指す。アルケニルの例には、これらに限定されないが、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-シクロヘキセ

50



ニルが含まれ、後者の例のエチル基は、環上の任意の利用可能な位置においてシクロヘキセニル部分に結合することができる。シクロアルケニルは、アルケニルのサブセットであり、1つの環（シクロヘキシルなど）、または複数の環（ノルボルネニルなど）からなり得る。より好ましいシクロアルケニルは、3～8個の環状炭素原子を有する不飽和環状炭化水素（「C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル」）である。シクロアルケニル基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが含まれる。

#### 【0043】

「アルキニル」は、アセチレン不飽和部位を少なくとも1つ有する（すなわち、式C≡Cの少なくとも1つの部分を有する）、好ましくは2～10個の炭素原子、より好ましくは2～8個の炭素原子などを有する不飽和炭化水素基を指す。

10

#### 【0044】

「置換アルキル」は、1～5個の置換基を有するアルキル基を指し、この置換基としては、置換基、例えば、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0045】

「置換アルケニル」は、1～5個の置換基を有するアルケニル基を指し、この置換基としては、置換基、例えば、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

#### 【0046】

「置換アルキニル」は、1～5個の置換基を有するアルキニル基を指し、この置換基としては、基、例えば、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【0047】

「アシル」は、基H-C(O)-、アルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、シクロアルキル-C(O)-、置換シクロアルキル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、複素環-C(O)-、および置換複素環-C(O)-を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義されている通りである。

50

## 【0048】

「アシルオキシ」は、基 $\text{H}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アルキル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換アルキル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アルケニル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換アルケニル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アルキニル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換アルキニル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アリール $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換アリール $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、複素環 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、および置換複素環 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義されている通りである。

10

## 【0049】

「複素環」、「複素環の」、または「ヘテロシクリル」は、単一の環または複数の縮合環を有し、かつ1～10個の環状炭素原子および1～4個の環状ヘテロ原子（窒素、硫黄または酸素など）を有する、飽和または不飽和の非芳香族基を指す。複数の環を含む複素環は、縮合型、スピロ型または架橋型、または任意のこれらの組合せでよい。縮合環系において、環の1つもしくは複数の、アリールまたはヘテロアリールでよい。複数の環（少なくとも1つの環は芳香族である）を有する複素環は、非芳香族環位置または芳香族環位置のいずれかにおいて、親構造に連結し得る。1つの変形形態において、複数の環（少なくとも1つの環は芳香族である）を有する複素環は、非芳香族環位置において、親構造に連結している。

20

## 【0050】

「置換複素環」または「置換ヘテロシクリル」は、1～3個の置換基で置換されている複素環基を指し、この置換基としては、置換基、例えば、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換アラキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。1つの変形形態において、置換複素環は、さらなる環で置換されている複素環であり、さらなる環は、芳香族または非芳香族でよい。

30

## 【0051】

「アリール」または「Ar」とは、単一の環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）（この縮合環は、芳香族であっても芳香族でなくてもよい）を有する不飽和芳香族炭素環基を指す。1つの変形形態において、アリール基は、6～14個の環状炭素原子を含有する。複数の環（少なくとも1つの環は、非芳香族である）を有するアリール基は、芳香族環位置または非芳香族環位置のいずれかにおいて、親構造に連結し得る。1つの変形形態において、複数の環（少なくとも1つの環は、非芳香族である）を有するアリール基は、芳香族環位置において、親構造に連結している。

40

## 【0052】

「ヘテロアリール」または「HetAr」は、1～10個の環状炭素原子、および少なくとも1個の環状ヘテロ原子（これらに限定されないが、窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子を含む）を有する不飽和芳香族炭素環基を指す。ヘテロアリール基は、単一の環（例えば、ピリジル、フリル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル）を有してもよく、この縮合環は、芳香族であってもよく、または芳香族でなくてもよい。複数の環（少なくとも1つの環は、非芳香族である）を有するヘテロアリール基は、芳香族環位置または非芳香族環位置のいずれかにおいて、親構造に連結し得る。1つの変形形態において、複数の環（少なくとも1つの環は、非芳香族である）を有するヘテロアリール基は、芳香族環位置において親構造に連結している。

50

## 【0053】

「置換アリール」は、1～5個の置換基を有するアリール基を指し、この置換基としては、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0054】

「置換ヘテロアリール」は、1～5個の置換基を有するヘテロアリール基を指し、この置換基としては、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【0055】

「アラルキル」は、アリール部分がアルキル残基に結合している残基を指し、アラルキル基は、アリールまたはアルキル残基のいずれかにおいて親構造に結合し得る。好ましくは、アラルキルは、アルキル部分を介して親構造に連結している。1つの変形形態において、アラルキルは、少なくとも1つのシクロアルキル部分が少なくとも1つのアリール部分と縮合している縮合環系である。「置換アラルキル」は、アリール部分が置換アルキル残基に結合している残基を指し、アラルキル基は、アリールまたはアルキル残基において親構造に結合し得る。アラルキルがアルキル部分を介して親構造に連結しているとき、これはまた、「アルカリル」と称してもよい。より特定のアルカリル基は、アルキル部分において1～3個の炭素原子を有するものである（「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルカリル」）。

30

## 【0056】

「アルコキシ」は、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどを含む、基アルキル-O-を指す。同様に、アルケニルオキシは、基「アルケニル-O-」を指し、アルキニルオキシは、基「アルキニル-O-」を指す。「置換アルコキシ」は、基置換アルキル-Oを指す。

## 【0057】

「非置換アミノ」は、基-NH<sub>2</sub>を指す。

## 【0058】

「置換アミノ」は、基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>を指し、(a) R<sub>a</sub>基およびR<sub>b</sub>基はそれぞれH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択されるが、ただし、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>基の両方がHではないか、あるいは(b) R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、窒素原子と一緒に結合して、複素環または置換複素環を形成する。

40

## 【0059】

「アシルアミノ」は、基-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>を指し、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる

50

群から独立に選択され、あるいは $R_a$ および $R_b$ 基は、窒素原子と一緒に結合して、複素環または置換複素環を形成することができる。

#### 【0060】

「アミノアシル」は、基 $-NR_aC(O)R_b$ を指し、 $R_a$ 基および $R_b$ 基はそれぞれH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環からなる群から独立に選択される。好ましくは、 $R_a$ は、Hまたはアルキルである。

#### 【0061】

「アミノスルホニル」は、基 $-NRSO_2$ -アルキル、 $-NRSO_2$ 置換アルキル、 $-NRSO_2$ -アルケニル、 $-NRSO_2$ -置換アルケニル、 $-NRSO_2$ -アルキニル、 $-NRSO_2$ -置換アルキニル、 $-NRSO_2$ -シクロアルキル、 $-NRSO_2$ -置換シクロアルキル、 $-NRSO_2$ -アリール、 $-NRSO_2$ -置換アリール、 $-NRSO_2$ -ヘテロアリール、 $-NRSO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRSO_2$ -複素環、および $-NRSO_2$ -置換複素環を指し、Rは、Hまたはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義されている通りである。

#### 【0062】

「スルホニルアミノ」は、基 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR$ -アルキル、 $-SO_2NR$ -置換アルキル、 $-SO_2NR$ -アルケニル、 $-SO_2NR$ -置換アルケニル、 $-SO_2NR$ -アルキニル、 $-SO_2NR$ -置換アルキニル、 $-SO_2NR$ -アリール、 $-SO_2NR$ -置換アリール、 $-SO_2NR$ -ヘテロアリール、 $-SO_2NR$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2NR$ -複素環、および $-SO_2NR$ -置換複素環を指し、Rは、Hまたはアルキル、または $-SO_2NR_2$ であり、2個のR基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環を形成する。

#### 【0063】

「スルホニル」は、基 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -アルキニル、 $-SO_2$ -置換アルキニル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -アラルキル、 $-SO_2$ -置換アラルキル、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、および $-SO_2$ -置換複素環を指す。

#### 【0064】

「アミノカルボニルアルコキシ」は、基 $-NR_aC(O)OR_b$ を指し、各 $R_a$ 基および $R_b$ 基はそれぞれH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換ヘテロシクリルからなる群から独立に選択される。

#### 【0065】

「カルボニルアルキレンアルコキシ」は、基 $-C(O)-(CH_2)_n-OR$ を指し、Rは、置換もしくは非置換アルキルであり、nは、整数1~100であり、より好ましくは、nは、整数1~10または1~5である。

#### 【0066】

「ハロ」または「ハロゲン」は、原子番号9~85を有する17族の元素を指す。好ましいハロ基は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素のラジカルを含む。残基が複数のハロゲンで置換されている場合、残基は、結合しているハロゲン部分の数に相当する接頭辞を使用することによって言及してもよい。例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリールなどは、2個（「ジ」）または3個（「トリ」）のハロ基（同じハロゲンでもよいが、必ずしも同じでなくてもよい）で置換されているアリールおよびアルキルを指し、したがって、4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリールの範囲内である。各Hがハロ基で置き換えられているアルキル基は、「ペルハロアルキル」と称される。好

10

20

30

40

50

ましいペルハロアルキル基は、トリフルオロアルキル ( $-CF_3$ ) である。同様に、「ペルハロアルコキシ」は、ハロゲンが、アルコキシ基のアルキル部分を構成する炭化水素中の各Hに取って代わる、アルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基の一例は、トリフルオロメトキシ ( $-OCF_3$ ) である。

【0067】

「カルボニル」は、基  $C=O$  を指す。

【0068】

「シアノ」は、基  $CN$  を指す。

【0069】

「オキソ」は、部分  $=O$  を指す。

10

【0070】

「ニトロ」は、基  $NO_2$  を指す。

【0071】

「チオアルキル」は、基  $S$ -アルキルを指す。

【0072】

「アルキルスルホニルアミノ」は、基  $R^1SO_2NR_aR_b$  を指し、 $R_a$  および  $R_b$  は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、あるいは  $R_a$  および  $R_b$  基は、窒素原子と一緒に結合して、複素環または置換複素環を形成することができ、 $R^1$  は、アルキル基である。

20

【0073】

「カルボニルアルコキシ」は、本明細書において使用する場合、基  $C(O)O$ -アルキル、 $C(O)O$ -置換アルキル、 $C(O)O$ -アリール、 $C(O)O$ -置換アリール、 $C(O)O$ -アルケニル、 $C(O)O$ -置換アルケニル、 $C(O)O$ -アルキニル、 $C(O)O$ -置換アルキニル、 $C(O)O$ -ヘテロアリール、 $C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $C(O)O$ -複素環または  $C(O)O$ -置換複素環を指す。

【0074】

「ジェミナル」は、同じ原子に結合している2つの部分の間の関係を指す。例えば、残基  $-CH_2-CHR^1R^2$  において、 $R^1$  および  $R^2$  はジェミナルであり、 $R^1$  は、 $R^2$  に対してジェミナルR基であると称し得る。

30

【0075】

「ビシナル」は、隣接する原子に結合している2つの部分の間の関係を指す。例えば、残基  $-CHR^1-CH_2R^2$  において、 $R^1$  および  $R^2$  はビシナルであり、 $R^1$  は、 $R^2$  に対してビシナルR基であると称し得る。

【0076】

受容体結合プロファイル

いくつかの実施形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  のアンタゴニストであるが、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のアンタゴニストではない化合物、および薬学的に許容されるその塩を提供する。化合物は、個体において血圧を低下させるための療法において、ならびに (i) 血圧の低下、および/または (i i) 腎血流量の増加、および/または (i i i) ナトリウム再吸収もしくはナトリウム貯留の減少もしくは阻害に反応性である疾患もしくは状態の処置において使用し得る。このように、(i) 血圧の低下、および/または (i i) 腎血流量の増加、および/または (i i i) ナトリウム再吸収もしくはナトリウム貯留の減少もしくは阻害に反応性である疾患もしくは状態を有する個体は、本明細書において提供する化合物、または薬学的に許容されるその塩の投与によって、1つもしくは複数の有益なまたは望ましい結果を経験する。一態様において、有益なまたは望ましい結果は、化合物または薬学的に許容されるその塩の投与の後の、個体の平均動脈圧の一定の期間の低下である。別の態様において、有益なまたは望ましい結果は、化合物または薬学的に許容されるその塩の投与の後の、個体の収縮期血圧の一定の期間の低下である。さらなる態様において、有益な

40

50

または望ましい結果は、化合物または薬学的に許容されるその塩の投与の後の、腎血流量の一定の期間の増加である（例えば、腎臓の輸出細動脈および輸入細動脈の血管緊張を変化させることによる）。別の態様において、有益なまたは望ましい結果は、化合物または薬学的に許容されるその塩の投与の後の、ナトリウム再吸収の一定の期間の減少または阻害である（例えば、それによってナトリウム利尿作用および利尿作用を発揮する）。別の態様において、有益なまたは望ましい結果は、化合物または薬学的に許容されるその塩の投与の後の、尿中ナトリウムおよび／または尿量の一定の期間の増加である。1つの変形形態において、化合物は、(i) 血圧の低下、および(ii) 腎血流量の増加に反応性である疾患もしくは状態の処置における療法に使用し得る。1つの変形形態において、化合物は、(i) 血圧の低下、および(ii) ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性である疾患もしくは状態の処置における療法に使用し得る。1つの変形形態において、化合物は、(i) 腎血流量の増加、および(ii) ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性である疾患もしくは状態の処置に使用し得る。1つの変形形態において、化合物は、(i) 血圧の低下、および(ii) 腎血流量の増加、および(iii) ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性である疾患もしくは状態の処置における療法に使用し得る。

10

#### 【0077】

アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  のアンタゴニストである化合物は、個体の血圧を低下させるはずである。しかし、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  をアンタゴナイズする化合物は、場合によっては、個体の血圧を実際に上昇させ得る。したがって、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  をアンタゴナイズするが、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  をアンタゴナイズしない化合物（本明細書において「選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト」と称される化合物）は、療法において望ましい薬剤である。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、心血管および腎臓の適応症の療法に更に使用される。本明細書において提供する選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  のアンタゴニストであり、(ii) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のアンタゴニストではない。

20

#### 【0078】

選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、いくつかの変形形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のアゴニストであり得る。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のアゴニストである他の薬剤と併せて使用し得る。

30

#### 【0079】

選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、いくつかの変形形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  のアンタゴニストであり得る。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  のアンタゴニストである他の薬剤と併せて使用し得る。

#### 【0080】

選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、いくつかの変形形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  のアンタゴニストであり得る。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  のアンタゴニストである他の薬剤と併せて使用し得る。

40

#### 【0081】

選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、いくつかの変形形態において、(i) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のアゴニストであり、(ii) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  および／または  $\alpha_{1D}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  および／または  $\alpha_{1D}$  のアンタゴニスト

50

トの両方であり得る。

【0082】

1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、  
(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン  
作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、ならびに (ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リ  
ガンド結合の約30%以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタ  
ゴニスト活性が存在しないことを示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動  
性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約60  
%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、もしくは約95%  
のいずれか1つ以上、または約60%~約90%、約70%~約90%、もしくは約80  
%~約100%の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性  
、ならびに (ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約30%、約25%、約20%  
、約15%、約10%、もしくは約5%のいずれか1つ以下、または約0%~約30%、  
約10%~約30%、もしくは約20%~約30%の阻害、およびアドレナリン作動性受  
容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないことを示す。1つの変形形態において、  
選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$   
リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタ  
ゴニスト活性、ならびに (ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約30%以下の阻  
害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないことを  
示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト  
は、(i)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約60%、約65%、約70%、約75  
%、約80%、約85%、約90%、もしくは約95%のいずれか1つ以上、または約6  
0%~約90%、約70%~約90%、もしくは約80%~約100%の阻害、およびア  
ドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、ならびに (ii)  $0.1 \mu\text{M}$  に  
て  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約30%、約25%、約20%、約15%、約10%、もしくは  
約5%のいずれか1つ以下、または約0%~約30%、約10%~約30%、もしくは約  
20%~約30%の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活  
性が存在しないことを示す。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、  
あらゆる組合せが別々に一覧表示されているかのように、本明細書に記載されているアド  
レナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  結合プロファイルのいずれかと組み合わせた、本明細書に記  
載されているアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  結合プロファイルのいずれかを示すことが  
できることが本明細書において理解され、明確に伝達される。例えば、選択的アドレナリン  
作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の  
約65%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、  
ならびに (ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約25%以下の阻害、およびアド  
レナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないことを示し得る。

【0083】

1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、  
(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン  
作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、ならびに (ii)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$   
リガンド結合の約30%以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタ  
ゴニスト活性が存在しないことを示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作  
動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約6  
0%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、もしくは約95  
%のいずれか1つ以上、または約60%~約90%、約70%~約90%、もしくは約8  
0%~約100%の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活  
性、ならびに (ii)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約30%、約25%、約2  
0%、約15%、約10%、もしくは約5%のいずれか1つ以下、または約0%~約30  
%、約10%~約30%、もしくは約20%~約30%の阻害、およびアドレナリン作動  
性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないことを示す。1つの変形形態におい

て、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、ならびに (ii)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 30 % 以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないことを示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、もしくは約 95 % のいずれか 1 つ以上、または約 60 % ~ 約 90 %、約 70 % ~ 約 90 %、もしくは約 80 % ~ 約 100 % の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、ならびに (ii)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 30 %、約 25 %、約 20 %、約 15 %、約 10 %、もしくは約 5 % のいずれか 1 つ以下、または約 0 % ~ 約 30 %、約 10 % ~ 約 30 %、もしくは約 20 % ~ 約 30 % の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないことを示す。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、あらゆる組合せが別々に一覧表示されているかのように、本明細書に記載されているアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  結合プロファイルのいずれかと組み合わせ、本明細書に記載されているアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  結合プロファイルのいずれかを示すことができることが本明細書において理解され、明確に伝達される。例えば、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 65 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、ならびに (ii)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 25 % 以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないことを示し得る。

#### 【0084】

別の変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、約 5 または約 15 または約 50 のいずれか 1 つ超の  $\alpha_{2A}$  対  $\alpha_{2B}$  の  $K_i$  比を有する。 $K_i$  は、Cheng-Prusoff 等式： $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_d)$  (式中、 $[S]$  は、放射性リガンドの濃度であり、 $K_d$  は、タンパク質についての放射性リガンドの解離定数 (親和性) である) からの結合親和性である (Cheng, Y., Prusoff, W. H., Biochem. Pharmacol., 22 巻: 3099 ~ 3108 頁、1973 年)。 $\alpha_{2A}$  対  $\alpha_{2B}$  の  $K_i$  比は、それぞれが特におよび個々に一覧表示されているのと同じように、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストについての本明細書に記載されている任意の結合プロファイルおよび/または他の活性プロファイルの詳細と合わせてもよいことが理解される。例えば、1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 65 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、ならびに (ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 25 % 以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと；ならびに約 5 または約 15 または約 50 のいずれか 1 つ超の  $\alpha_{2A}$  対  $\alpha_{2B}$  の  $K_i$  比を示し得る。

#### 【0085】

選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、いくつかの変形形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  のアンタゴニストであり得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 30 % 以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに (iii)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{1B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 %



以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(i i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約30%以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに(i i i) 0.03  $\mu$ Mにて  $\alpha_{1B}$  リガンド結合の約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、もしくは約95%のいずれか1つ以上、または約60%~90%、約70%~90%、もしくは約80%~約100%の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(i i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約30%以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに(i i i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{1B}$  リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i) 0.03  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(i i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約30%以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに(i i i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{1B}$  リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i) 0.03  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(i i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約30%以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに(i i i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{1B}$  リガンド結合の約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、もしくは約95%のいずれか1つ以上、または約60%~90%、約70%~90%、もしくは約80%~約100%の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、あらゆる組合せが別々に一覧表示されているかのように、本明細書に記載されているアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  結合プロファイルのいずれかおよびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  結合プロファイルのいずれかと組み合わせた、本明細書に記載されているアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  結合プロファイルのいずれかを示すことができることが本明細書において理解され、明確に伝達される。例えば、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i) 0.03  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約65%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(i i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約25%以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに(i i i) 0.03  $\mu$ Mにて  $\alpha_{1B}$  リガンド結合の約65%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  をアンタゴナイズする他の薬剤と併せて使用し得る。別の化合物と併せた投与は、逐次的投与、同時投与、または連続的投与のいずれかでの、同じまたは異なる組成物における投与を含む。

#### 【0086】

選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、いくつかの変形形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  のアンタゴニストであり得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i) 0.03  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(i i) 0.1  $\mu$ Mにて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約30%以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに(i i i) 0.03  $\mu$ Mにて  $\alpha_{1D}$  リガンド結合の約60%以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  へ

のアンタゴニスト活性を示し得る。別の変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 30 % 以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、(iii)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{1B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  へのアンタゴニスト活性、ならびに (iv)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{1D}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 30 % 以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに (iii)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{1D}$  および／または  $\alpha_{1B}$  リガンド結合の約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、もしくは約 95 % のいずれか 1 つ以上、または約 60 % ～ 90 %、約 70 % ～ 90 %、もしくは約 80 % ～ 約 100 % の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  および／または  $\alpha_{1B}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 30 % 以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに (iii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{1B}$  および／または  $\alpha_{1D}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  および／または  $\alpha_{1D}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 30 % 以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに (iii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{1B}$  および／または  $\alpha_{1D}$  リガンド結合の約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、もしくは約 95 % のいずれか 1 つ以上、または約 60 % ～ 90 %、約 70 % ～ 90 %、もしくは約 80 % ～ 約 100 % の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  および／または  $\alpha_{1D}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、あらゆる組合せが別々に一覧表示されているかのように、本明細書に記載されているアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  結合プロファイルのいずれかおよびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  および／または  $\alpha_{1D}$  結合プロファイルのいずれかと組み合わせた、本明細書に記載されているアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  結合プロファイルのいずれかを示すことができることが本明細書において理解され、明確に伝達される。例えば、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 65 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  へのアンタゴニスト活性、(ii)  $0.1 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 25 % 以下の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアンタゴニスト活性が存在しないこと、ならびに (iii)  $0.03 \mu\text{M}$  にて  $\alpha_{1D}$  リガンド結合の約 65 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  へのアンタゴニスト活性を示し得る。選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、

アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  をアンタゴナイズする他の薬剤と併せて使用し得る。別の化合物と併せた投与は、逐次的投与、同時投与、または連続的投与のいずれかでの、同じまたは異なる組成物における投与を含む。

#### 【0087】

場合によっては、本明細書において提供する化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  のアンタゴニストであり、またアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のアンタゴニストであり得る。このような場合には、化合物が、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  と比較して、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  の阻害においてより強力であることが好ましい。1つの変形形態において、化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  の両方を阻害し、化合物は、限定された脳へのバイオアベイラビリティを有するか、もしくは脳へのバイオアベイラビリティを有さず、そのため脳においてアドレナリン作動性  $\alpha_{2A}$  受容体を容易に活性化することができない。1つの変形形態において、化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  の両方を阻害し、化合物は、脳へのバイオアベイラビリティを有する。いくつかの他の例において、本明細書において提供する化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  のアンタゴニストであり、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のインバースアゴニストであり得る。いくつかの実施形態において、化合物は、(1) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  のアンタゴニストであり、(2) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のアンタゴニストおよび／またはインバースアゴニストである。いくつかの実施形態において、化合物は、(1) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  のアンタゴニストであり、(2) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のアンタゴニストおよび／またはインバースアゴニストであり、(3) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  および／またはアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  に結合し、かつアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  および／またはアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  のアンタゴニストである。アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、あらゆる組合せが別々に一覧表示されているかのように、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  および／または  $\alpha_{1D}$  結合プロファイルのいずれかと組み合わせた、(所与の濃度における阻害%に関して、および／または  $K_i$  に関して) 本明細書に記載されているアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  結合プロファイルのいずれかを示すことができることが本明細書において理解され、かつ明確に伝達される。

#### 【0088】

本明細書において開示されている化合物のアドレナリン作動性受容体への結合特性は、当技術分野において公知の方法、例えば、競合的結合アッセイによって評価し得る。1つの変形形態において、化合物を、本明細書において詳述する結合アッセイによって評価する。1つの変形形態において、受容体へのリガンドの結合の阻害を、本明細書に記載されているアッセイによって測定する。別の変形形態において、リガンドの結合の阻害は、当技術分野において公知のアッセイにおいて測定される。

#### 【0089】

##### 機能アッセイプロファイル

アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  受容体へのアンタゴニスト活性は、当技術分野において公知の方法、例えば、標準的  $\alpha_{2B}$  受容体についての細胞膜ベースのまたは無傷細胞ベースの活性アッセイによって評価し得る。例えば、GTP  $\gamma$  S 結合またはエクオリンベースのアッセイを使用し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、 $\alpha_{2B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度(例えば、オキシメタゾリン(エクオリンアッセイについて)またはグアンファシン(GTP  $\gamma$  Sアッセイについて)の  $EC_{80}$  に相当する濃度)で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、 $\alpha_{2B}$  アンタゴニストアッ

セイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、オキシメタゾリン（エクオリンアッセイについて）またはグアンファシン（GTPγSアッセイについて）のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、α<sub>2B</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、約10 nM以下のIC<sub>50</sub>値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体α<sub>2B</sub>アンタゴニストは、α<sub>2B</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、本明細書に記載されているアッセイプロトコルによって得るようなそのEC<sub>80</sub>濃度に相当するオキシメタゾリンの濃度で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体α<sub>2B</sub>アンタゴニストは、α<sub>2B</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、約50 nM～約5000 nMのオキシメタゾリンの濃度で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体α<sub>2B</sub>アンタゴニストは、α<sub>2B</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、約480 nMのオキシメタゾリンの濃度で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体α<sub>2B</sub>アンタゴニストは、α<sub>2B</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、約50 nM～約5000 nMのグアンファシンの濃度で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体α<sub>2B</sub>アンタゴニストは、α<sub>2B</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、約500 nMのグアンファシンの濃度（特定の变形形態において、504 nMのグアンファシン）で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値を示す。

#### 【0090】

アドレナリン作動性受容体α<sub>2A</sub>へのアンタゴニスト活性が存在しないことは、当技術分野において公知の方法、例えば、標準的α<sub>2A</sub>受容体についての無傷細胞ベースの活性アッセイによって評価し得る。例えば、エクオリンベースのアッセイを使用し得る。アドレナリン作動性受容体α<sub>2A</sub>へのアンタゴニスト活性が存在しないこととは、アドレナリン作動性受容体α<sub>2A</sub>における、十分に低減しているが、必ずしも除去されず、もしくは検出不可能ではない活性を意図することが理解され、かつ明確に伝達される。1つの変形形態において、化合物は、検出不可能な量のアドレナリン作動性受容体α<sub>2A</sub>へのアンタゴニスト活性を示す。別の変形形態において、化合物が、α<sub>2A</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、UK14304のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約50 nM、約100 nMまたは約200 nMのいずれか1つ超のIC<sub>50</sub>値を示す場合、化合物は、アドレナリン作動性受容体α<sub>2A</sub>へのアンタゴニスト活性を欠いている。1つの変形形態において、アドレナリン作動性受容体α<sub>2A</sub>は、α<sub>2A</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、UK14304のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約200 nM超のIC<sub>50</sub>値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体α<sub>2B</sub>アンタゴニストは、α<sub>2A</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、本明細書に記載されているアッセイプロトコルによって得るようなそのEC<sub>80</sub>濃度に相当するUK14304の濃度で、約50 nM、約100 nMまたは約200 nMのいずれか1つ超のIC<sub>50</sub>値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体α<sub>2B</sub>アンタゴニストは、α<sub>2A</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、約0.4 nM～約40 nMのUK14304の濃度で、約50 nM、約100 nMまたは約200 nMのいずれか1つ超のIC<sub>50</sub>値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体α<sub>2B</sub>アンタゴニストは、α<sub>2A</sub>アンタゴニストアッセイにおいて、約5 nMのUK14304の濃度（特定の变形形態において、4.57 nMのUK14304）で、約50 nM、約100 nMまたは約200 nMのいずれか1つ超のIC<sub>50</sub>値を示す。代わりに、α<sub>2A</sub>受容体に結合しない化合物は、α<sub>2A</sub>受容体のアゴニストでも、アンタゴニストでもない。

#### 【0091】

いくつかの変形形態において、α<sub>2B</sub>およびα<sub>2A</sub>アッセイから得られるIC<sub>50</sub>値に関わらず、化合物が、約5、約10、または約15のいずれか1つを超えるα<sub>2A</sub>対α<sub>2</sub>

$\alpha_{2B}$  の  $K_i$  比を示す場合、この化合物は、それでも選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストであり得る。例えば、1つの変形形態において、化合物が、 $\alpha_{2B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、オキシメタゾリンの  $EC_{80}$  に相当する濃度）で、約 50～100 nM の  $IC_{50}$  値、および  $\alpha_{2A}$  アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、UK 14304 の  $EC_{80}$  に相当する濃度）で、約 50～100 nM の  $IC_{50}$  値を示す場合において、化合物が、約 5、約 10、または約 15 のいずれか 1 つを超える  $\alpha_{2A}$  対  $\alpha_{2B}$  の  $K_i$  比を示す場合、この化合物は、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストと考えられる。

#### 【0092】

アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  へのアンタゴニスト活性は、当技術分野において公知の方法、例えば、エクオリンベースのアッセイを含めた標準的な  $\alpha_{1B}$  受容体についての無傷細胞ベースの活性アッセイによって評価し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  をアンタゴナイズし、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、シラゾリンの  $EC_{80}$  に相当する濃度）で、約 100 nM または約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  をアンタゴナイズし、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、シラゾリンの  $EC_{80}$  に相当する濃度）で、約 10 nM 以下の  $IC_{50}$  値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、 $\alpha_{1B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、本明細書に記載されているアッセイプロトコルによって得るようなその  $EC_{80}$  濃度に相当するシラゾリンの濃度で、約 100 nM、約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、 $\alpha_{1B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、約 2.3 nM～約 230 nM のシラゾリンの濃度で、約 100 nM、約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、 $\alpha_{1B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、約 25 nM のシラゾリンの濃度（特定の変形形態において、23.56 nM のシラゾリン）で、約 100 nM、約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。

#### 【0093】

アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  へのアンタゴニスト活性は、当技術分野において公知の方法、例えば、エクオリンベースのアッセイを含めた標準的な  $\alpha_{1D}$  受容体についての無傷細胞ベースの活性アッセイによって評価し得る。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  をアンタゴナイズし、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、シラゾリンの  $EC_{80}$  に相当する濃度）で、約 100 nM または約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  をアンタゴナイズし、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1D}$  アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、シラゾリンの  $EC_{80}$  に相当する濃度）で、約 10 nM 以下の  $IC_{50}$  値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、 $\alpha_{1D}$  アンタゴニストアッセイにおいて、本明細書に記載されているアッセイプロトコルによって得るようなその  $EC_{80}$  濃度に相当するシラゾリンの濃度で、約 100 nM、約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、 $\alpha_{1D}$  アンタゴニストアッセイにおいて、約 2.3 nM～約 230 nM のシラゾリンの濃度で、約 100 nM、約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、 $\alpha_{1D}$  アンタゴニストアッセイにおいて、約 25

nMのシラゾリンの濃度（特定の変形形態において、23.56 nMのシラゾリン）で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値を示す。

【0094】

1つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体 $\alpha_{2B}$ アンタゴニストは、  
 (i) 0.03  $\mu$ Mにて $\alpha_{2B}$ リガンド結合の約60%以上の阻害、および $\alpha_{2B}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、オキシメタゾリン（エクオリンアッセイについて）またはグアンファシン（GTP $\gamma$ Sアッセイについて）のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値、ならびに (ii) 0.1  $\mu$ Mにて $\alpha_{2A}$ リガンド結合の約30%以下の阻害、および $\alpha_{2A}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、UK14304のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約50 nM、約100 nMまたは約200 nMのいずれか1つ超のIC<sub>50</sub>値を示す。いくつかの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体 $\alpha_{2B}$ アンタゴニストは、  
 (i) 0.03  $\mu$ Mにて $\alpha_{2B}$ リガンド結合の約60%以上の阻害、および $\alpha_{2B}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、オキシメタゾリン（エクオリンアッセイについて）またはグアンファシン（GTP $\gamma$ Sアッセイについて）のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値、ならびに (ii) 0.1  $\mu$ Mにて $\alpha_{2A}$ リガンド結合の約30%以下の阻害、および $\alpha_{2A}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、UK14304のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約50 nM、約100 nMまたは約200 nMのいずれか1つ超のIC<sub>50</sub>値、ならびに (iii) 0.03  $\mu$ Mにて $\alpha_{1B}$ リガンド結合の約60%以上の阻害、および $\alpha_{1B}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、シラゾリンのEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約100 nMまたは約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値を示す。いくつかの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体 $\alpha_{2B}$ アンタゴニストは、  
 (i) 0.03  $\mu$ Mにて $\alpha_{2B}$ リガンド結合の約60%以上の阻害、および $\alpha_{2B}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、オキシメタゾリン（エクオリンアッセイについて）またはグアンファシン（GTP $\gamma$ Sアッセイについて）のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値、ならびに (ii) 0.1  $\mu$ Mにて $\alpha_{2A}$ リガンド結合の約30%以下の阻害、および $\alpha_{2A}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、UK14304のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約50 nM、約100 nMまたは約200 nMのいずれか1つ超のIC<sub>50</sub>値、ならびに (iii) 0.03  $\mu$ Mにて $\alpha_{1D}$ リガンド結合の約60%以上の阻害、および $\alpha_{1D}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、シラゾリンのEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約100 nMまたは約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値を示す。いくつかの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体 $\alpha_{2B}$ アンタゴニストは、  
 (i) 0.03  $\mu$ Mにて $\alpha_{2B}$ リガンド結合の約60%以上の阻害、および $\alpha_{2B}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、オキシメタゾリン（エクオリンアッセイについて）またはグアンファシン（GTP $\gamma$ Sアッセイについて）のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約100 nM、約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値、ならびに (ii) 0.1  $\mu$ Mにて $\alpha_{2A}$ リガンド結合の約30%以下の阻害、および $\alpha_{2A}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、UK14304のEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約50 nM、約100 nMまたは約200 nMのいずれか1つ超のIC<sub>50</sub>値、  
 (iii) 0.03  $\mu$ Mにて $\alpha_{1B}$ リガンド結合の約60%以上の阻害、および $\alpha_{1B}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、シラゾリンのEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約100 nMまたは約30 nMまたは約10 nMのいずれか1つ以下のIC<sub>50</sub>値；ならびに (iv) 0.03  $\mu$ Mにて $\alpha_{1D}$ リガンド結合の約60%以上の阻害、および $\alpha_{1D}$ アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、シラゾリンのEC<sub>80</sub>に相当する濃度）で、約100 nMまたは約30 nMまたは約10 nMの

いずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。

【0095】

別の変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu M$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、および  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、オキシメタゾリン（エクオリンアッセイについて）またはグアンファシン（GTP $\gamma$ S アッセイについて）の  $EC_{80}$  に相当する濃度）で、約 100 nM、約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値、ならびに (ii) アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  への結合、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  へのアゴニスト活性を示す。

【0096】

別の変形形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu M$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、および  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、アゴニストの所与の濃度（例えば、オキシメタゾリン（エクオリンアッセイについて）またはグアンファシン（GTP $\gamma$ S アッセイについて）の  $EC_{80}$  に相当する濃度）で、約 100 nM、約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値、ならびに (ii)  $0.1 \mu M$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 30 % 以上の阻害、およびアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  アンタゴニストアッセイにおいて、本明細書に記載されているアッセイプロトコルによって得たその  $EC_{80}$  濃度に相当する UK14304 の濃度（エクオリンアッセイについて）で、約 100 nM、約 30 nM または約 10 nM のいずれか 1 つ以下の  $IC_{50}$  値を示す。

【0097】

本明細書において提供する選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストを含む本明細書において提供する化合物は、あらゆる組合せが個々に一覧表示されているのと同じように、結合プロファイルのいずれか、および本明細書において詳述するアンタゴニストまたはアゴニスト活性プロファイルのいずれかを示すことができることが本明細書において理解され、かつ明確に伝達される。例えば、1 つの変形形態において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i)  $0.03 \mu M$  にて  $\alpha_{2B}$  リガンド結合の約 65 % 超の阻害、および  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、本明細書に記載されているアッセイプロトコルによって得るようなその  $EC_{80}$  濃度に相当するオキシメタゾリンの濃度で、約 10 nM 以下の  $IC_{50}$  値、ならびに (ii)  $0.1 \mu M$  にて  $\alpha_{2A}$  リガンド結合の約 25 % 未満の阻害、および  $\alpha_{2A}$  アンタゴニストアッセイにおいて、本明細書に記載されているアッセイプロトコルによって得るようなその  $EC_{80}$  濃度に相当する UK14304 の濃度で、200 nM 超の  $IC_{50}$  値、ならびに (iii)  $0.03 \mu M$  にて  $\alpha_{1B}$  リガンド結合の約 60 % 以上の阻害、および  $\alpha_{1B}$  アンタゴニストアッセイにおいて、本明細書に記載されているアッセイプロトコルによって得るようなその  $EC_{80}$  濃度に相当するシラゾリンの濃度で、10 nM 以下の  $IC_{50}$  値を示す。一態様において、このような化合物はまた、約 5 または約 15 または約 50 のいずれか 1 つ超の  $\alpha_{2A}$  対  $\alpha_{2B}$  の  $K_i$  比を示す。

【0098】

医学的使用

理論に束縛されるものではないが、本明細書において提供する化合物は、(i) 血圧を低下させ、かつ／または (ii) 腎血流量を促進し、かつ／または (iii) ナトリウム再吸収を減少もしくは阻害することができると考えられる。いくつかの実施形態において、化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト（例えば、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト）である。いくつかの実施形態において、本明細書において提供する選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、(i) 血圧を低下させ、かつ／または (ii) 腎血流量を促進し、かつ／または (iii)  $\alpha_{2A}$  受容体を、付随してアンタゴナイズする（ $\alpha_{2B}$  をアンタゴナイズすることによってモジュレートされる有益な血圧低下および腎臓作用を低減させ、または強力に除去する）ことなく、ナトリウム再吸収を減少もしくは阻害することができると考えられる。更に、本明

10

20

30

40

50

細書において提供する選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、塩に対する血圧感受性を減少させ、ナトリウム貯留を減少させ、小動脈および小静脈における血管収縮を減少させ、インスリン分泌を増加させ、基礎代謝率を増加させ、血小板凝集を減少させ、かつ／またはミトコンドリア機能を増強することができ得る。しかし、化合物がアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  および／またはアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{1B}$  に対して強力なアンタゴニスト活性を有する特定の場合において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  に対するいくらかのアンタゴニスト活性は、許容され、有益でさえあり得る。

#### 【0099】

本明細書において提供する化合物は、腎機能の管理を媒介することができ得る。アドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$  受容体は、腎臓内にある。Regardら、(Cell, 2008年; 135巻: 561頁)は、アドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$  受容体の遺伝子は、腎臓において最も豊富に発現していることを実証した。Meisterら、(J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 1994年; 268巻: 1605頁)は、in situ ハイブリダイゼーションによって、発現が、近位尿細管の皮質S3セグメント中への拡大を伴って、髄質の外線条において優勢であることを示した。本明細書において提供するアドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$  受容体アンタゴニストは、ナトリウム再吸収を乱し、ナトリウム利尿および利尿をもたらすことができる。高血圧症のウサギモデルにおける腎機能に対するアドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストの作用を決定するための方法は、Burkeら (J Hypertens, 29巻: 945~952頁)によって記載された。

#### 【0100】

血圧を低下させることに加えて、アドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストを含む本明細書において開示されている化合物は、利尿および／または脈管性間隙から脈管外隙への液体の移動に起因し得る血液量を低減させることができる。血液量の低減は、ヘマトクリットレベルの増加をもたらす、これは、当技術分野において公知の方法によって、例えば、赤血球体積分率を推定することによって測定することができる。腎機能への  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストの作用の特性決定は、Burkeらによって記載された方法を使用して、尿量、尿中ナトリウムおよび尿中カリウムを測定することによって決定する (Effects of chronic sympatho-inhibition on renal excretory function in renovascular hypertension, Sandra L. Burke, Roger G. Evans および Geoffrey A. Head, Journal of Hypertens, 29巻: 945~952頁 (2011年))。

#### 【0101】

本明細書において詳述する化合物は、高血圧症、ならびに (i) 血圧の低下、および／または (ii) 腎血流量の増加、および／または (iii) ナトリウム再吸収の減少が有益である他の状態に加えて、特に、心臓および腎臓の疾患および状態における療法に使用されることが予想される。本明細書において提供する方法において、有効量の本明細書において詳述する化合物を、個体に投与する。(i) 血圧を低下させ、かつ／または (ii) 腎血流量を促進し、かつ／または (iii) ナトリウム再吸収を減少もしくは阻害させることを必要としている個体において (i) 血圧を低下させ、かつ／または (ii) 腎血流量を促進し、かつ／または (iii) ナトリウム再吸収を減少もしくは阻害するために本明細書に記載の化合物を使用する方法を提供する。化合物はまた、(i) 個体の血圧の低下、および／または (ii) 腎血流量の増加、および／または (iii) ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態の処置に使用し得る。個体は、高血圧、あるいは (i) 個体の血圧の低下、および／または (ii) 腎血流量の増加、および／または (iii) ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態であると診断されたヒトであるか、あるいはこれらを有することが疑われるヒトでよい。個体は、高血圧、あるいは (i) 個体の血圧の低下、および／または (ii) 腎血



流量の増加、および／または（i i i）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態と関連する1つもしくは複数の症状を示すヒトでよい。個体は、高血圧、あるいは（i）個体の血圧の低下、および／または（i i）腎血流量の増加、および／または（i i i）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態について、遺伝的にまたはその他の点で発症しやすいヒトでよい。1つの変形形態において、化合物は、代謝症候群の処置に使用し得る。いくつかの実施形態において、化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである。1つの変形形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである。1つの変形形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  アンタゴニスト活性および／またはインバースアゴニスト活性をまた示すアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである化合物は、肥満症、2型糖尿病および／または代謝症候群をまた患っている高血圧症を有する個体において血圧を低下させることにおいて使用し得る。このように、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  のアンタゴニストまたはインバースアゴニストを使用した処置に反応性である疾患もしくは状態、例えば、肥満症および／または2型糖尿病および／または代謝症候群を有する高血圧患者において血圧を低下させる方法を提供する。

#### 【0102】

本明細書において詳述する化合物は、（i）個体の血圧の低下、および／または（i i）腎血流量の増加、および／または（i i i）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性である疾患もしくは状態を処置する方法において使用し得る。例えば、化合物は、処置抵抗性高血圧症を含めた高血圧症の処置に使用し得る。いくつかの実施形態において、化合物は、肥満症または2型糖尿病を患っていない個体において高血圧症を処置する方法において使用し得る。いくつかの実施形態において、化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、化合物は、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである。

#### 【0103】

一態様において、疾患または適応症は、（i）個体の血圧の低下、および／または（i i）腎血流量の増加、および／または（i i i）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害が、有益であるか、もしくは有益であることが予想される心臓または腎臓の疾患または適応症である。このような心臓の適応症には、これらに限定されないが、心不全、例えば、代償性心不全、非代償性心不全、急性非代償性うっ血性心不全および慢性うっ血性心不全、冠動脈心疾患、心不整脈、心筋虚血、および肥大が含まれる。このような腎臓の適応症には、これらに限定されないが、腎不全、例えば、慢性腎不全、急性腎不全および末期腎不全、腎虚血および慢性腎臓疾患が含まれる。（i）個体の血圧の低下、および／または（i i）腎血流量の増加、および／または（i i i）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害が、有益であるか、もしくは有益であることが予想される他の適応症には、これらに限定されないが、睡眠時無呼吸および虚血発作が含まれる。

#### 【0104】

本明細書において詳述する化合物はまた、（i）個体の血圧の低下、および／または（i i）腎血流量の増加、および／または（i i i）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害が、有益であるか、もしくは有益であることが予想される心臓または腎臓の構成要素を有する疾患もしくは状態の症状を寛解し得る。例えば、化合物は、血圧上昇を低減させ、息切れを改善し、頻拍を低減させ、浮腫を低減させ、上昇した血中尿素窒素／クレアチニン（BUN／Cr）比を低減し、クレアチニンレベルを改善し、横になる能力を改善し、高血圧の発生率または重症度を低減させ、ある期間（例えば、1年、2年、5年など）に亘って個体を経験する急性心イベント（例えば、急性代償不全または心筋梗塞）の危険性および／または数を低減させ、ある期間（例えば、1年、2年、5年など）に亘って個体を経験する急性心不全の発生率を低減させ、肺うっ血の重症度および／もしくは発生率を低減させ、かつ／または脳卒中の危険性を低減させ、心筋梗塞後の個体において息切れおよ

び／もしくは頻拍を低減させ、梗塞後に左室駆出分画（L V E F）を改善し、かつ／または前高血圧症を有する肥満の個体（例えば、男性および女性）において体重および血圧を低下させ得る。いくつかの実施形態において、化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、化合物は、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストである。

#### 【0105】

本明細書において詳述する化合物（本明細書において詳述するアドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストなど）は、高血圧性緊急症の処置に使用し得る。高血圧性緊急症の処置を必要としている個体に、有効量のアドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストを静脈内投与することを含む、高血圧性緊急症を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、高度にモニターされた集中治療の状況において、有効量のアドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストの静脈内投与を必要としている個体に、有効量のアドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストを静脈内投与することを含み、投与は、個体において積極的に制御された血圧低下をもたらす。いくつかの実施形態において、個体におけるアドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストの静脈内投与は、個体における血圧の徐々の低下、ならびに終末器官、例えば、脳、腎臓、心臓、および目の損傷の最小化をもたらす。高血圧性緊急症または高血圧性クレーゼの処置において特に有用なのは、本明細書において詳述するアドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストの非経口製剤である。1つの変形形態において、化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストである。いくつかの変形形態において、化合物は、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストである。1つの変形形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>A</sub> アンタゴニスト活性および／またはインバースアゴニスト活性を示す。

#### 【0106】

1つの変形形態において、有効量の本明細書において詳述する化合物を、心不全（例えば、代償性心不全および非代償性心不全）を有するか、もしくは有することが疑われる個体に投与することを含む、息切れ、頻拍、浮腫の重症度および／もしくは発生率、ならびに／または横になることができないことを減少させる方法を提供する。別の変形形態において、有効量の本明細書において詳述する化合物を、腎不全（例えば、急性もしくは慢性の腎不全）を有するか、もしくは有することが疑われる個体に投与することを含む、上昇したBUN／Cr、ならびに／または浮腫の重症度および／もしくは発生率を減少させる方法を提供する。別の変形形態において、有効量の本明細書において詳述する化合物を、高血圧症（例えば、処置抵抗性高血圧症）を有するか、もしくは有することが疑われる個体に投与することを含む、個体において血圧を低下させる方法を提供する。別の変形形態において、有効量の本明細書において詳述する化合物を、心筋梗塞を経験した個体（例えば、処置の30分以内、1時間以内、3時間以内、6時間以内、12時間以内、または24時間以内など、最近心筋梗塞を経験した個体）に投与することを含む、個体において息切れ、頻拍の重症度および／もしくは発生率を減少させ、かつ／または梗塞後のL V E Fを改善する方法を提供する。変形形態のいくつかにおいて、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストは、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストである。変形形態のいくつかにおいて、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>A</sub> のアンタゴニスト活性を示す。いくつかの実施形態において、化合物は、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、化合物は、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストである。

#### 【0107】

1つの変形形態において、個体に、本明細書に記載されている化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、血圧の低下を必要としている個体において血圧を低下させる方法を提供する。本明細書において詳述するアドレナリン作動性受容体  $\alpha_2$  <sub>B</sub> アンタゴニストの投与は、個体において、このような個体について所望のレベルを超え

ると考えられるレベルから血圧を低下させる。血圧を低下させる療法、例えば、本明細書において詳述する化合物の投与は、高血圧の個体が、それらの個々の心血管系の危険因子によって定義されるそれらの血圧の目標値に到達することを助けることを意図する。例えば、糖尿病または公知の心血管疾患を有さないその他の点では健常な個体について、目標血圧は、約 140/90 mmHg 未満であり、公知の心血管疾患（例えば、従前の心筋梗塞、末梢血管疾患）を有する患者について、目標血圧は、約 130~135/85 mmHg 未満であり、糖尿病を有する患者について、目標血圧は、約 130/80 mmHg 未満である。

#### 【0108】

1つの変形形態において、本明細書において提供する化合物は、個体に対する下記の有益な作用の任意の1つもしくは複数を有し得る。(1) (例えば、高血圧症、特定の形態の心不全および/または腎不全を有する個体において) 動脈圧を低下させること; (2) (例えば、高血圧症、特定の形態の心不全および/または腎不全を有する個体において) 脈圧を低下させること; (3) (例えば、その収縮期血圧が  $\alpha_2 B$  アンタゴニストに反応して低下することが予想されるか、もしくは低下する個体において) 頻拍-圧受容器活性の維持(これは、起立性低血圧の欠如を示唆し得る); ならびに(4) (例えば、 $\alpha_2 B$  および  $\alpha_1 B$  の混合アンタゴニストである療法を投与された個体において) 徐脈-心拍出量を更に低減させることによる、低減する心仕事量および血圧低下に対するさらなる低減。

#### 【0109】

別の変形形態において、本明細書において提供する化合物は、副作用を伴わず、もしくは低減した副作用を伴ってこれらの治療効果を発揮し得る(同じまたは同様の適応症の処置において使用される他の療法と比較したときなど)。一態様において、本明細書において提供する化合物は、個体への投与によって副作用を示さず、もしくは低減した副作用を示し、副作用は、(i) 性欲減退、(ii) 起立性低血圧、(iii) 筋力低下、(iv) 疲労、(v) 勃起機能障害、(vi) 便秘、(vii) うつ病、(viii) めまい、(ix) 口内乾燥、(x) 思考の欠陥、(xi) 体重増加、(xii) 持続性の咳、(xiii) 胸痛、(xiv) 頭痛、(xv) 体液貯留、(xvi) 脈拍上昇、および(xvii) 嘔吐の任意の1つもしくは複数であり得る。

#### 【0110】

一態様において、ヒスタミン、ドパミンおよびセロトニン受容体の任意の1つもしくは複数にはっきりと認識できるように結合しない化合物を提供する。本明細書において詳述する方法のいずれかにおいて、1つの変形形態において、個体は、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質が媒介する障害、および/または神経細胞障害を有さない。本明細書において使用する場合、「認知障害」という用語は、ニューロンの構造および/または機能の進行性の喪失(ニューロンの死を含めた)を伴うと考えられ、もしくは関連すると考えられ、またはこれらを伴い、もしくは関連する疾患および状態を指し、かつ意図し、障害の中心的特色は、認知(例えば、記憶、注意、知覚および/または思考)の欠陥であり得る。これらの障害には、病原体によって誘発される認知機能障害、例えば、HIVが関連する認知機能障害、およびライム病が関連する認知機能障害が含まれる。認知障害の例には、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、統合失調症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、自閉症、軽度認知欠陥(MCI)、脳卒中、外傷性脳傷害(TBI)および加齢関連記憶欠陥(AAMI)が含まれる。本明細書において使用する場合、「精神病性障害」という用語は、異常な思考および知覚をもたらすと考えられる、または実際にもたらす精神疾患もしくは状態を指し、かつ意図する。精神病性障害は、妄想、幻覚(外部刺激の非存在下での、知覚が鮮明で、実質的であり、外部の客観的空間にあるという点で、現実の知覚の特性を有する、意識があって覚醒している状態における知覚)、人格変化および/または混乱した思考を伴い得る現実性の喪失によって特徴付けられる。他の一般的な症状は、普通でないまたは突飛な行動、ならびに社会的相互作用が困難であること、および日常生活の活動を行うことにおける障害を含む。例示的な精神病性障害は、統合

失調症、双極性障害、精神病、不安およびうつ病である。本明細書において使用する場合、「神経伝達物質が媒介する障害」という用語は、異常なレベルの神経伝達物質（例えば、ヒスタミン、セロトニン、ドパミン、ノルエピネフリン）、またはアミン作動性Gタンパク質共役受容体の機能欠陥を伴うと考えられ、もしくは関連すると考えられ、または実際にこれらを伴い、もしくは関連する疾患もしくは状態を指し、かつ意図する。例示的な神経伝達物質が媒介する障害には、脊髄傷害、糖尿病性ニューロパシー、アレルギー性疾患、および老化保護（geroprotective）活性が関与する疾患、例えば、加齢関連脱毛（脱毛症）、加齢関連体重減少および加齢関連視覚の攪乱（白内障）が含まれる。異常な神経伝達物質レベルは、これらに限定されないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉症、ギランバレー症候群、軽度認知欠陥、統合失調症、不安、多発性硬化症、脳卒中、外傷性脳傷害、脊髄傷害、糖尿病性ニューロパシー、線維筋痛症、双極性障害、精神病、うつ病および種々のアレルギー性疾患を含めた多種多様の疾患および状態と関連する。本明細書において使用する場合、「神経細胞障害（neuronal disease）」という用語は、神経細胞死および／または神経機能の欠陥または神経機能の減少を伴うと考えられ、もしくは関連すると考えられ、またはこれらを伴い、もしくは実際に関連する疾患もしくは状態を指し、かつ意図する。例示的な神経細胞の適応症（neuronal indication）には、神経変性疾患および障害、例えば、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、イヌ認知機能障害症候群（CCDS）、レビー小体病、メンケス病、ウィルソン病、クロイツフェルトヤコブ病、ファール病、脳循環が関与する急性もしくは慢性の障害、例えば、虚血性もしくは出血性脳卒中または他の脳出血性侵襲、加齢関連記憶欠陥（AAMI）、軽度認知欠陥（MCI）、傷害が関連する軽度認知欠陥（MCI）、脳震盪後症候群、外傷後ストレス障害、アジュバント化学療法、外傷性脳傷害（TBI）、神経細胞死が媒介する目の障害、黄斑変性症、加齢性黄斑変性症、自閉症（自閉症スペクトラム障害、アスペルガー症候群、およびレット症候群を含む）、引き抜き損傷、脊髄傷害、重症筋無力症、ギランバレー症候群、多発性硬化症、糖尿病性ニューロパシー、線維筋痛症、脊髄傷害と関連するニューロパシー、統合失調症、双極性障害、精神病、不安またはうつ病が含まれる。

#### 【0111】

高血圧、あるいは（i）個体の血圧の低下、および／または（ii）腎血流量の増加、および／または（iii）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態を有する個体は、本明細書において詳述するアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト（例えば、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト）を含めた本明細書において詳述する化合物から恩恵を受け得る。

#### 【0112】

高血圧も、あるいは（i）個体の血圧の低下、および／または（ii）腎血流量の増加、および／または（iii）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態も有さない個体は、個体が、高血圧、あるいは（i）個体の血圧の低下、および／または（ii）腎血流量の増加、および／または（iii）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態についての1つもしくは複数の危険因子を有する場合、それにも関わらず本明細書において詳述する化合物から恩恵を受け得る。高血圧を発症させる危険因子は、性別、人種、民族性、年齢、家族歴、体重および／または生活様式を含み得る。例えば、アフリカ系アメリカ人、男性（特に、45歳超の場合）、55歳超の女性、60歳超の人、前高血圧症の個体（120～130／80～89 mmHgの血圧を有する個体）、過体重もしくは肥満である個体、睡眠時無呼吸（例えば、閉塞性睡眠時無呼吸）を有する個体、喫煙している個体、高塩分食を食している個体、低カリウム食を食している個体、慢性の重度のアルコール摂取をしている個体、座ることの多い生活様式を有する個体、中等度から高いストレスを有する個体、損なわれた腎機能もしく

10

20

30

40

50

は腎不全を有する個体、および高血圧を有する近親者を有する個体はそれぞれ、高血圧自体、または高血圧と関連する疾患もしくは状態を発症する危険性が増加する。複数のこのような危険因子を有する個体は、高血圧を特に発症しやすい。腎臓疾患を発症させる危険因子は、糖尿病、高血圧（高血圧症）、心血管疾患、喫煙、肥満症、高コレステロール、腎臓疾患の家族歴、および／または65歳以上であることを含み得る。アボリジニ、アジア、南アジア、太平洋諸島、アフリカ／カリブ海、アメリカインディアンおよびラテンアメリカ系の出身の人々を含めた特定の民族集団のメンバーはまた、腎臓疾患のより高い危険性がある。

#### 【0113】

細胞生存能およびミトコンドリアの健康

10

ミトコンドリアの健康を促進することによって細胞の生存能を促進する方法を提供し、これらの方法は、細胞と本明細書において詳述する化合物とを接触させることを含む。方法は、様々な細胞、例えば、神経細胞および非神経細胞に適用可能である。1つの変形形態において、細胞は、非神経細胞、例えば、腎臓または心臓の細胞（例えば、心筋細胞）である。一態様において、細胞の生存能を促進する方法を提供し、細胞は、その生存能が、栄養素の流入および／または酸素化によって促進されるか、もしくは促進することが予想されるものである。ミトコンドリアのストレスを経験しておくか、またはミトコンドリアのストレスの徴候を示している細胞における細胞の生存能を促進する方法をまた提供する。

#### 【0114】

20

ミトコンドリアの健康および細胞生存能の促進に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態を処置する方法をまた記載し、これらの方法は、この疾患もしくは状態の処置を必要としている個体に、有効量の本明細書において提供する化合物を投与することを含む。1つの変形形態において、疾患もしくは状態は、非神経細胞におけるミトコンドリアの機能障害と関連するものである。特定の変形形態において、疾患もしくは状態は、腎臓細胞または心臓細胞（例えば、心筋細胞）におけるミトコンドリアの機能障害と関連するものである。別の変形形態において、疾患もしくは状態は、細胞（例えば、腎臓もしくは心臓細胞）の栄養素の流入および／または酸素化から恩恵を受けるものである。

#### 【0115】

30

このように、ミトコンドリア機能障害と関連するか、もしくは関連すると考えられる疾患もしくは状態を有する個体は、本明細書において詳述する化合物、または薬学的に許容されるその塩から恩恵を受け得る。ミトコンドリア機能障害と関連する疾患もしくは状態を有する個体は、有効量の本明細書において提供する化合物、または薬学的に許容されるその塩の投与によって、1つもしくは複数の有益なまたは望ましい結果を経験するはずである。一態様において、有益なまたは望ましい結果は、細胞の栄養素の流入および／または酸素化の増加である。別の態様において、有益なまたは望ましい結果は、ミトコンドリア機能障害と関連する疾患もしくは状態と関連する症状の数および／または重症度の低減である。

#### 【0116】

40

1つの変形形態において、腎臓または心臓の状態の処置を必要としている個体に、本明細書において詳述する化合物を投与することを含む、腎臓または心臓の状態を処置する方法を提供する。このような状態には、これらに限定されないが、腎不全、例えば、急性腎不全および慢性腎不全、心臓（例えば、心筋）の虚血、心不全、例えば、急性および慢性のうっ血性心不全（これらの状態と関連する筋肉疲労を含む）、ならびに冠動脈疾患が含まれる。他の疾患および状態を処置する方法、例えば、睡眠時無呼吸、急性呼吸窮迫症候群（成人および乳児）、ならびに末梢血管疾患を処置する方法をまた記載する。本明細書において提供するような化合物は、本明細書において提供するような化合物、またはその医薬としての塩を、ミトコンドリア機能障害と関連する疾患もしくは状態を発症させる危険性がある個体に投与することを含む、ミトコンドリア機能障害と関連する疾患もしくはは

50

状態の発生および／または発症を遅延させる方法においてまた使用し得る。

#### 【0117】

神経伝達物質受容体にはっきりと認識できるように結合しないが、例えば、ミトコンドリアのストレスの状況（例えば、過剰な細胞内カルシウム）において細胞に投与されたとき、ミトコンドリア機能をそれにも関わらず増強する化合物は、本明細書における方法において使用して、細胞生存を促進し得る。一態様において、化合物は、本明細書において詳述するアッセイにおいてミトコンドリア機能障害によって媒介される細胞死から保護することによって、ミトコンドリア機能を増強する能力を示す。このように、ミトコンドリア機能の増強は、ミトコンドリア機能障害によって媒介される細胞死から細胞を保護することを含むことが理解され、かつ明確に伝達される。化合物はまた、当技術分野において公知のアッセイにおいて評価し得る。

10

#### 【0118】

本明細書において（例えば、上記の開示において）詳述する結合および活性プロファイルは、1つの変形形態において、本明細書において提供する式（例えば、これらの方法において使用する式）に適用されることが理解され、かつ明確に伝達される。一態様において、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、式（I）、（A-I）、（A-I I A）、（A-I I B）、（A-I I C）、（A-I I D）、（A-I I I A-1）、（A-I I I B-1）、（A-I I I C-1）、（A-I I I D-1）、（A-I I I I）、（A-I I I I A）、（A-I I I I B）、（A-I I I I C）、（A-I I I I D）、（A-I I I I E）、（A-I I I I E-1）、（A-I I I I E-2）、（A-I I I I E-3）、（A-I I I I E-4）、（A-I I I I E-5）、（A-I I I I E-6）、（A-I I I I E-7）、（A-I I I I E-8）、（A-I I I I F）、（A-I I I I F-1）、（A-I I I I F-2）、（A-I I I I F-3）、（A-I I I I F-4）、（A-I I I I G-1）、（A-I I I I G-2）、（A-I I I I G-3）、（A-I I I I H）、（A-I I I I H-1）、（A-I I I I H-2）、（A-I I I I H-3）、（A-I I I I H-4）、（A-I I I I A'）、（A-I V）、（A-V）、（A-V I）、（A-V I I A）、（A-V I I B）、（A-V I I C）、（A-V I I D）、（A-V I I E）、（A-V I I F）、（A-V I I I A-1）、（A-V I I I A-2）、（A-V I I I A-3）、（A-V I I I A-4）、（A-V I I I A-5）、（A-V I I I A-6）、（A-V I I I A-7）、（A-I X A）、（A-I X B）、（A-I X C）、（A-I X D）、（B-I）、（B-I A）、（B-I B）、（B-I C）、（B-I D）、（C-I）、（C-I A）、（C-I B）、（C-I A-1）、（C-I A-2）、（C-I A-3）、（C-I A-4）、（C-I A-5）、（C-I A-6）、（C-I A-7）、（C-I B）、（C-I B-1）、（C-I B-2）、（C-I B-3）、（C-I C-1）、（C-I I）、（C-I I A）、（C-I I B）、（C-I I I A）、（C-I I I B）、（C-I I I C）、（C-I I I D）、（C-I I I E）、（C-I I I F）、（C-I V A）、（C-I V B）、（C-I V C）、（C-I V D）、（C-I V E）、（C-I V F）、（C-I V G）、（C-V A）、（C-V B）、（D-I）、（D-I I A）、（D-I I B）、（D-I I A-1）、（D-I I A-2）、（D-I I I A）、（D-I I I B）、（E-I）、（E-I I A）、（E-I I B）、（F-I）、（F-I I A）、（F-I I B）、（F-I I A-1）、（F-I I A-2）、（G-I）、（G-I I A）、（G-I I B）、（G-I I A-1）、（G-I I A-2）、（H-I A）、（H-I B）、（H-I C）、（H-I D）、（H-I A-1）、（H-I B-1）、（H-I C-1）、（H-I D-1）、（H-I E-1）、（H-I F-1）、（J）、（J-I A）、（J-I B）、（J-I C）、（J-I D）、（J-I A-1）、（J-I B-1）、（J-I C-1）、（J-I D-1）、（K-I A）、（K-I B）、（K-I C）、（K-I D）、（K-I E）または（K-I F）の選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト、または本明細書において詳述する任意の変形形態である。

20

30

40

#### 【0119】

本発明の化合物

50

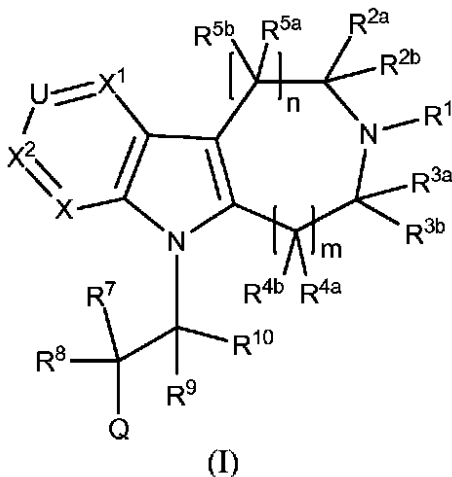
本発明による化合物を、発明の簡単な要旨および他の場所を含めて本明細書において詳述する。本発明は、本明細書に記載されている化合物のありとあらゆる立体異性体（幾何異性体（*cis/trans*または*E/Z*異性体）、互変異性体を含めた）、塩、N-オキシド、および溶媒和物を含めた、本明細書に記載されている化合物の全ての使用、ならびにこのような化合物を作製する方法を含む。

【0120】

一態様において、式（I）の化合物：

【0121】

【化3】



10

20

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $SO_3H$ 、 $SR^{1a}$ 、 $S(O)R^{1a}$ 、 $SO_2R^{1a}$  およびベルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびベルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびベルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$ または $R^{3a}$ と一緒に、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは $R^{4a}$ または $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒に、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

30

$R^{1a}$  は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^{2a}$  は、H；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ または $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒に、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは $R^{3a}$ と一緒に、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは $R^{4a}$ （存在する場合）と一緒に、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

40

$R^{3a}$  は、H；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ または $R^{4a}$ （存在する場合）と一緒に、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは $R^{2a}$ と一緒に、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒に、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

50

$R^{4a}$  (存在する場合) は、H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{5a}$  (存在する場合) は、H；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2b}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$R^{4b}$  および  $R^{5b}$  (存在する場合) はそれぞれ独立に、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^6$  であり、

各  $R^6$  は、独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびベルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシ；または任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H；ハロ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にになって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル；アジド；アミノアシル、カルボキシル；カルボニルアルコキシ； $N(R^{11})R^{12}$ ； $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ ； $SO_2R^{13}$ ； $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ； $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ ；任意選択で置換されている  $-OC(O)-$  アリール；任意選択で置換されている  $-OC(O)-$  ヘテロアリール；アミノもしくはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_6$  アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にになって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^9$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

10

20

30

40

50



$R^{10}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^8$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{14a}$  および  $R^{15a}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

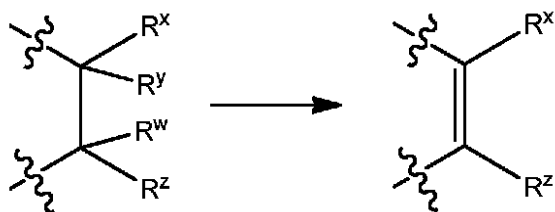
Q は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである。

#### 【0122】

2 個の置換基が一緒になって、結合を形成するとき、さらなる結合が形成されることを理解すべきである。例えば、下記で示すように、 $R^y$  および  $R^w$  が一緒になって、結合を形成するとき、 $R^x$  および  $R^z$  が、二重結合であるように、さらなる結合が形成される。

#### 【0123】

#### 【化 4】



いくつかの変形形態において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、X および U の 1 つは、N であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、X および U の他の 3 つは、独立に、 $CR^6$  である。他の変形形態において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、X および U の 2 つは、N であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、X および U の他の 2 つは、独立に、 $CR^6$  である。また他の変形形態において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、X および U はそれぞれ独立に、 $CR^6$  である。

#### 【0124】

いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルであり、 $C_1 \sim C_5$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルは、独立に、非置換であるか、またはヒドロキシルで置換されている。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、非置換  $C_2 \sim C_5$  アルケニルである。他の変形形態において、 $C_1 \sim C_5$  アルキルは、 $SO_3H$  で置換されている。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、メチル、エチル、*n*-プロピル、または *i*-プロピルである。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、 $CF_3$ 、または  $CH_2CF_3$  である。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、H である。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、またはヒドロキシブチルである。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、シクロブチル、またはシクロプロピルである。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、 $CH_2CH_2-SO_3H$  である。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、 $CH_2CH=CH_2$  である。

#### 【0125】

いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$  は、ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^{4a}$  は、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。他の実施形態において、 $R^{4a}$  は、モノハロアルキル、ジハロアルキル、またはペルハロアルキルである。一実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、 $R^{4a}$ は、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、または $CH_2F$ である。別の実施形態において、 $R^{4a}$ は、 $CCl_3$ 、 $CHCl_2$ 、または $CH_2Cl$ である。いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれハロである。いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ はそれぞれフルオロまたはクロロである。1つの変形形態において、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ はそれぞれフルオロである。1つの変形形態において、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ はそれぞれクロロである。

#### 【0126】

いくつかの変形形態において、 $R^{5a}$ は、ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ； $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 $R^{5a}$ は、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。他の実施形態において、 $R^{5a}$ は、モノハロアルキル、ジハロアルキル、またはペルハロアルキルである。一実施形態において、 $R^{5a}$ は、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、または $CH_2F$ である。別の実施形態において、 $R^{5a}$ は、 $CCl_3$ 、 $CHCl_2$ 、または $CH_2Cl$ である。いくつかの変形形態において、 $R^{5a}$ は、ハロである。いくつかの変形形態において、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ は、それぞれハロである。特定の変形形態において、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ はそれぞれフルオロまたはクロロである。1つの変形形態において、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ はそれぞれフルオロである。1つの変形形態において、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ はそれぞれクロロである。

#### 【0127】

いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、ハロ、ヒドロキシル、 $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、および $-C(O)R^{7a}$ からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。他の変形形態において、 $R^7$ は、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^8$ は、ヒドロキシルまたは $NH_2$ である。いくつかの変形形態において、 $R^8$ は、アミノもしくはカルボキシルで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^8$ は、 $R^{10}$ と一緒に、結合を形成する。いくつかの変形形態において、 $R^9$ は、Hまたは $CH_3$ である。いくつかの変形形態において、 $R^{10}$ は、Hまたは $CH_3$ である。いくつかの変形形態において、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである。いくつかの変形形態において、 $R^{10}$ は、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。他の変形形態において、 $R^{11}$ または $R^{12}$ は、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

#### 【0128】

いくつかの変形形態において、Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシル、 $N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $SR^{18}$ 、 $S(O)R^{18}$ および $SO_2R^{18}$ からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシル、 $N(R^{16})(R^{17})$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $SR^{18}$ 、 $S(O)R^{18}$ および $SO_2R^{18}$ からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリールであり、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{16}$ および $R^{17}$ は一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し、 $R^{18}$ は、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

#### 【0129】

式(I)の化合物の一実施形態において、  
 $R^1$ は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択

10

20

30

40

50

される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{4a}$  は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、 $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ 、 $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ 、および任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルからなる群から選択され、

$R^{2b}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、Hであり、

$R^{4b}$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$n$  は、0であり、 $m$  は、1であり、

$X^1$ 、 $X^2$ 、および  $U$  はそれぞれ  $CH$ であり、

$X$  は、独立に、 $N$  または  $CR^{6a}$  であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシ；または任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H；ハロ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル；アジド；アミノアシル、カルボキシル；カルボニルアルコキシ； $N(R^{11})R^{12}$ ； $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ ； $SO_2R^{13}$ ； $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ； $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ ；任意選択で置換されている  $-OC(O)$  アリール；任意選択で置換されている  $-OC(O)$  ヘテロアリール；アミノもしくはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_6$  アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^9$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  と一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し ( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒になって、結合を形成するとき)、

$R^{10}$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^8$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

10

20

30

40

50

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

Q は、ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

#### 【0130】

いくつかの実施形態において、 $R^{4a}$  は、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。特定の実施形態において、 $R^{4a}$  は、モノハロアルキル、ジハロアルキル、またはペルハロアルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$  は、ハロ、ヒドロキシル、およびシアノである。いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$  は、ハロである。いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それぞれハロである。特定の変形形態において、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  はそれぞれフルオロまたはクロロである。1 つの変形形態において、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  はそれぞれフルオロである。

#### 【0131】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物に関して、X は、 $CR^6$  であり、 $R^8$  は、カルボキシルで置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、化合物は、化合物番号 25、54、130、146、147、338、II-15、II-16、または II-19 である。

#### 【0132】

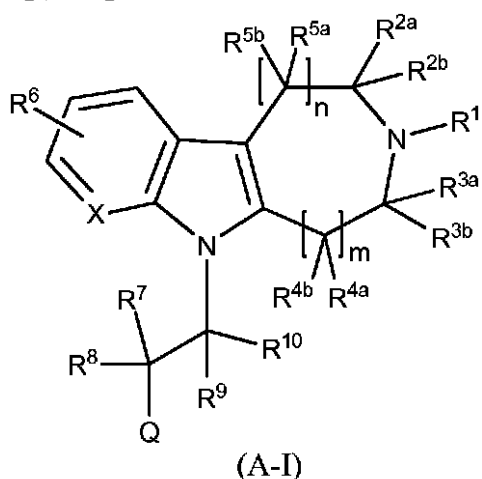
特定の実施形態において、式 (I) の化合物に関して、 $R^8$  は、アジドであり、化合物は、化合物番号 II-261、II-266、II-276、II-298、V-1、V-2、V-3、V-21、V-22、または V-23 である。

#### 【0133】

一実施形態において、化合物は、式 (A-I) の化合物：

#### 【0134】

#### 【化 5】



またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中、

$R^1$  は、H；1 ～ 3 個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または  $-C(O)OR^{11}$  であり、

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

n および m はそれぞれ 1 であるか、または n は 0 であり、かつ m は 1 であるか、または n

は1であり、かつmは0であり、

あるいは $R^1$ および $R^{2a}$ 、または $R^1$ および $R^{3a}$ 、または $R^{2a}$ および $R^{5a}$ 、または $R^{3a}$ および $R^{4a}$ （存在する場合）は一緒になって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

あるいは $R^1$ および $R^{4a}$ 、または $R^1$ および $R^{5a}$ 、または $R^{2a}$ および $R^{3a}$ （存在する場合）は一緒になって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

あるいは $R^{2a}$ および $R^{4a}$ 、または $R^{3a}$ および $R^{5a}$ （存在する場合）は一緒になって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

あるいは $R^{4a}$ および $R^{5a}$ （存在する場合）は一緒になって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分を形成し、

Xは、Nまたは $CR^{6a}$ であり、

$R^6$ および $R^{6a}$ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン；1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシルで任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^7$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ ；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

あるいは $R^7$ および $R^8$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

あるいは $R^{10}$ および $R^8$ は一緒になって、結合を形成し、

あるいは $R^{10}$ および $R^8$ が一緒になって、結合を形成するとき、 $R^9$ および $R^7$ は一緒になって、3～5個の炭素原子のアルキレン架橋を形成し、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

Qは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキルもしくはシクロアルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_5$ アルキルもしくはシクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシもしくはシクロアルコキシ、 $-CN$ または $-C(O)N(R^a)R^b$ を含めた1～3個の置換基で任意選択で置換されている、アリールまたはヘテロアリールであり、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ独立に、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

#### 【0135】

別の実施形態において、化合物は、式（A-III A）、（A-III B）、（A-III C）または（A-III D）の化合物：

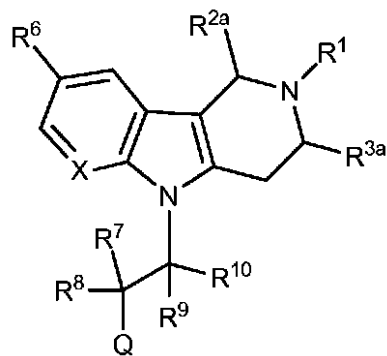
#### 【0136】

10

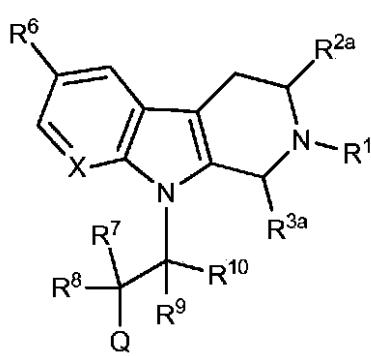
20

30

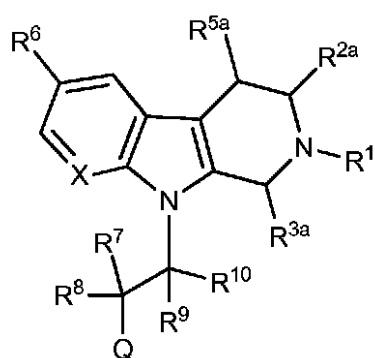
【化 6】



(A-IIA)

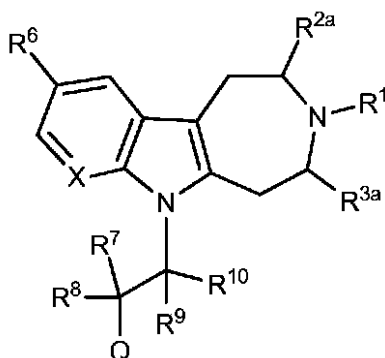


(A-IIB)



(A-IIC)

または



(A-IID)

10

20

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

$R^1$  は、H；1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または  $-C(O)OR^{11}$  であり、

$R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  または  $R^{5a}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

あるいは  $R^1$  および  $R^{2a}$ 、または  $R^1$  および  $R^{3a}$  は一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

Xは、Nまたは  $CR^{6a}$  であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ハロゲン；1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシルで任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、  
 $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^8$  は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ ；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

あるいは  $R^7$  および  $R^8$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

あるいは  $R^{10}$  および  $R^8$  は一緒になって、結合を形成し、

あるいは  $R^{10}$  および  $R^8$  が一緒になって、結合を形成するとき、 $R^9$  および  $R^7$  は一緒になって、3～5個の炭素原子のアルキレン架橋を形成し、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

30

40

50

Qは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキルもしくはシクロアルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_5$ アルキルもしくはシクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシもしくはシクロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ または $-C(O)N(R^a)R^b$ を含めた1～3個の置換基で任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリールであり、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ独立に、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

#### 【0137】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-III A)の化合物である。いくつかの変形形態において、Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、Hである。いくつかの変形形態において、 $R^6$ は、Hである。他の変形形態において、 $R^1$ は、Hまたは $CH_3$ である。また他の変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $CH_3$ である。また他の変形形態において、 $R^8$ は、ヒドロキシルである。また他の変形形態において、Qは、任意選択で置換されているピリジル、任意選択で置換されているピリミジル、任意選択で置換されているピラジニル、または任意選択で置換されているフェニルである。

10

#### 【0138】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-III B)の化合物である。いくつかの変形形態において、Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、Hである。いくつかの変形形態において、 $R^6$ は、Hである。他の変形形態において、 $R^1$ は、Hまたは $CH_3$ である。また他の変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $CH_3$ である。また他の変形形態において、 $R^8$ は、ヒドロキシルである。また他の変形形態において、Qは、任意選択で置換されているピリジル、任意選択で置換されているピリミジル、任意選択で置換されているピラジニル、または任意選択で置換されているフェニルである。

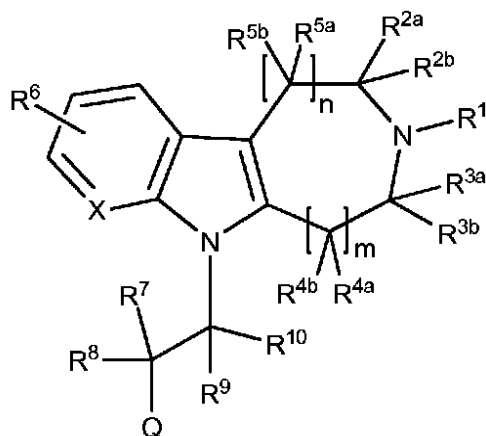
20

#### 【0139】

一実施形態において、化合物は、式(A-III A)の化合物：

#### 【0140】

#### 【化7】



(A-IA)

30

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中、

40

$R^1$ は、H；1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルもしくはシクロアルキル； $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $-C(O)OR^{11}$ であり、

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ および $R^{5b}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

nおよびmはそれぞれ1であるか、またはnは0であり、かつmは1であるか、またはnは1であり、かつmは0であり、

あるいは $R^1$ および $R^{2a}$ 、または $R^1$ および $R^{3a}$ 、または $R^{2a}$ および $R^{5a}$ 、または $R^{3a}$ および $R^{4a}$ （存在する場合）は一緒になって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

50

あるいは  $R^1$  および  $R^{4a}$ 、または  $R^1$  および  $R^{5a}$ 、または  $R^{2a}$  および  $R^{3a}$ （存在する場合）は一緒になって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

あるいは  $R^{2a}$  および  $R^{4a}$ 、または  $R^{3a}$  および  $R^{5a}$ （存在する場合）は一緒になって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

あるいは  $R^{4a}$  および  $R^{5a}$ （存在する場合）は一緒になって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分を形成し、

Xは、Nまたは  $CR^{6a}$  であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ハロゲン；1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシルで任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、  
 $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^8$  は、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ ；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

Qは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシもしくはシクロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2H$  または  $-C(O)N(R^a)R^b$  を含めた1～3個の置換基で任意選択で置換されている、アリールまたはヘテロアリールであり、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立に、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。

#### 【0141】

一態様において、本発明は、式（A-I B）、（A-I C）または（A-I D）による化合物を提供し、

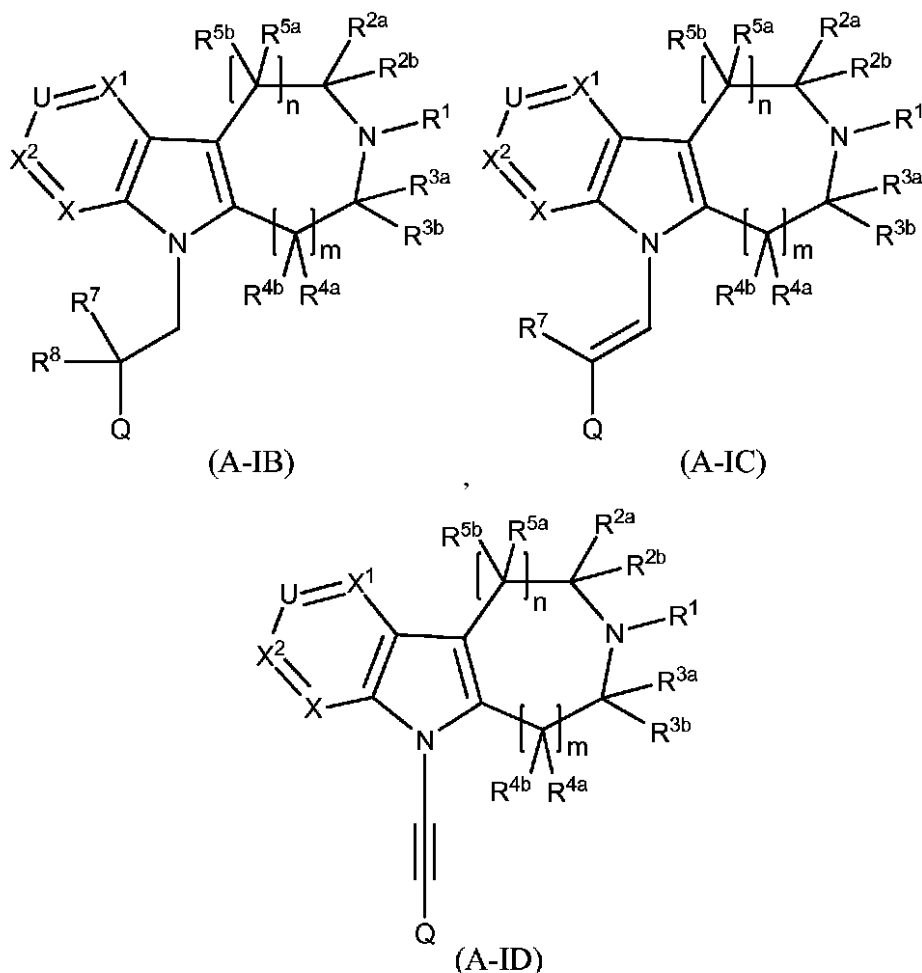
#### 【0142】

10

20



## 【化 8】



10

20

30

40

50

式中、Q、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、m、およびnは、上記の式（A-I）について記載されている通りであり、 $X^1$ 、U、 $X^2$ およびXはそれぞれ独立に、 $CR^6$ である。

## 【0143】

特定の実施形態において、式（A-IB）の化合物に関して、 $R^7$ は、任意選択で置換されているシクロアルキルであり、 $R^8$ は、OHであり、 $R^1$ は、メチルであり、nは、0であり、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ のそれぞれは、Hであり、 $R^{2a}$ および $R^{4a}$ はそれぞれHであるか、あるいは $R^{2a}$ は、 $R^{4a}$ （存在するとき）と一緒に、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、 $X^1$ 、 $X^2$ およびXはそれぞれCHであり、Uは、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、メチルまたはクロロであり、Qは、非置換フェニル、Fで置換されているフェニル、および非置換ピリジル以外である。

## 【0144】

特定の実施形態において、式（A-IB）の化合物に関して、 $R^7$ は、アシルアミノで置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。一実施形態において、 $R^7$ は、 $CH_2-CO-N(H)CH_3$ であり、 $R^1$ は、メチルまたはエチルであり、nは、0であり、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ のそれぞれは、Hであり、 $R^{2a}$ および $R^{4a}$ はそれぞれHであるか、あるいは $R^{2a}$ は、 $R^{4a}$ （存在するとき）と一緒に、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、 $X^1$ 、 $X^2$ およびXはそれぞれCHであり、Uは、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、メチルまたはクロロであり、Qは、フルオロ、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロで置換されているフェニル；非置換ピリジル；メチルで置換されているピリジル；および非置換ピリジニル以外である。

## 【0145】

特定の実施形態において、式 (A-I B) の化合物に関して、 $R^7$  は、 $-C(O)OR^{7a}$  で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^{7a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^1$  は、メチルまたはエチルであり、 $n$  は、0 であり、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{4b}$  のそれぞれは、H であり、 $R^{2a}$  および  $R^{4a}$  はそれぞれ H であるか、あるいは  $R^{2a}$  は、 $R^{4a}$  (存在するとき) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ CH であり、 $U$  は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、 $Q$  は、フルオロ、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロで置換されているフェニル；非置換ピリジル；メチルで置換されているピリジル；および非置換ピリミジン以外である。

#### 【0146】

特定の実施形態において、式 (A-I B) の化合物に関して、 $R^7$  は、1 ~ 3 個のハロで置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、 $CF_3$  であり、 $R^8$  は、OH であり、 $R^1$  は、メチルであり、 $n$  は、0 であり、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{4b}$  のそれぞれは、H であり、 $R^{2a}$  および  $R^{4a}$  はそれぞれ H であるか、あるいは  $R^{2a}$  は、 $R^{4a}$  (存在するとき) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ CH であり、 $U$  は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、メチルであり、 $Q$  は、フルオロで置換されているフェニル以外である。

#### 【0147】

特定の実施形態において、式 (A-I B) の化合物に関して、 $R^7$  は、任意選択で置換されているフェニルであり、 $R^8$  は、OH であり、 $R^1$  は、メチルまたはエチルであり、 $n$  は、0 であり、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{4b}$  のそれぞれは、H であり、 $R^{2a}$  および  $R^{4a}$  はそれぞれ H であるか、あるいは  $R^{2a}$  は、 $R^{4a}$  (存在するとき) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ CH であり、 $U$  は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、 $Q$  は、非置換フェニル；フルオロで置換されているフェニル；および非置換ピリジル以外である。

#### 【0148】

特定の実施形態において、式 (A-I B) の化合物に関して、 $R^8$  は、ハロである。一実施形態において、 $R^8$  は、フルオロまたはクロロであり、 $R^1$  は、メチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、 $n$  は、0 であり、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{4b}$  のそれぞれは、H であり、 $R^{2a}$  および  $R^{4a}$  はそれぞれ H であるか、あるいは  $R^{2a}$  は、 $R^{4a}$  (存在するとき) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $R^7$  は、H またはメチルであり、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ CH であり、 $U$  は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、 $Q$  は、非置換フェニル；メトキシ、クロロ、フルオロ、ジフルオロで置換されているフェニル；非置換ピリジル；メチルで置換されているピリジル；および非置換ピリミジン以外である。

#### 【0149】

特定の実施形態において、式 (A-I B) の化合物に関して、 $R^8$  は、 $-C(O)N(R^{14})R^{15}$  であり、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、 $R^1$  は、メチルであり、 $n$  は、0 であり、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{4b}$  のそれぞれは、H であり、 $R^{2a}$  および  $R^{4a}$  はそれぞれ H であるか、あるいは  $R^{2a}$  は、 $R^{4a}$  (存在するとき) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ CH であり、 $U$  は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、メチルであり、 $Q$  は、シクロブチル以外である。

#### 【0150】

特定の実施形態において、式 (A-I B) の化合物に関して、 $R^8$  は、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；アミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル；カルボキシルで置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選

10

20

30

40

50

択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成する。

#### 【0151】

特定の実施形態において、式 (A-IC) の化合物に関して、Q は、任意選択で置換されている 5 員ヘテロアリアルであり、n は、0 であり、 $R^7$  は、フルオロまたはメチルであり、 $R^1$  は、メチルであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  のそれぞれは、H であり、 $X^1$ 、 $X^2$  および X はそれぞれ CH であり、U は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、Q は、非置換チエニルおよび非置換チアゾリル以外である。

#### 【0152】

特定の実施形態において、式 (A-IC) の化合物に関して、Q は、任意選択で置換されているピリジルであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  のそれぞれは、H であり、 $X^1$ 、 $X^2$  および X はそれぞれ CH であり、U は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシであり、Q は、非置換ピリジル；およびメチル、クロロ、プロモ、メトキシ、もしくはジメチルで置換されているピリジル以外である。

#### 【0153】

特定の実施形態において、式 (A-IC) の化合物に関して、Q は、任意選択で置換されているピリミジニルであり、 $R^1$  は、メチルであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  のそれぞれは、H であり、 $X^1$ 、 $X^2$  および X はそれぞれ CH であり、U は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、Q は、非置換ピリミジン-4-イル；メチルで置換されているピリミジン-4-イル；非置換ピリミジン-5-イル；およびメチルで置換されているピリミジン-5-イル以外である。

#### 【0154】

特定の実施形態において、式 (A-ID) の化合物に関して、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  のそれぞれは、H であり、 $R^{2a}$  および  $R^{4a}$  はそれぞれ H であるか、あるいは  $R^{2a}$  は、 $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、U は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、 $CF_3$ 、メチル、Cl、 $CONHCH_3$ 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、H および F からなる群から選択され、 $R^1$  は、メチル以外である。

#### 【0155】

特定の実施形態において、式 (A-ID) の化合物に関して、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$  および  $R^{5b}$  のそれぞれは、H であり、 $R^{2a}$  および  $R^{4a}$  はそれぞれ H であるか、あるいは  $R^{2a}$  は、 $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、X は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、F であり、 $R^1$  は、メチル以外である。

#### 【0156】

特定の実施形態において、式 (A-IB)、(A-IC)、または (A-ID) の化合物に関して、n は、0 である。特定の実施形態において、式 (A-IB)、(A-IC)、または (A-ID) の化合物に関して、n は、1 である。特定の実施形態において、式 (A-IB)、(A-IC)、または (A-ID) の化合物に関して、m は、0 である。特定の実施形態において、式 (A-IB)、(A-IC)、または (A-ID) の化合物に関して、m は、1 である。

#### 【0157】

特定の実施形態において、式 (A-IB)、(A-IC)、または (A-ID) の化合物に関して、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、および  $R^{5b}$  はそれぞれ H である。

#### 【0158】

特定の実施形態において、式 (A-IB)、(A-IC)、または (A-ID) の化合物に関して、 $R^{2a}$  は、 $R^1$  と一緒になって、ブチレンまたはプロピレン部分を形成する

10

20

30

40

50

。

## 【0159】

特定の実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、または(A-I D)の化合物に関して、 $R^{2a}$ は、 $R^{3a}$ と一緒に、プロピレンまたはエチレン部分を形成する。

## 【0160】

特定の実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、または(A-I D)の化合物に関して、 $R^{2a}$ は、 $R^{4a}$ と一緒に、プロピレンまたはエチレン部分を形成する。

## 【0161】

特定の実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、または(A-I D)の化合物に関して、 $R^{5a}$ は、 $R^{3a}$ と一緒に、メチレンまたはエチレン部分を形成する。

。

## 【0162】

特定の実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、または(A-I D)の化合物に関して、 $R^{2a}$ は、 $R^{4a}$ と一緒に、メチレンまたはエチレン部分を形成する。

。

## 【0163】

特定の実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、または(A-I D)の化合物に関して、 $R^{3a}$ は、 $R^1$ と一緒に、ブチレンまたはプロピレン部分を形成する。

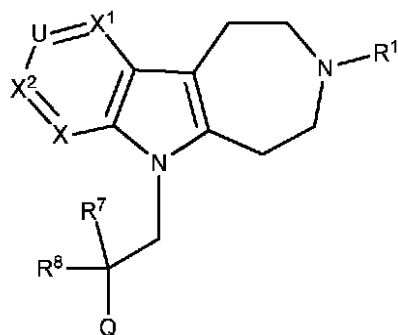
。

## 【0164】

一実施形態において、本発明は、式(A-I E)による化合物を提供し、

## 【0165】

## 【化9】



(A-IE)

式中、

$X^1$ 、U、 $X^2$ 、X、Q、 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は、式(A-I B)について記載されている通りである。

## 【0166】

別の実施形態において、化合物は、式(A-I I A-1)、(A-I I B-1)、(A-I I C-1)または(A-I I D-1)の化合物：

## 【0167】

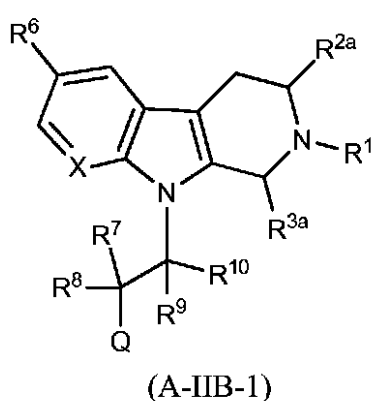
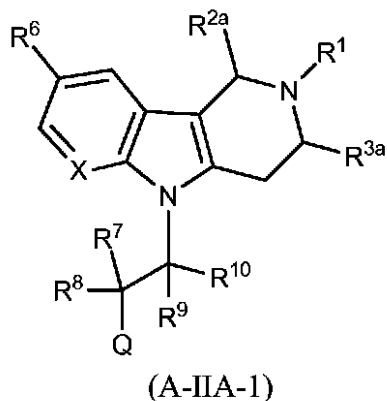
10

20

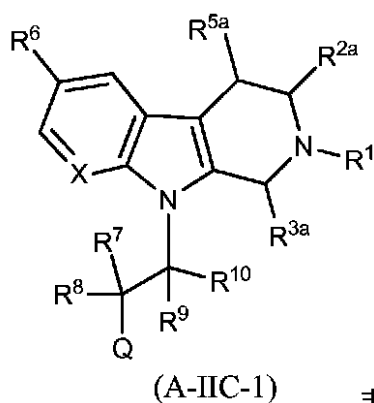
30

40

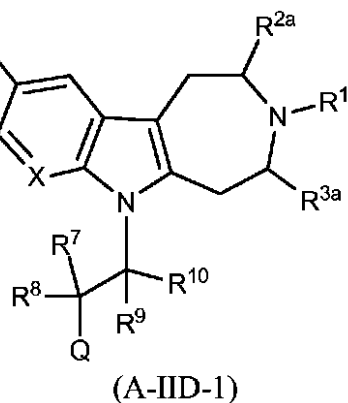
【化 10】



10



または



20

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

$R^1$  は、H；1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または  $-C(O)OR^{11}$  であり、

30

$R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  または  $R^{5a}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

あるいは  $R^1$  および  $R^{2a}$ 、または  $R^1$  および  $R^{3a}$  は一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

Xは、Nまたは  $CR^{6a}$  であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ハロゲン；1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシルで任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

40

$R^8$  は、H、アジド、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ ；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

Qは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシもしくはシクロアルコキシ、 $-CN$  または  $-C(O)N(R^a)R^b$  を含めた1～3個の置換基で任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリールであり、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立に、HまたはC

50

$_1 \sim C_5$  アルキルである。

【0168】

1つの変形形態において、 $R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、 $CH_3$  または  $Cl$  である。

【0169】

1つの変形形態において、 $R^8$  は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ ；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、それぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。特定の変形形態において、 $R^8$  は、H、OH、 $NH_2$ 、 $-OC(O)CH(NH_2)-CH_3$ 、 $-OC(O)CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$ 、および  $-OC(O)CH(NH_2)-CH_3-CH(CH_3)_2$  である。

10

【0170】

1つの変形形態において、 $R^{10}$  および  $R^8$  は一緒になって、結合を形成する。

【0171】

1つの変形形態において、 $R^{10}$  および  $R^8$  は一緒になって、結合を形成し、 $R^7$  および  $R^9$  は一緒になって、3～5個の炭素原子のアルキレン架橋を形成する。

【0172】

一実施形態において、化合物は、式(A-III)の化合物である。いくつかの変形形態において、Xは、 $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、Hである。他の変形形態において、 $R^6$  は、Hである。他の変形形態において、 $R^1$  は、Hまたは  $CH_3$  である。また他の変形形態において、 $R^7$  は、Hまたは  $CH_3$  である。また他の変形形態において、 $R^8$  は、ヒドロキシルまたは  $NH_2$  である。また他の変形形態において、Qは、任意選択で置換されているピリジル、任意選択で置換されているピリミジル、任意選択で置換されているピラジニル、または任意選択で置換されているフェニルである。

20

【0173】

別の実施形態において、化合物は、式(A-III)の化合物である。いくつかの変形形態において、Xは、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、Hである。他の変形形態において、 $R^1$  は、Hまたは  $CH_3$  である。また他の変形形態において、 $R^7$  は、Hまたは  $CH_3$  である。また他の変形形態において、 $R^8$  は、ヒドロキシルまたは  $NH_2$  である。また他の変形形態において、Qは、任意選択で置換されているピリジル、任意選択で置換されているピリミジル、任意選択で置換されているピラジニル、または任意選択で置換されているフェニルである。

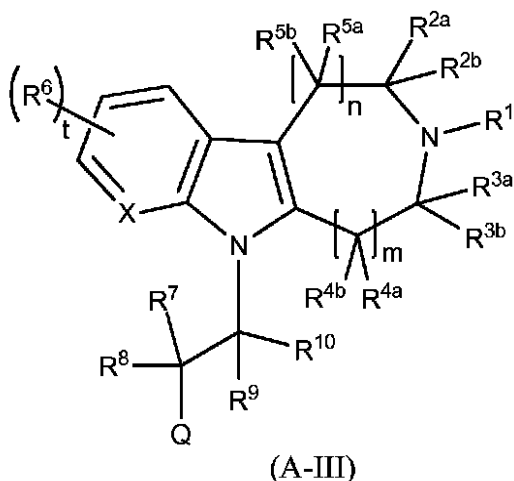
30

【0174】

別の実施形態において、化合物は、式(A-III)の化合物：

【0175】

【化11】



40

50

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

R<sup>1</sup>は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または-C(O)O-C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>2a</sup>またはR<sup>3a</sup>と一緒にあって、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>4a</sup>またはR<sup>5a</sup>（存在する場合）と一緒にあって、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成し、  
nおよびmはそれぞれ1であるか、またはnは0であり、かつmは1であるか、またはnは1であり、かつmは0であり、

R<sup>2a</sup>は、H；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>またはR<sup>5a</sup>（存在する場合）と一緒にあって、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>3a</sup>と一緒にあって、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>4a</sup>（存在する場合）と一緒にあって、  
メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分またはエチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成し、

R<sup>3a</sup>は、H；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>またはR<sup>4a</sup>（存在する場合）と一緒にあって、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>2a</sup>と一緒にあって、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>5a</sup>（存在する場合）と一緒にあって、  
メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分またはエチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成し、

R<sup>4a</sup>は、H；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>3a</sup>と一緒にあって、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>1</sup>と一緒にあって、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>2a</sup>と一緒にあって、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分またはエチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>5a</sup>（存在する場合）と一緒にあって、  
メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分を形成し、

R<sup>5a</sup>は、H；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>2a</sup>と一緒にあって、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>1</sup>と一緒にあって、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>3a</sup>と一緒にあって、メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分またはエチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成するか、あるいはR<sup>4a</sup>（存在する場合）と一緒にあって、  
メチレン（-CH<sub>2</sub>-）部分を形成し、

R<sup>2b</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4b</sup>およびR<sup>5b</sup>はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

Xは、NまたはCR<sup>6a</sup>であり、

tは、1、2または3であり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>6a</sup>はそれぞれ独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カ

10

20

30

40

50

ルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシ；または任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H；ハロ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$  と一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し（ $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒にあって、結合を形成するとき）、

$R^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル； $N(R^{11})R^{12}$ ； $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ ； $SO_2R^{13}$ ； $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ； $-OC(O)-$ アリール； $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$  と一緒にあって、結合を形成し、

$R^9$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  と一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し（ $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒にあって、結合を形成するとき）、

$R^{10}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^8$  と一緒にあって、結合を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

Q は、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているヘテロアリールである。

#### 【0176】

いくつかの変形形態において、Q は、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  で置換されているアリール；あるいはハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  で置換されているヘテロアリールである。他の変形形態において、Q は、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピリジル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピリミジル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているピラジニル；あるいはハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CONH_2$ 、OH、もしくは  $OCH_3$  で置換されているフェニルである。

#### 【0177】

1 つの変形形態において、化合物は、式 (A-III) の化合物 [Q、X、m、n、t、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、式 (A-III) について定義



した通りであり、 $R^7$ は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである」、またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドである。

#### 【0178】

式(A-I I I)の化合物のいくつかの変形形態において、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)であり、 $R^{2a}$ および $R^{3a}$ はそれぞれHであり、 $R^6$ は、メチルまたはクロロであり、Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、メチルまたはクロロである。これらの変形形態のいくつかにおいて、tは、1、2または3である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)であり、 $R^8$ は、Hまたはヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)であり、 $R^{10}$ は、Hである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基(例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、3-ピリジルまたは4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、メチルで置換されているピリジル(例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび3-メチル-4-ピリジル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、ハロ基で置換されているフェニル(例えば、フルオロフェニル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-フルオロフェニルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ で置換されているフェニルであり、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-カルバモイルフェニルである。

#### 【0179】

いくつかの変形形態において、Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、各 $R^6$ は、独立に、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。他の変形形態において、Xは、Nである。いくつかの変形形態において、 $R^1$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである。他の変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、Hまたはヒドロキシルである。また他の変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである。また他の変形形態において、 $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルであり、nは、0であり、mは、1である。特定の変形形態において、 $R^7$ は、メチルであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルであり、nは、0であり、mは、1である。

#### 【0180】

いくつかの変形形態において、Qは、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；非置換イミダゾリル；非置換トリアゾリル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているピリジル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているピリミジル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそ

10

20

30

40

50

れぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているピラジニル; ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているフェニル; ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているイミダゾリル; あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているトリアゾリルである。

10

#### 【0181】

特定の変形形態において、Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、各 $R^6$ は、独立に、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ水素であり、Qは、非置換ピリジル; またはハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているピリジルであり、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、nは、0であり、mは、1であり、 $R^7$ は、Hまたは $CH_3$ であり、 $R^8$ は、Hまたはヒドロキシルである。

20

#### 【0182】

また他の変形形態において、Xは、Nであり、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ水素であり、Qは、非置換ピリジル; またはハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているピリジルであり、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、nは、0であり、mは、1であり、 $R^7$ は、Hまたは $CH_3$ であり、 $R^8$ は、Hまたはヒドロキシルである。

30

#### 【0183】

いくつかの変形形態において、nは、0であり、mは、1であり、 $R^1$ は、 $R^{2a}$ と一緒にあって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、各 $R^6$ は、独立に、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ水素であり、Qは、非置換ピリジル; またはハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているピリジルであり、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $CH_3$ であり、 $R^8$ は、Hまたはヒドロキシルである。

40

#### 【0184】

いくつかの変形形態において、化合物は、化合物番号3a、3b、39a、4a、5b、13b、14a、41a、74a、26a、26b、27a、29b、31a、127a、129d、134b、144b、148#1、173a、174a、150a、176a、IV-210a、151a、II-4b、II-132b、148b、141b、

50

1 5 4 b、I I-1 3 5 b、I I-1 3 8、I I-1 3 9、I I-1 4 0、I I-2 4 4 a、I I-7、I I-1 4 6 a、I I-1 5 2 a、I I-2 2 7 c、I I-2 2 0、I I-1 4 8 a、I I-1 3 a、I I-2 1 2 a、I I-2 6 0 aまたはI I-2 6 0 bである。

# 【0185】

一態様において、上記の方法において使用される本明細書において提供する化合物は、式(A-I I I)の化合物であり、下記の条件の任意の1つもしくは複数を適用する。(1) Xは、 $CR^{6a}$ であり、各 $R^{6a}$ は、独立に、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである；(2) 各 $R^6$ は、独立に、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである；(3) Xは、Nである；(4)  $R^1$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである；(5)  $R^{2a}$ および $R^{3a}$ は、Hである；(6)  $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである；(8)  $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである；(9)  $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである；(10)  $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである；(11)  $R^7$ は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである；(12)  $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、Hまたはヒドロキシルである；(13)  $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである；(14)  $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである；(15)  $R^7$ は、メチルであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである；(16)  $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、 $NH_2$ である；(17)  $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、 $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである；(18)  $R^9$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである；(19)  $R^{10}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである；(20)  $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである；(21)  $R^9$ および $R^{10}$ の一方は、Hであり、他方は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである；(22) Qは、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；非置換イミダゾリル；非置換トリアゾリル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているピリジル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているピリミジル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているピラジニル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているフェニル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているイミダゾリル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ( $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである)からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で置換されているトリアゾリルである；(23) Xは、 $CR^{6a}$ であり、 $R^{6a}$ は、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、各 $R^6$ は、独立に、H、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである；(24)  $R^1$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである。

O)  $C_1 \sim C_5$  アルキルである；(25)  $R^1$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、H またはヒドロキシルである；(26)  $R^1$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルである；(27)  $R^1$  は、 $CH_3$  であり、 $R^7$  は、H であり、 $R^8$  は、ヒドロキシルであり、n は、0 であり、m は、1 である；(28)  $R^1$  は、 $CH_3$  であり、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルであり、n は、0 であり、m は、1 である；(29) X は、 $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、各  $R^6$  は、独立に、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^1$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$  または  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ水素であり、Q は、非置換ピリジル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、カルボキシルおよび  $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである) からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているピリジルである；(30) n は、0 であり、m は、1 であり、 $R^1$  は、H または  $CH_3$  であり、 $R^7$  は、H または  $CH_3$  であり、 $R^8$  は、H またはヒドロキシルである；(31) X は、N であり、 $R^1$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$  または  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ水素であり、Q は、非置換ピリジル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、カルボキシルおよび  $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである) からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているピリジルである；(32) n は、0 であり、m は、1 であり、 $R^1$  は、H または  $CH_3$  であり、 $R^7$  は、H または  $CH_3$  であり、 $R^8$  は、H またはヒドロキシルである；(33) n は、0 であり、m は、1 であり、 $R^1$  は  $R^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、X は、 $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、各  $R^6$  は、独立に、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$  または  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ水素であり、Q は、非置換ピリジル；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、カルボキシルおよび  $-C(O)NR^{16}R^{17}$  ( $R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである) からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているピリジルである；(34)  $R^7$  は、H または  $CH_3$  であり、 $R^8$  は、H またはヒドロキシルである。

10

20

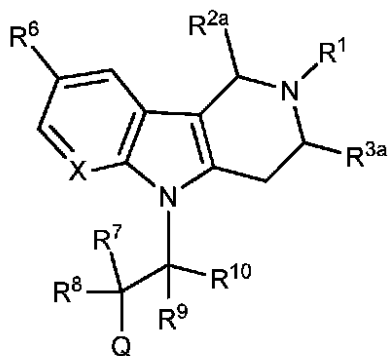
30

## 【0186】

別の実施形態において、式 (A-I I I) の化合物は、式 (A-I I I A) を有するものであるか、

## 【0187】

## 【化 1 2】



(A-III A)

10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

R<sup>1</sup>は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または-C(O)O-C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>2a</sup>またはR<sup>3a</sup>と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

20

R<sup>2a</sup>は、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

R<sup>3a</sup>は、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

30

Xは、NまたはCR<sup>6a</sup>であり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>6a</sup>はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシまたは任意選択で置換されている-C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>7</sup>は、H、ハロ、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>8</sup>およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいはR<sup>9</sup>と一緒に、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し(R<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>と一緒に、結合を形成するとき)、

40

R<sup>8</sup>は、H、ハロ、ヒドロキシル、N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>、SR<sup>13</sup>、S(O)R<sup>13</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-OC(O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-OC(O)-アリール、-OC(O)-ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている-OC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>7</sup>およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいはR<sup>10</sup>と一緒に、結合を形成し、

R<sup>9</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>7</sup>と一緒に、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し(R<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>と一緒に、結合を形成するとき)、

R<sup>10</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR

50

<sup>8</sup>と一緒にあって、結合を形成し、

R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>と一緒にあって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

R<sup>1 3</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>と一緒にあって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ－置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ－置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ－置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ－置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリールである。

#### 【0188】

いくつかの変形形態において、Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているアリール；あるいはハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているヘテロアリールである。他の変形形態において、Qは、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているピリジル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているピリミジル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているピラジニル；あるいはハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているフェニルである。

#### 【0189】

1つの変形形態において、化合物は、式(A-I I I A)の化合物であり、Q、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2 a</sup>、R<sup>3 a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6 a</sup>、R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>1 3</sup>、R<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>は、式(A-I I I A)について定義した通りであり、R<sup>7</sup>は、H、ハロ、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>8</sup>は、H、ハロ、ヒドロキシル、N(R<sup>1 1</sup>)R<sup>1 2</sup>、SR<sup>1 3</sup>、S(O)R<sup>1 3</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>1 3</sup>、-OC(O)N(R<sup>1 4</sup>)R<sup>1 5</sup>；またはアミノで任意選択で置換されている-OC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>9</sup>およびR<sup>1 0</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。

#### 【0190】

式(A-I I I A)の化合物のいくつかの変形形態において、R<sup>2 a</sup>およびR<sup>3 a</sup>はそれぞれHである。いくつかの変形形態において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、R<sup>6</sup>およびR<sup>6 a</sup>はそれぞれ独立に、ハロ（例えば、クロロ）またはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、R<sup>6</sup>およびR<sup>6 a</sup>はそれぞれ独立に、ハロ（例えば、クロロまたはフルオロ）である。いくつかの変形形態において、R<sup>6</sup>またはR<sup>6 a</sup>はそれぞれクロロである。いくつかの変形形態において、R<sup>6</sup>およびR<sup>6 a</sup>はそれぞれ独立に、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、Xは、CR<sup>6 a</sup>であり、R<sup>6 a</sup>は、Hまたはハロである。いくつかの変形形態において、Xは、CR<sup>6 a</sup>であり、R<sup>6 a</sup>は、Hである。いくつかの変形形態において、Xは、CR<sup>6 a</sup>であり、R<sup>6 a</sup>は、クロロである。いくつかの変形形態において、Xは、CR<sup>6 a</sup>であり、R<sup>6 a</sup>は、ハロ（例えば、クロロまたはフルオロ）である。いくつかの変形形態において、R<sup>6</sup>は、Hまたはハロである。いくつかの変形形態において、R<sup>6</sup>は、Hである。いくつかの変形形態において、R<sup>6</sup>は、クロロである。いくつかの変形形態において、R<sup>6</sup>は、ハロ（例えば、

10

20

30

40

50

クロロまたはフルオロ)である。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの変形形態において、Xは、Nである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの変形形態において、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^8$ は、Hまたはヒドロキシルである。いくつかの変形形態において、 $R^8$ は、 $N(R^{11})R^{12}$ であり、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれHである。いくつかの変形形態において、 $R^8$ は、 $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、 $-OC(O)-t$ -ブチル)である。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)であり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)であり、 $R^8$ は、H、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ または $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)であり、 $R^8$ は、Hまたはヒドロキシルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)であり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、メチルであり、 $R^8$ は、ヒドロキシルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、 $N(R^{11})R^{12}$ であり、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれHである。いくつかの変形形態において、 $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、 $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、 $-OC(O)-t$ -ブチル)である。いくつかの変形形態において、 $R^9$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの変形形態において、 $R^{10}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの変形形態において、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである。いくつかの変形形態において、 $R^9$ および $R^{10}$ の一方は、Hであり、 $R^9$ および $R^{10}$ の他方は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの変形形態において、Qは、非置換ヘテロアリール(例えば、ピリジル)である。いくつかの変形形態において、Qは、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基(例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル)である。いくつかの変形形態において、Qは、3-ピリジルまたは4-ピリジルである。いくつかの変形形態において、Qは、ハロ(例えば、フルオロまたはクロロ)、 $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、 $CF_3$ )およびカルボキシルからなる群から選択される置換基で置換されているヘテロアリールである。いくつかの変形形態において、Qは、ハロ(例えば、フルオロまたはクロロ)または $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)で置換されているヘテロアリールである。いくつかの変形形態において、Qは、メチルで任意選択で置換されているピリジルであり、ピリジル基は、任意の位置において親構造に結合してもよく、メチル基は、任意の開放された位置(open position)においてピリジル基に結合し得る(例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび3-メチル-4-ピリジル)。いくつかの変形形態において、Qは、ハロ(例えば、フルオロまたはクロロ)、 $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、メチル)、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、 $CF_3$ )、カルボキシルおよび $-C(O)NR^{16}R^{17}$ からなる群から選択される置換基で置換されているフェニルであり、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。いくつかの変形形態において、Qは、ハロ基で置換されているフェニル(例えば、フルオロフェニル)である。いくつかの変形形態において、Qは、4-フルオロフェニルである。いくつかの変形形態において、Qは、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ で置換されているフェニルであり、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれHである。

【0191】

10

20

30

40

50

式 (A-I I I A) の化合物のいくつかの変形形態において、 $R^1$  は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル (例えば、メチル) であり、 $R^{2a}$  および  $R^{3a}$  はそれぞれ H であり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、X は、CH である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル (例えば、メチル) であり、 $R^8$  は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$  は、H であり、 $R^8$  は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル (例えば、メチル) であり、 $R^{10}$  は、H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル (例えば、メチル) であり、 $R^8$  は、ヒドロキシルであり、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基 (例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは 4-ピリジル) である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、3-ピリジルまたは 4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、メチルで置換されているピリジル (例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび 3-メチル-4-ピリジル) である。これらの変形形態のいくつかにおいて、ハロ基で置換されているフェニル (例えば、フルオロフェニル) である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、4-フルオロフェニルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$  で置換されているフェニルであり、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、4-カルバモイルフェニルである。

10

20

#### 【0192】

式 (A-I I I A) の化合物のいくつかの変形形態において、 $R^1$  は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル (例えば、メチル) であり、 $R^{2a}$  および  $R^{3a}$  はそれぞれ H であり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、X は、CH である。いくつかの変形形態において、 $R^7$  は、H であり、 $R^8$  は、 $N(R^{11})R^{12}$  であり、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ H である。いくつかの変形形態において、 $R^7$  は、H であり、 $R^8$  は、 $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル (例えば、 $-OC(O)-t$ -ブチル) である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル (例えば、メチル) であり、 $R^{10}$  は、H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$  は、H であり、 $R^8$  は、 $NH_2$  であり、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基 (例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは 4-ピリジル) である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、3-ピリジルまたは 4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、メチルで置換されているピリジル (例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび 3-メチル-4-ピリジル) である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、ハロ基で置換されているフェニル (例えば、フルオロフェニル) である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、4-フルオロフェニルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$  で置換されているフェニルであり、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、4-カルバモイルフェニルである。

30

40

#### 【0193】

式 (A-I I I A) の化合物のいくつかの変形形態において、 $R^1$  および  $R^{2a}$  は一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $R^{3a}$  は、H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、X は、N である。これらの変形形態のいくつかにおいて、X は、CH である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^6$  は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル (例えば、メチル) またはハロ (例えば、クロロ) である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^6$  は、メチルまたはクロロである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル (例えば、メチル) であり、 $R^8$  は、H またはヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$  は、H であり、R

50



<sup>8</sup> は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup> は、メチルであり、R<sup>8</sup> は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup> は、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>10</sup> は、H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup> は、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>8</sup> は、H またはヒドロキシルであり、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基（例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは 4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、3-ピリジルまたは 4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、メチルで置換されているピリジル（例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび 3-メチル-4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、ハロ基で置換されているフェニル（例えば、フルオロフェニル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、4-フルオロフェニルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、-C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> で置換されているフェニルであり、R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、4-カルバモイルフェニルである。

10

## 【0194】

いくつかの変形形態において、X は、CH である。他の変形形態において、X は、N である。また他の変形形態において、R<sup>1</sup> は、H または CH<sub>3</sub> である。また他の変形形態において、R<sup>2a</sup> は、H であるか、あるいは R<sup>1</sup> と一緒になって、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成する。いくつかの変形形態において、R<sup>6</sup> および R<sup>6a</sup> はそれぞれ独立に、H、ハロまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである。また他の変形形態において、R<sup>7</sup> は、H または CH<sub>3</sub> である。1 つの変形形態において、R<sup>8</sup> は、ヒドロキシルである。

20

## 【0195】

いくつかの変形形態において、Q は、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；非置換イミダゾリル；非置換トリアゾリル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくは OCH<sub>3</sub> で置換されているピリジル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくは OCH<sub>3</sub> で置換されているピリミジル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくは OCH<sub>3</sub> で置換されているピラジニル；あるいはハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくは OCH<sub>3</sub> で置換されているフェニルである。

30

## 【0196】

いくつかの変形形態において、X は、CH であり、各 R<sup>6</sup> は、独立に、H、ハロまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、R<sup>7</sup> は、H または CH<sub>3</sub> であり、R<sup>8</sup> は、ヒドロキシルであり、Q は、非置換ピリジル、またはハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくは OCH<sub>3</sub> で置換されているピリジルである。

## 【0197】

いくつかの変形形態において、化合物は、化合物番号 3a、3b、39a、4a、5b、74a、26a、26b、27a、29b、31a、127a、129d、134b、144b、148#1、173a、174a、150a、176a、IV-210a、151a、II-4b、II-132b、148b、141b、II-135b、II-138、II-139、II-140、II-244a、II-7、II-146a、II-151b、II-152a、II-227c、II-220、II-148a、II-13a、II-212a、II-260a および II-260b である。

40

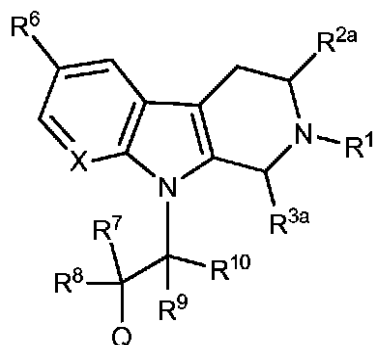
## 【0198】

別の実施形態において、式 (A-II I) の化合物は、式 (A-II I B) を有するものであるか、

## 【0199】

50

## 【化 1 3】



(A-IIIB)

10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

$R^1$  は、H、または、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$ または $R^{3a}$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

20

$R^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

30

Xは、Nまたは $CR^{6a}$ であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキサラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは $R^9$ と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒に、結合を形成するとき)、

40

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキサラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは $R^{10}$ と一緒に、結合を形成し、

$R^9$  は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$ と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒に、結合を形成するとき)、

$R^{10}$  は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいはR

50

<sup>8</sup>と一緒に、結合を形成し、

R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>と一緒に、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

R<sup>1 3</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>と一緒に、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ－置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ－置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ－置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ－置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリールである。

#### 【0200】

いくつかの変形形態において、Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているアリール；あるいはハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているヘテロアリールである。他の変形形態において、Qは、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているピリジル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているピリミジル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているピラジニル；あるいはハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているフェニルである。

#### 【0201】

式(A-I I I B)の化合物のいくつかの変形形態において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>2 a</sup>およびR<sup>3 a</sup>はそれぞれHであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Xは、CHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>8</sup>は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>1 0</sup>は、Hである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>8</sup>は、ヒドロキシルであり、R<sup>9</sup>およびR<sup>1 0</sup>はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基(例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、3-ピリジルまたは4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、メチルで置換されているピリジル(例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび3-メチル-4-ピリジル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、ハロ基で置換されているフェニル(例えば、フルオロフェニル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-フルオロフェニルである。

#### 【0202】

別の実施形態において、式(A-I I I)の化合物は、式(A-I I I C)を有するものであるか、

#### 【0203】

10

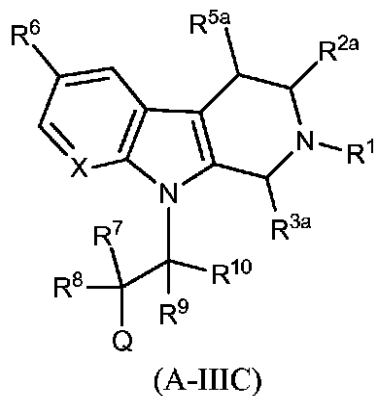
20

30

40

50

## 【化 1 4】



10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

$R^1$  は、H、または、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$ または $R^{3a}$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

20

$R^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

30

$R^{5a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであり、  
 $X$  は、Nまたは $CR^{6a}$ であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキサラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは $R^9$ と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒に、結合を形成するとき)、

40

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキサラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは $R^{10}$ と一緒に、結合を形成し、

$R^9$  は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$ と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し( $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒に、結

50

合を形成するとき)、

$R^{10}$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^8$  と一緒になって、結合を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリールである。

#### 【0204】

いくつかの変形形態において、Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または $OCH_3$ で置換されているアリール；あるいはハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または $OCH_3$ で置換されているヘテロアリールである。他の変形形態において、Qは、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、もしくは $OCH_3$ で置換されているピリジル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、もしくは $OCH_3$ で置換されているピリミジル；ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、もしくは $OCH_3$ で置換されているピラジニル；あるいはハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、もしくは $OCH_3$ で置換されているフェニルである。

#### 【0205】

1つの変形形態において、化合物は、式(A-I I I C)の化合物[Q、X、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、式(A-I I I C)について定義した通りであり、 $R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})$ 、 $R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである]、またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドである。

#### 【0206】

別の実施形態において、式(A-I I I)の化合物は、式(A-I I I D)を有するものであるか、

#### 【0207】

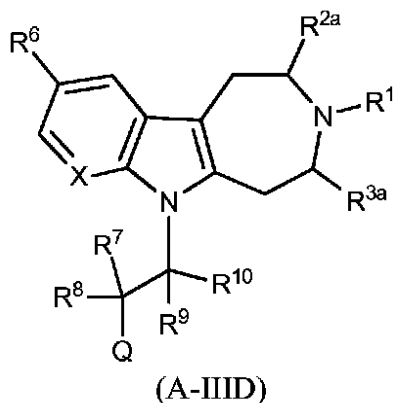
10

20

30

40

【化 15】



10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

$R^1$  は、H、または、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$ または $R^{3a}$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

20

$R^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

30

Xは、Nまたは $CR^{6a}$ であり、

$R^6$  および $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキサラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは $R^9$ と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し( $R^8$  および $R^{10}$  が一緒に、結合を形成するとき)、

40

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキサラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは $R^{10}$ と一緒に、結合を形成し、

$R^9$  は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$ と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し( $R^8$  および $R^{10}$  が一緒に、結合を形成するとき)、

$R^{10}$  は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいはR

50

<sup>8</sup>と一緒に、結合を形成し、

R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>と一緒に、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

R<sup>1 3</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>と一緒に、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ－置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ－置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ－置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ－置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリールである。

#### 【0208】

いくつかの変形形態において、Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているアリール；あるいはハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>で置換されているヘテロアリールである。他の変形形態において、Qは、非置換ピリジル；非置換ピリミジル；非置換ピラジニル；非置換フェニル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているピリジル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているピリミジル；ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているピラジニル；あるいはハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、OH、もしくはOCH<sub>3</sub>で置換されているフェニルである。

#### 【0209】

1つの変形形態において、化合物は、式(A-I I I D)の化合物〔Q、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2 a</sup>、R<sup>3 a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6 a</sup>、R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>1 3</sup>、R<sup>1 4</sup>およびR<sup>1 5</sup>は、式(A-I I I D)について定義した通りであり、R<sup>7</sup>は、H、ハロ、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>8</sup>は、H、ハロ、ヒドロキシル、N(R<sup>1 1</sup>)R<sup>1 2</sup>、SR<sup>1 3</sup>、S(O)R<sup>1 3</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>1 3</sup>、-OC(O)N(R<sup>1 4</sup>)R<sup>1 5</sup>；またはアミノで任意選択で置換されている-OC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>9</sup>およびR<sup>1 0</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである〕、またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドである。

#### 【0210】

式(A-I I I D)の化合物のいくつかの変形形態において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>2 a</sup>およびR<sup>3 a</sup>はそれぞれHであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Xは、CHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>8</sup>は、Hまたはヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、ヒドロキシルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>1 0</sup>は、Hである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup>およびR<sup>1 0</sup>はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>8</sup>は、ヒドロキシルであり、R<sup>9</sup>およびR<sup>1 0</sup>はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基（例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて

10

20

30

40

50

、Qは、3-ピリジルまたは4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、メチルで置換されているピリジル（例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび3-メチル-4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、ハロ基で置換されているフェニル（例えば、フルオロフェニル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-フルオロフェニルである。

#### 【0211】

特定の実施形態において、式（I I I D）の化合物に関して、Xは、CHであり、R<sup>7</sup>は、Hまたはメチルであり、R<sup>8</sup>は、HまたはOHであり、Qは、非置換、またはF、Cl、もしくはメトキシで置換されているフェニルであり、R<sup>6</sup>は、メチルおよびクロロ以外である。

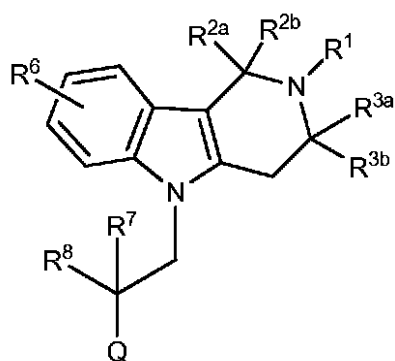
10

#### 【0212】

別の実施形態において、式（A-I I I）の化合物は、式（A-I I I E）を有するものであるか、

#### 【0213】

#### 【化16】



20

(A-III E)

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中、

R<sup>1</sup>は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、または-C(O)O-C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>2a</sup>またはR<sup>3a</sup>と一緒に、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成し；

30

R<sup>2a</sup>は、H；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているアルケニル；または任意選択で置換されているアリールであり；あるいはR<sup>1</sup>と一緒に、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成し；

40

R<sup>3a</sup>は、H；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているアルケニル；または任意選択で置換されているアリールであり；あるいはR<sup>1</sup>と一緒に、プロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分またはブチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）部分を形成し；

R<sup>2b</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>は、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシまたは任意選択で置換されてい

50



る  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H；ハロ；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し；

$R^8$  は、H；ハロ；ヒドロキシル； $N(R^{11})R^{12}$ ； $SR^{13}$ ； $S(O)R^{13}$ ； $SO_2R^{13}$ ； $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ； $-OC(O)-$ アリール； $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり；あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

Qは、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリールである。

#### 【0214】

式(A-I I I E)の化合物のいくつかの変形形態において、 $R^1$  は、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。特定の変形形態において、 $R^1$  は、ヒドロキシルで置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。他の変形形態において、 $R^1$  は、メチルである。また他の変形形態において、 $R^1$  は、Hである。

#### 【0215】

式(A-I I I E)の化合物のいくつかの変形形態において、 $R^6$  は、ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、またはペルハロアルキルである。特定の変形形態において、 $R^6$  は、メチルまたはイソプロピルである。式(A-I I I E)の化合物の他の変形形態において、 $R^2$  <sup>a</sup>、 $R^2$  <sup>b</sup>、 $R^3$  <sup>a</sup> および  $R^3$  <sup>b</sup> はそれぞれHである。式(A-I I I E)の化合物のまた他の変形形態において、 $R^7$  は、任意選択で置換されているHまたは非置換  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルである。特定の変形形態において、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルである。

#### 【0216】

式(A-I I I E)の化合物のまた他の変形形態において、Qは、ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているシクロアルキル；ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているアリール；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ-置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されているヘテロアリールである。他の変形形態において、Q は、任意選択で置換されているピリジル、任意選択で置換されているピリミジル、任意選択で置換されているピラジニル、または任意選択で置換されているフェニルであり、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル (pyrazinyl) およびフェニルのそれぞれは、独立に、未置換であるか、またはハロ、カルボキシル、アルコキシおよび  $C_1 \sim C_5$  アルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されている。1 つの変形形態において、Q は、非置換ピリジルである。別の変形形態において、Q は、非置換ピリミジルである。また別の変形形態において、Q は、非置換ピラジニルである。また別の変形形態において、Q は、非置換フェニルである。また別の変形形態において、Q は、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているフェニルである。1 つの変形形態において、Q は、フルオロフェニルである。

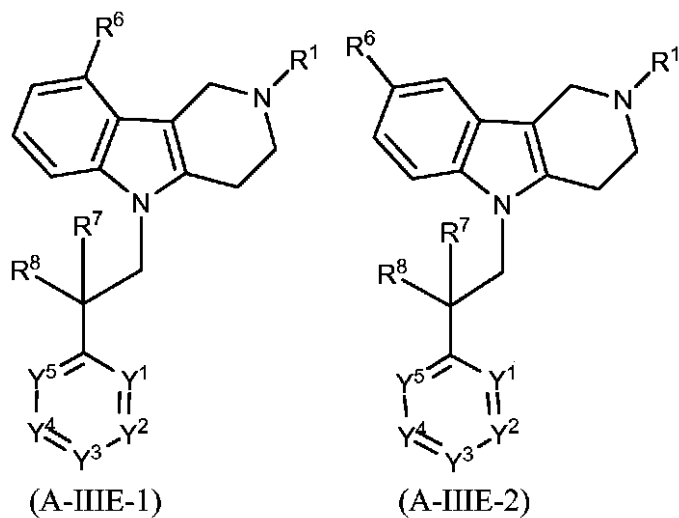
10

## 【0217】

別の実施形態において、化合物は、式 (A-III E-1)、(A-III E-2)、(A-III E-3) または (A-III E-4) の化合物：

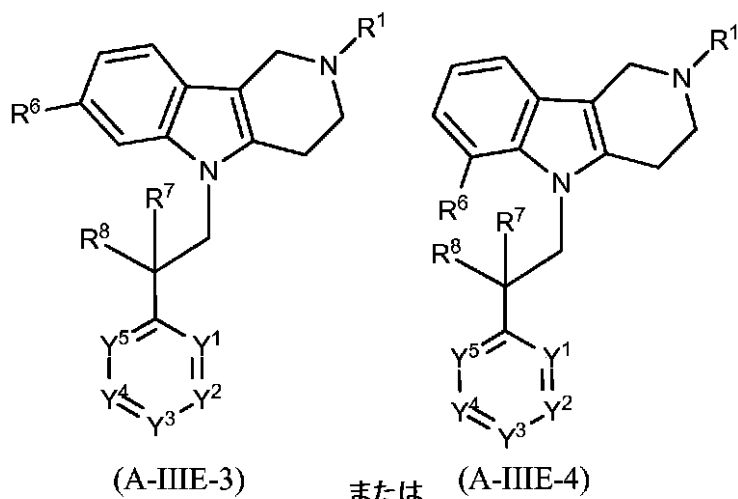
## 【0218】

## 【化 17】



20

30



40

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロ

50

キシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^6$ は、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$ は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^8$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^8$ は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{11}$ および $R^{12}$ は一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し、

$R^{13}$ は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{14}$ および $R^{15}$ は一緒に、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ および $Y^5$ の2つ以下が、Nであるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ および $Y^5$ はそれぞれ独立に、Nまたは $CR^4$ であり、 $R^4$ は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または $OCH_3$ である。

#### 【0219】

式(A-III E-1)、(A-III E-2)、(A-III E-3)または(A-III E-4)の化合物のいくつかの変形形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ および $Y^5$ の1つは、Nであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ および $Y^5$ の他の4つは、独立に、 $CR^4$ であり、 $R^4$ は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または $OCH_3$ である。他の変形形態において、 $Y^5$ は、CHであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ および $Y^4$ の2つが、Nであるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ および $Y^4$ はそれぞれ独立に、Nまたは $CR^4$ であり、 $R^4$ は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または $OCH_3$ である。いくつかの変形形態において、 $R^4$ は、ハロである。他の変形形態において、 $R^4$ は、 $CH_3$ である。一実施形態において、 $R^4$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^4$ は、Clである。いくつかの実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ および $Y^5$ の任意の2つは、 $CR^4$ であり、各 $R^4$ は、独立に、ClまたはFである。一実施形態において、各 $R^4$ は、Clである。別の実施形態において、各 $R^4$ は、Fである。

#### 【0220】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-III E-1)の化合物であり、 $R^7$ および $R^8$ がそれぞれHであり、 $R^1$ がHまたはメチルであり、 $R^6$ がメチルまたはクロロであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^4$ および $Y^5$ がそれぞれ $CR^4$ であり、 $Y^3$ がCH、CF、またはCClであるとき、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^4$ および $Y^5$ の少なくとも1つは、CH以外である。

#### 【0221】

特定の実施形態において、式(A-III E-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号214である。

#### 【0222】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-III E-2)の化合物である。い

10

20

30

40

50

くつかの変形形態において、Xは、CHである。他の変形形態において、R<sup>1</sup>は、HまたはCH<sub>3</sub>である。また他の変形形態において、R<sup>7</sup>は、HまたはCH<sub>3</sub>である。また他の変形形態において、R<sup>8</sup>は、ヒドロキシルである。いくつかの変形形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の1つは、Nであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の他の4つは、独立に、CR<sup>4</sup>（例えば、任意選択で置換されているピリジル）である。他の変形形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の2つは、Nであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の他の3つは、独立に、CR<sup>4</sup>（例えば、任意選択で置換されているピリミジルまたは任意選択で置換されているピラジニル）である。また他の変形形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>（例えば、任意選択で置換されているフェニル）である。特定の変形形態において、R<sup>4</sup>は、H、ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>である。一実施形態において、R<sup>4</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>4</sup>は、Clである。いくつかの実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の任意の2つは、CR<sup>4</sup>であり、各R<sup>4</sup>は、独立に、ClまたはFである。一実施形態において、各R<sup>4</sup>は、Clである。別の実施形態において、各R<sup>4</sup>は、Fである。

10

**【0223】**

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-2)の化合物であり、R<sup>7</sup>は、任意選択で置換されているシクロアルキルであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、R<sup>1</sup>は、メチルであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、Hまたはフルオロ以外である。別の実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の1つは、Nであり、残りは、独立に、CR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H以外である。

20

**【0224】**

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-2)の化合物であり、R<sup>7</sup>は、アシルアミノで置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>8</sup>は、CH<sub>2</sub>-CON(H)CH<sub>3</sub>であり、R<sup>1</sup>は、メチルまたはエチルであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H、フルオロ、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロ以外である。別の実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の1つは、Nであり、残りは、独立に、CR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、Hまたはメチル以外である。別の実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の2つは、Nであり、残りは、独立に、CR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H以外である。

30

**【0225】**

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-2)の化合物であり、R<sup>7</sup>は、-C(O)OR<sup>7a</sup>で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>7a</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>1</sup>は、メチルまたはエチルであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H、フルオロ、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロ以外である。別の実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の1つは、Nであり、残りは、独立に、CR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H、またはメチル以外である。別の実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の2つは、Nであり、残りは、独立に、CR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H以外である。

40

**【0226】**

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-2)の化合物であり、R<sup>7</sup>は、1~3個のハロで置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>7</sup>は、CF<sub>3</sub>であり、R<sup>8</sup>は、OHであり、R<sup>1</sup>は、メチルであり、R<sup>6</sup>は、メチルであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、Hまたはフルオロ以外である。

**【0227】**

50

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-2)の化合物であり、R<sup>7</sup>は、任意選択で置換されているフェニルであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、R<sup>1</sup>は、メチルまたはエチルであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H、またはフルオロ以外である。別の実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の1つは、Nであり、残りは、独立に、CR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H以外である。

【0228】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-2)の化合物であり、R<sup>8</sup>は、ハロである。一実施形態において、R<sup>8</sup>は、フルオロまたはクロロであり、R<sup>1</sup>は、メチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H、フルオロ、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロ以外である。別の実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の1つは、Nであり、残りは、独立に、CR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H、またはメチル以外である。別の実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の2つは、Nであり、残りは、独立に、CR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H以外である。

10

【0229】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれHであり、化合物は、化合物番号60、61、84~86、89、91、117、180、184、200、201、202、204、206~210、213、217~19、297~299、317、319~320、または332である。

20

【0230】

特定の実施形態において、式(I)の化合物に関して、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれHであり、化合物は、化合物番号I I -39またはI I -40である。

【0231】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、化合物は、化合物番号30、52、66、67、139、142、183、または203である。

30

【0232】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、化合物は、化合物番号I I -88、またはI I -192である。

【0233】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>2</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号7、21、51、59、62、140、または144である。

【0234】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>2</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号I I -57、I I -92、I I -94、I I -190、またはI I -191である。

40

【0235】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>2</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号I I I -1である。

【0236】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>3</sup>は

50

、Nであり、化合物は、化合物番号3、4、6、11、23、49、63、69-72、81、133、または135である。

【0237】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>2</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号II-60、II-63、II-64、II-65、II-67、II-68、II-75、II-83、II-84、II-90、II-93、またはII-97である。

【0238】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、化合物は、化合物番号90、98、または254である。

10

【0239】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、化合物は、化合物番号II-36、47、163、189、194~203、またはII-205である。

【0240】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、化合物は、化合物番号III-36、III-47、III-50、またはIII-51である。

20

【0241】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>3</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号1、2、または253である。

【0242】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>3</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号II-58、II-168、II-172、II-173、II-181、II-182、またはIII-49である。

30

【0243】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>2</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号5、29、31、56、64、93、143、169、174、または179である。

【0244】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>2</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号II-80、105、118、123、124、136、141、145、148、154、193、220、269、II-280、またはIII-48である。

40

【0245】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>8</sup>は、N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>であり、化合物は、化合物番号27、149~152、または157である。

【0246】

特定の実施形態において、式(A-IIIIE-2)の化合物に関して、R<sup>8</sup>は、N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>であり、化合物は、化合物番号II-1、II-8~II-14、またはII-260である。

50

## 【0247】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、Hまたはメチル以外であり、R<sup>8</sup>は、OHであり、化合物は、化合物番号33~35、223、または263である。

## 【0248】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、Hまたはメチル以外であり、R<sup>8</sup>は、OHであり、化合物は、化合物番号I I -160、I I -162、I I -166、I I -167、I I -174、I I -186、I I -206、I I -255、I I -257、I I -259、I I -264、I I -265、I I -278、またはI I I -52である。

10

## 【0249】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、Hであり、化合物は、化合物番号255、288、または289である。

## 【0250】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>8</sup>は、Hであり、化合物は、化合物番号I I -216~I I -218、I I -221~I I -231、I I -232、またはI I I -224~I I I -253である。

## 【0251】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、化合物は、化合物番号25、54、68、83、94、102、130、141、146、147、260、または338である。

20

## 【0252】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、化合物は、化合物番号I I -15、I I -16、I I -19、I I -207-I I -213、I I -256、I I -258、I I -262、I I -263、I I -274、I I -277、I I -295、I I -296、I I -299、またはV-14である。

## 【0253】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-3)の化合物であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれHであり、R<sup>1</sup>がメチルであり、R<sup>6</sup>がクロロであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>がそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>3</sup>がCH、CF、またはCClであるとき、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の少なくとも1つは、CH以外である。

30

## 【0254】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-3)の化合物に関して、化合物は、化合物番号40、53、65、119、215、315、I I -169、またはI I -184である。

## 【0255】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-4)の化合物であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれHであるか、あるいはR<sup>7</sup>がR<sup>8</sup>と一緒に、-CH<sub>2</sub>部分を形成し、R<sup>1</sup>がメチルであり、R<sup>6</sup>がF、Cl、CF<sub>3</sub>、エテニル、またはプロペニルであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>がそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>3</sup>がCH、CFまたはCClであるとき、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の少なくとも1つは、CH以外である。

40

## 【0256】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-4)の化合物に関して、化合物は、化合物番号32、44、45、48、57、82、216、I I -170、またはI I -183である。

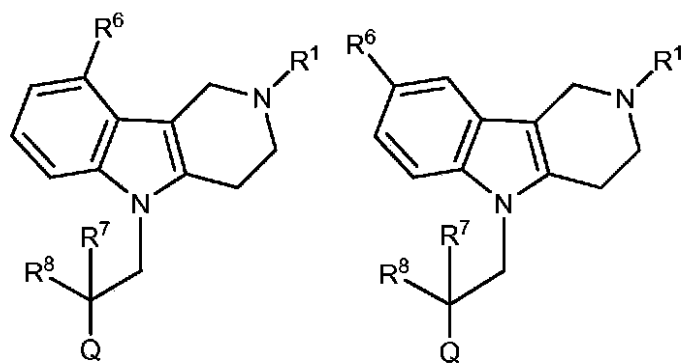
## 【0257】

別の実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-5)、(A-I I I E-6)、(A-I I I E-7)もしくは(A-I I I E-8)の化合物：

50

【0258】

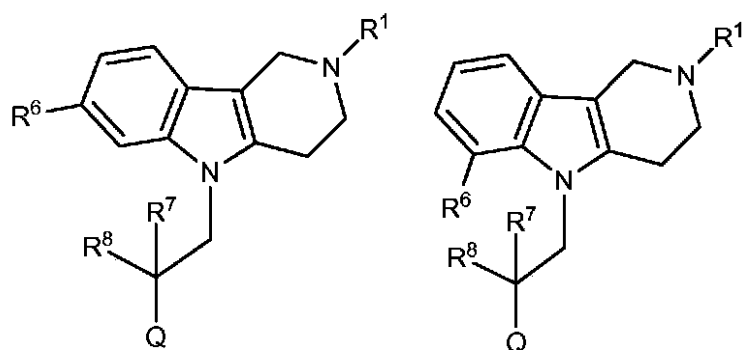
【化18】



(A-III E-5)

(A-III E-6)

10



(A-III E-7)

または (A-III E-8)

20

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

R<sup>1</sup> は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または-C(O)O-C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

30

R<sup>6</sup> は、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシまたは任意選択で置換されている-C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>7</sup> は、H、ハロ、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>8</sup>およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

40

R<sup>8</sup> は、H、ハロ、ヒドロキシル、N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>、SR<sup>13</sup>、S(O)R<sup>13</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>、-OC(O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>、-OC(O)-アリール、-OC(O)-ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている-OC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>7</sup>およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいはR<sup>10</sup>と一緒にあって、結合を形成し、

R<sup>11</sup> およびR<sup>12</sup> はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>11</sup> およびR<sup>12</sup> は一緒にあって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成し、

R<sup>13</sup> は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

50

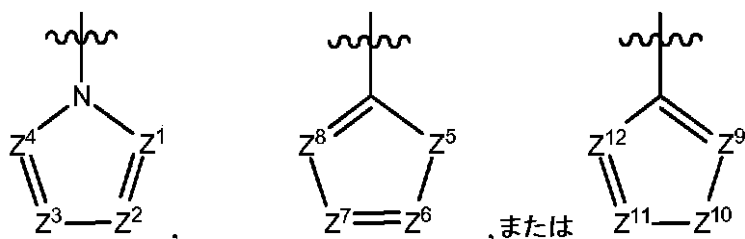


$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

Q は、

【0259】

【化19】



10

であり、

式中、

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  の2つ以下が、Nであるように、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  であり、

$Z^5$  および  $Z^{10}$  はそれぞれ独立に、O、S または  $NR^{4a}$  であり、 $R^{4a}$  は、H または  $CH_3$  であり、

$Z^6$ 、 $Z^7$ 、 $Z^8$ 、 $Z^9$ 、 $Z^{11}$  および  $Z^{12}$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。

20

【0260】

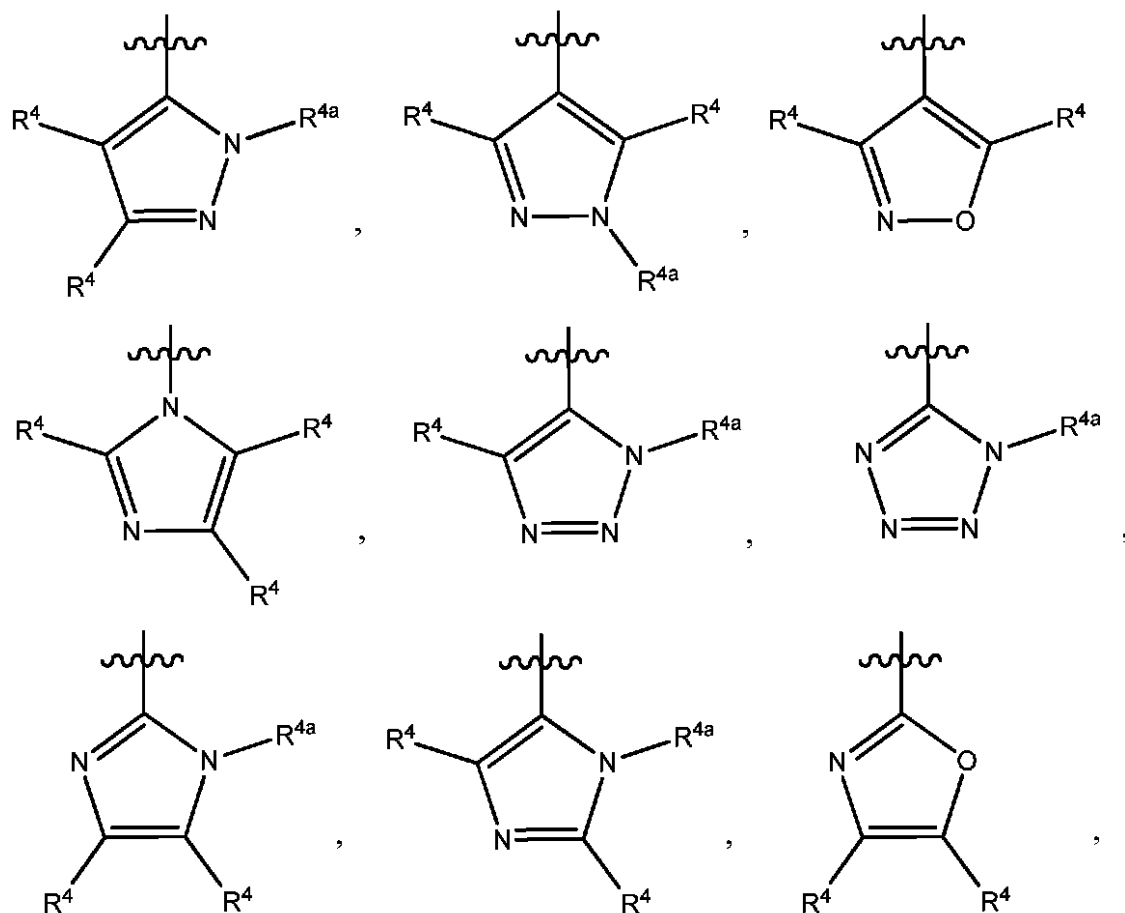
他の実施形態において、化合物は、式(A-I I I E-6)の化合物である。他の変形形態において、 $R^1$  は、H または  $CH_3$  である。また他の変形形態において、 $R^7$  は、H または  $CH_3$  である。また他の変形形態において、 $R^8$  は、ヒドロキシルである。

【0261】

いくつかの変形形態において、Q は、

【0262】

【化 20-1】

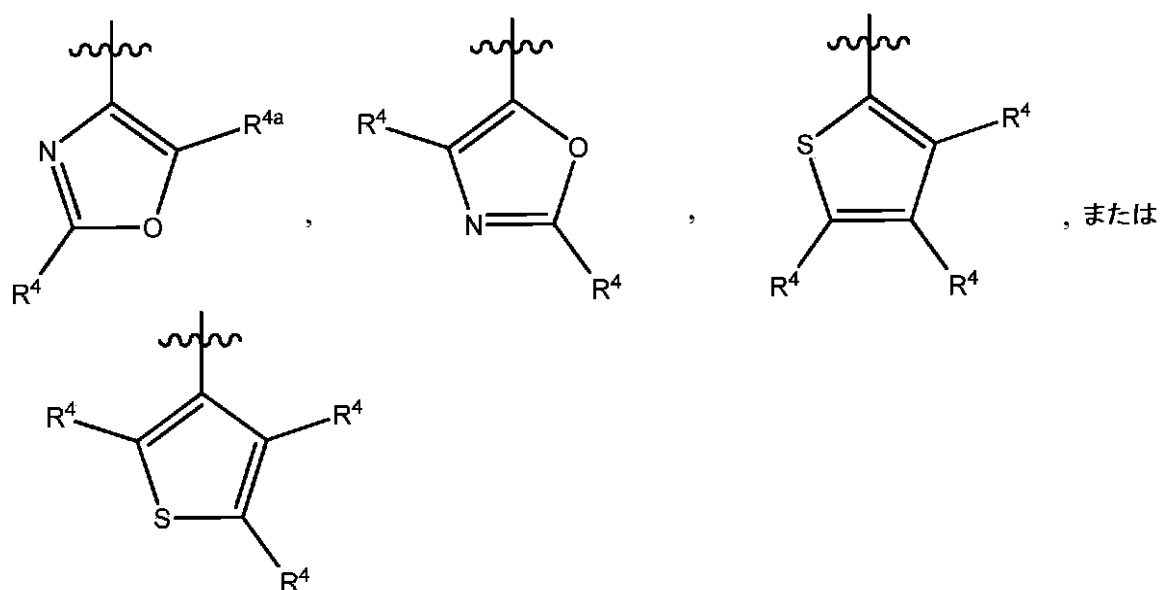


10

20

【 0 2 6 3 】

【化 20-2】



30

40

である。いくつかの変形形態において、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。

【 0 2 6 4 】

式 (A-I I I E-1)、(A-I I I E-2)、(A-I I I E-3)、(A-I I I E-4)、(A-I I I E-5)、(A-I I I E-6)、(A-I I I E-7) または (A-I I I E-8) の化合物のいくつかの変形形態において、 $R^1$  は、ハロ、ヒドロ

50

キシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。特定の変形形態において、 $R^1$  は、ヒドロキシルで置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。他の変形形態において、 $R^1$  は、メチルである。いくつかの変形形態において、 $R^6$  は、ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキルまたはペルハロアルキルである。特定の変形形態において、 $R^6$  は、メチルまたはイソプロピルである。式 (A-I I I E-1)、(A-I I I E-2)、(A-I I I E-3)、(A-I I I E-4)、(A-I I I E-5)、(A-I I I E-6)、(A-I I I E-7) または (A-I I I E-8) の化合物のまた他の変形形態において、 $R^7$  は、任意選択で置換されている、または非置換  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルである。特定の変形形態において、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルである。

#### 【0265】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (A-I I I E-6) の化合物であり、 $R^7$  および  $R^8$  がそれぞれ H であり、 $R^6$  が H、メチル、Cl、F、 $CF_3$ 、またはメトキシであるとき、 $R^1$  は、メチルまたはシクロプロピル以外である。

#### 【0266】

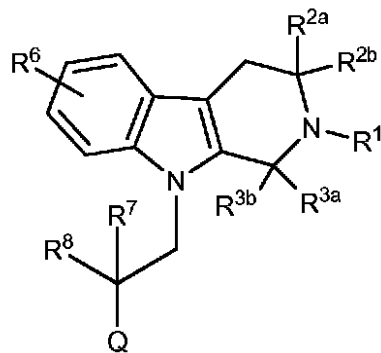
特定の実施形態において、式 (A-I I I E-6) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 131、307、308、318、326、I I-106、または I I-142 である。

#### 【0267】

別の実施形態において、化合物は、式 (A-I I I F) の化合物：

#### 【0268】

#### 【化21】



(A-III F)

またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドであり、式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $R^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $R^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されてい

るアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2b}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^6$  は、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-\text{C}(\text{O})C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 、 $\text{SR}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$  アリール、 $-\text{OC}(\text{O})$  ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-\text{OC}(\text{O})C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

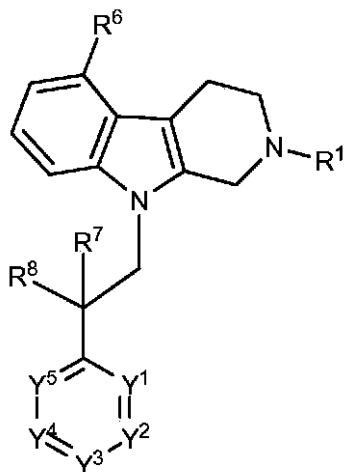
Q は、非置換アリール；非置換ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているアリール；あるいはハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換されているヘテロアリールである。

#### 【0269】

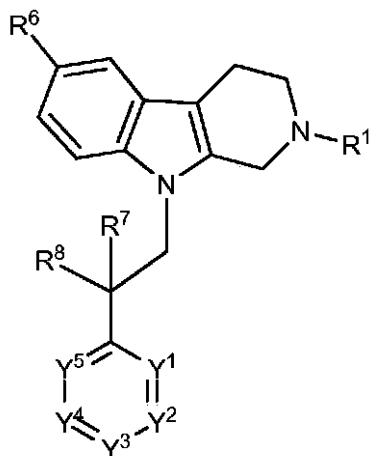
別の実施形態において、化合物は、式 (A-I I I F-1)、(A-I I I F-2)、(A-I I I F-3) または (A-I I I F-4) の化合物：

#### 【0270】

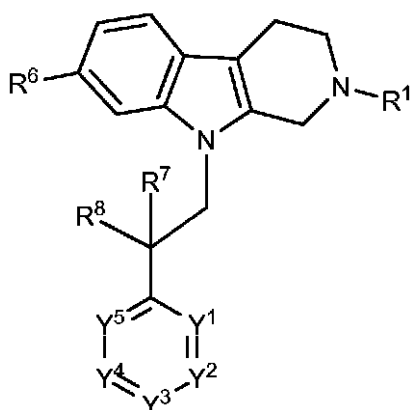
【化 2 2】



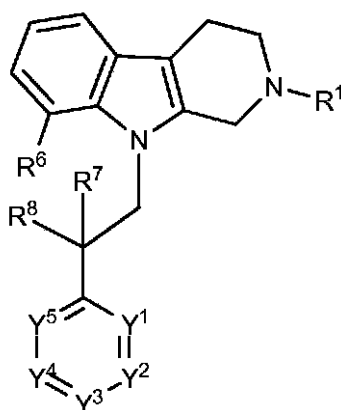
(A-III F-1)



(A-III F-2)



(A-III F-3)



または (A-III F-4)

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^6$  は、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^8$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)$ -アリール、 $-OC(O)$ -ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

10

20

30

40

50

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 2 つ以下が、N であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。

10

#### 【0271】

いくつかの変形形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 1 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の他の 4 つは、独立に、 $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。他の変形形態において、 $Y^5$  は、CH であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 2 つが、N であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。いくつかの変形形態において、 $R^4$  は、ハロである。他の変形形態において、 $R^4$  は、 $CH_3$  である。一実施形態において、 $R^4$  は、F である。別の実施形態において、 $R^4$  は、Cl である。いくつかの実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の任意の 2 つは、 $CR^4$  であり、各  $R^4$  は、独立に、Cl または F である。一実施形態において、各  $R^4$  は、Cl である。別の実施形態において、各  $R^4$  は、F である。

20

#### 【0272】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (A-IIIIF-1) の化合物であり、 $R^7$  がメチルであり、 $R^8$  が OH であり、 $R^1$  がメチルであり、 $R^6$  がクロロであるとき、 $Y^3$  は、N 以外である。

#### 【0273】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (A-IIIIF-2) の化合物であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  がそれぞれ独立に、 $CR^4$  であり、 $R^1$  がメチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであるとき、 $R^6$  は、Cl またはメチル以外である。

30

#### 【0274】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (A-IIIIF-2) の化合物であり、 $R^7$  は、任意選択で置換されているシクロアルキルであり、 $R^8$  は、OH であり、 $R^1$  は、メチルであり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H またはフルオロ以外である。別の実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 1 つは、N であり、残りは、独立に、 $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H 以外である。

#### 【0275】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (A-IIIIF-2) の化合物であり、 $R^7$  は、アシルアミノで置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。一実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_2-CON(H)CH_3$  であり、 $R^1$  は、メチルまたはエチルであり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H、フルオロ、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロ以外である。別の実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 1 つは、N であり、残りは、独立に、 $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H、またはメチル以外である。別の実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 2 つは、N であり、残りは、独立に、 $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H 以外である。

40

#### 【0276】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (A-IIIIF-2) の化合物であり、 $R$

50

<sup>7</sup> は、 $-C(O)OR^{7a}$  で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^{7a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^1$  は、メチルまたはエチルであり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H、フルオロ、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロ以外である。別の実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 1 つは、N であり、残りは、独立に、 $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H、またはメチル以外である。別の実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 2 つは、N であり、残りは、独立に、 $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H 以外である。

#### 【0277】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (A-IIIIF-2) の化合物であり、 $R^7$  は、1~3 個のハロで置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $R^7$  は、 $CF_3$  であり、 $R^8$  は、OH であり、 $R^1$  は、メチルであり、 $R^6$  は、メチルであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H またはフルオロ以外である。

#### 【0278】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (A-IIIIF-2) の化合物であり、 $R^7$  は、任意選択で置換されているフェニルであり、 $R^8$  は、OH であり、 $R^1$  は、メチルまたはエチルであり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H、またはフルオロ以外である。別の実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 1 つは、N であり、残りは、独立に、 $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H 以外である。

#### 【0279】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 (A-IIIIF-2) の化合物であり、 $R^8$  は、ハロである。一実施形態において、 $R^8$  は、フルオロまたはクロロであり、 $R^1$  は、メチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H、フルオロ、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロ以外である。別の実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 1 つは、N であり、残りは、独立に、 $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H、またはメチル以外である。別の実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 2 つは、N であり、残りは、独立に、 $CR^4$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  は、H 以外である。

#### 【0280】

特定の実施形態において、式 (A-IIIIF-2) の化合物に関して、 $R^8$  は、OH であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号 18 または 20 である。

#### 【0281】

特定の実施形態において、式 (A-IIIIF-2) の化合物に関して、 $R^8$  は、OH であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号 III-20、III-48、III-49、III-52、III-53、III-55、III-156、III-157、または III-158 である。

#### 【0282】

特定の実施形態において、式 (A-IIIIF-2) の化合物に関して、 $R^8$  は、OH であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号 IIII-6、IIII-7、IIII-8、IIII-64~68、IIII-74、IIII-78、IIII-92、IIII-95~IIII-97、または IIII-98 である。

#### 【0283】

特定の実施形態において、式 (A-IIIIF-2) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ  $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号 IIII-189~191、IIII-196、IIII-256~IIII-257、または IIII-258 である。

。

## 【0284】

特定の実施形態において、式(A-I I I F-2)の化合物に関して、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>2</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号14、28、43、128、196、I I -87、またはI I I -93である。

## 【0285】

特定の実施形態において、式(I)または(A-I I I F-2)の化合物に関して、Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>2</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号I I -249、I I I -192、またはI I I -194である。

10

## 【0286】

特定の実施形態において、式(I)または(A-I I I F-2)の化合物に関して、R<sup>8</sup>は、OHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>3</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号8、19、41、I I I -69、I I I -75~I I I -82、I I I -87~I I I -88、I I I -90、またはI I I -94である。

## 【0287】

特定の実施形態において、式(A-I I I F-2)の化合物に関して、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>3</sup>は、Nであり、化合物は、化合物番号153、I I I -187、I I I -188、I I I -195またはI I I -197である。

## 【0288】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I F-3)の化合物であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれHであり、R<sup>1</sup>がメチルであり、R<sup>6</sup>がクロロであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>がそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>3</sup>がCH、CFまたはCClであるとき、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の少なくとも1つは、CH以外である。

20

## 【0289】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I F-4)の化合物であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれHであるか、あるいはR<sup>7</sup>がR<sup>8</sup>と一緒に、-CH<sub>2</sub>部分を形成し、R<sup>1</sup>がメチルであり、R<sup>6</sup>がF、Cl、CF<sub>3</sub>、エチル、またはプロピルであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>がそれぞれCR<sup>4</sup>であり、Y<sup>3</sup>がCH、CFまたはCClであるとき、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の少なくとも1つは、CH以外である。

30

## 【0290】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I F-3)の化合物であり、R<sup>7</sup>がHまたはメチルであり、R<sup>8</sup>がOHであり、R<sup>6</sup>がクロロまたはイソプロピルであり、Y<sup>2</sup>またはY<sup>3</sup>がNであるとき、R<sup>1</sup>は、メチル以外である。

## 【0291】

特定の実施形態において、式(A-I I I F-3)の化合物に関して、化合物は、化合物番号I I I -4、I I I -71、またはI I I -90である。

## 【0292】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-I I I F-4)の化合物であり、R<sup>7</sup>がHまたはメチルであり、R<sup>8</sup>がOHであり、R<sup>1</sup>がメチルであり、R<sup>6</sup>がCl、F、またはメトキシであるとき、Y<sup>3</sup>は、N以外である。

40

## 【0293】

特定の実施形態において、式(A-I I I F-4)の化合物に関して、化合物は、化合物番号I I I -5、I I I -70、I I I -72、またはI I I -89である。

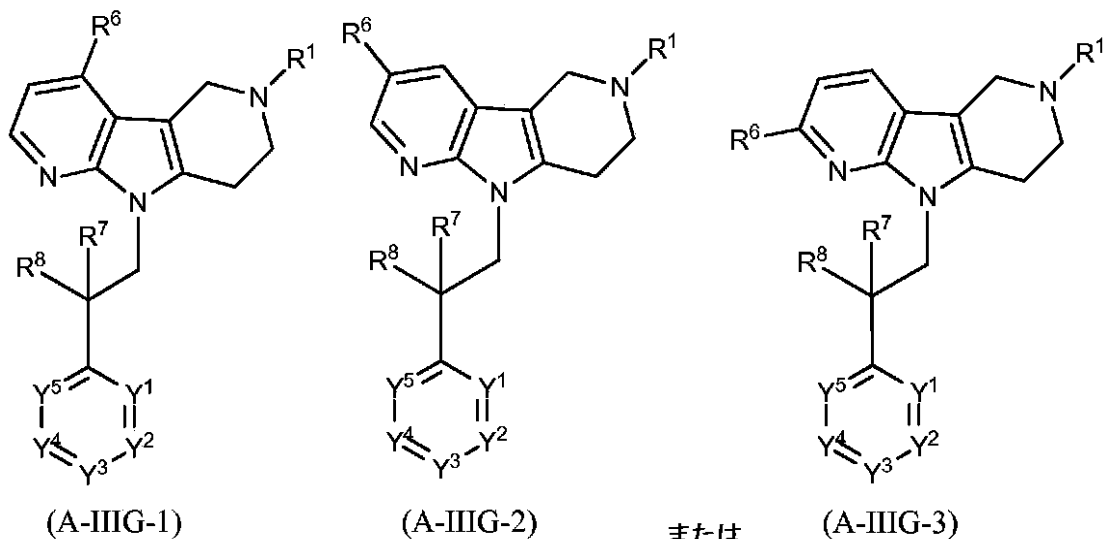
## 【0294】

別の実施形態において、化合物は、式(A-I I I G-1)、(A-I I I G-2)または(A-I I I G-3)の化合物：

## 【0295】



## 【化 2 3】



10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

20

$R^6$  は、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

30

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)$ -アリール、 $-OC(O)$ -ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し、

40

$R^{13}$  は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の2つ以下が、Nであるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立に、Nまたは $CR^4$ であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または $OCH_3$ である。

## 【0296】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-III G-2)の化合物である。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、Hまたは $CH_3$ である。他の変形形態において、 $R^7$  は、Hまたは $CH_3$ である。また他の変形形態において、 $R^8$  は、ヒドロキシルまたは

50

NH<sub>2</sub>である。また他の変形形態において、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれHである。また他の変形形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の1つは、Nであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の他の4つは、独立に、CR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>は、H、ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>である。他の変形形態において、Y<sup>5</sup>は、CHであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>の2つが、Nであるように、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、NまたはCR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>は、H、ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>である。いくつかの変形形態において、R<sup>4</sup>は、ハロである。他の変形形態において、R<sup>4</sup>は、CH<sub>3</sub>である。一実施形態において、R<sup>4</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>4</sup>は、Clである。いくつかの実施形態において、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>の任意の2つは、CR<sup>4</sup>であり、各R<sup>4</sup>は、独立に、ClまたはFである。一実施形態において、各R<sup>4</sup>は、Clである。別の実施形態において、各R<sup>4</sup>は、Fである。

10

## 【0297】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(A-III G-1)、(A-III G-2)、または(A-III G-3)の化合物であり、R<sup>6</sup>は、Hであり、R<sup>1</sup>は、メチルであり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のそれぞれは、Hであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>およびY<sup>5</sup>はそれぞれCR<sup>4</sup>であり、少なくとも1つのR<sup>4</sup>は、H以外である。

## 【0298】

特定の実施形態において、式(A-III G-2)の化合物に関して、R<sup>8</sup>は、OHであり、化合物は、化合物番号55、136、138、145、II-99、II-100、II-108、II-109、II-111、またはII-114である。

20

## 【0299】

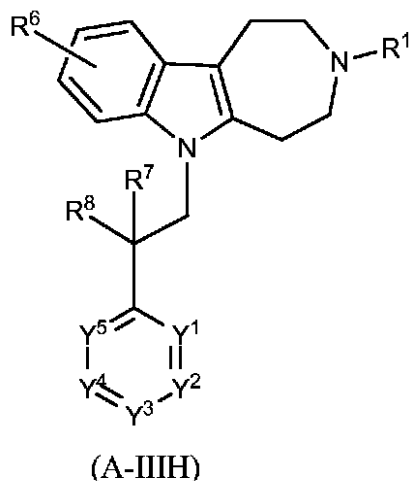
特定の実施形態において、式(A-III G-2)の化合物に関して、化合物は、化合物番号156、159、II-110、II-119、II-240、またはV-2である。

## 【0300】

別の実施形態において、化合物は、式(A-III H)の化合物：

## 【0301】

## 【化24】



30

40

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中、

R<sup>1</sup>は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または-C(O)O-C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

50

$R^6$  は、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^{11}$  および $R^{12}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{11}$  および $R^{12}$  は一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^{14}$  および $R^{15}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{14}$  および $R^{15}$  は一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成し、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および $Y^5$  の2つ以下が、Nであるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および $Y^5$  はそれぞれ独立に、Nまたは $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または $OCH_3$  である。

#### 【0302】

特定の実施形態において、式(A-I I I H)の化合物に関して、化合物は、化合物番号13、15、92、154、172、221、または339である。

#### 【0303】

特定の実施形態において、式(A-I I I H)の化合物に関して、化合物は、化合物番号I I -22、I I -24～I I -35、I I -37、I I -38、I I -41～I I -46、I I -51、I I -134、I I -135、I I -155、I I -159、I I -246、またはI I -289である。

#### 【0304】

特定の実施形態において、式(A-I I I H)の化合物に関して、化合物は、化合物番号I I I -9～46、I I I -209～I I I -220、I I I -320～I I I -351、またはI I I -352である。

#### 【0305】

特定の実施形態において、式(A-I I I H)の化合物に関して、化合物は、化合物番号V-21である。

#### 【0306】

別の実施形態において、化合物は、式(A-I I I H-1)、(A-I I I H-2)、(A-I I I H-3)または(A-I I I H-4)の化合物：

#### 【0307】

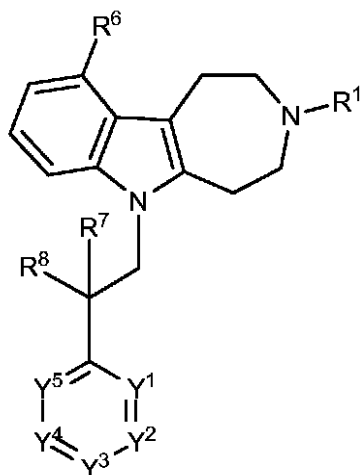
10

20

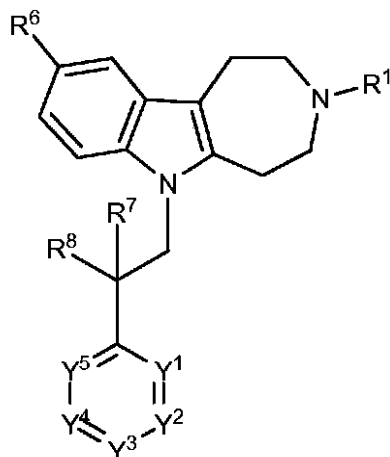
30

40

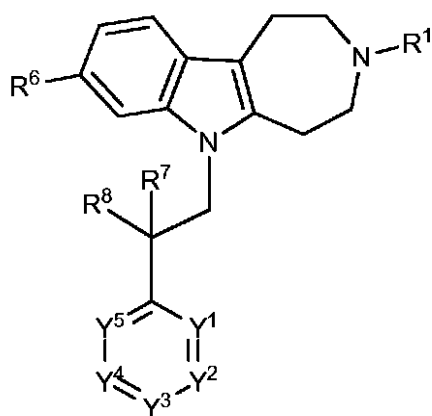
【化 2 5】



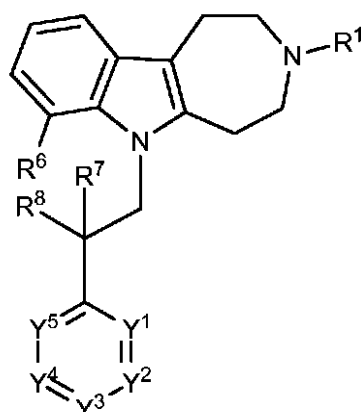
(A-IIIH-1)



(A-IIIH-2)



(A-IIIH-3)



または (A-IIIH-4)

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^6$  は、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^8$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)$ -アリール、 $-OC(O)$ -ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

10

20

30

40

50

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 2 つ以下が、N であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。

10

#### 【0308】

いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、H または  $CH_3$  である。他の変形形態において、 $R^7$  は、H または  $CH_3$  である。また他の変形形態において、 $R^8$  は、ヒドロキシルまたは  $NH_2$  である。また他の変形形態において、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ H である。いくつかの変形形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 2 つ以下が、N であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 1 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の他の 4 つは、独立に、 $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。他の変形形態において、 $Y^5$  は、CH であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 2 つが、N であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。いくつかの変形形態において、 $R^4$  は、ハロである。他の変形形態において、 $R^4$  は、 $CH_3$  である。一実施形態において、 $R^4$  は、F である。別の実施形態において、 $R^4$  は、Cl である。いくつかの実施形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の任意の 2 つは、 $CR^4$  であり、各  $R^4$  は、独立に、Cl または F である。一実施形態において、各  $R^4$  は、Cl である。別の実施形態において、各  $R^4$  は、F である。

20

#### 【0309】

特定の実施形態において、式 (A-IIIH-2) の化合物に関して、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、 $R^7$  は、H またはメチルであり、 $R^8$  は、H または OH であり、 $Y^1$  または  $Y^2$  は、独立に、C-H、C-F、C-Cl、または C-メトキシであり、 $Y^3$  は、CH、CF、CCl、または  $C-OCH_3$  以外である。

30

#### 【0310】

特定の実施形態において、式 (A-IIIH-2) の化合物に関して、 $R^6$  は、Cl またはメチルであり、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルであり、化合物は、化合物番号 221 である。

#### 【0311】

特定の実施形態において、式 (A-IIIH-2) の化合物に関して、 $R^6$  は、Cl またはメチルであり、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルであり、化合物は、化合物番号 III-24、III-25、または III-26 である。

40

#### 【0312】

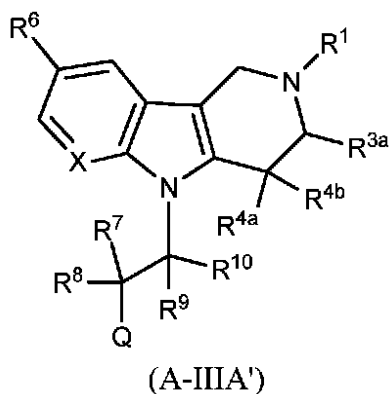
特定の実施形態において、式 (A-IIIH-2) の化合物に関して、 $R^6$  は、Cl またはメチルであり、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、ヒドロキシルであり、化合物は、化合物番号 III-11~III-20、III-22、III-26~III-38、または III-44~III-46 である。

#### 【0313】

一態様において、式 (A-IIIA') の化合物：

#### 【0314】

【化 2 6】



10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

X、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ およびQは、式(A-III A)について定義した通りであり、

$R^{4a}$ は、水素；ハロ；ヒドロキシル；シアノ；カルボキシル； $-OC(O)N(R^{14a})R^{15a}$ ；および $-C(O)N(R^{14a})R^{15a}$ からなる群から選択され、

$R^{4b}$ は、水素、ハロ、および任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択される。

20

【0315】

一実施形態において、 $R^{4b}$ が水素であるとき、 $R^{4a}$ は、水素以外である。いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$ は、ハロである。いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$ は、クロロである。いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$ は、フルオロである。いくつかの変形形態において、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ はそれぞれハロである。

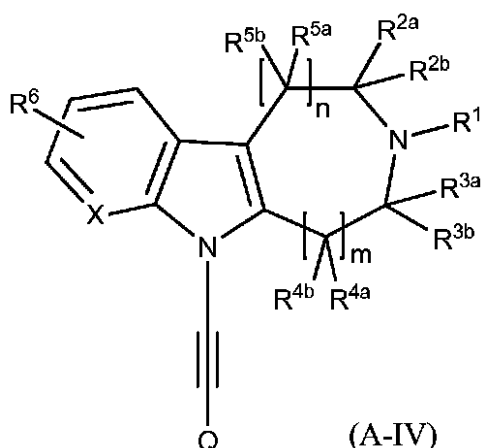
【0316】

一態様において、式(A-IV)の化合物：

【0317】

【化 2 7】

30



40

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

$R^1$ は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$ または $R^{3a}$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブ

50

チレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{4a}$  または  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、  
 $n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$\text{R}^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^1$  または  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、 $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^1$  または  $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、 $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{4a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{5a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{2b}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^{4b}$  および  $\text{R}^{5b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであり、

X は、N または  $\text{CR}^{6a}$  であり、

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

Q は、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、ハロ-置換  $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$  シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルコキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

#### 【0318】

1 つの変形形態において、化合物は、式 (A-IV) の化合物であり、 $m$ 、 $n$  および R

10

20

30

40

50

<sup>1</sup> は、式 (A-I V) について定義した通りであり、

R<sup>2 a</sup> は、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>1</sup> または R<sup>5 a</sup> (存在する場合) と一緒になって、プロピレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分またはブチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成するか、あるいは R<sup>3 a</sup> と一緒になって、エチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分またはプロピレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成し、R<sup>4 a</sup> (存在する場合) と一緒になって、メチレン (—CH<sub>2</sub>—) 部分またはエチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成し、

R<sup>3 a</sup> は、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>1</sup> または R<sup>4 a</sup> (存在する場合) と一緒になって、プロピレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分またはブチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成するか、あるいは R<sup>2 a</sup> と一緒になって、エチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分またはプロピレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成し、R<sup>5 a</sup> (存在する場合) と一緒になって、メチレン (—CH<sub>2</sub>—) 部分またはエチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成し、

R<sup>4 a</sup> は、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>3 a</sup> と一緒になって、プロピレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分またはブチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成するか、あるいは R<sup>1</sup> と一緒になって、エチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分またはプロピレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成するか、あるいは R<sup>2 a</sup> と一緒になって、メチレン (—CH<sub>2</sub>—) 部分またはエチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成するか、あるいは R<sup>5 a</sup> (存在する場合) と一緒になって、メチレン (—CH<sub>2</sub>—) 部分を形成し、

R<sup>5 a</sup> は、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>2 a</sup> と一緒になって、プロピレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分またはブチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成するか、あるいは R<sup>1</sup> と一緒になって、エチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分またはプロピレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成するか、あるいは R<sup>3 a</sup> と一緒になって、メチレン (—CH<sub>2</sub>—) 部分またはエチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成するか、あるいは R<sup>4 a</sup> (存在する場合) と一緒になって、メチレン (—CH<sub>2</sub>—) 部分を形成し、

R<sup>2 b</sup>、R<sup>3 b</sup>、R<sup>4 b</sup> および R<sup>5 b</sup> はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

X は、N または CR<sup>6 a</sup> であり、

R<sup>6</sup> および R<sup>6 a</sup> はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロゲン；1 ~ 3 個のハロゲン原子で任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル；任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシまたは任意選択で置換されている —C(O)C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

Q は、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、ハロー置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、ハロー置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、—NHC(O)CH<sub>3</sub> および —C(O)NR<sup>1 6</sup>

R<sup>1 7</sup> からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意選択で置換されている、アリールまたはヘテロアリールであり、

R<sup>1 6</sup> および R<sup>1 7</sup> はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである。

#### 【0319】

一実施形態において、化合物は、式 (A-I V) の化合物であり、R<sup>2 b</sup>、R<sup>3 a</sup>、R<sup>3 b</sup>、R<sup>4 b</sup>、R<sup>5 a</sup> および R<sup>5 b</sup> のそれぞれは、H であり、R<sup>2 a</sup> および R<sup>4 a</sup> はそれぞれ H であるか、あるいは R<sup>2 a</sup> は、R<sup>4 a</sup> (存在するとき) と一緒になって、エチレン (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—) 部分を形成し、R<sup>6</sup> および R<sup>6 a</sup> はそれぞれ独立に、CF<sub>3</sub>、メチル、Cl、CONHCH<sub>3</sub>、COOH、COOCH<sub>3</sub>、または F であり、X は、CR<sup>6</sup> であり、R<sup>1</sup> は、メチル以外である。別の実施形態において、X は、CR<sup>6</sup> であり、R<sup>6</sup> は、F であり、R<sup>1</sup> は、メチル以外である。

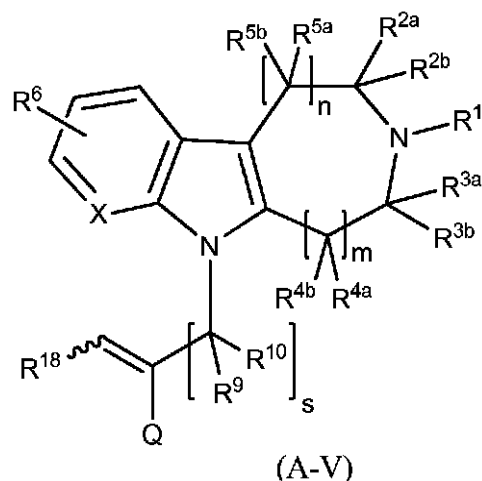
#### 【0320】

一態様において、式 (A-V) の化合物：



【 0 3 2 1 】

【 化 2 8 - 1 】



10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

R<sup>1</sup> は、H、1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されているシクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、または-C(O)OR<sup>11</sup>であるか、  
あるいはR<sup>2a</sup>またはR<sup>3a</sup>と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成するか、あるいはR<sup>4a</sup>またはR<sup>5a</sup>(存在する場合)と一緒に、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはプロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

20

nおよびmはそれぞれ1であるか、またはnは0であり、かつmは1であるか、またはnは1であり、かつmは0であり、

R<sup>2a</sup> は、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>またはR<sup>5a</sup>(存在する場合)と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成するか、あるいはR<sup>3a</sup>と一緒に、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはプロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、R<sup>4a</sup>(存在する場合)と一緒に、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)部分またはエチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

30

R<sup>3a</sup> は、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>またはR<sup>4a</sup>(存在する場合)と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成するか、あるいはR<sup>2a</sup>と一緒に、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはプロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、R<sup>5a</sup>(存在する場合)と一緒に、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)部分またはエチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

40

R<sup>4a</sup> は、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>3a</sup>と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成するか、あるいはR<sup>1</sup>と一緒に、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはプロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成するか、あるいはR<sup>2a</sup>と一緒に、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)部分またはエチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成するか、あるいはR<sup>5a</sup>(存在する場合)と一緒に、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

R<sup>5a</sup> は、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>2a</sup>と一緒に

50

になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{2b}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^{4b}$  および  $\text{R}^{5b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであり、

X は、N または  $\text{CR}^{6a}$  であり、

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびベルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

s は、0 または 1 であり、

$\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  (存在する場合) はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

$\text{R}^{18}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

【0322】

【化28-2】



は、(E) または (Z) いずれかの二重結合配置の存在を示し、

Q は、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$  シクロアルキル、ハロ-置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、ハロ-置換  $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$  シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルコキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

【0323】

1 つの変形形態において、化合物は、式 (A-V) の化合物であり、m、n および  $\text{R}^1$  は、式 (A-V) について定義した通りであり、

$\text{R}^{2a}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^1$  または  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、 $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{3a}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^1$  または  $\text{R}^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、 $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^{4a}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{5a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$  および  $R^{5b}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

X は、N または  $CR^{6a}$  であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロゲン；1～3個のハロゲン原子で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

s は、0 または 1 であり、

$R^9$  および  $R^{10}$  (存在する場合) はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{18}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

【0324】

【化28-3】

~~~~~

は、(E) または (Z) いずれかの二重結合配置の存在を示し、

Q は、ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、 $-NHCH(O)CH_3$  および  $-C(O)NR^{16}$   $R^{17}$  からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている、アリアルまたはヘテロアリアルであり、

$R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。

【0325】

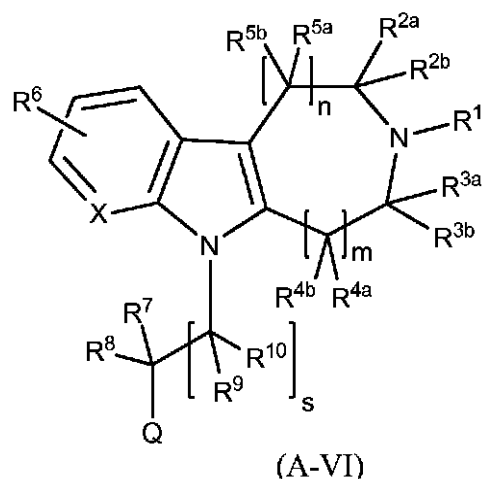
特定の実施形態において、式 (A-V) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 116、121、または 132 である。

【0326】

一態様において、式 (A-VI) の化合物：

【0327】

【化29】



10

20

30

40

50

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  または  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$n$  および  $m$  はそれぞれ1であるか、または  $n$  は0であり、かつ  $m$  は1であるか、または  $n$  は1であり、かつ  $m$  は0であり、

$R^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、 $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{4a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{5a}$  は、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒になって、エチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-CH_2CH_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-CH_2-$ ) 部分を形成し、

$R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$  および  $R^{5b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであり、

$X$  は、N または  $CR^{6a}$  であり、

$R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で

10

20

30

40

50

置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^9$ （存在する場合）と一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し（ $R^8$  および  $R^{10}$  が一緒にあって、結合を形成するとき）、

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成するか、あるいは  $R^{10}$ （存在する場合）と一緒にあって、結合を形成し、

$s$  は、0 または 1 であり、

$R^9$  および  $R^{10}$ （存在する場合）はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$Q$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシル、アミノカルボニルアルコキシまたはアミノアリールである。

#### 【0328】

1 つの変形形態において、化合物は、式 (A-VI) の化合物であり、 $m$ 、 $n$ 、 $Q$  および  $R^1$  は、式 (A-VI) について定義した通りであり、

$R^{2a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒にあって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒にあって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、 $R^{4a}$ （存在する場合）と一緒にあって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^1$  または  $R^{4a}$ （存在する場合）と一緒にあって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒にあって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、 $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒にあって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

$R^{4a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒にあって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒にあって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒にあって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{5a}$ （存在する場合）と一緒にあって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分を形成し、

$R^{5a}$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{2a}$  と一緒にあって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^1$  と一緒にあって、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分またはプロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{3a}$  と一緒にあって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分またはエチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）部分を形成するか、あるいは  $R^{4a}$ （存在する場合）と一緒にあって、メチレン（ $-CH_2-$ ）部分を形成し、

$R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$  および  $R^{5b}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されて

いる  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、  
 $X$  は、 $N$  または  $CR^{6a}$  であり、  
 $R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、 $H$ 、ヒドロキシル、ハロゲン；1～3個のハロゲン原子で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、  
 $R^7$  は、 $H$  または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、  
 $R^8$  は、 $H$ 、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ ；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、  
 $s$  は、0 または 1 であり、  
 $R^9$  および  $R^{10}$ （存在する場合）はそれぞれ独立に、 $H$  または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、  
 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、 $H$  または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。

10

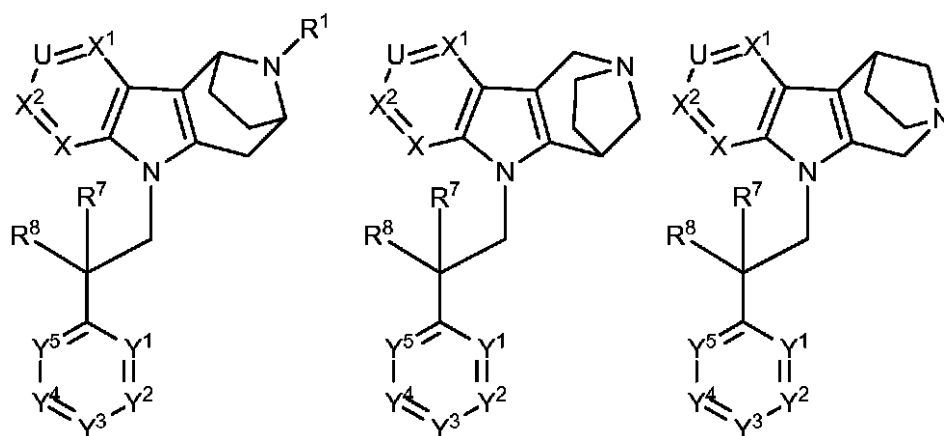
## 【0329】

別の実施形態において、化合物は、式 (A-VIIA)、(A-VIIB)、(A-VIIC)、(A-VIID)、(A-VIIE) もしくは (A-VIIF) の化合物：

## 【0330】

## 【化30】

20

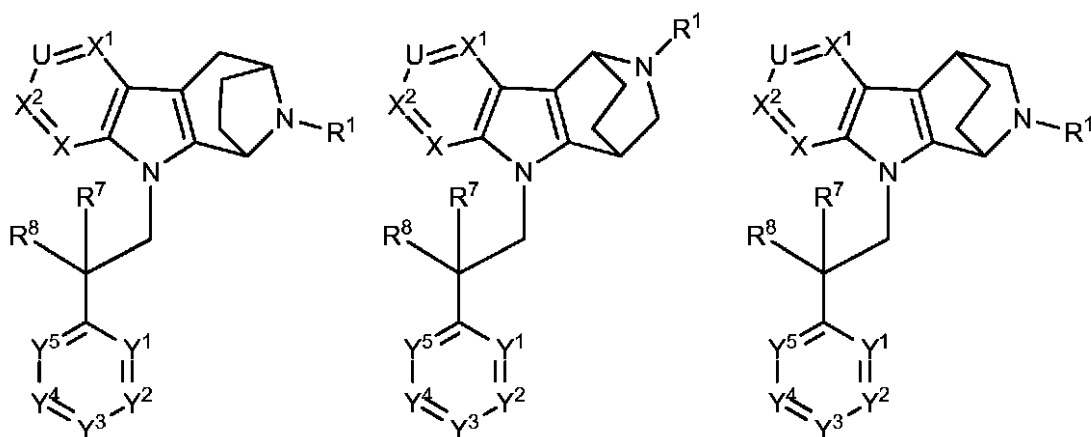


(A-VIIA)

(A-VIIB)

(A-VIIC)

30



(A-VIID)

(A-VIIE)

または (A-VIIF)

40

またはその塩、溶媒和物もしくは  $N$ -オキシドであり、  
 式中、

$R^1$ （存在する場合）は、 $H$ ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキ

50

ルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  はそれぞれ独立に、 $N$  または  $CR^6$  であり、

$R^6$  はそれぞれ独立に、 $H$ 、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、 $H$ 、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^8$  は、 $H$ 、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、 $H$  または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$R^{13}$  は、 $H$  または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、 $H$  または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  の 2 つ以下が、 $N$  であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立に、 $N$  または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、 $H$ 、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  である。

#### 【0331】

特定の実施形態において、式 (A-VIIA) の化合物に関して、 $R^8$  は、 $OH$  であり、化合物は、化合物番号  $II-107$ 、 $II-164$ 、 $II-165$ 、 $III-2$ 、 $III-102 \sim 107$ 、 $III-114$ 、 $III-131$ 、 $III-135$ 、 $III-137$ 、または  $III-138$  である。

#### 【0332】

特定の実施形態において、式 (A-VIIA) の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  はそれぞれ独立に、 $CR^6$  であり、化合物は、化合物番号  $211$ 、 $III-100$ 、 $III-200 \sim 202$ 、 $III-207$ 、 $III-289 \sim III-296$ 、 $III-307$ 、 $III-309$ 、 $III-316$ 、 $III-318$ 、または  $III-319$  である。

#### 【0333】

特定の実施形態において、式 (A-VIIA) の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  はそれぞれ独立に、 $CR^6$  であり、 $Y^1$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立に、 $CR^4$  であり、 $Y^2$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号  $III-132$ 、 $III-133$ 、 $III-203$ 、 $III-205$ 、 $III-294$ 、 $III-299$ 、 $III-303$ 、 $III-306$ 、 $III-312$ 、または  $III-315$  である。

#### 【0334】

特定の実施形態において、式 (A-VIIA) の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  はそれぞれ独立に、 $CR^6$  であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  はそれぞれ独立に、 $CR^4$  であり、 $Y^3$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号  $73$ 、 $154$ 、 $II-66$ 、 $I$

10

20

30

40

50

II-101、III-108~III-113、III-115~III-121、II-125~III-130、III-134、III-138、III-198、II-199、III-206~III-208、III-297、III-298、II-301、III-302、III-305、III-308、III-311、II-314、またはIII-317である。

【0335】

特定の実施形態において、式(A-VIIA)の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、およびXはそれぞれ $CR^6$ であり、Uは、Nであり、化合物は、化合物番号III-2である。

【0336】

特定の実施形態において、式(A-VIIB)の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、XおよびUはそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、 $R^8$ は、OHであり、化合物は、化合物番号II-59である。

10

【0337】

特定の実施形態において、式(A-VIIC)の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、XおよびUはそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、 $R^8$ は、OHであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^4$ および $Y^5$ はそれぞれ独立に、 $CR^4$ であり、 $Y^3$ は、Nであり、化合物は、化合物番号36、38、またはII-69である。

【0338】

特定の実施形態において、式(A-VIID)の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、XおよびUはそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、 $R^8$ は、OHであり、化合物は、化合物番号II-58である。

20

【0339】

特定の実施形態において、式(A-VIIE)の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、XおよびUはそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、 $R^8$ は、OHであり、化合物は、化合物番号II-60である。

【0340】

特定の実施形態において、式(A-VIIE)の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、XおよびUはそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、 $R^8$ は、OHであり、化合物は、化合物番号II-56である。

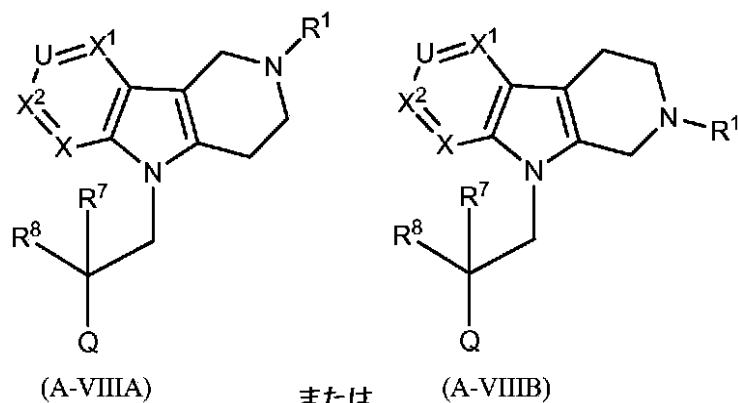
【0341】

30

別の実施形態において、化合物は、式(A-VIIIA)もしくは(A-VIIIB)の化合物：

【0342】

【化31】



40

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中、

$R^1$ は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1~3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1~3個の置換基で

50



任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  はそれぞれ独立に、 $N$  または  $CR^6$  であり、

各  $R^6$  は、独立に、 $H$ 、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、 $H$ 、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に

10

なって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、  
 $R^8$  は、 $H$ 、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に

なって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、  
 $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、 $H$  または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は一緒に

なって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、

20

$R^{13}$  は、 $H$  または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、  
 $R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立に、 $H$  または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^{14}$  および  $R^{15}$  は一緒に

なって、 $C_3 \sim C_5$  アルキレンを形成し、  
 $Q$  は、アリールまたはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシもしくはシクロアルコキシ、 $-CN$  または  $-C(O)N(R^a)R^b$  を含めた 1～3 個の置換基で任意選択で置換されており、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立に、 $H$  または  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。

#### 【0343】

式  $(A-VIIIA)$  または  $(A-VIIIB)$  の化合物のいくつかの変形形態において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  の 1 つは、 $N$  であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  の他の 3 つは、 $CR^6$  である。他の変形形態において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  の 2 つは、 $N$  であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$  および  $U$  の他の 2 つは、 $CR^6$  である。いくつかの変形形態において、 $R^7$  は、ハロ、ヒドロキシル、 $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)N(R^{7a})(R^{7b})$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7a}$  からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。他の変形形態において、 $R^7$  は、任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^{10}$  は、任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルである。他の変形形態において、 $R^{11}$  または  $R^{12}$  は、任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルである。いくつかの変形形態において、 $Q$  は、任意選択で置換されているピリジル、任意選択で置換されているピリミジル、任意選択で置換されているピラジニル、または任意選択で置換されているフェニルである。

30

40

#### 【0344】

式  $(A-VIIIA)$  の化合物のいくつかの変形形態において、 $X^1$  は、 $N$  であり、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ  $CR^6$  であり、各  $R^6$  は、 $H$  であり、 $U$  は、 $CR^6$  であり、各  $R^6$  は、 $H$  またはメチルであり、 $R^1$  は、メチルであり、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ  $H$  であり、 $Q$  は、非置換ピリジル；またはメチルもしくは  $CF_3$  で置換されているピリジル以外である。

#### 【0345】

式  $(A-VIIIA)$  の化合物のいくつかの変形形態において、 $U$  は、 $N$  であり、 $X^1$

50

、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ  $CR^6$  であり、各  $R^6$  は、H であり、 $R^1$  は、メチルであり、 $R^7$  は、H または メチル であり、 $R^8$  は、H、OH または メチル であり、Q は、非置換フェニル；クロロで置換されているフェニル；非置換ピリジル；またはメチルもしくは  $CF_3$  で置換されているピリジル以外である。

【0346】

式 (A-VIIIA) の化合物のいくつかの変形形態において、 $X^2$  は、N であり、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ  $CR^6$  であり、各  $R^6$  は、H であり、U は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、H または メチル であり、 $R^1$  は、メチル であり、 $R^7$  および  $R^8$  のそれぞれは、H であり、Q は、非置換フェニル；非置換ピリジル；または  $CF_3$  で置換されているピリジル以外である。

10

【0347】

式 (A-VIIIA) の化合物のいくつかの変形形態において、X は、N であり、 $X^1$ 、U および  $X^2$  はそれぞれ  $CR^6$  であり、各  $R^6$  は、H であり、 $R^1$  は、メチル であり、 $R^7$  および  $R^8$  のそれぞれは、H であり、Q は、非置換フェニル以外である。

【0348】

式 (A-VIIIA) の化合物のいくつかの変形形態において、X および U はそれぞれ N であり、 $X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ  $CR^6$  であり、各  $R^6$  は、H であり、 $R^1$  は、メチル であり、 $R^7$  および  $R^8$  のそれぞれは、H であり、Q は、非置換フェニル以外である。

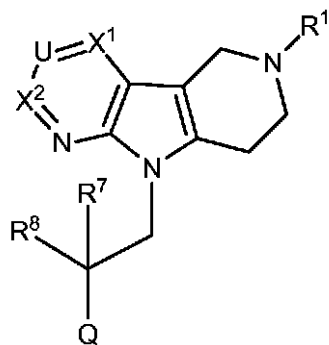
【0349】

式 (A-VIIIA) の化合物のいくつかの変形形態において、化合物は、式 (A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-3)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-5)、(A-VIIIA-6)、もしくは (A-VIIIA-7) に従い、

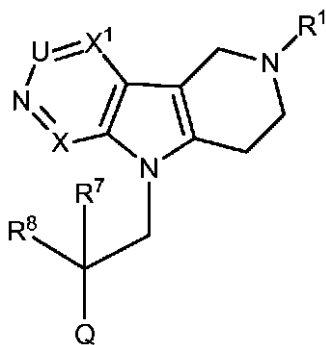
20

【0350】

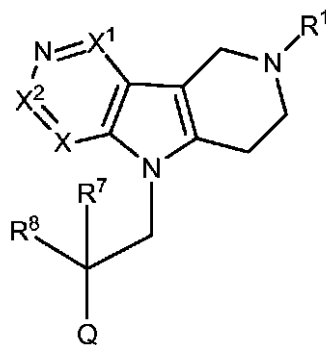
## 【化 3 2】



(A-VIIIA-1)

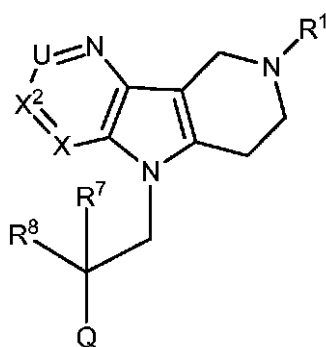


(A-VIIIA-2)

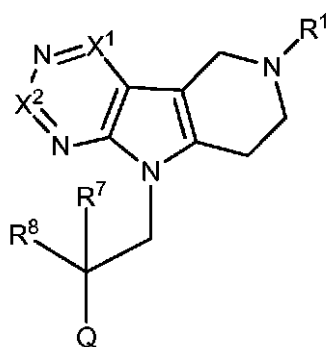


(A-VIIIA-3)

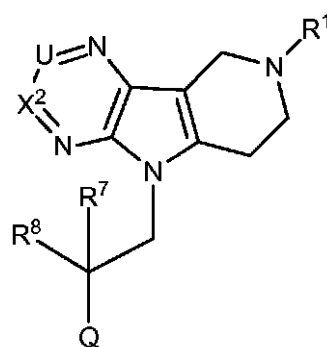
10



(A-VIIIA-4)



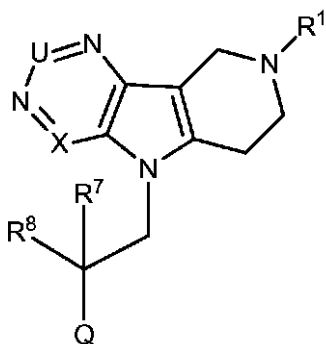
(A-VIIIA-5)



(A-VIIIA-6)

20

, または



(A-VIIIA-7)

30

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

Q、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は、式(A-VIIIA)について記載されている通りであり、X<sup>1</sup>、U、X<sup>2</sup>、またはX(存在する場合)はそれぞれ独立に、CR<sup>6</sup>である。

## 【0351】

40

一実施形態において、化合物は、式(A-VIIIA-1)に従い、X<sup>1</sup>、UおよびX<sup>2</sup>はそれぞれCR<sup>6</sup>であり、各R<sup>6</sup>は、Hであり、R<sup>1</sup>は、メチルであり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のそれぞれは、Hであり、Qは、非置換フェニル以外である。

## 【0352】

一実施形態において、化合物は、式(A-VIIIA-2)に従い、X<sup>1</sup>およびXはそれぞれCR<sup>6</sup>であり、各R<sup>6</sup>は、Hであり、Uは、CR<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>は、Hまたはメチルであり、R<sup>1</sup>は、メチルであり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のそれぞれは、Hであり、Qは、非置換フェニル；非置換ピリジル；またはCF<sub>3</sub>で置換されているピリジル以外である。

## 【0353】

一実施形態において、化合物は、式(A-VIIIA-3)に従い、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>および

50

Xはそれぞれ $CR^6$ であり、各 $R^6$ は、Hであり、 $R^1$ は、メチルであり、 $R^7$ は、Hまたはメチルであり、 $R^8$ は、H、OHまたはメチルであり、Qは、非置換フェニル；クロロで置換されているフェニル；非置換ピリジル；またはメチルもしくは $CF_3$ で置換されているピリジル以外である。

【0354】

一実施形態において、化合物は、式(A-VIIIA-4)に従い、 $X^2$ およびXはそれぞれ $CR^6$ であり、各 $R^6$ は、Hであり、Uは、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、Hまたはメチルであり、 $R^1$ は、メチルであり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれHであり、Qは、非置換ピリジル；またはメチルもしくは $CF_3$ で置換されているピリジル以外である。

【0355】

一実施形態において、化合物は、式(A-VIIIA-5)に従い、 $X^1$ および $X^2$ はそれぞれ $CR^6$ であり、各 $R^6$ は、Hであり、 $R^1$ は、メチルであり、 $R^7$ および $R^8$ のそれぞれは、Hであり、Qは、非置換フェニル以外である。

【0356】

一実施形態において、式(A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-3)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-5)、(A-VIIIA-6)、または(A-VIIIA-7)の化合物に関して、 $X^1$ 、U、 $X^2$ 、またはX(存在する場合)はそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、各 $R^6$ は、Hである。別の実施形態において、各 $R^6$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_5$ アルキルから独立に選択される。特定の実施形態において、各 $R^6$ は、H、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、 $CH_2F$ 、および $CF_3$ から独立に選択される。

【0357】

一実施形態において、式(A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-6)、または(A-VIIIA-7)の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ 、またはX(存在する場合)はそれぞれCHであり、Uは、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、およびハロ $C_1 \sim C_5$ アルキルから選択される。特定の実施形態において、各 $R^6$ は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、 $CH_2F$ 、および $CF_3$ から独立に選択される。

【0358】

一実施形態において、式(A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-3)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-5)、(A-VIIIA-6)、または(A-VIIIA-7)の化合物に関して、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれHである。別の実施形態において、 $R^7$ は、Hまたはメチルであり、 $R^8$ は、H、OHまたはメチルである。

【0359】

一実施形態において、式(A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-3)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-5)、(A-VIIIA-6)、または(A-VIIIA-7)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているフェニルである。

【0360】

別の実施形態において、式(A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-3)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-5)、(A-VIIIA-6)、または(A-VIIIA-7)の化合物に関して、Qは、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、ハロ $C_1 \sim C_5$ アルキル、または $C_1 \sim C_5$ アルコキシで置換されているフェニルである。

【0361】

別の実施形態において、式(A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-3)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-5)、(A-VIIIA-6)、または(A-VIIIA-7)の化合物に関して、Qは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、メトキシ、または $CF_3$ で置換されているフェニルである。

10

20

30

40

50

## 【0362】

別の実施形態において、式 (A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-3)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-5)、(A-VIIIA-6)、または (A-VIIIA-7) の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているピリジル、または任意選択で置換されているピリミジニルである。

## 【0363】

別の実施形態において、式 (A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-3)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-5)、(A-VIIIA-6)、または (A-VIIIA-7) の化合物に関して、Qは、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ、ハロまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキルで置換されているピリジルである。

10

## 【0364】

別の実施形態において、式 (A-VIIIA-1)、(A-VIIIA-2)、(A-VIIIA-3)、(A-VIIIA-4)、(A-VIIIA-5)、(A-VIIIA-6)、または (A-VIIIA-7) の化合物に関して、Qは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、または  $CF_3$  で置換されているピリジルである。

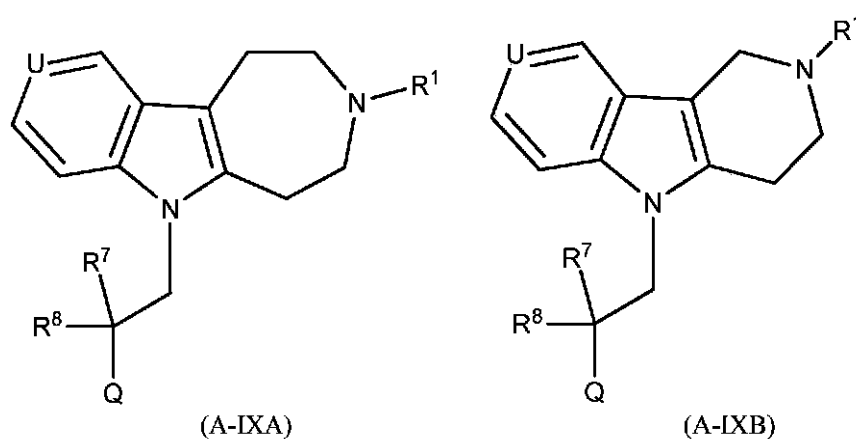
## 【0365】

一実施形態において、式 (A-IXA)、(A-IXB)、(A-IXC) または (A-IXD) の化合物を提供し、

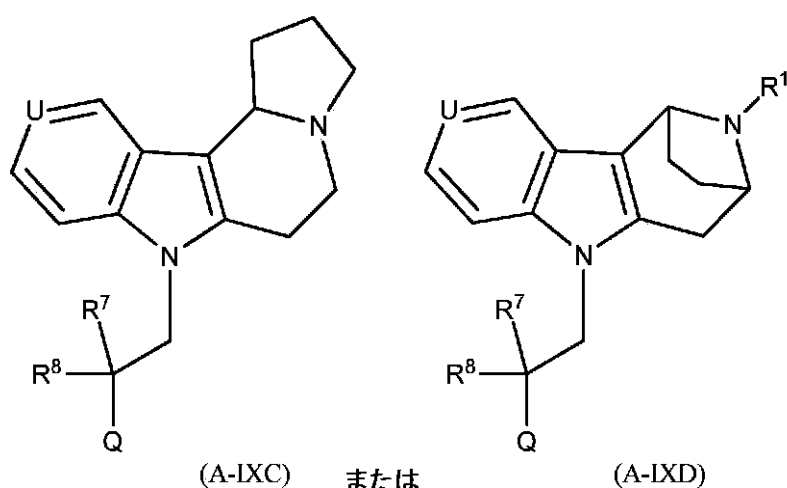
## 【0366】

## 【化33】

20



30



40

式中、U、Q、 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  は、式 (A-I) について記載されている通りである。

## 【0367】

特定の実施形態において、 $R^8$  は、アジドである。特定の実施形態において、 $R^8$  は、

50

N (R<sup>1 1</sup>) R<sup>1 2</sup>である。特定の実施形態において、R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>は一緒になって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成する。特定の実施形態において、R<sup>7</sup>は、Hまたはメチルであり、R<sup>8</sup>は、アジド、またはN (R<sup>1 1</sup>) R<sup>1 2</sup>であり、R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>は一緒になって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成する。特定の実施形態において、R<sup>8</sup>は、SR<sup>1 3</sup>、S (O) R<sup>1 3</sup>、またはSO<sub>2</sub> R<sup>1 3</sup>であり、R<sup>1 3</sup>は、独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。一実施形態において、R<sup>1 3</sup>は、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、またはt-ブチルである。特定の実施形態において、R<sup>7</sup>は、アミノまたは置換アミノで置換されている、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。特定の実施形態において、R<sup>7</sup>は、OHで置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；または任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシである。特定の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-C (O) N (R<sup>7 a</sup>) R<sup>7 b</sup>で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>7 a</sup>およびR<sup>7 b</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>7 a</sup>およびR<sup>7 b</sup>は一緒になって、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルキレンを形成する。特定の実施形態において、R<sup>7</sup>は、アシルで置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。

10

#### 【0368】

特定の実施形態において、R<sup>8</sup>は、ハロである。一実施形態において、式 (A-I X B) または (A-I X C) の化合物に関して、R<sup>8</sup>がフルオロまたはクロロであり、R<sup>1</sup>がメチル、エチル、i-プロピル、またはシクロプロピルであり、R<sup>7</sup>がHまたはメチルであり、UがCR<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>がメチルまたはクロロであるとき、Qは、非置換フェニル；メトキシ、クロロ、フルオロ、ジフルオロで置換されているフェニル；非置換ピリジル；メチルで置換されているピリジル；または非置換ピリミジニル以外である。

20

#### 【0369】

特定の実施形態において、R<sup>7</sup>は、任意選択で置換されているシクロアルキルである。一実施形態において、式 (A-I X B) または (A-I X C) の化合物に関して、R<sup>7</sup>が任意選択で置換されているシクロアルキルであり、R<sup>8</sup>がOHであり、R<sup>1</sup>がメチルであり、UがCR<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>がメチルまたはクロロであるとき、Qは、非置換フェニル；フルオロで置換されているフェニル；または非置換ピリジル以外である。一実施形態において、R<sup>7</sup>は、任意選択で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。特定の実施形態において、R<sup>7</sup>は、アシルアミノで置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。

30

#### 【0370】

一実施形態において、式 (A-I X B) または (A-I X C) の化合物に関して、R<sup>7</sup>がCH<sub>2</sub>-CON (H) CH<sub>3</sub>であり、R<sup>1</sup>がメチルまたはエチルであり、UがCR<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>がメチルまたはクロロであるとき、Qは、フルオロ、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロで置換されているフェニル；非置換ピリジル；メチルで置換されているピリジル；または非置換ピリミジニル以外である。

#### 【0371】

特定の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-C (O) OR<sup>7 a</sup>で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>7 a</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。

40

#### 【0372】

一実施形態において、R<sup>7</sup>は、-C (O) OR<sup>7 a</sup>で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>7 a</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>1</sup>は、メチルまたはエチルであり、Uは、CR<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Qは、F、クロロ、メトキシ、もしくはジフルオロで置換されているフェニル；非置換ピリジル；メチルで置換されているピリジル；または非置換ピリミジニル以外である。

50

## 【0373】

特定の実施形態において、 $R^7$ は、1～3個のハロで置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

## 【0374】

一実施形態において、式(A-I X B)の化合物に関して、 $R^7$ は、 $CF_3$ であり、 $R^8$ は、OHであり、 $R^1$ は、メチルであり、Uは、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、メチルであり、Qは、フルオロで置換されているフェニル以外である。特定の一実施形態において、 $R^7$ は、 $CF_3$ である。

## 【0375】

特定の実施形態において、 $R^8$ は、 $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ であり、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{14}$ および $R^{15}$ は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成する。

## 【0376】

特定の一実施形態において、 $R^8$ は、 $-C(O)N(R^{14})R^{15}$ であり、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立に、Hまたはメチルであり、 $R^1$ は、メチルであり、Uは、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、メチルであり、Qは、シクロブチル以外である。

## 【0377】

特定の実施形態において、 $R^8$ は、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；アミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル；カルボキシルで置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている $-OC_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{14}$ および $R^{15}$ は一緒になって、 $C_3 \sim C_5$ アルキレンを形成する。

## 【0378】

特定の実施形態において、 $R^7$ は、任意選択で置換されているフェニルである。特定の一実施形態において、 $R^7$ は、任意選択で置換されているフェニルであり、 $R^8$ は、OHであり、 $R^1$ は、メチルまたはエチルであり、Uは、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、メチルまたはクロロであり、Qは、非置換フェニル；フルオロで置換されているフェニル；または非置換ピリジル以外である。

## 【0379】

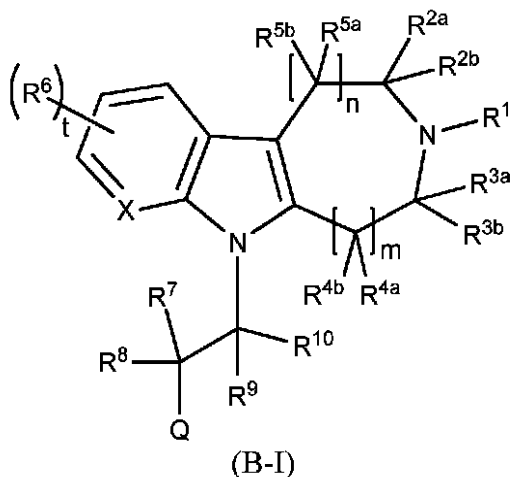
特定の実施形態において、 $R^8$ は、OHである。いくつかの実施形態において、 $R^8$ は、OHであり、 $R^7$ は、H、または $C_1 \sim C_4$ アルキル以外である。

## 【0380】

いくつかの実施形態において、式(B-I)の化合物、

## 【0381】

## 【化34】



10

20

30

40

50

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

$R^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$ または $R^{3a}$ と一緒にあって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{4a}$ または $R^{5a}$  (存在する場合)と一緒にあって、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分またはプロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$n$ および $m$ はそれぞれ1であるか、または $n$ は0であり、かつ $m$ は1であるか、または $n$ は1であり、かつ $m$ は0であり、

$R^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ または $R^{5a}$  (存在する場合)と一緒にあって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{3a}$ と一緒にあって、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分またはプロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、 $R^{4a}$  (存在する場合)と一緒にあって、メチレン( $-CH_2-$ )部分またはエチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ または $R^{4a}$  (存在する場合)と一緒にあって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{2a}$ と一緒にあって、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分またはプロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、 $R^{5a}$  (存在する場合)と一緒にあって、メチレン( $-CH_2-$ )部分またはエチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{4a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^{3a}$ と一緒にあって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^1$ と一緒にあって、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分またはプロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{2a}$ と一緒にあって、メチレン( $-CH_2-$ )部分またはエチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{5a}$  (存在する場合)と一緒にあって、メチレン( $-CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{5a}$  は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^{2a}$ と一緒にあって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^1$ と一緒にあって、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分またはプロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{3a}$ と一緒にあって、メチレン( $-CH_2-$ )部分またはエチレン( $-CH_2CH_2-$ )部分を形成するか、あるいは $R^{4a}$  (存在する場合)と一緒にあって、メチレン( $-CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4b}$ および $R^{5b}$ はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであり、

$X$ は、Nまたは $CR^{6a}$ であり、

$t$ は、1、2または3であり、

$R^6$ および $R^{6a}$ はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カ

10

20

30

40

50



ルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$R^8$  は、アジド、アシルアミノ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ；カルボキシルで置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

Q は、ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

#### 【0382】

1 つの変形形態において、Q、X、m、n、t、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、式 (B-I) について定義した通りであり、 $R^8$  は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル；またはカルボキシルで置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルである（またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシド）。別の変形形態において、Q、X、m、n、t、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、式 (B-I) について定義した通りであり、 $R^8$  は、カルボキシル、またはカルボニルアルコキシである（またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシド）。

#### 【0383】

1 つの変形形態において、Q は、ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、 $-NHC(O)CH_3$  および  $-C(O)NR^{11}R^{12}$  からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。

#### 【0384】

いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）であり、 $R^{2a}$  および  $R^{3a}$  はそれぞれ H であり、 $R^6$  は、メチルまたはクロロであり、X は、 $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、メチルまたはクロロである。これらの変形形態のいくつかにおいて、t は、1、2 または 3 である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$  は、H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）であり、 $R^{10}$  は、H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ H である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基（例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは 4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、3-ピリジルまたは 4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、メチルで置換されているピリジル（例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび 3-メチル-4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、ハロ基で置換されているフェニル（例えば、フルオロフェニル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Q は、4-フルオロフェニルである。これらの変形形態のいくつか

10

20

30

40

50

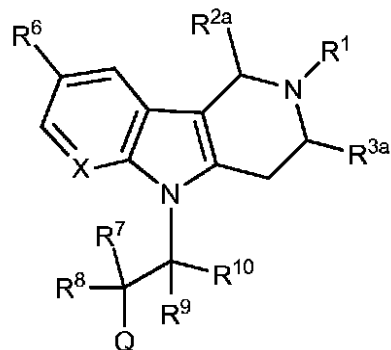
において、Qは、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ で置換されているフェニルであり、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-カルバモイルフェニルである。

【0385】

別の実施形態において、式(B-I)の化合物は、式(B-IA)を有するものであるか、

【0386】

【化35】



(B-IA)

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

$R^1$ は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$ または $R^{3a}$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{2a}$ は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{3a}$ は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

Xは、Nまたは $CR^{6a}$ であり、

$R^6$ および $R^{6a}$ はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$ は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$R^8$ は、アジド、アシルアミノ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ；カルボキシルで置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている $-OC_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

Qは、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ-置換 $C_1 \sim C_5$ ア

10

20

30

40

50

ルキル、ハロー置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

### 【0387】

1 つの変形形態において、化合物は、式 (B-I A) の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドであり、式中の Q、X、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、式 (B-I A) について定義した通りであり、 $R^8$  は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル；またはカルボキシルで置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルである。別の変形形態において

10

### 【0388】

式 (B-I A) の化合物のいくつかの変形形態において、 $R^{2a}$  および  $R^{3a}$  はそれぞれ H である。いくつかの変形形態において、 $R^1$  は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、 $R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、ハロ（例えば、クロロ）または  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、 $R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、ハロ（例えば、クロロまたはフルオロ）である。いくつかの変形形態において、 $R^6$  および  $R^{6a}$  は、クロロである。いくつかの変形形態において、 $R^6$  および  $R^{6a}$  はそれぞれ独立に、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、X は、 $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、H またはハロである。いくつかの変形形態において、X は、 $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、H である。いくつかの変形形態において、X は、 $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、クロロである。いくつかの変形形態において、X は、 $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、ハロ（例えば、クロロまたはフルオロ）である。いくつかの変形形態において、 $R^6$  は、H またはハロである。いくつかの変形形態において、 $R^6$  は、H である。いくつかの変形形態において、 $R^6$  は、クロロである。いくつかの変形形態において、 $R^6$  は、ハロ（例えば、クロロまたはフルオロ）である。いくつかの変形形態において、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、X は、N である。いくつかの変形形態において、 $R^7$  は、H である。いくつかの変形形態において、 $R^7$  は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、 $R^8$  は、アジドである。いくつかの変形形態において、 $R^8$  は、カルボキシル；カルボキシルで置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^8$  は、アシルアミノである。いくつかの変形形態において、 $R^7$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）であり、 $R^8$  は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^7$  は、H であり、 $R^8$  は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている  $-OC_1 \sim C_5$  アルキルである。いくつかの変形形態において、 $R^9$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、 $R^{10}$  は、H または  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ H である。いくつかの変形形態において、 $R^9$  および  $R^{10}$  の一方は、H であり、他方は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの変形形態において、Q は、非置換ヘテロアリール（例えば、ピリジル）である。いくつかの変形形態において、Q は、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基（例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは 4-ピリジル）である。いくつかの変形形態において、Q は、3-ピリジルまたは 4-ピリジルである。いくつかの変形形態において、Q は、ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ

20

30

40

50

）、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）、ハロ－置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、 $CF_3$ ）およびカルボキシルからなる群から選択される置換基で置換されているヘテロアリールである。いくつかの変形形態において、Qは、ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）または  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）で置換されているヘテロアリールである。いくつかの変形形態において、Qは、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）で置換されているヘテロアリールである。いくつかの変形形態において、Qは、メチルで任意選択で置換されているピリジルであり、ピリジル基は、任意の位置において親構造に結合してもよく、メチル基は、任意の開放された位置においてピリジル基に結合し得る（例えば、6－メチル－3－ピリジルおよび3－メチル－4－ピリジル）。いくつかの変形形態において、Qは、ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）、ハロ－置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、 $CF_3$ ）、カルボキシルおよび－C（O）NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>からなる群から選択される置換基で置換されているフェニルであり、R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。いくつかの変形形態において、Qは、ハロ基で置換されているフェニル（例えば、フルオロフェニル）である。いくつかの変形形態において、Qは、4－フルオロフェニルである。いくつかの変形形態において、Qは、－C（O）NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>で置換されているフェニルであり、R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>はそれぞれHである。

#### 【0389】

式（B－IA）の化合物のいくつかの変形形態において、R<sup>1</sup>は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>2 a</sup>およびR<sup>3 a</sup>はそれぞれHであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Xは、CHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>8</sup>は、アジドである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている－OC（O） $C_1 \sim C_5$  アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている－OC $_1 \sim C_5$  アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている－OC（O） $C_1 \sim C_5$  アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている－OC $_1 \sim C_5$  アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup>は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>1 0</sup>は、Hである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup>およびR<sup>1 0</sup>はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、Hまたは  $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>8</sup>は、アジドであり、R<sup>9</sup>およびR<sup>1 0</sup>はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基（例えば、2－ピリジル、3－ピリジルまたは4－ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、3－ピリジルまたは4－ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、メチルで置換されているピリジル（例えば、6－メチル－3－ピリジルおよび3－メチル－4－ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、ハロ基で置換されているフェニル（例えば、フルオロフェニル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4－フルオロフェニルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、－C（O）NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>で置換されているフェニルであり、R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4－カルバモイルフェニルである。

#### 【0390】

式（B－IA）の化合物のいくつかの変形形態において、R<sup>1</sup>は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル（例えば、メチル）であり、R<sup>2 a</sup>およびR<sup>3 a</sup>はそれぞれHであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Xは、CHである。いくつかの変形形態において、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている－OC（O） $C_1 \sim C_5$  アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている－OC $_1 \sim C_5$  アルキルである。いくつかの変形形態において、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている－OC（O） $C_1 \sim C_5$  アルキル、またはカルボキシル

10

20

30

40

50

で任意選択で置換されている $-OC_1 \sim C_5$ アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル（例えば、メチル）であり、 $R^{10}$ は、Hである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基（例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、3-ピリジルまたは4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、メチルで置換されているピリジル（例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび3-メチル-4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、ハロ基で置換されているフェニル（例えば、フルオロフェニル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-フルオロフェニルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ で置換されているフェニルであり、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-カルバモイルフェニルである。

10

### 【0391】

式(B-I A)の化合物のいくつかの変形形態において、 $R^1$ および $R^{2a}$ は一緒になって、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、 $R^{3a}$ は、Hである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Xは、Nである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Xは、CHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^6$ は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル（例えば、メチル）またはハロ（例えば、クロロ）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^6$ は、メチルまたはクロロである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル（例えば、メチル）であり、 $R^8$ は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている $-OC_1 \sim C_5$ アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている $-OC_1 \sim C_5$ アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$ は、メチルであり、 $R^8$ は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている $-OC_1 \sim C_5$ アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル（例えば、メチル）であり、 $R^{10}$ は、Hである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、 $R^7$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキル（例えば、メチル）であり、 $R^8$ は、アジドであり、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基（例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、3-ピリジルまたは4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、メチルで置換されているピリジル（例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび3-メチル-4-ピリジル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、ハロ基で置換されているフェニル（例えば、フルオロフェニル）である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-フルオロフェニルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ で置換されているフェニルであり、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-カルバモイルフェニルである。

20

30

40

### 【0392】

特定の実施形態において、式(B-I A)の化合物に関して、Xは、 $CR^6$ であり、 $R^8$ は、アジドであり、化合物は、化合物番号II-261、II-266、II-276、II-298、V-1、V-3、V-22、またはV23である。

### 【0393】

特定の実施形態において、式(B-I A)の化合物に関して、Xは、 $CR^6$ であり、 $R^8$ は、アシルアミノ、カルボキシル、またはカルボニルアルコキシであり、化合物は、化

50

合物番号 I I - 2 5 8、I I - 2 6 2、I I - 2 6 3、または I I - 2 7 7 である。

【0394】

特定の実施形態において、式 (B-I A) の化合物に関して、X は、 $\text{CR}^6$  であり、 $\text{R}^8$  は、カルボキシルで置換されている  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、化合物は、化合物番号 V-18 である。

【0395】

特定の実施形態において、式 (B-I A) の化合物に関して、X は、 $\text{CR}^6$  であり、 $\text{R}^8$  は、カルボキシルで任意選択で置換されている  $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、化合物は、化合物番号 I I - 2 5 6、I I - 2 7 4、I I - 2 8 1、V-14 または V-15 である。

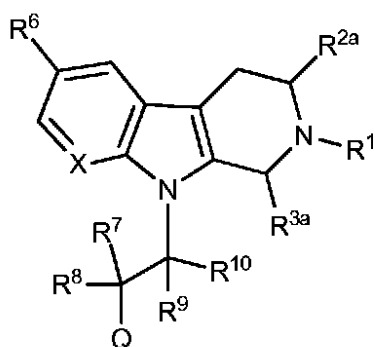
10

【0396】

別の実施形態において、式 (B-I) の化合物は、式 (B-I B) を有するものであるか、

【0397】

【化36】



20

(B-IB)

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中、

$\text{R}^1$  は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$  アルケニル；または  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^{2a}$  または  $\text{R}^{3a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

30

$\text{R}^{2a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

40

$\text{R}^{3a}$  は、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

X は、N または  $\text{CR}^{6a}$  であり、

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^{6a}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキルであり、

$\text{R}^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、または任意選択で置

50

換されているアリールであり、

R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

Qは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、ハロー置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、ハロー置換C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1 ~ 3個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

10

#### 【0398】

1つの変形形態において、化合物は、式(B-I B)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中のQ、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は、式(B-I B)について定義した通りであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、またはカルボキシルで置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである。別の変形形態において、Q、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は、式(B-I B)について定義した通りであり、R<sup>8</sup>は、カルボキシル、またはカルボニルアルコキシである。

20

#### 【0399】

式(B-I B)の化合物のいくつかの変形形態において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>2a</sup> および R<sup>3a</sup> はそれぞれHであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Xは、CHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>8</sup>は、アジドである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>10</sup>は、Hである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、またはカルボキシルで置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基(例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、3-ピリジルまたは4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、メチルで置換されているピリジル(例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび3-メチル-4-ピリジル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、ハロ基で置換されているフェニル(例えば、フルオロフェニル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-フルオロフェニルである。

30

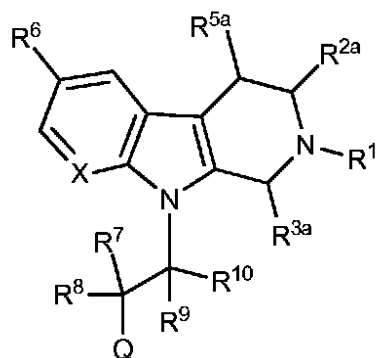
40

#### 【0400】

別の実施形態において、式(B-I)の化合物は、式(B-I C)を有するものであるか、

#### 【0401】

【化 3 7】



(B-IC)

10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

R<sup>1</sup>は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または-C(O)O-C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>2a</sup>またはR<sup>3a</sup>と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

20

R<sup>2a</sup>は、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

R<sup>3a</sup>は、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいはR<sup>1</sup>と一緒に、プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分またはブチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)部分を形成し、

30

R<sup>5a</sup>は、H、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであり、

Xは、NまたはCR<sup>6a</sup>であり、

R<sup>6</sup>およびR<sup>6a</sup>はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシまたは任意選択で置換されている-C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>7</sup>は、H、ハロ、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、または任意選択で置換されているアリールであり、

40

R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ；カルボキシルで置換されている-OC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている-OC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

Qは、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ-置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

50



## 【0402】

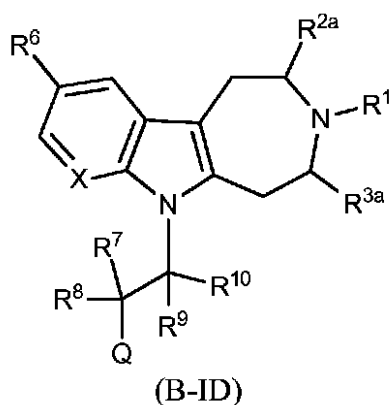
1つの変形形態において、化合物は、式(B-IC)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中のQ、X、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は、式(B-IC)について定義した通りであり、 $R^8$ は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル、またはカルボキシルで置換されている $-OC_1 \sim C_5$ アルキルである。別の変形形態において、Q、X、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は、式(B-IC)について定義した通りであり、 $R^8$ は、カルボキシル、またはカルボニルアルコキシである。

## 【0403】

別の実施形態において、式(B-I)の化合物は、式(B-ID)を有するものであるか、

## 【0404】

## 【化38】



またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中、

$R^1$ は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^{2a}$ または $R^{3a}$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{2a}$ は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

$R^{3a}$ は、H、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、任意選択で置換されているアルケニルまたは任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは $R^1$ と一緒に、プロピレン( $-CH_2CH_2CH_2-$ )部分またはブチレン( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )部分を形成し、

Xは、Nまたは $CR^{6a}$ であり、

$R^6$ および $R^{6a}$ はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$ は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであり、

R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル；またはカルボキシルで任意選択で置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

Qは、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1 ~ 3個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールである。

10

#### 【0405】

1つの変形形態において、化合物は、式(B-I D)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中のQ、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>6a</sup>は、式(B-I D)について定義した通りであり、R<sup>7</sup>は、H、ハロ、または任意選択で置換されているC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、またはカルボキシルで置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである。

#### 【0406】

式(B-I D)の化合物のいくつかの変形形態において、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>2a</sup>およびR<sup>3a</sup>はそれぞれHであり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはクロロであり、Xは、CHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、Hであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている-O C (O) C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている-O C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>10</sup>は、Hである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル(例えば、メチル)であり、R<sup>8</sup>は、アジドであり、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれHである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、任意の位置において親構造に結合し得る非置換ピリジル基(例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、3-ピリジルまたは4-ピリジルである。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、メチルで置換されているピリジル(例えば、6-メチル-3-ピリジルおよび3-メチル-4-ピリジル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、ハロ基で置換されているフェニル(例えば、フルオロフェニル)である。これらの変形形態のいくつかにおいて、Qは、4-フルオロフェニルである。

20

30

40

#### 【0407】

特定の一実施形態において、化合物は、式(B-I A)、(B-I B)、(B-I C)もしくは(B-I D)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、R<sup>1</sup>は、H；ハロおよびヒドロキシルから独立に選択される1 ~ 3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル；ハロおよびヒドロキシルから独立に選択される1 ~ 3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル；ハロおよびヒドロキシルから独立に選択される1 ~ 3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルケニル；または-C (O) O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

50

$R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ または $R^{5a}$ （適用可能な場合）はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、  
あるいは $R^1$ および $R^{2a}$ 、または $R^1$ および $R^{3a}$ は一緒になって、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）部分またはブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）部分を形成し、

Xは、Nまたは $CR^{6a}$ であり、

$R^6$ および $R^{6a}$ はそれぞれ独立に、H；ハロゲン；ハロゲン原子およびヒドロキシルから選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシ；または任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^7$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^8$ は、アジド、アシルアミノ；カルボキシルで置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル、またはカルボキシルで任意選択で置換されている $-OC_1 \sim C_5$ アルキルであり、

Qは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキルもしくはシクロアルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_5$ アルキルもしくはシクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシもしくはシクロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ または $-C(O)N(R^a)R^b$ を含めた1～3個の置換基で任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリールであり、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ独立に、Hまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

#### 【0408】

本明細書において詳述する任意の式の化合物、例えば、式（B-I）、（B-IA）、（B-IB）、（B-IC）および（B-ID）の化合物の特定の実施形態において、適用可能な場合、 $R^1$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ アルキル（例えば、メチル）または $-C(O)OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである。 $R^1$ の任意の記載は、あらゆる組合せが特におよび個々に一覧表示されているのと同じように、他の部分（例えば、X、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ およびQ）の任意の記載と組み合わせてもよいことが理解される。

#### 【0409】

本明細書において詳述する任意の式の化合物、例えば、式（B-I）、（B-IA）、（B-IB）、（B-IC）および（B-ID）の化合物の特定の実施形態において、適用可能な場合、 $R^6$ および $R^{6a}$ はそれぞれ独立に、H、 $CH_3$ またはClである。 $R^6$ または $R^{6a}$ の任意の記載は、あらゆる組合せが特におよび個々に一覧表示されているのと同じように、他の部分（例えば、X、 $R^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ およびQ）の任意の記載と組み合わせてもよいことが理解される。

#### 【0410】

本明細書において詳述する任意の式の化合物、例えば、式（B-I）、（B-IA）、（B-IB）、（B-IC）および（B-ID）の化合物の特定の実施形態において、適用可能な場合、Xは、Nである。式（B-I）、（B-IA）、（B-IB）、（B-IC）および（B-ID）の化合物の特定の実施形態において、Xは、 $CR^{6a}$ である。これらの実施形態のいくつかにおいて、 $R^{6a}$ は、H、 $CH_3$ またはClである。X、 $R^6$ および $R^{6a}$ の任意の記載は、あらゆる組合せが特におよび個々に一覧表示されているのと同じように、他の部分（例えば、 $R^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ およびQ）の任意の記載と組み合わせてもよいことが理解される。

#### 【0411】

本明細書において詳述する任意の式の化合物、例えば、式（B-I）、（B-IA）、（B-IB）、（B-IC）および（B-ID）の化合物の特定の実施形態において、適用可能な場合、 $R^8$ は、アジドである。別の変形形態において、 $R^8$ は、カルボキシルである。別の変形形態において、 $R^8$ は、カルボニルアルコキシである。別の変形形態において、 $R^8$ は、カルボキシルで置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アルキル（例えば

10

20

30

40

50

、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、または $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ である。1つの変形形態において、 $\text{R}^8$ は、カルボキシルで任意選択で置換されている $-\text{OC}_1\sim\text{C}_5$ アルキルである。別の変形形態において、 $\text{R}^8$ は、カルボキシルで置換されている $-\text{OC}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ）である。また別の変形形態において、 $\text{R}^8$ は、 $-\text{OC}_1\sim\text{C}_5$ アルキルである。別の変形形態において、 $\text{R}^8$ は、式 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ のアシルアミノであり、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ はそれぞれ独立に、 $\text{H}$ または任意選択で置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ）である。いくつかの変形形態において、 $\text{R}^8$ は、式 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ のアシルアミノであり、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ は、それらが結合している窒素と結合して、複素環（例えば、 $-\text{C}(\text{O})$ ーピロリジニル）を形成する。 $\text{R}^8$ の任意の記載は、あらゆる組合せが特におよび個々に一覧表示されているのと同じように、他の部分（例えば、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{6a}$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ および $\text{Q}$ ）の任意の記載と組み合わせてもよいことが理解される。

10

#### 【0412】

本明細書において詳述する任意の式の化合物、例えば、式 $(\text{B}-\text{I})$ 、 $(\text{B}-\text{IA})$ 、 $(\text{B}-\text{IB})$ 、 $(\text{B}-\text{IC})$ および $(\text{B}-\text{ID})$ の化合物の特定の実施形態において、適用可能な場合、 $\text{Q}$ は、ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、メチル）、ハロ置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、 $\text{CF}_3$ ）、カルボキシルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ からなる群から独立に選択される1個、2個または3個の置換基で任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリールである。いくつかの変形形態において、 $\text{Q}$ は、非置換ヘテロアリールである。いくつかの変形形態において、 $\text{Q}$ は、ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、メチル）、ハロ置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、 $\text{CF}_3$ ）、カルボキシルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ からなる群から選択される置換基で置換されているアリールまたはヘテロアリールである。いくつかの変形形態において、 $\text{Q}$ は、ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、メチル）、ハロ置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、 $\text{CF}_3$ ）、カルボキシルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ からなる群から独立に選択される2個の置換基で任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリールである。いくつかの変形形態において、 $\text{Q}$ は、ハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、メチル）、ハロ置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルキル（例えば、 $\text{CF}_3$ ）、カルボキシルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ （例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ）からなる群から独立に選択される3個の置換基で任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリールである。 $\text{Q}$ の任意の記載は、あらゆる組合せが特におよび個々に一覧表示されているのと同じように、他の部分（例えば、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{6a}$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ ）の任意の記載と組み合わせてもよいことが理解される。

20

30

#### 【0413】

特定の実施形態において、式 $(\text{B}-\text{ID})$ の化合物に関して、化合物は、化合物番号 $\text{V}-21$ である。

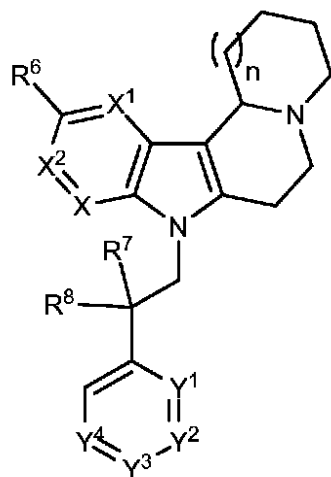
#### 【0414】

いくつかの実施形態において、式 $(\text{C}-\text{I})$ の化合物：

40

#### 【0415】

## 【化 3 9】



(C-I)

10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

R<sup>6</sup> は、H；ハロ；ハロゲン原子もしくはヒドロキシルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または—C(O)OR<sup>1 1</sup>；または1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されているシクロアルキル；C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または—C(O)OR<sup>1 1</sup>であり、

20

R<sup>7</sup> は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>8</sup> は、H、ヒドロキシル；アミノで任意選択で置換されている—OC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；N(R<sup>1 1</sup>)R<sup>1 2</sup>、SR<sup>1 3</sup>、S(O)R<sup>1 3</sup>またはSO<sub>2</sub>R<sup>1 3</sup>であり、  
R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>およびR<sup>1 3</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびXの2つ以下が、Nであるように、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびXはそれぞれNまたはCHであり、

30

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>の2つ以下が、Nであるように、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>はそれぞれNまたはCR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>は、H、ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>であり、

nは、0または1である。

## 【0416】

式(C-I)の1つの変形形態において、下記の1つもしくは複数を適用する。(i) nは、1である、(ii) R<sup>6</sup>は、Cl以外であり(nが、0であるとき)、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれHであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびY<sup>4</sup>はそれぞれCHであり、Y<sup>3</sup>は、CFである、(iii) R<sup>6</sup>は、H以外である(nが、0であるとき)、および(iv) R<sup>6</sup>は、CH<sub>3</sub>以外であり(nが、0であるとき)、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれHであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>およびY<sup>4</sup>はそれぞれCHであり、XおよびY<sup>2</sup>はそれぞれNであり、Y<sup>3</sup>は、CCH<sub>3</sub>である。1つのこのような変形形態において、R<sup>6</sup>は、フルオロ含有部分、例えば、—CF<sub>3</sub>、—CHF<sub>2</sub>、—CH<sub>2</sub>F、または—CH<sub>2</sub>Fである。別の変形形態において、式(C-I)の化合物を提供し、化合物は、表Aにおける化合物(A)～(G)以外である。

40

## 【0417】

1つの変形形態において、式(C-I)の化合物が包含されるが、ただし、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびXの少なくとも1つは、CHである。別の変形形態において、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびXの少なくとも2つは、CHである。一態様において、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびXの少なくとも1つまたは少なくとも2つがCHであるとき、下記の1つもしくは複数を適用する。(i)

50

$n$  は、1 である、および  $(i\ i)\ R^6$  は、H および  $Cl$  および  $CH_3$  以外である。別の変形形態において、 $X^2$  が N であるとき、 $X$  は、CH である。別の変形形態において、 $X^2$  が CH であるとき、 $X$  は、N である。一態様において、 $X^2$  が CH であり、 $X$  が N であるとき、下記の 1 つもしくは複数を適用する。 $(i\ i)\ n$  は、1 である、および  $(i\ i)\ R^6$  は、H および  $CH_3$  以外である。

【0418】

式 (C-I) の別の変形形態において、 $R^6$  は、ハロ、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$  または  $CD_3$  である。

【0419】

式 (C-I) の別の変形形態において、 $R^7$  は、H または  $CH_3$  である。1 つの変形形態において、 $R^7$  は、H、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$  または  $CH_2OH$  である。

10

【0420】

式 (C-I) の別の変形形態において、 $R^8$  は、H または OH である。1 つの変形形態において、 $R^8$  は、アミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$  または  $SO_2R^{13}$  である。1 つの変形形態において、 $R^8$  は、 $N(R^{11})R^{12}$  である。1 つの変形形態において、 $R^8$  は、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$  または  $SO_2R^{13}$  である。

【0421】

式 (C-I) の別の変形形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の少なくとも 1 つは、N である。別の変形形態において、 $Y^1$  および  $Y^3$  は、それぞれ N である。別の変形形態において、 $Y^2$  および  $Y^4$  は、それぞれ N である。別の変形形態において、 $Y^1$  および  $Y^4$  は、それぞれ N である。

20

【0422】

式 (C-I) の別の変形形態において、 $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  は、それぞれ H であり、 $Y^3$  は、 $CR^4$  であり、 $R^4$  は、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$  または  $OCH_3$  である。

【0423】

式 (C-I) の別の変形形態において、 $R^6$  は、F、 $Cl$ 、Br、 $CD_3$  または  $CH_2F$  であり、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  は、それぞれ N または CH であり、 $Y^2$  および  $Y^3$  は、それぞれ N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、 $CH_3$  または  $CF_3$  であり、 $R^8$  は、H またはヒドロキシルであり、 $n$  は、0 または 1 である。式 (C-I) の別の変形形態において、 $R^6$  は、F、 $Cl$ 、Br、 $CD_3$  または  $CH_2F$  であり、 $R^7$  は、H、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$  または  $CH_2OH$  であり、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  は、それぞれ N または CH であり、 $Y^2$  および  $Y^3$  は、それぞれ N または  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、 $CH_3$  または  $CF_3$  であり、 $R^8$  は、H またはヒドロキシルであり、 $n$  は、0 または 1 である。1 つのこのような変形形態において、 $Y^1$  および  $Y^4$  は、両方とも CH である。

30

【0424】

特定の実施形態において、式 (C-I) の化合物に関して、 $n$  は、0 であり、 $R^6$  は、 $Cl$  であり、 $R^7$  および  $R^8$  は、両方とも H であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  はそれぞれ CH であり、 $Y^3$  は、CF 以外である。

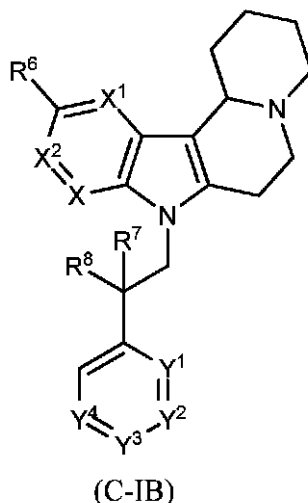
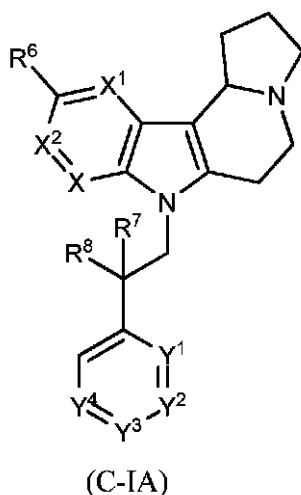
40

【0425】

一実施形態において、化合物は、式 (C-IA) または (C-IB) の化合物であり、

【0426】

【化 4 0】



10

式中、

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ および $Y^4$ は、式(C-I)について記載されている通りである。式(C-IA)の1つの変形形態において、下記の1つもしくは複数を適用する。(i)  $R^6$ は、Cl以外であり( $n$ が、0であるとき)、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれHであり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ および $Y^4$ はそれぞれCHであり、 $Y^3$ は、CFである、(ii)  $R^6$ は、H以外である( $n$ が、0であるとき)、(iii)  $R^6$ は、 $CH_3$ 以外であり( $n$ が、0であるとき)、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれHであり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ および $Y^4$ はそれぞれCHであり、 $X$ および $Y^2$ はそれぞれNであり、 $Y^3$ は、 $CH_3$ である。1つのこのような変形形態において、 $R^6$ は、フルオロ含有部分、例えば、 $-CH_2F$ である。別の変形形態において、式(C-IA)および(C-IB)の化合物を提供し、化合物は、表Aにおける化合物(A)～(G)以外である。

20

【0427】

特定の実施形態において、式(C-IA)の化合物に関して、 $X^1$ は、Nであり、化合物は、化合物番号IV-3、IV-29～IV-38、IV-109～IV-118、IV-151、IV-152、IV-154～IV-158、またはIV-230～IV-238である。

30

【0428】

特定の実施形態において、式(C-IA)の化合物に関して、 $X^2$ は、Nであり、化合物は、化合物番号II-5、またはII-275である。

【0429】

特定の実施形態において、式(C-IB)の化合物に関して、 $X$ は、Nであり、化合物は、化合物番号IV-8、IV-49～IV-58、IV-169～IV-177、またはIV-178である。

40

【0430】

特定の実施形態において、式(C-IB)の化合物に関して、 $X^1$ は、Nであり、化合物は、化合物番号IV-69～IV-78、IV-189～IV-197、またはIV-198である。

【0431】

特定の実施形態において、式(C-IB)の化合物に関して、 $X$ 、 $X^1$ 、および $X^2$ のそれぞれは、独立に、 $CR^6$ であり、化合物は、化合物番号47である。

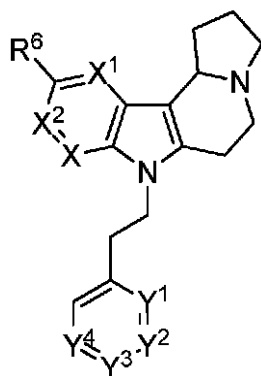
【0432】

特定の変形形態において、式(C-IA)の化合物は、以下の構造を有するものであるか、

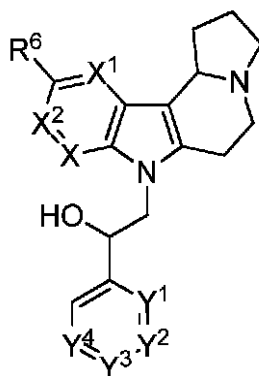
【0433】

50

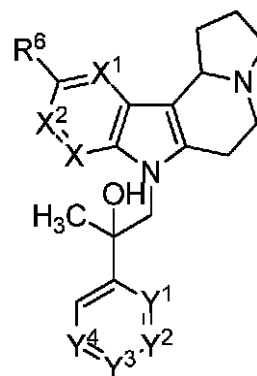
## 【化 4 1】



(C-IA-1)



(C-IA-2)



(C-IA-3)

10

またはその塩もしくは溶媒和物であり、  
式中、

$R^6$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  は、式 (C-I) についての通り定義される。

## 【0434】

特定の実施形態において、式 (C-IA-1) の化合物に関して、 $X$ 、 $X^1$ 、および  $X^2$  のそれぞれは、独立に、 $CR^6$  であり、化合物は、化合物番号 197 である。

20

## 【0435】

特定の実施形態において、式 (C-IA-1) の化合物に関して、 $X$ 、 $X^1$ 、および  $X^2$  のそれぞれは、独立に、 $CR^6$  であり、化合物は、化合物番号 II-290、IV-6、または IV-7 である。

## 【0436】

特定の実施形態において、式 (C-IA-1) の化合物に関して、 $X$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号 74、134、または 336 である。

## 【0437】

特定の実施形態において、式 (C-IA-1) の化合物に関して、 $X$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号 II-238、II-243~II-245、II-268、または II-297 である。

30

## 【0438】

特定の実施形態において、式 (C-IA-1) の化合物に関して、 $X$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号 IV-2、IV-4、IV-9、IV-11~IV-18、IV-89、IV-93~IV-97、または IV-98 である。

## 【0439】

特定の実施形態において、式 (C-IA-1) の化合物に関して、 $X^1$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号 IV-29~IV-38、IV-109~IV-117、または IV-118 (表 IV) である。

## 【0440】

特定の実施形態において、式 (C-IA-2) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 II-129、II-168、または II-198 である。

40

## 【0441】

特定の実施形態において、式 (C-IA-2) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 IV-129~IV-133、IV-149~IV-152、IV-154~IV-158、IV-209、IV-211~IV-216、IV-219、IV-221、IV-229、IV-230、IV-232、IV-234、IV-236、IV-239、IV-241、IV-242、または IV-244 (表 IV) である。

## 【0442】

特定の実施形態において、式 (C-IA-3) の化合物に関して、 $X$ 、 $X^1$ 、および  $X^2$

50



<sup>2</sup> のそれぞれは、独立に、 $CR^6$  であり、化合物は、化合物番号 176 である。

【0443】

特定の実施形態において、式 (C-I A-3) の化合物に関して、 $X$ 、 $X^1$ 、および  $X^2$  のそれぞれは、独立に、 $CR^6$  であり、化合物は、化合物番号 II-121、II-127、II-128、II-130、II-291、II-294、または IV-7 である。

【0444】

特定の実施形態において、式 (C-I A-3) の化合物に関して、 $X$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号 26、または 148 である。

【0445】

特定の実施形態において、式 (C-I A-3) の化合物に関して、 $X$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号 II-149 である。

【0446】

特定の実施形態において、式 (C-I A-3) の化合物に関して、 $X$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号 IV-134~IV-138、IV-210、IV-217、または IV-218 である。

【0447】

特定の実施形態において、式 (C-I A-3) の化合物に関して、 $X^1$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号 II-17 である。

【0448】

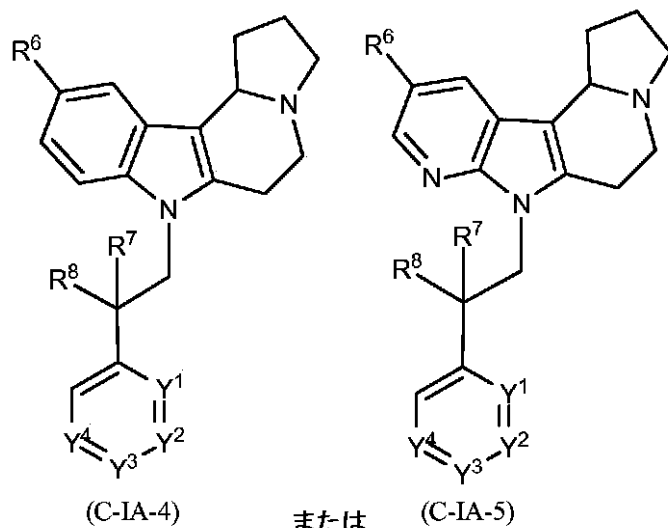
特定の実施形態において、式 (C-I A-3) の化合物に関して、 $X^1$  は、 $N$  であり、化合物は、化合物番号 IV-231、IV-233、IV-235、IV-237、または IV-238 である。

【0449】

他の変形形態において、式 (C-I A) の化合物は、以下の構造を有するものであるか、

【0450】

【化42】



またはその塩もしくは溶媒和物であり、式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  は、式 (C-I) についてのよう

【0451】

1つの変形形態において、 $R^7$  および  $R^8$  は、両方とも  $H$  である。

【0452】

特定の実施形態において、式 (C-I A-4) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  お

よび  $Y^4$  はそれぞれ独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $II-120$ 、 $II-121$ 、 $II-266$ 、 $II-271$ 、または  $II-279$  である。

【0453】

特定の実施形態において、式 (C-IA-4) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれ独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $IV-6$ 、 $IV-7$ 、または  $IV-9$  である。

【0454】

特定の実施形態において、式 (C-IA-4) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 1 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りは、独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $129$ 、 $168$ 、 $197$ 、または  $198$  である。

10

【0455】

特定の実施形態において、式 (C-IA-4) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 1 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りは、独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $II-125$ 、 $II-127$ 、 $II-128$ 、 $II-130$ 、 $II-131$ 、 $II-281$ 、 $II-282$ 、 $II-284$ 、 $II-290$ 、 $II-291$ 、または  $II-293$  である。

【0456】

特定の実施形態において、式 (C-IA-4) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 1 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りは、独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $IV-4$ 、 $IV-5$ 、 $IV-15$ 、または  $IV-18$  である。

20

【0457】

特定の実施形態において、式 (C-IA-4) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 2 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りは、独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $176$  である。

【0458】

特定の実施形態において、式 (C-IA-4) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 2 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りは、独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $II-6$ 、 $II-7$ 、 $II-261$ 、 $II-276$ 、または  $II-294$  である。

30

【0459】

特定の実施形態において、式 (C-IA-5) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれ独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $336$  である。

【0460】

特定の実施形態において、式 (C-IA-5) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれ独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $II-149$  である。特定の実施形態において、式 (C-IA-5) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれ独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $II-149a$ 、 $II-149b$ 、 $II-149c$ 、または  $II-149d$  である。

【0461】

40

特定の実施形態において、式 (C-IA-5) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれ独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $IV-1$ 、 $IV-9$ 、 $IV-11 \sim IV-18$ 、 $IV-129$ 、 $IV-130 \sim IV-137$ 、または  $IV-138$  である。

【0462】

特定の実施形態において、式 (C-IA-5) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 1 つまたは 2 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りは、独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号  $26$ 、 $74$ 、 $134$ 、 $137$ 、または  $148$  である。

【0463】

50

特定の実施形態において、式 (C-I A-5) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 1 つまたは 2 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りは、独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号 I I-79、I I-238、I I-243、I I-244、I I-245、I I-268、または I I-297 である。

【0464】

特定の実施形態において、式 (C-I A-5) の化合物に関して、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 1 つまたは 2 つは、N であり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の残りは、独立に、 $CR^4$  であり、化合物は、化合物番号 I V-2、I V-4、I V-89、I V-91、I V-93~I V-98、I V-209、I V-210、I V-211、I V-213~I V-217、または I V-218 である。

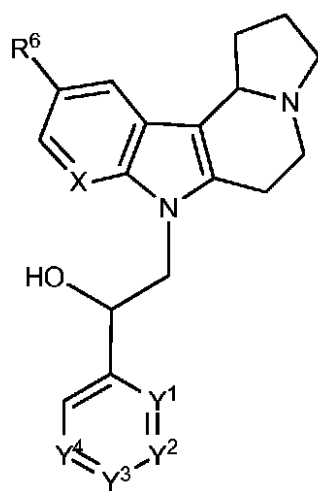
10

【0465】

他の変形形態において、式 (C-I A) の化合物は、以下の構造を有するものであるか

【0466】

【化43】



20

(C-IA-6)

30

またはその塩もしくは溶媒和物であり、

式中、X は、C または N であり、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  は、式 (C-I) についての通り定義される。

【0467】

特定の実施形態において、式 (C-I A-6) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 129、168、または 198 である。

【0468】

特定の実施形態において、式 (C-I A-6) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 I I-79、I I-120、I I-125、I I-131、または I I-293 である。

40

【0469】

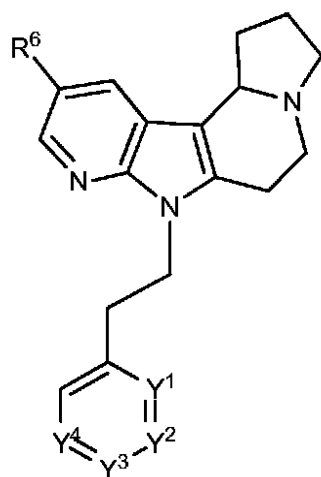
特定の実施形態において、式 (C-I A-6) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 I V-129~I V-133、I V-209、I V-211、I V-213~I V-215、または I V-216 である。

【0470】

他の変形形態において、式 (C-I A) の化合物は、以下の構造を有するものであるか

【0471】

【化 4 4】



(C-IA-7)

10

またはその塩もしくは溶媒和物であり、  
 式中、 $R^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  は、式 (C-I) についてのよう定義される。

【0 4 7 2】

20

特定の実施形態において、式 (C-IA-7) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 74、134、137、または 336 である。

【0 4 7 3】

特定の実施形態において、式 (C-IA-7) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 11-238、11-243、11-244、11-245、または 11-297 である。

【0 4 7 4】

特定の実施形態において、式 (C-IA-7) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 1V-2、1V-4、1V-9、1V-11、1V-13~1V18、1V-89、1V-91、1V-93~1V-97、または 1V-98 である。

30

【0 4 7 5】

式 (C-IA-1) の 1 つの変形形態において、下記の 1 つもしくは複数を適用する。  
 (i)  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  がそれぞれ CH であり、 $Y^3$  が、CF であるとき、 $R^6$  は、Cl 以外である、  
 (ii)  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  がそれぞれ CH であり、 $Y^3$  が、CF であるとき、 $R^6$  は、H 以外である、  
 (iii)  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$  および  $Y^4$  がそれぞれ CH であるとき、 $R^6$  は、H 以外であり、 $X$  および  $Y^2$  はそれぞれ N であり、 $Y^3$  は、 $CH_3$  である、および  
 (iv)  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$  および  $Y^4$  がそれぞれ CH であるとき、 $R^6$  は、 $CH_3$  以外であり、 $X$  および  $Y^2$  はそれぞれ N であり、 $Y^3$  は、 $CH_3$  である。

【0 4 7 6】

40

式 (C-IA-2) の 1 つの変形形態において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  がそれぞれ CH であるとき、 $R^6$  は、H 以外であり、 $X$  および  $Y^3$  はそれぞれ N である。

【0 4 7 7】

式 (C-IA-3) の 1 つの変形形態において、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  がそれぞれ CH であり、 $Y^3$  が、N であるとき、 $R^6$  は、H 以外である。

【0 4 7 8】

特定の実施形態において、式 (C-IA)、(C-IA-1)、(C-IA-3)、または (C-IA-7) の化合物に関して、 $n$  は、0 であり、 $R^6$  は、Cl であり、 $R^7$  および  $R^8$  は、両方とも H であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  はそれぞれ CH であり、 $Y^3$  は、CF 以外である。

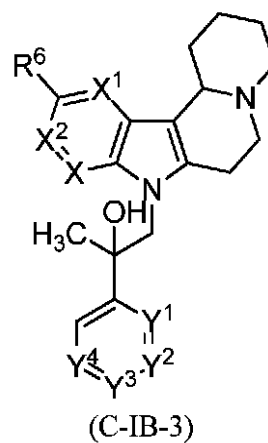
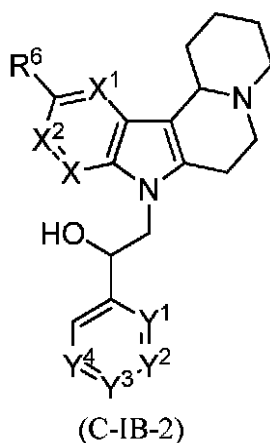
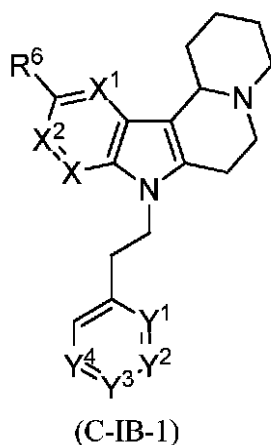
50

【0479】

特定の変形形態において、式（C-I B）の化合物は、以下の構造を有するものであるか、

【0480】

【化45】



10

またはその塩もしくは溶媒和物であり、

式中、

$R^6$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ および $Y^4$ は、式（C-I）についての通り定義される。

20

【0481】

特定の実施形態において、式（C-I B-1）の化合物に関して、化合物は、化合物番号IV-8、IV-49～IV-87、またはIV-88である。

【0482】

特定の実施形態において、式（C-I B-2）の化合物に関して、化合物は、化合物番号47である。

【0483】

特定の実施形態において、式（C-I B-2）の化合物に関して、化合物は、化合物番号IV-179～IV-188、IV-199～IV-207、またはIV-208である。

30

【0484】

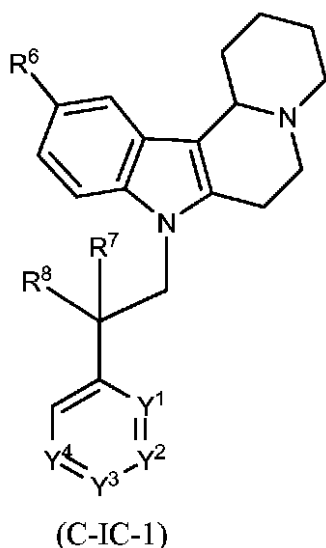
特定の実施形態において、式（C-I B-3）の化合物に関して、化合物は、化合物番号IV-169～IV-178、IV-190～IV-197、またはIV-198である。

【0485】

一実施形態において、化合物は、式（C-I C-1）の化合物：

【0486】

【化 4 6】



10

またはその塩もしくは溶媒和物であり、  
式中、

$R^6$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  は、式 (C-I) についての通り定義される。

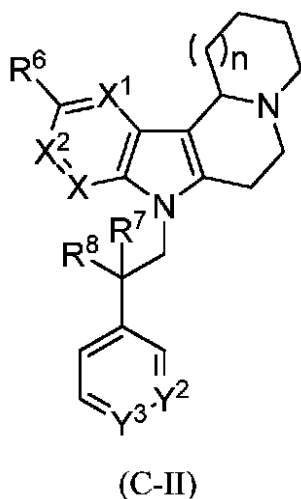
20

【0 4 8 7】

一実施形態において、化合物は、式 (C-II) の化合物であり、

【0 4 8 8】

【化 4 7】



30

式中、

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^2$  および  $Y^3$  は、式 (C-I) について記載されている通りである。式 (C-II) の1つの変形形態において、下記の1つもしくは複数を適用する。(i)  $n$  は、1である、(ii)  $R^6$  は、Cl 以外であり ( $n$  が、0 であるとき)、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ H であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^4$  はそれぞれ CH であり、 $Y^3$  は、CF である、(iii)  $R^6$  は、H 以外である ( $n$  が、0 であるとき)、および (iv)  $R^6$  は、CH<sub>3</sub> 以外であり ( $n$  が、0 であるとき)、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ H であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$  および  $Y^4$  はそれぞれ CH であり、 $X$  および  $Y^2$  はそれぞれ N であり、 $Y^3$  は、CCH<sub>3</sub> である。1つのこのような変形形態において、 $R^6$  は、フルオロ含有部分、例えば、-CH<sub>2</sub>F である。別の変形形態において、式 (C-II) の化合物を提供し、化合物は、表 A における化合物 (A) ~ (G) 以外である。

40

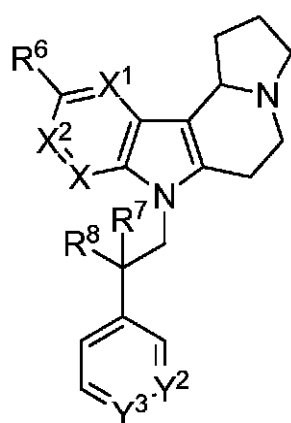
【0 4 8 9】

50

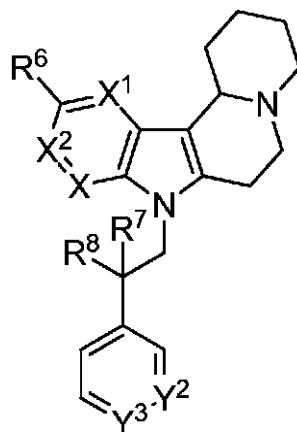
一実施形態において、化合物は、式（C-I I A）または（C-I I B）の化合物であり、

【0490】

【化48】



(C-IIA)



(C-IIB)

10

式中、

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X、Y<sup>2</sup>、およびY<sup>3</sup>は、式（C-I）について記載されている通りである。式（C-I I A）の1つの変形形態において、下記の1つもしくは複数（i）R<sup>6</sup>は、Cl以外であり（nが、0であるとき）、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれHであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X、Y<sup>2</sup>はそれぞれCHであり、Y<sup>3</sup>は、CFである、（i i）R<sup>6</sup>は、H以外である（nが、0であるとき）、および（i i i）R<sup>6</sup>は、CH<sub>3</sub>以外であり（nが、0であるとき）、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれHであり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はそれぞれCHであり、XおよびY<sup>2</sup>はそれぞれNであり、Y<sup>3</sup>は、CCH<sub>3</sub>である。1つの変形形態において、式（C-I I A）の化合物は、表Aにおいて示す化合物（A）～（G）から選択される。別の変形形態において、式（C-I I A）の化合物は、表Aにおける化合物（A）～（G）以外である。化合物（A）～（G）のそれぞれは、個々の異性体、例えば、化合物Aに対する異性体A1および異性体A2として存在し得ることが理解される。

20

30

【表A】

表A: 式（C-IIA）の代表的な化合物

| 化合物 | R <sup>6</sup>  | R <sup>7</sup>  | R <sup>8</sup> | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | X  | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup>   |
|-----|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----|----------------|------------------|
| A   | Cl              | H               | H              | CH             | CH             | CH | CH             | CF               |
| B   | H               | H               | H              | CH             | CH             | CH | CH             | CH               |
| C   | H               | CH <sub>3</sub> | OH             | CH             | CH             | CH | CH             | N                |
| D   | CH <sub>3</sub> | H               | H              | CH             | CH             | N  | N              | CCH <sub>3</sub> |
| E   | H               | H               | H              | CH             | CH             | N  | N              | CCH <sub>3</sub> |
| F   | H               | H               | H              | CH             | CH             | N  | N              | CCF <sub>3</sub> |
| G   | H               | H               | OH             | CH             | CH             | N  | CH             | N                |

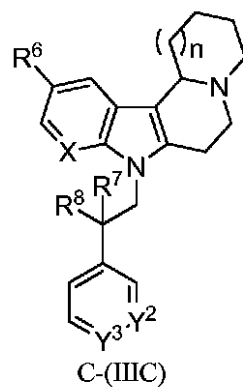
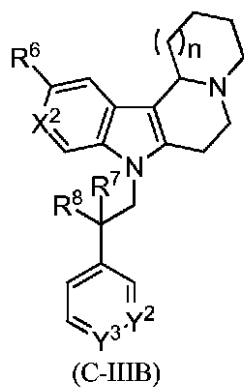
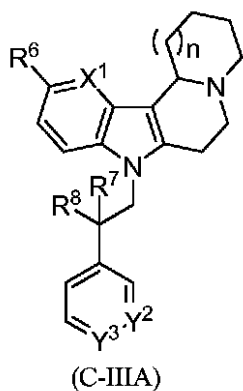
40

【0491】

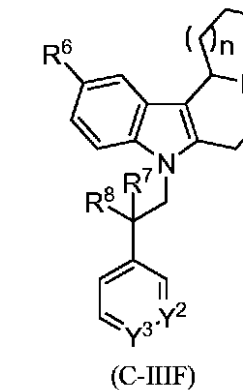
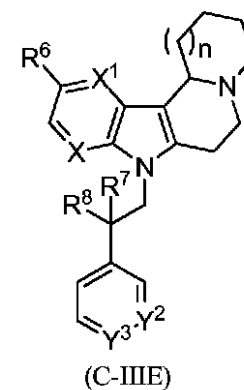
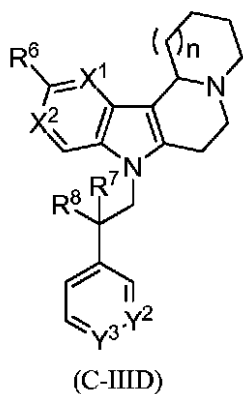
一実施形態において、化合物は、式（C-I I I A）～（C-I I I F）の化合物であり、

【0492】

## 【化 4 9】



10



20

式中、

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびnは、式（C-I）について記載されている通りである。1つの変形形態において、化合物は、式（C-IIIA）、（C-IIIB）、（C-IIIC）、（C-IIID）、（C-IIIE）または（C-IIIF）の化合物であり、nは、0である。1つの変形形態において、化合物は、式（C-IIIA）、（C-IIIB）、（C-IIIC）、（C-IIID）、（C-IIIE）または（C-IIIF）の化合物であり、nは、0であり、下記の規定の1つもしくは複数を適用する。（i）R<sup>6</sup>は、Cl以外であり（nが、0であるとき）、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれHであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびY<sup>4</sup>はそれぞれCHであり、Y<sup>3</sup>は、CFである、（ii）R<sup>6</sup>は、H以外である（nが、0であるとき）、および（iii）R<sup>6</sup>は、CH<sub>3</sub>以外であり（nが、0であるとき）、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれHであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>およびY<sup>4</sup>はそれぞれCHであり、XおよびY<sup>2</sup>はそれぞれNであり、Y<sup>3</sup>は、CCH<sub>3</sub>である。別の変形形態において、化合物は、式（C-IIIA）、（C-IIIB）、（C-IIIC）、（C-IIID）、（C-IIIE）または（C-IIIF）の化合物であり、nは、1である。

30

## 【0493】

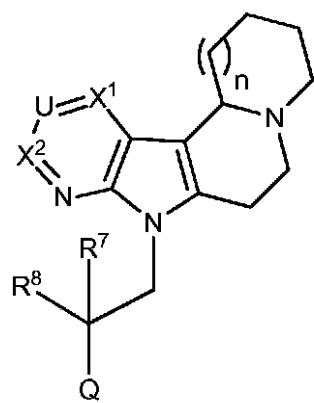
別の実施形態において、化合物は、式（C-IVA）、（C-IVB）、（C-IVC）、（C-IVD）、（C-IVE）、（C-IVF）もしくは（C-IVG）に従うものであるか、

## 【0494】

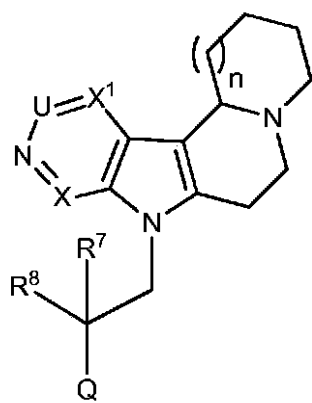
40



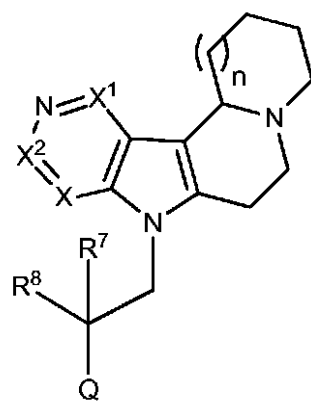
【化 5 0】



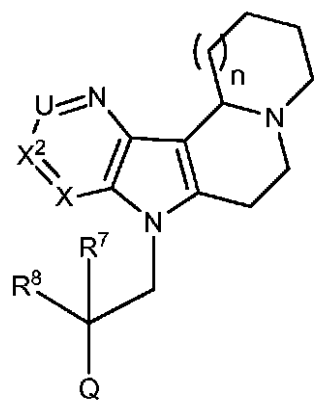
(C-IVA)



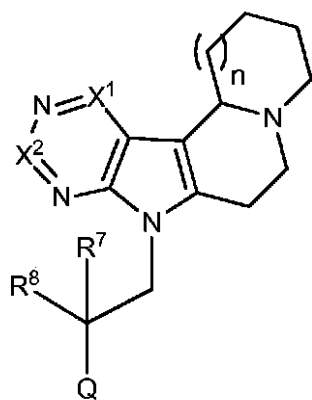
(C-IVB)



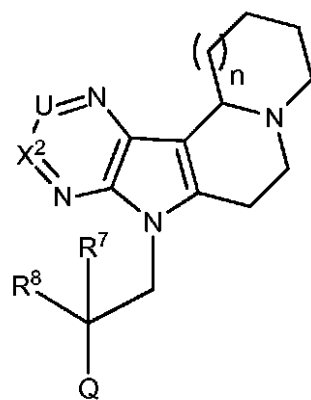
(C-IVC)



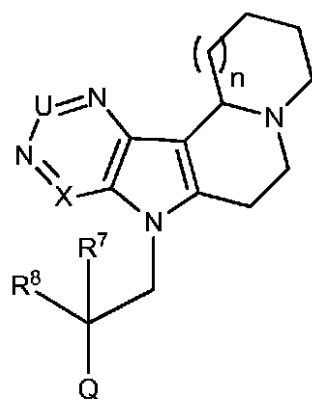
(C-IVD)



(C-IVE)



(C-IVF)



または (C-IVG)

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

n は、0 または 1 であり、

X<sup>1</sup>、U、X<sup>2</sup>、または X（存在する場合）はそれぞれ独立に、C<sup>6</sup>R<sup>6</sup>であり、

R<sup>6</sup> は、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシまたは任意選択で置換されている-C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>7</sup> は、H、ハロ、任意選択で置換されている C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは R<sup>8</sup> およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

R<sup>8</sup> は、H、ハロ、ヒドロキシル、N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>、SR<sup>13</sup>、S(O)R<sup>13</sup>、S

10

20

30

40

50

$O_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1\sim C_5$ アルキルであるか、あるいは $R^7$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

Qは、ハロ、 $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ハロ置換 $C_1\sim C_5$ アルキル、ハロ置換 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1\sim C_5$ アルコキシ、 $C_3\sim C_8$ シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、アミノアシルおよびアシルアミノからなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

#### 【0495】

一実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)、または(C-IVG)の化合物に関して、 $X^1$ 、U、 $X^2$ 、またはXはそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、各 $R^6$ は、Hである。別の実施形態において、各 $R^6$ は、H、 $C_1\sim C_5$ アルキル、およびハロ $C_1\sim C_5$ アルキルから独立に選択される。特定の実施形態において、各 $R^6$ は、H、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、 $CH_2F$ 、および $CF_3$ から独立に選択される。

#### 【0496】

一実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVD)、(C-IVF)または(C-IVG)の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ およびX(存在する場合)はそれぞれ $CR^6$ であり、 $R^6$ は、Hであり、Uは、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、H、 $C_1\sim C_5$ アルキルおよびハロ $C_1\sim C_5$ アルキルから選択される。特定の実施形態において、各 $R^6$ は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、 $CH_2F$ 、および $CF_3$ から独立に選択される。

#### 【0497】

一実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)または(C-IVG)の化合物に関して、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれHである。別の実施形態において、 $R^7$ は、Hまたはメチルであり、 $R^8$ は、H、OHまたはメチルである。

#### 【0498】

特定の実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)または(C-IVG)の化合物に関して、 $R^7$ は、Hであり、 $R^8$ は、OH、 $NH_2$ 、 $CF_3$ またはメチルである。

#### 【0499】

一実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)または(C-IVG)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているフェニルである。

#### 【0500】

別の実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)または(C-IVG)の化合物に関して、Qは、 $C_1\sim C_5$ アルキル、ハロ、ハロ $C_1\sim C_5$ アルキルまたは $C_1\sim C_5$ アルコキシで置換されているフェニルである。

#### 【0501】

別の実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)、または(C-IVG)の化合物に関して、Qは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、メトキシまたは $CF_3$ で置換されているフェニルである。特定の実施形態において、Qは、4-メチル、4-エチル、4-フルオロ、4-クロロ、4-メトキシ、または4- $CF_3$ で置換されているフェニルである。

#### 【0502】

別の実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)、または(C-IVG)の化合物に関して、

10

20

30

40

50

Qは、任意選択で置換されているピリジル、または任意選択で置換されているピリミジニルである。

【0503】

別の実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)、または(C-IVG)の化合物に関して、Qは、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ、ハロまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルで置換されているピリジルである。

【0504】

別の実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)、または(C-IVG)の化合物に関して、Qは、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、またはCF<sub>3</sub>で置換されているピリジルである。

10

【0505】

一実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)、または(C-IVG)の化合物に関して、nは、0である。別の実施形態において、nは、1である。

【0506】

特定の実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)または(C-IVG)の化合物に関して、化合物は、表IVにおいて一覧表示されている化合物の任意の1つである。別の実施形態において、式(C-IVA)、(C-IVB)、(C-IVC)、(C-IVD)、(C-IVE)、(C-IVF)、または(C-IVG)の化合物に関して、化合物は、表IVにおいて一覧表示されている化合物の任意の1つであるが、ただし、化合物は、化合物番号IV-2、IV-4、IV-5、IV-6、またはIV-7以外である。

20

【0507】

特定の実施形態において、式(C-IVA)の化合物に関して、nは、0であり、Qは、任意選択で置換されている4-ピリジルであり、化合物は、化合物番号II-79、II-89、II-209、またはII-244である。

【0508】

特定の実施形態において、式(C-IVA)の化合物に関して、nは、0であり、Qは、任意選択で置換されている3-ピリジルであり、化合物は、化合物番号26、74、134、137、148、II-238、II-243、II-268、II-297、IV-2、IV-4、IV-97～IV-98、IV-210、IV-217、またはIV-218である。

30

【0509】

特定の実施形態において、式(C-IVA)の化合物に関して、nは、0であり、Qは、任意選択で置換されている2-ピリジルであり、化合物は、化合物番号IV-91、IV-95、IV-96、IV-211、IV-215、またはIV-216である。

【0510】

特定の実施形態において、式(C-IVA)の化合物に関して、nは、0であり、Qは、任意選択で置換されているピリミジルであり、化合物は、化合物番号IV-93、またはIV-213である。

40

【0511】

特定の実施形態において、式(C-IVA)の化合物に関して、nは、0であり、Qは、任意選択で置換されているピラジニルであり、化合物は、化合物番号II-245、IV-94、またはIV-214である。

【0512】

特定の実施形態において、式(C-IVA)の化合物に関して、nは、0であり、Qは、任意選択で置換されているフェニルであり、化合物は、化合物番号336、II-149、IV-1、IV-9、IV-11～IV-18、IV-129～IV-137、また

50

は I V-138 である。

【0513】

特定の実施形態において、式 (C-IVA) の化合物に関して、n は、1 であり、Q は、任意選択で置換されているフェニルであり、化合物は、化合物番号 I V-49 ~ I V-58、または I V-178 である。

【0514】

特定の実施形態において、式 (C-IVA) の化合物に関して、n は、1 であり、Q は、任意選択で置換されている 3-ピリジルであり、化合物は、化合物番号 I V-8 である。

【0515】

特定の実施形態において、式 (C-IVB) の化合物に関して、n は、0 であり、化合物は、化合物番号 I I-5、または I I-275 である。

【0516】

特定の実施形態において、式 (C-IVD) の化合物に関して、n は、0 であり、化合物は、化合物 I V-3、I V-29 ~ I V-38、I V-109 ~ I V-118、I V-149 ~ I V-158、I V-229 ~ I V-237、または I V-238 である。

【0517】

特定の実施形態において、式 (C-IVD) の化合物に関して、n は、1 であり、化合物は、化合物番号 I V-69 ~ I V-78、I V-189 ~ I V-197、または I V-198 である。

【0518】

特定の実施形態において、式 (C-IVF) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 I V-19 ~ I V-21、I V-25 ~ I V-28、I V-59 ~ I V-68、I V-100 ~ I V-108、I V-139 ~ I V-148、I V-179 ~ I V-188、I V-219 ~ I V-227、または I V-228 である。

【0519】

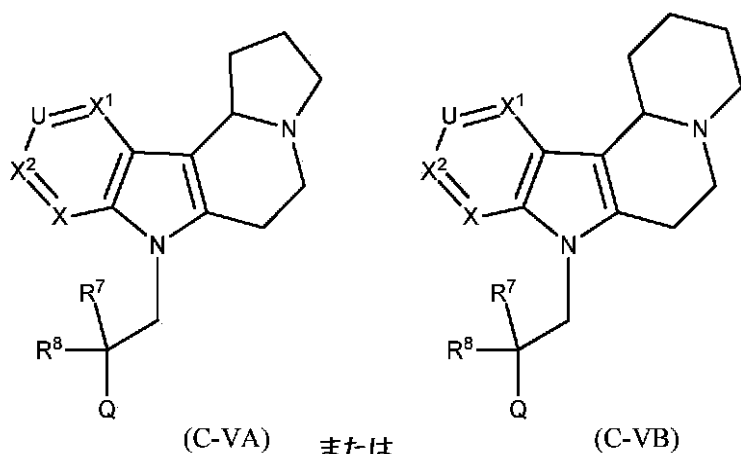
特定の実施形態において、式 (C-IVG) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 I V-10、I V-39 ~ I V-48、I V-79 ~ I V-88、I V-90、I V-92、I V-119 ~ I V-128、I V-159 ~ I V-168、I V-199 ~ I V-208、I V-212、I V-239 ~ I V-243、または I V-244 である。

【0520】

一実施形態において、式 (C-VA) または (C-VB) の化合物、

【0521】

【化51】



またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、式中、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、XおよびUはそれぞれ独立に、NまたはCR<sup>6</sup>であり、

各  $R^6$  は、独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルコキシまたは任意選択で置換されている  $-C(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^7$  は、H、ハロ、任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル、または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $R^8$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^8$  は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$ ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキルであるか、あるいは  $R^7$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

Q は、ハロ、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、ハロ置換  $C_1 \sim C_5$  アルキル、ハロ置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、 $-NHC(O)CH_3$  および  $-C(O)NR^{16}$   $R^{17}$  からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている、アリールまたはヘテロアリールであり、

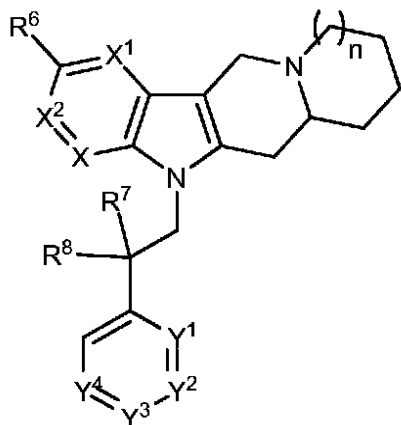
$R^{16}$  および  $R^{17}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルである。

【0522】

いくつかの実施形態において、式 (D-I) の化合物、

【0523】

【化52】



(D-I)

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、式中、

$R^6$  は、H、ハロ；1～3 個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または  $-C(O)OR^{11}$  であり、

$R^7$  は、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^8$  は、H、ヒドロキシル；アミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル； $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$  または  $SO_2R^{13}$  であり、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$X^1$ 、 $X^2$  および X の 2 つ以下が、N であるように、 $X^1$ 、 $X^2$  および X はそれぞれ N または CH であり、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の 2 つ以下が、N であるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および Y

<sup>4</sup> はそれぞれ N または C R<sup>4</sup> であり、R<sup>4</sup> は、H、ハロ、C H<sub>3</sub>、C F<sub>3</sub>、または O C H<sub>3</sub> であり、

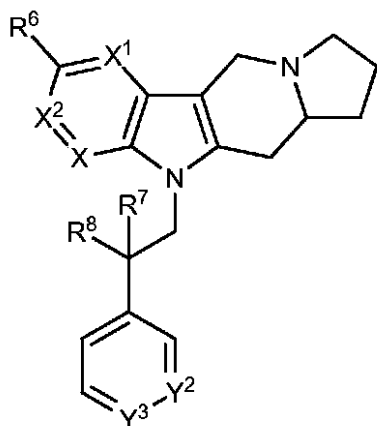
n は、0 または 1 である。

【0524】

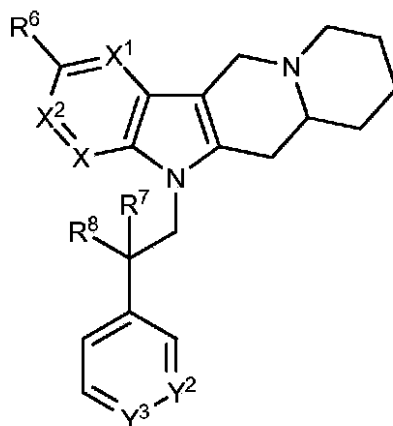
1 つの変形形態において、化合物は、式 (D-I I A) または (D-I I B) の化合物

【0525】

【化53】



(D-IIA)



(D-IIB)

または

10

20

またはその塩もしくは溶媒和物であり、

式中、

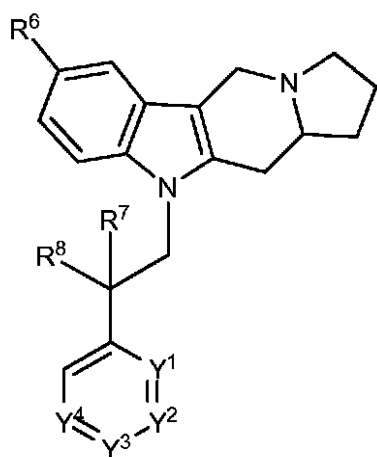
R<sup>6</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X、Y<sup>2</sup> および Y<sup>3</sup> は、式 (D-I) についてのよう定義される。

【0526】

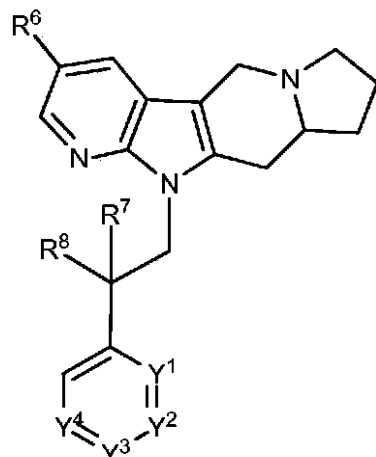
他の変形形態において、式 (D-I I A) の化合物は、以下の構造を有するものである

【0527】

【化54】



(D-IIA-1)



(D-IIA-2)

または

30

40

またはその塩もしくは溶媒和物であり、

式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup> および Y<sup>4</sup> は、式 (D-I) についてのよう定義される。

【0528】

特定の実施形態において、式 (D-I I B) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 75 である。

50

## 【0529】

特定の実施形態において、式(D-III A-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号76、III-122、III-356、III-358、またはIII-359である。

## 【0530】

特定の実施形態において、式(D-III A-2)の化合物に関して、化合物は、化合物番号37、II-86、II-234、II-235、II-236、またはII-239である。

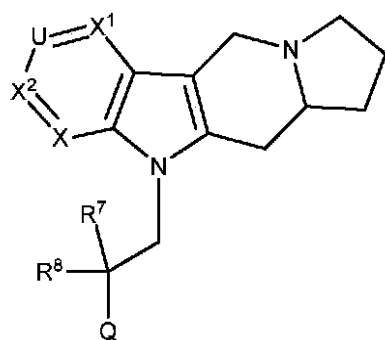
## 【0531】

一実施形態において、式(D-III A)または(D-III B)の化合物、

10

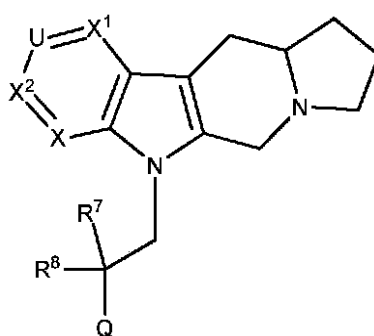
## 【0532】

## 【化55】



(D-III A)

または



(D-III B)

20

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、XおよびUはそれぞれ独立に、Nまたは $CR^6$ であり、  
各 $R^6$ は、独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよび  
ペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換  
されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

30

$R^7$ は、H、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換  
されているアリールであるか、あるいは $R^8$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒  
になって、ジオキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

$R^8$ は、H、ハロ、ヒドロキシル、 $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $SO_2R^{13}$ 、 $-OC(O)N(R^{14})R^{15}$ 、 $-OC(O)-$ アリール、 $-OC(O)-$   
ヘテロアリール；またはアミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$ アル  
キルであるか、あるいは $R^7$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、ジ  
オキソラン環またはカルボニル部分を形成し、

Qは、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_5$ アル  
キル、ハロ置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シク  
ロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、 $-NHC(O)CH_3$ および $-C(O)NR^{16}$   
 $R^{17}$ からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている、  
アリールまたはヘテロアリールであり、

40

$R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アル  
キルである。

## 【0533】

特定の実施形態において、式(D-III A)の化合物に関して、 $X^1$ 、U、 $X^2$ 、お  
よびXはそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、化合物は、化合物75、または76(表I)；  
あるいはIII-122、III-125、III-126、III-131、III-  
134、III-135、III-203、III-207、III-208、III-

50

301、III-305、III-314、III-356、III-358、またはIII-359である。

【0534】

特定の実施形態において、式(D-III A)の化合物に関して、 $X^1$ 、U、および $X^2$ はそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、Xは、Nであり、化合物は、化合物番号37、III-86、II-234、II-235、II-236、またはII-239である。

【0535】

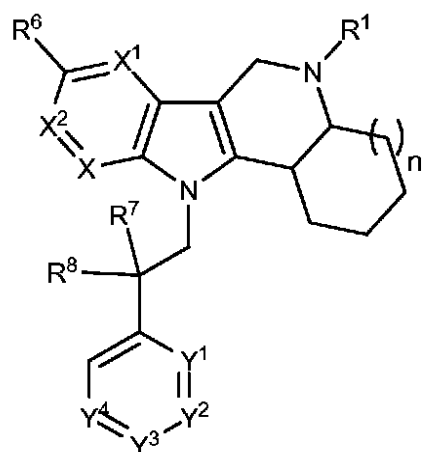
特定の実施形態において、式(D-III B)の化合物に関して、化合物は、化合物番号III-54、III-353、またはIII-354である。

【0536】

いくつかの実施形態において、式(E-I)の化合物、

【0537】

【化56】



(E-I)

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

$R^1$ は、H；1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されている  
 $C_1 \sim C_5$ アルキルもしくはシクロアルキル； $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $-C(O)OR^{11}$ であり、

$R^6$ は、H、ハロ；1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換され  
ている $C_1 \sim C_5$ アルキルもしくはシクロアルキル； $C_2 \sim C_5$ アルケニル、または $-C(O)OR^{11}$ であり、

$R^7$ は、Hまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^8$ は、H、ヒドロキシル；アミノで任意選択で置換されている $-OC(O)C_1 \sim C_5$   
アルキル； $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ または $SO_2R^{13}$ であり、  
 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている $C_1$   
 $\sim C_5$ アルキルであり、

$X^1$ 、 $X^2$ およびXの2つ以下が、Nであるように、 $X^1$ 、 $X^2$ およびXはそれぞれNま  
たはCHであり、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ および $Y^4$ の2つ以下が、Nであるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ および $Y^4$   
はそれぞれNまたは $CR^4$ であり、 $R^4$ は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または $OCH_3$   
であり、

nは、0または1である。

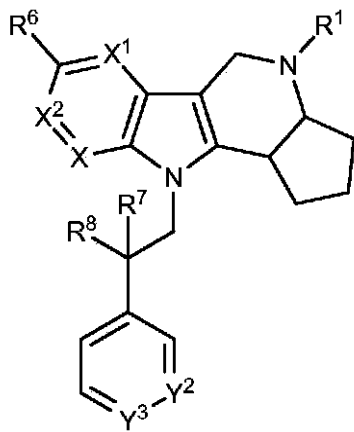
【0538】

1つの変形形態において、化合物は、式(E-III A)または(E-III B)の化合物  
：

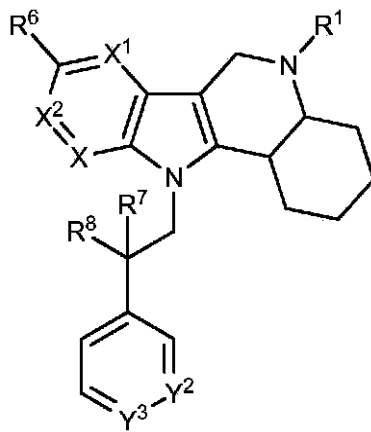


【 0 5 3 9 】

【 化 5 7 】



(E-IIA)



または (E-IIB)

10

またはその塩もしくは溶媒和物であり、

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X、Y<sup>2</sup>およびY<sup>3</sup>は、式(E-I)についてのよう  
に定義される。

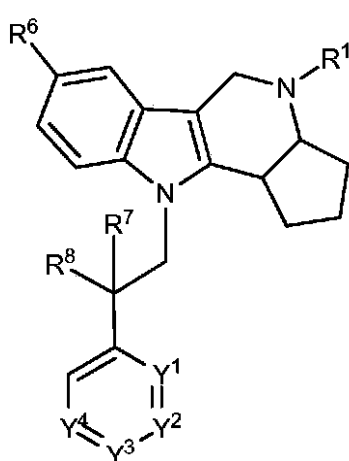
【 0 5 4 0 】

20

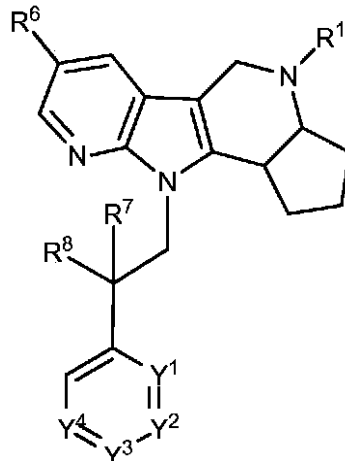
他の変形形態において、式(E-IIA)の化合物は、以下の構造を有するものであ  
るか、

【 0 5 4 1 】

【 化 5 8 】



(E-IIA-1)



または (E-IIA-2)

30

またはその塩もしくは溶媒和物であり、

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>は、式(E-I)につい  
てのよう定義される。

40

【 0 5 4 2 】

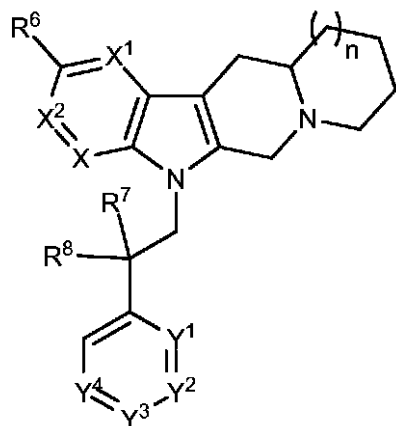
特定の実施形態において、式(E-IIA)の化合物に関して、化合物は、化合物番号  
III-61である。

【 0 5 4 3 】

いくつかの実施形態において、式(F-I)の化合物、

【 0 5 4 4 】

【化 5 9】



(F-I)

10

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

R<sup>6</sup>は、H、ハロ；1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルもしくはシクロアルキル；C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル、または-C(O)OR<sup>1 1</sup>であり、

20

R<sup>7</sup>は、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>8</sup>は、H、ヒドロキシル；アミノで任意選択で置換されている-OC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；N(R<sup>1 1</sup>)R<sup>1 2</sup>、SR<sup>1 3</sup>、S(O)R<sup>1 3</sup>またはSO<sub>2</sub>R<sup>1 3</sup>であり、  
R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>およびR<sup>1 3</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびXの2つ以下が、Nであるように、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびXはそれぞれNまたはCHであり、

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>の2つ以下が、Nであるように、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>およびY<sup>4</sup>はそれぞれNまたはCR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>は、H、ハロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、またはOCH<sub>3</sub>であり、

30

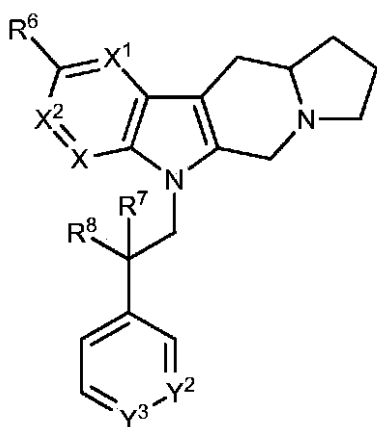
nは、0または1である。

【0 5 4 5】

1つの変形形態において、化合物は、式(F-I I A)または(F-I I B)の化合物  
:

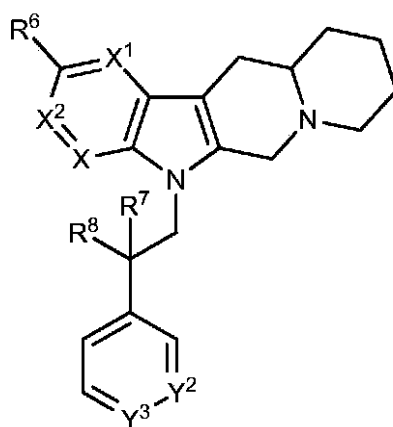
【0 5 4 6】

【化 6 0】



(F-IIA)

または



(F-IIB)

40

50

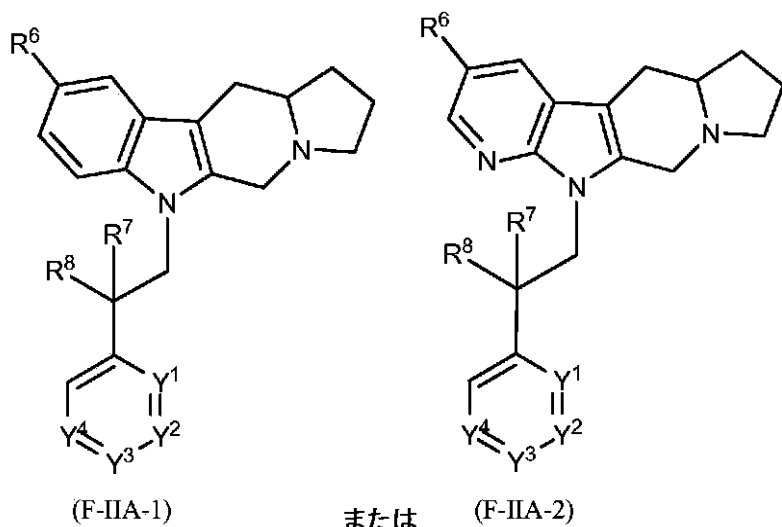
またはその塩もしくは溶媒和物であり、  
式中、 $R^6$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^2$  および  $Y^3$  は、式 (F-I) についてのよう定義される。

【0547】

他の変形形態において、式 (F-IIA) の化合物は、以下の構造を有するものであるか、

【0548】

【化61】



10

20

またはその塩もしくは溶媒和物であり、  
式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  は、式 (F-I) についてのよう定義される。

【0549】

特定の実施形態において、式 (F-IIA) の化合物に関して、化合物は、化合物番号 I I I - 5 4、I I I - 3 5 3、または I I I - 3 5 4 である。

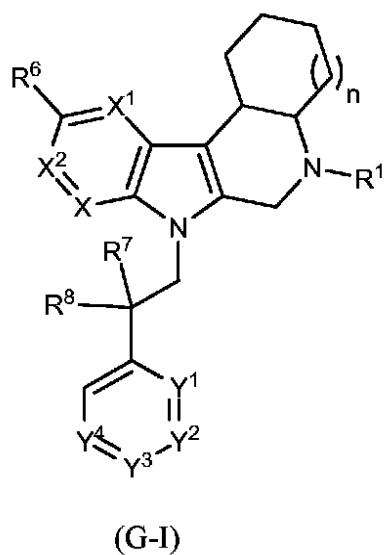
【0550】

いくつかの実施形態において、式 (G-I) の化合物、

30

【0551】

【化62】



40

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

$R^1$  は、H；1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されている

50

$C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または  $-C(O)OR^{11}$  であり、

$R^6$  は、H、ハロ；1～3個のハロゲン原子もしくはヒドロキシルで任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルもしくはシクロアルキル； $C_2 \sim C_5$  アルケニル、または  $-C(O)OR^{11}$  であり、

$R^7$  は、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^8$  は、H、ヒドロキシル；アミノで任意選択で置換されている  $-OC(O)C_1 \sim C_5$  アルキル； $N(R^{11})R^{12}$ 、 $SR^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$  または  $SO_2R^{13}$  であり、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  の2つ以下が、Nであるように、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれNまたはCHであり、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  の2つ以下が、Nであるように、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  はそれぞれNまたは  $CR^4$  であり、 $R^4$  は、H、ハロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、または  $OCH_3$  であり、

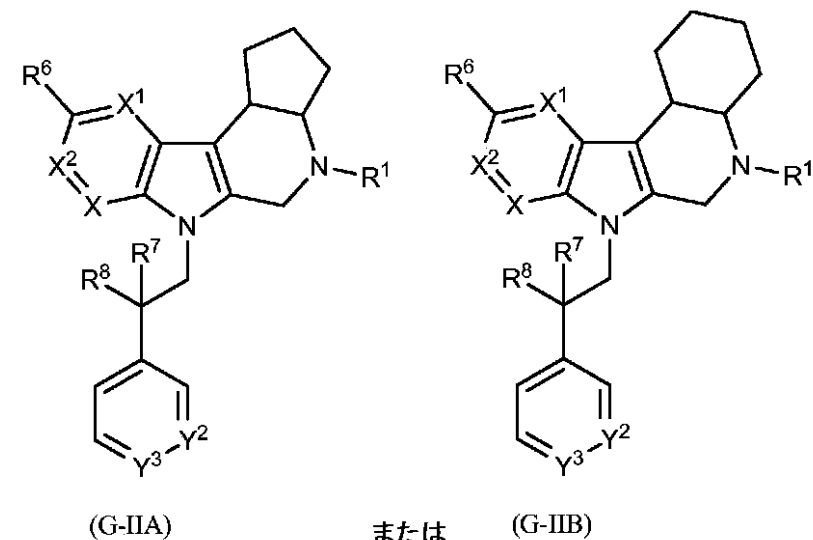
$n$  は、0または1である。

【0552】

1つの変形形態において、化合物は、式 (G-III A) または (G-III B) の化合物：

【0553】

【化63】



またはその塩もしくは溶媒和物であり、

式中、 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ 、 $Y^2$  および  $Y^3$  は、式 (G-I) についてのよう定義される。

【0554】

他の変形形態において、式 (G-III A) の化合物は、以下の構造を有するものであるか、

【0555】

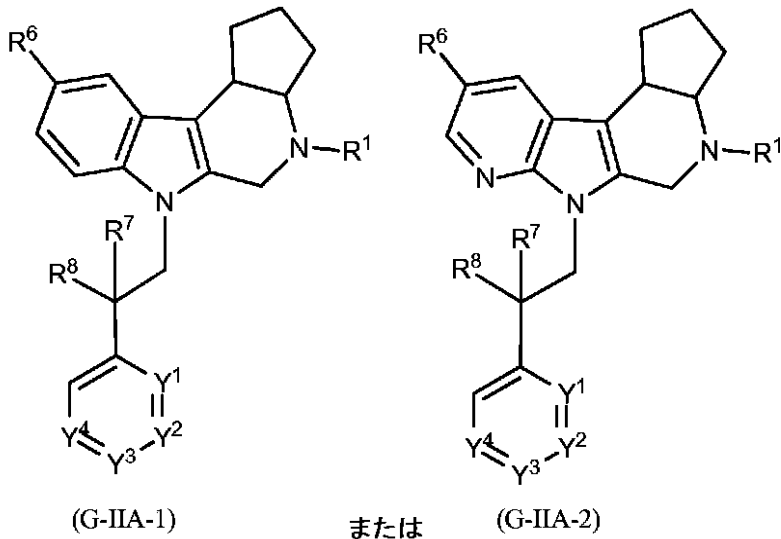
10

20

30

40

【化 6 4】



またはその塩もしくは溶媒和物であり、  
 式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  および  $Y^4$  は、式 (G-I) についてのよう  
 に定義される。

【0556】

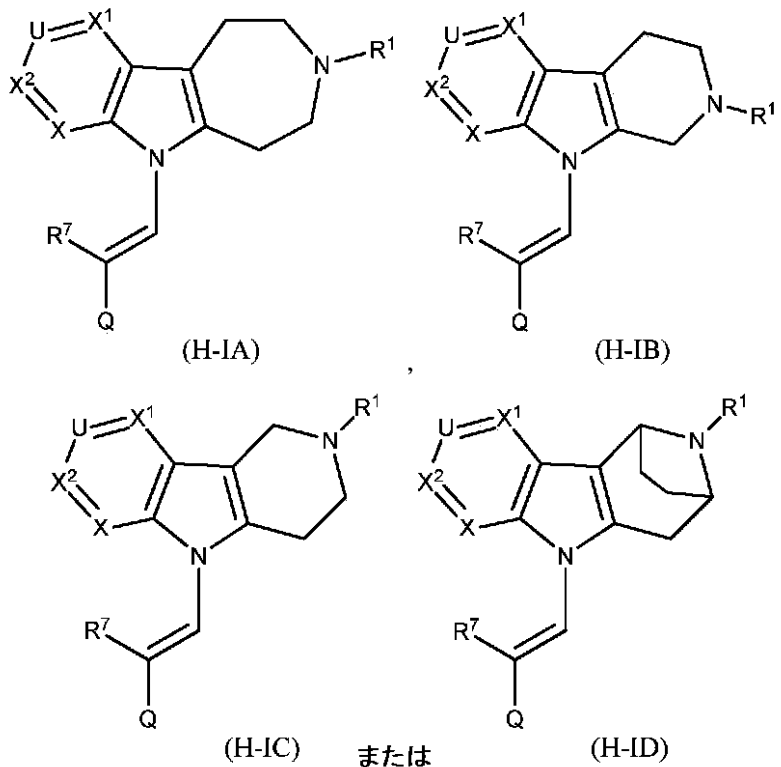
特定の実施形態において、式 (G-I) の化合物に関して、 $n$  は、0 であり、 $R^8$  は、  
 OH であり、化合物は、化合物番号 III-57 である。

【0557】

一実施形態において、式 (H-IA)、(H-IB)、(H-IC) または (H-ID)  
 ) の化合物：

【0558】

【化 6 5】



またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
 式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X$ および $U$ はそれぞれ独立に、 $N$ または $CR^6$ であり、  
 $R^1$ は、 $H$ ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_2 \sim C_5$ アルケニル；または $-C(O)O-C_1 \sim C_5$ アルキルであり、  
 各 $R^6$ は、独立に、 $H$ 、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルコキシまたは任意選択で置換されている $-C(O)C_1 \sim C_5$ アルキルであり、  
 $R^7$ は、 $H$ 、ハロ、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル、または任意選択で置換されているアリールであり、  
 $Q$ は、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、 $-NHC(O)CH_3$ および $-C(O)NR^{16}$   
 $R^{17}$ からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている、アリールまたはヘテロアリールであり、  
 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立に、 $H$ または任意選択で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

10

20

## 【0559】

特定の実施形態において、式 $(H-IA)$ 、 $(H-IB)$ 、 $(H-IC)$ 、または $(H-ID)$ の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X$ はそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、各 $R^6$ は、独立に、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_5$ アルキル、ペルハロ $C_1 \sim C_5$ アルキル、または $C_1 \sim C_5$ アルコキシである。特定の実施形態において、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X$ はそれぞれ独立に、 $CR^6$ であり、各 $R^6$ は、独立に、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、 $CF_3$ 、またはメトキシである。特定の実施形態において、 $U$ は、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、 $CF_3$ 、メチル、クロロ、 $CONHCH_3$ 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $H$ 、またはフルオロであり、ただし、 $R^1$ は、メチル以外である。

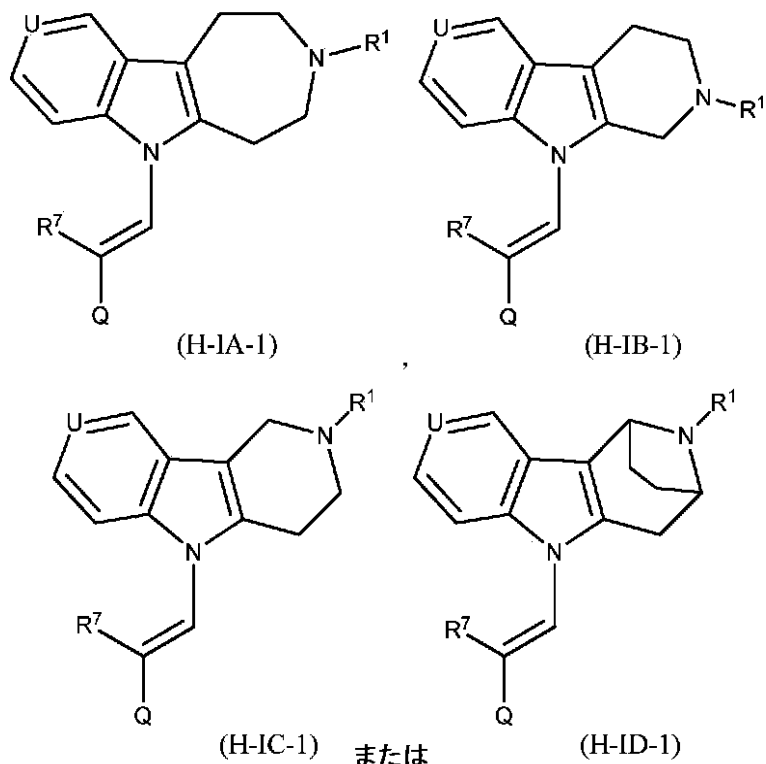
## 【0560】

30

一実施形態において、式 $(H-IA-1)$ 、 $(H-IB-1)$ 、 $(H-IC-1)$ または $(H-ID-1)$ の化合物：

## 【0561】

## 【化 6 6】



10

20

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

Uは、NまたはCR<sup>6</sup>であり、

R<sup>1</sup>は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニル；または-C(O)O-C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>6</sup>は、独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシまたは任意選択で置換されている-C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>7</sup>は、H、ハロ、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、または任意選択で置換されているアリールであり、

Qは、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ-置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、-NHC(O)CH<sub>3</sub>および-C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている、アリールまたはヘテロアリールであり、

R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。

## 【0562】

特定の実施形態において、式(H-IA)、(H-IB)、(H-IC)または(H-ID)、(H-IA-1)、(H-IB-1)、(H-IC-1)または(H-ID-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されている5員ヘテロアリールであり、R<sup>7</sup>は、Fまたはメチルであり、R<sup>1</sup>は、メチルであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX(存在するとき)はそれぞれCR<sup>6</sup>であり、各R<sup>6</sup>は、Hであり、Uは、CR<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>は、メチル

30

40

50

またはC 1であり、Qは、非置換チエニルおよび非置換チアゾリル以外である。

【0563】

特定の実施形態において、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)または(H-I D-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているピリジルであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX(存在するとき)はそれぞれCR<sup>6</sup>であり、各R<sup>6</sup>は、Hであり、Uは、CR<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>は、H、ハロ、任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル、または任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルコキシであり、Qは、非置換ピリジル；およびメチル、C 1、Br、OCH<sub>3</sub>、もしくはジメチルで置換されているピリジル以外である。

【0564】

10

特定の実施形態において、式(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)または(H-I D-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているピリミジニルであり、R<sup>1</sup>は、メチルであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX(存在するとき)はそれぞれCR<sup>6</sup>であり、各R<sup>6</sup>は、Hであり、Uは、CR<sup>6</sup>であり、R<sup>6</sup>は、メチルまたはC 1であり、Qは、非置換ピリミジン-4-イル；メチルで置換されているピリミジン-4-イル；非置換ピリミジン-5-イル；およびメチルで置換されているピリミジン-5-イル以外である。

【0565】

特定の実施形態において、式(H-I A-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号99、106、222、226~230、232~235、238、240~241、244~249、または251である。

20

【0566】

特定の実施形態において、式(H-I B-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号224または239である。

【0567】

特定の実施形態において、式(H-I C-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているピリジルであり、化合物は、化合物番号78、79、100、103、105、111、112、122、124、125、126、185、186、188、250、257、259、266、269、312、329、または331である。

【0568】

30

特定の実施形態において、式(H-I C-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているピリミジニルであり、化合物は、化合物番号101、187、または279である。

【0569】

特定の実施形態において、式(H-I C-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているピリジルであり、化合物は、化合物番号II-2、II-3、II-59、II-76、II-77、II-96、またはII-101である。

【0570】

特定の実施形態において、式(H-I C-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されている5員ヘテロアリアルであり、化合物は、化合物番号78、108~110、110、115、189、273、275、277、278、285、または287である。

40

【0571】

特定の実施形態において、式(H-I C-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されている9員ヘテロアリアルであり、化合物は、化合物番号282、283、284、290、または293である。

【0572】

特定の実施形態において、式(H-I C-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているキノリニルまたはイソキノリニルであり、化合物は、化合物番号292、311、316、または323である。

50



## 【0573】

特定の実施形態において、式(H-IC)の化合物に関して、Xは、Nであり、化合物は、化合物番号78、124、または335である。

## 【0574】

特定の実施形態において、式(H-IE-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号193または194である。特定の実施形態において、式(H-IE-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号193a、193b、194a、または194bである。

## 【0575】

特定の実施形態において、式(H-IF-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号199である。特定の実施形態において、式(H-IF-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号199aまたは199bである。

10

## 【0576】

特定の実施形態において、式(H-IIB-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号333である。

## 【0577】

特定の実施形態において、式(H-IIC-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号242、256、264、313、321、328、330、または334である。

## 【0578】

特定の実施形態において、式(H-IID-1)の化合物に関して、化合物は、化合物番号95である。

20

## 【0579】

特定の実施形態において、式(H-IA-1)、(H-IB-1)、(H-IC-1)または(H-ID-1)の化合物に関して、Uは、 $CR^6$ であり、 $R^6$ は、 $CF_3$ 、メチル、クロロ、 $-CONHCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、H、またはフルオロであり、 $R^1$ は、メチル以外である。

## 【0580】

特定の実施形態において、式(H-IA)、(H-IB)、(H-IC)または(H-ID)、(H-IA-1)、(H-IB-1)、(H-IC-1)または(H-ID-1)の化合物に関して、 $R^7$ は、H、ハロ；またはハロで置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキルである。一実施形態において、 $R^7$ は、H、メチル、または $CF_3$ である。

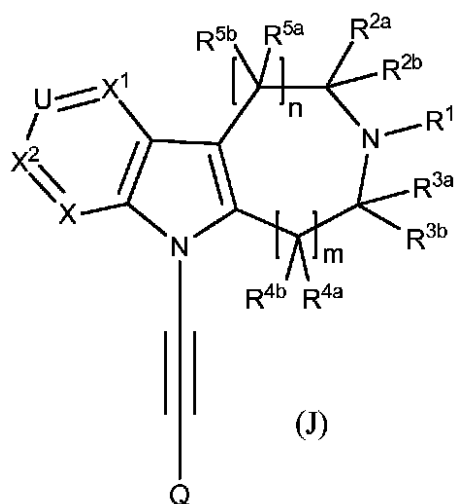
30

## 【0581】

別の態様において、式(J)の化合物を提供し、

## 【0582】

## 【化67】



40

式中、

$R^1$ は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $SO_3H$ 、 $SR^{1a}$ 、 $S(O)R^{1a}$

50

、 $\text{SO}_2\text{R}^1\text{a}$  およびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1\sim\text{C}_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_3\sim\text{C}_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_2\sim\text{C}_5$  アルケニル；または  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_5$  アルキルであるか、あるいは  $\text{R}^2\text{a}$  または  $\text{R}^3\text{a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^4\text{a}$  または  $\text{R}^5\text{a}$  (存在する場合) と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^1\text{a}$  は、H または任意選択で置換されている  $\text{C}_1\sim\text{C}_5$  アルキルであり、

$\text{R}^2\text{a}$  は、H；任意選択で置換されている  $\text{C}_1\sim\text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_2\sim\text{C}_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^1$  または  $\text{R}^5\text{a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^3\text{a}$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^4\text{a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^3\text{a}$  は、H；任意選択で置換されている  $\text{C}_1\sim\text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_2\sim\text{C}_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^1$  または  $\text{R}^4\text{a}$  (存在する場合) と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^2\text{a}$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^5\text{a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^4\text{a}$  は、H；任意選択で置換されている  $\text{C}_1\sim\text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_2\sim\text{C}_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^3\text{a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^2\text{a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^5\text{a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^5\text{a}$  は、H；任意選択で置換されている  $\text{C}_1\sim\text{C}_5$  アルキル；任意選択で置換されている  $\text{C}_2\sim\text{C}_5$  アルケニル；または任意選択で置換されているアリールであるか、あるいは  $\text{R}^2\text{a}$  と一緒になって、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはブチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^1$  と一緒になって、エチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分またはプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^3\text{a}$  と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分またはエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 部分を形成するか、あるいは  $\text{R}^4\text{a}$  (存在する場合) と一緒になって、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) 部分を形成し、

$\text{R}^2\text{b}$ 、 $\text{R}^3\text{b}$ 、 $\text{R}^4\text{b}$  および  $\text{R}^5\text{b}$  はそれぞれ独立に、H、任意選択で置換されている  $\text{C}_1\sim\text{C}_5$  アルキル、任意選択で置換されている  $\text{C}_2\sim\text{C}_5$  アルケニル、または任意選択で置換されているアリールであり、

$n$  および  $m$  はそれぞれ 1 であるか、または  $n$  は 0 であり、かつ  $m$  は 1 であるか、または  $n$  は 1 であり、かつ  $m$  は 0 であり、

$\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}$  および  $\text{U}$  はそれぞれ独立に、 $\text{N}$  または  $\text{CR}^6$  であり、

各  $\text{R}^6$  は、独立に、H；ヒドロキシル；ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択で置換されている  $\text{C}_1\sim\text{C}_5$  アルキル； $\text{C}_2\sim\text{C}_5$  アルケニル；任意選択で置換されている  $\text{C}_1\sim$

10

20

30

40

50

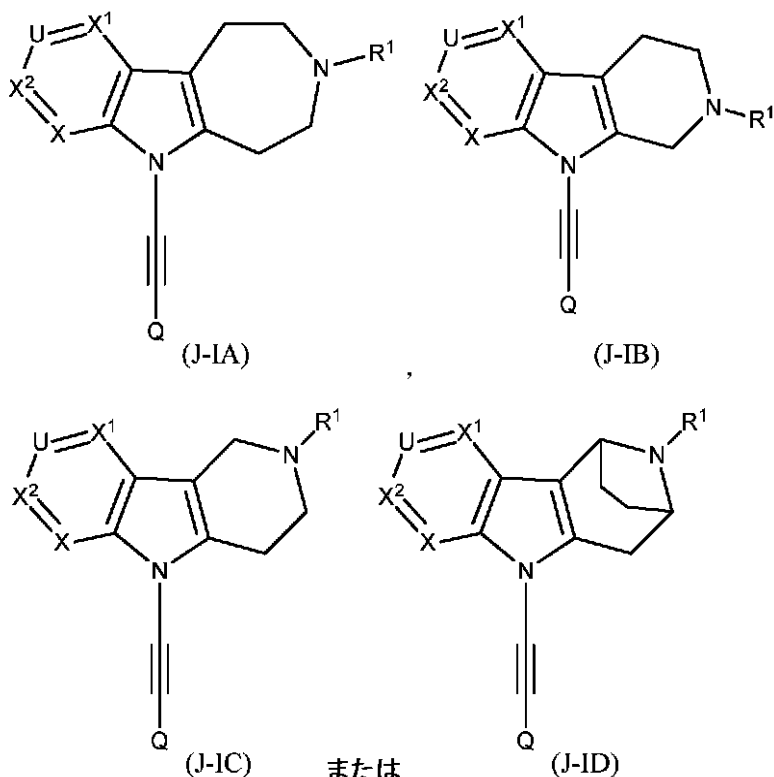
C<sub>5</sub> アルコキシ；または任意選択で置換されている -C(O)C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルであり、  
Q は、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、  
または任意選択で置換されているヘテロアリールである。

## 【0583】

一実施形態は、式 (J-I A)、(J-I B)、(J-I C) または (J-I D) の化合物：

## 【0584】

## 【化68】



10

20

30

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、  
式中、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X および U はそれぞれ独立に、N または CR<sup>6</sup> であり、

R<sup>1</sup> は、H；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1~3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1~3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>3</sub>~C<sub>8</sub> シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1~3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>2</sub>~C<sub>5</sub> アルケニル；または-C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルであり、  
各R<sup>6</sup> は、独立に、H、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1~3個の置換基で任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルコキシまたは任意選択で置換されている-C(O)C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルであり、

Q は、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub> シクロアルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキル、ハロ-置換C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub> シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、-NH-C(O)-CH<sub>3</sub> および-C(O)NR<sup>16</sup>  
R<sup>17</sup> からなる群から独立に選択される1~3個の置換基で任意選択で置換されている、  
アリールまたはヘテロアリールであり、

R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> はそれぞれ独立に、H または任意選択で置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> アルキルである。

40

50

## 【0585】

特定の実施形態において、式 (J-I A)、(J-I B)、(J-I C) または (J-I D) の化合物に関して、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ独立に、 $CR^6$  であり、各  $R^6$  は、独立に、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、ハロ  $C_1 \sim C_5$ -アルキル、ペルハロ  $C_1 \sim C_5$ -アルキル、または  $C_1 \sim C_5$ -アルコキシである。特定の実施形態において、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X$  はそれぞれ独立に、 $CR^6$  であり、各  $R^6$  は、独立に、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、 $CF_3$ 、またはメトキシである。特定の実施形態において、 $U$  は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、 $CF_3$ 、メチル、クロロ、 $CONHCH_3$ 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $H$ 、またはフルオロであり、ただし、 $R^1$  は、メチル以外である。

## 【0586】

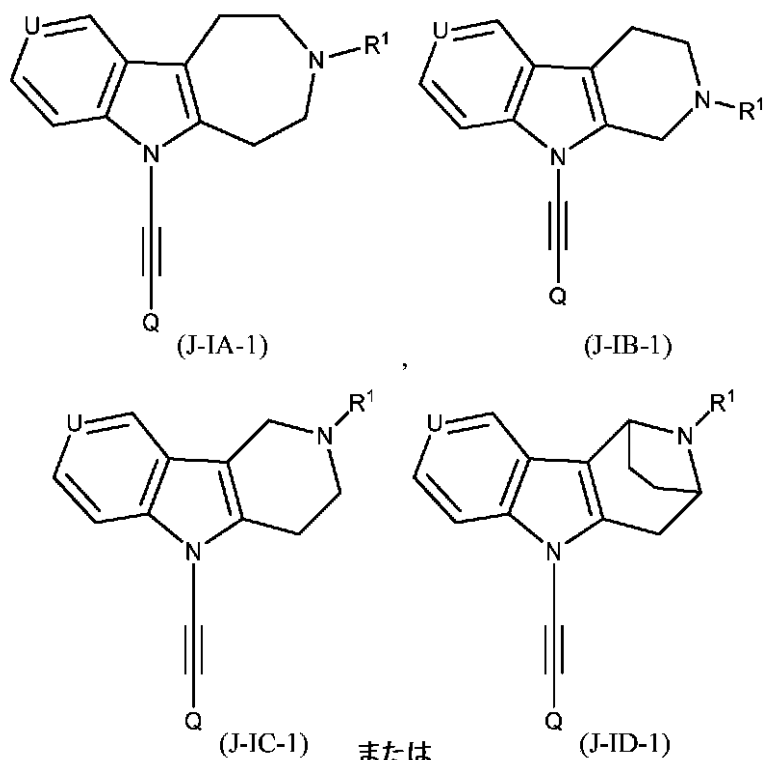
特定の実施形態において、式 (J-I A)、(J-I B)、(J-I C) または (J-I D) の化合物に関して、 $X$  は、 $CR^6$  であり、 $R^6$  は、フルオロであり、 $R^1$  は、メチル以外である。

## 【0587】

一実施形態において、式 (J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1) もしくは (J-I D-1) による化合物、

## 【0588】

## 【化69】



またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドを提供し、  
式中、

$U$  は、 $N$  または  $CR^6$  であり、

$R^1$  は、 $H$ ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_5$  アルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_2 \sim C_5$  アルケニル；または  $-C(O)O-C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^6$  は、独立に、 $H$ 、ヒドロキシル、ハロ；ハロ、ヒドロキシル、カルボキシルおよびペルハロアルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている  $C_1$

～C<sub>5</sub>アルキル；任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシまたは任意選択で置換されている-C(O)C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

Qは、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ-置換C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ-置換C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、-NHC(O)CH<sub>3</sub>および-C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>からなる群から独立に選択される1～3個の置換基で任意選択で置換されている、アリールまたはヘテロアリールであり、

R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>はそれぞれ独立に、Hまたは任意選択で置換されているC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。

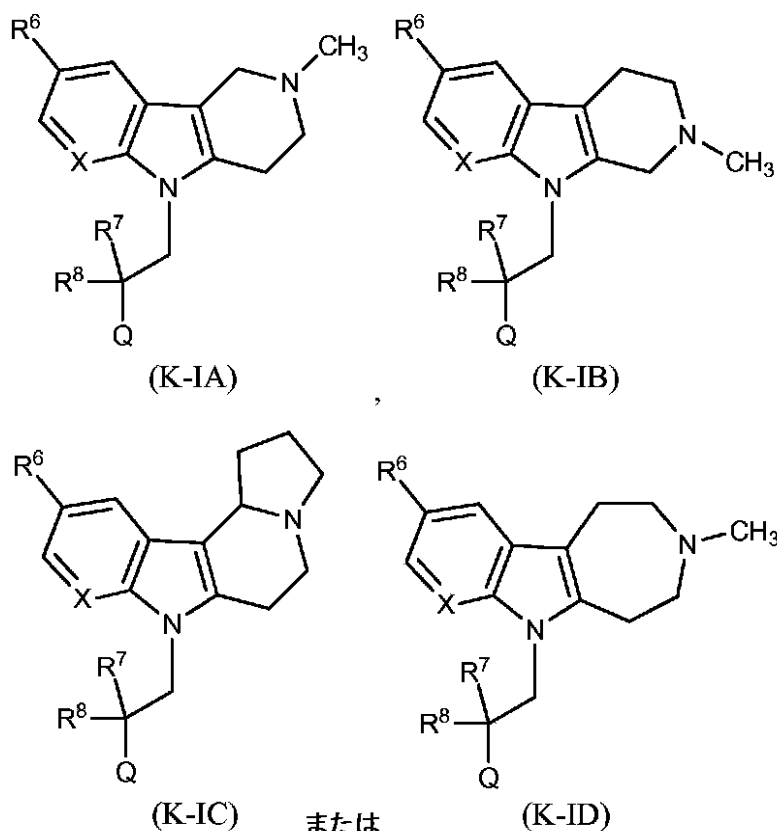
【0589】

10

別の実施形態において、化合物は、式(K-IA)、(K-IB)、(K-IC)もしくは(K-ID)の化合物：

【0590】

【化70】



20

30

またはその塩、溶媒和物もしくはN-オキシドであり、式中、

Xは、NまたはCHであり、

40

R<sup>6</sup>は、Cl、CF<sub>3</sub>、またはメチルであり、

R<sup>7</sup>は、独立に、Hまたはメチルであり、

R<sup>8</sup>は、H；アジド；F；OH；NH<sub>2</sub>；N(CH<sub>3</sub>)H；N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；NH-シクロプロピル；またはNH-シクロブチル；OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；または3,3-ジメチル-2-ヒドロキシブチルであり、

Qは、非置換3-ピリジル；メチル、Cl、もしくはCONH<sub>2</sub>で置換されている3-ピリジル；非置換4-ピリジル；OHで置換されている4-ピリジル；非置換ピラジニル；非置換イミダゾリル；または非置換トリアゾリルである。

【0591】

特定の実施形態において、式(K-IA)、(K-IB)、(K-IC)または(K-

50

I D) の化合物に関して、 $R^7$  は、H であり、 $R^8$  は、OH である。一実施形態において、化合物は、化合物 3、4、13、39、41、129、または 144 (表 I) ; あるいは I I-132、I I-138、I I-139、または I I-140 (表 I I) である。

【0592】

特定の実施形態において、式 (K-I A)、(K-I B)、(K-I C) または (K-I D) の化合物に関して、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、OH である。一実施形態において、化合物は、化合物 5、14、26、29、31、148、173、174、または 176 (表 I) ; あるいは I I-148 (表 I I) である。

【0593】

特定の実施形態において、式 (K-I A)、(K-I B)、(K-I C) または (K-I D) の化合物に関して、 $R^8$  は、 $NH_2$ 、 $N(CH_3)H$ 、 $N(CH_3)_2$ 、NH-シクロプロピル、または NH-シクロブチルである。一実施形態において、化合物は、化合物 27、150、151、または 154 (表 I) ; あるいは I I-4、I I-7、I I-13、または I I-260 (表 I I) である。

【0594】

特定の実施形態において、式 (K-I A)、(K-I B)、(K-I C) または (K-I D) の化合物に関して、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ H である。一実施形態において、化合物は、化合物 74、134、または I I-244 (表 I および I I) である。

【0595】

特定の実施形態において、式 (K-I A)、(K-I B)、(K-I C) または (K-I D) の化合物に関して、 $R^7$  Me であり、 $R^8$  は、F である。一実施形態において、化合物は、化合物 I I-212 (表 I I) である。

【0596】

特定の実施形態において、式 (K-I A)、(K-I B)、(K-I C) または (K-I D) の化合物に関して、 $R^8$  は、 $-OC(O)N(CH_3)_2$  である。一実施形態において、化合物は、化合物 141 である。

【0597】

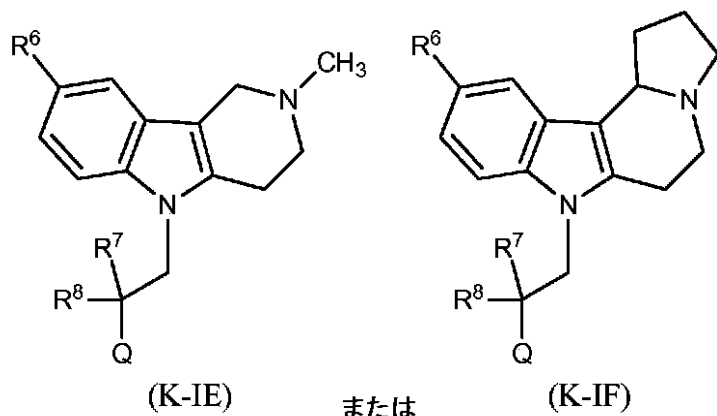
特定の実施形態において、式 (K-I A)、(K-I B)、(K-I C) または (K-I D) の化合物に関して、 $R^7$  は、3, 3-ジメチル-2-ヒドロキシブチルである。一実施形態において、化合物は、化合物 I I-227 (表 I I) である。

【0598】

別の実施形態において、化合物は、式 (K-I E)、もしくは (K-I F) の化合物：

【0599】

【化 71】



またはその塩、溶媒和物もしくは N-オキシドであり、式中、

$R^6$  は、Cl、またはメチルであり、

$R^7$  は、H またはメチルであり、

10

20

30

40

50

R<sup>8</sup>は、OH；N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；またはOC(O)-t-Buであり、  
Qは、Fで置換されているフェニル；非置換3-ピリジル；メチルで置換されている3-  
ピリジル；非置換4-ピリジル；または非置換ピラジニルである。

【0600】

特定の実施形態において、式(K-IE)または(K-IF)の化合物に関して、R<sup>7</sup>  
は、Hであり、R<sup>8</sup>は、OHである。一実施形態において、化合物は、化合物129(表  
I)；あるいはII-131(表II)である。

【0601】

特定の実施形態において、式(K-IE)または(K-IF)の化合物に関して、R<sup>7</sup>  
は、メチルであり、R<sup>8</sup>は、OHである。一実施形態において、化合物は、II-121 10  
、II-127、II-128、またはII-130(表II)である。

【0602】

特定の実施形態において、式(K-IE)または(K-IF)の化合物に関して、R<sup>8</sup>  
は、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。一実施形態において、化合物は、化合物II-6(表I)  
である。

【0603】

特定の実施形態において、式(K-IE)または(K-IF)の化合物に関して、R<sup>8</sup>  
は、OC(O)-t-Buである。一実施形態において、化合物は、化合物130(表I  
)である。

【0604】

20

一実施形態において、化合物は、化合物II-123(表II)である。

【0605】

一実施形態において、化合物は、化合物325(表I)である。

【0606】

特定の実施形態において、式(A-IIIE-2)、(A-IIIE-6)、(A-IIIF-2)、  
(A-IIIG-2)、(A-IIIH-2)、(C-IA-4)、または  
(C-IA-5)の化合物に関して、R<sup>1</sup>は、メチルである。

【0607】

特定の実施形態において、式(A-IIIE-2)、(A-IIIE-6)、(A-IIIF-2)、  
(A-IIIG-2)、(A-IIIH-2)、(C-IA-4)、または 30  
(C-IA-5)の化合物に関して、R<sup>6</sup>は、メチル、クロロ、またはトリフルオロメ  
チルである。

【0608】

特定の実施形態において、式(A-IIIE-2)、(A-IIIE-6)、(A-IIIF-2)、  
(A-IIIG-2)、(A-IIIH-2)、(C-IA-4)、または  
(C-IA-5)の化合物に関して、R<sup>7</sup>は、H、メチル、シクロプロピル、シクロブ  
チル、または3, 3-ジメチル-2-ヒドロキシブチルである。

【0609】

特定の実施形態において、式(A-IIIE-2)、(A-IIIE-6)、(A-IIIF-2)、  
(A-IIIG-2)、(A-IIIH-2)、(C-IA-4)、または 40  
(C-IA-5)の化合物に関して、R<sup>8</sup>は、H、F、OH、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、または  
-OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

【0610】

特定の実施形態において、式(A-IIIE-2)、(A-IIIF-2)、(A-IIIG-2)、  
(A-IIIH-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化  
合物に関して、Y<sup>2</sup>は、Nである。一実施形態において、Y<sup>2</sup>は、Nであり、Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>  
、またはY<sup>4</sup>の1つは、メチルである。

【0611】

特定の実施形態において、式(A-IIIE-2)、(A-IIIF-2)、(A-IIIG-2)、  
(A-IIIH-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化 50

合物に関して、 $Y^3$  は、Nである。一実施形態において、 $Y^3$  は、Nであり、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、または $Y^4$ の1つは、メチルである。

【0612】

特定の実施形態において、式(A-III E-2)、(A-III F-2)、(A-III G-2)、(A-III H-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化合物に関して、 $Y^1$  および $Y^4$ のそれぞれは、Nである。

【0613】

特定の実施形態において、式(A-III E-6)の化合物に関して、Qは、トリアゾリル、またはイミダゾリルである。

【0614】

特定の実施形態において、式(A-III E-2)、(A-III E-6)、(A-III F-2)、(A-III G-2)、(A-III H-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化合物に関して、 $R^7$  は、Hであり、 $R^8$  は、OHであり、化合物は、化合物番号3、4、13、39、41、127、144、II-132、II-138、II-139、またはII-140である。

【0615】

特定の実施形態において、式(I)、(A-III E-2)、(A-III E-6)、(A-III F-2)、(A-III G-2)、(A-III H-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化合物に関して、 $R^7$  は、メチルであり、 $R^8$  は、OHであり、化合物は、化合物番号5、14、26、29、31、148、173、174、176、II-148、II-151、II-152、またはII-220である。

【0616】

特定の実施形態において、式(I)、(A-III E-2)、(A-III E-6)、(A-III F-2)、(A-III G-2)、(A-III H-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化合物に関して、 $R^8$  は、 $NH_2$ 、 $N(CH_3)H$ 、 $N(CH_3)_2$ 、NH-シクロプロピル、またはNH-シクロブチルであり、化合物は、化合物番号27、150、151、154、II-4、II-7、II-13、またはII-260である。

【0617】

特定の実施形態において、式(I)、(A-III E-2)、(A-III E-6)、(A-III F-2)、(A-III G-2)、(A-III H-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化合物に関して、 $R^7$  および $R^8$  はそれぞれHであり、化合物は、化合物番号74、134、またはII-244である。

【0618】

特定の実施形態において、式(I)、(A-III E-2)、(A-III E-6)、(A-III F-2)、(A-III G-2)、(A-III H-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化合物に関して、 $R^7$  Meであり、 $R^8$  は、Fであり、化合物は、化合物番号II-212である。

【0619】

特定の実施形態において、式(I)、(A-III E-2)、(A-III E-6)、(A-III F-2)、(A-III G-2)、(A-III H-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化合物に関して、 $R^8$  は、 $-OC(O)N(CH_3)_2$ であり、化合物は、化合物番号141である。

【0620】

特定の実施形態において、式(A-III E-2)、(A-III E-6)、(A-III F-2)、(A-III G-2)、(A-III H-2)、(C-IA-4)、または(C-IA-5)の化合物に関して、 $R^7$  は、3, 3-ジメチル-2-ヒドロキシブチルであり、化合物は、化合物番号II-227である。

【0621】

一実施形態において、式(A-IB)、(A-IC)、(A-ID)、(A-IE)、

10

20

30

40

50



(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(J-I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または(J-I D-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているフェニルである。

#### 【0622】

一実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、(A-I D)、(A-I E)、(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(J-I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または(J-I D-1)の化合物に関して、Qは、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、ハロ、ハロC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシで置換されているフェニルである。

10

#### 【0623】

一実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、(A-I D)、(A-I E)、(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(J-I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または(J-I D-1)の化合物に関して、Qは、メチル、エチル、F、Cl、OCH<sub>3</sub>、またはCF<sub>3</sub>で置換されているフェニルである。

20

#### 【0624】

一実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、(A-I D)、(A-I E)、(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(J-I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または(J-I D-1)の化合物に関して、Qは、任意選択で置換されているピリジル、または任意選択で置換されているピリミジニルである。

30

#### 【0625】

一実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、(A-I D)、(A-I E)、(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(H-I I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または(J-I D-1)の化合物に関して、Qは、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルもしくはハロで置換されているピリジル、ハロまたはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。

40

#### 【0626】

一実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、(A-I D)、(A-I E)、(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(J-I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または-1)の化合物に関して、Qは、メチル、エチル、F、Cl、またはCF<sub>3</sub>で置換されているピリジルである。

#### 【0627】

一実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、(A-I D)、(A-I E)、

50

(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(J-I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または(J-I D-1)の化合物に関して、 $R^1$ は、H；非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル；OHもしくは $SO_3H$ で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；シクロアルキル；または $C_2 \sim C_5$ アルケニルである。

#### 【0628】

一実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、(A-I D)、(A-I E)、(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(J-I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または(J-I D-1)の化合物に関して、 $R^1$ は、H；非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル；3個までのハロゲン原子で置換されている $C_1 \sim C_5$ アルキル；シクロアルキル；または $C_2 \sim C_5$ アルケニルである。

10

#### 【0629】

一実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、(A-I D)、(A-I E)、(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(J-I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または(J-I D-1)の化合物に関して、 $R^1$ は、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、シクロブチル、シクロプロピル、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ または $CH_2CH_2-SO_3H$ である。

20

#### 【0630】

特定の一実施形態において、式(A-I B)、(A-I C)、(A-I D)、(A-I E)、(A-V I I I A)、(A-V I I I B)、(C-V A)、(C-V B)、(D-I I I A)、(D-I I I B)、(H-I A)、(H-I B)、(H-I C)または(H-I D)、(H-I A-1)、(H-I B-1)、(H-I C-1)、(H-I D-1)、(J-I A)、(J-I B)、(J-I C)または(J-I D)、(J-I A-1)、(J-I B-1)、(J-I C-1)または(J-I D-1)の化合物に関して、 $R^1$ は、メチルである。

30

#### 【0631】

一実施形態において、式(I)の化合物に関して、 $R^{4a}$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ はそれぞれFである。特定の実施形態において、化合物は、化合物I-267またはI-280である。

#### 【0632】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、 $R^1$ がメチルであり、 $R^{4a}$ がFであり、 $R^{4b}$ がHであり、 $R^6$ がClであり、 $R^7$ および $R^8$ がそれぞれHであり、 $Y^3$ が $C-CF_3$ であるとき、 $Y^2$ は、N以外である。

40

#### 【0633】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、 $R^1$ がメチルであり、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ のそれぞれがF、Hであり、 $R^6$ がメチルであり、 $R^7$ および $R^8$ がそれぞれHであり、 $Y^3$ が $C-CH_3$ であるとき、 $Y^2$ は、N以外である。

#### 【0634】

特定の実施形態において、式(A-I I I E-2)の化合物に関して、 $R^1$ がメチルであり、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ のそれぞれがF、Hであり、 $R^6$ がClまたはメチルであり、 $R^7$ および $R^8$ がそれぞれHであり、 $Y^3$ が $C-F$ であるとき、 $Y^2$ は、CH以外である。

50

## 【0635】

一実施形態において、本発明は、化合物番号87、およびその使用に関する。別の実施形態において、本発明は、化合物番号88、およびその使用に関する。更に別の実施形態において、本発明は、化合物番号120、およびその使用に関する。さらなる実施形態において、本発明は、化合物番号324、およびその使用に関する。

## 【0636】

一実施形態において、本発明は、化合物番号338、およびその使用に関する。別の実施形態において、本発明は、化合物番号II-1、およびその使用に関する。

## 【0637】

一実施形態において、本発明は、化合物25a、25b、27a、27b、54aおよび54b、ならびにその使用に関する。別の実施形態において、本発明は、化合物25、25a、25b、27、27a、27b、54a、54b、130a、130b、141、147および149～160、ならびにその使用に関する。

10

## 【0638】

別の実施形態において、本発明は、化合物3a～5a、3b～5b、6、7a～9a、7b～9b、8～9、39、51、55、63～68、70～73、77～82、91～92、10a～31a、10b～31b、37c～37d、39a～59a、39b～59b、69a～b、74a～b、75a～dおよび76a～d、ならびにその使用に関する。

## 【0639】

別の実施形態において、本発明は、化合物6、9～12、14、16～21、23～25、27～28、39～40、42、44～45、48～49、51～59、63～72、75～82、108～122、124～126、128～131、133～176；1a～25a、27a～31a、36a～45a、48a～49a、51a～59a、62a～67a、69a～73a、75a～76a、81a～82a、93a、95a～98a、102a、127a～128a、130a～131a、133a、135a～136a、138a～179a；1b～25b、27b～31b、36b～45b、48b～49b、51b～59b、62b～67b、69b～73b、75b～76b、81b～82b、93b、95b～98b、102b、127b～128b、130b～131b、133b、135b～136b、138b～179b；36c～h、37c～d、38c～h、70c～d、73c～h、75c～d、76c～d、95c～d、97c～d、127c～d、148c～d、155c～h、161c～d、162c～d、163c～d、164c～d、168c～d、176c～dおよび177c～d、ならびにその使用に関する。

20

30

## 【0640】

別の実施形態において、本発明は、化合物3、3b、4a、5bおよび39aに関する。別の実施形態において、本発明は、化合物3、3a、3b、5、5a、5b、13b、14a、15b、26a、26b、27a、29a、31a、74a、93a、127a、130a、130b、133b、134b、137a、139a、141、144b、147、150aおよび154、ならびにその使用に関する。

40

## 【0641】

別の実施形態において、本発明は、化合物番号3、39、4、5、13、14、41、74、26、27、29、31、127、129、134、144、148、173、174、150、176、IV-210、151、II-4、II-132、141、154、II-135、II-138、II-139、II-140、V-22、II-244、II-7、II-146、II-151、II-152、II-227、II-220、II-148、II-13、II-212、II-260およびII-260b、ならびにその使用に関する。別の実施形態において、本発明は、化合物番号3a、3b、39a、4a、5b、13b、14a、41a、74a、26a、26b、27a、29b、31a、127a、129d、134b、144b、148#1、173a、174a

50

、150a、176a、IV-210a、151a、II-4b、II-132b、148b、141b、154b、II-135b、II-138、II-139、II-140、V-22、II-244a、II-7、II-146a、II-151b、II-152a、II-227c、II-220、II-148a、II-13a、II-212a、II-260aおよびII-260b、ならびにその使用に関する。

【0642】

一実施形態において、本発明は、

【0643】

【数1-1】

化合物番号 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 6,

10

7a, 7b, 8a, 8b, 9, 9a, 9b, 10, 10a, 10b, 11, 11a, 11b, 12, 12a, 12b, 13a, 13b, 14, 14a, 14b, 15a, 15b, 16, 16a, 16b, 17, 17a, 17b, 18, 18a, 18b, 19, 19a, 19b, 20, 20a, 20b, 21, 21a, 21b, 22a, 22b, 23, 23a, 23b, 24, 24a, 24b, 25, 25a, 25b, 26, 26a, 26b, 26c, 26d, 27, 27a, 27b, 28, 28a, 28b, 29a, 29b, 30a, 30b, 31a, 31b, 36, 37, 37c, 37d, 39, 39a, 39b, 40, 40a, 40b, 41, 41a, 41b, 42, 42a, 42b, 43a, 43b, 44, 44a, 44b, 45, 45a, 45b, 47a, 47b, 47c, 47d, 48a, 48b, 49a, 49b, 51, 51a, 51b, 52, 52a, 52b, 53, 53a, 53b, 54, 54a, 54b, 55, 55a, 55b, 56, 56a, 56b, 57, 57a, 57b, 58, 58a, 58b, 59, 59a, 59b, 63, 63a, 63b, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 69a, 69b, 70, 71, 72, 75, 75a, 75b, 75c, 75d, 76, 76a, 76b, 76c, 76d, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 90a, 90b, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115,

20

【0644】

【数 1 - 2】

116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 127, 127a, 127b, 128a, 128b, 129a, 129b, 129c, 129d, 130a, 130b, 131a, 131b, 133a, 133b, 134a, 134b, 135a, 135b, 136a, 136b, 137a, 137b, 138a, 138b, 139, 139a, 139b, 140, 140a, 140b, 141, 141a, 141b, 142, 142a, 142b, 143, 143a, 143b, 144, 144a, 144b, 145, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 148c, 148d, 149, 149a, 149b, 150, 150a, 150b, 151, 151a, 151b, 152, 152a, 152b, 153, 154, 154a, 154b, 155, 155a, 155b, 156, 157, 158, 159, 159a, 159b, 160, 160a, 160b, 168, 169, 170, 171, 172a, 172b, 173, 173a, 173b, 174, 174a, 174b, 175, 175a, 175b, 176, 176a, 176b, 177, 178, 179, 189, 190, 191, 193, 193a, 193b, 194a, 194b, 196, 196a, 196b, 197, 197a, 197b, 198, 198a, 198b, 198c, 198d, 199a, 199b, 203a, 203b, 211a, 211b, 221a, 221b, 223a, 223b, 225a, 225b, 231a, 231b, 253a, 253b, 255a, 255b, 257a, 257b, 269, 270, 271, 272a, 272b, 273, 274, 274a, 274b, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288a, 288b, 289a, 289b, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 314a, 314b, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 336a, 336b, 338, 338a, 338b, 339a, 339b, II-1a, II-1b, II-2, II-3, II-4a, II-4b, II-5, II-6a, II-6b, II-7, II-7a, II-7b, II-8, II-9, II-10, II-11, II-11a, II-11b, II-12, II-12a, II-12b, II-13, II-13a, II-13b, II-14a, II-14b, II-15a, II-15b, II-16a, II-16b, II-17, II-18, II-19, II-39, II-40, II-49a, II-49b, II-57a, II-57b, II-58, II-59, II-60, II-61, II-62, II-63, II-64, II-65, II-67, II-68, II-70, II-71, II-75, II-76, II-77, II-78, II-80, II-81, II-82, II-83, II-84, II-88, II-89, II-90, II-91, II-92, II-93a, II-93b, II-94a, II-94b, II-95a, II-95b, II-96, II-97, II-98a, II-98b, II-99a, II-99b, II-100a, II-100b, II-101, II-102, II-103, II-104, II-105, II-106a, II-106b, II-108a, II-108b, II-109a, II-109b, II-110, II-111, II-112a, II-112b, II-113a, II-113b, II-114a, II-114b, II-115a, II-115b, II-115c, II-115d, II-116, II-117, II-118a, II-118b, II-119, II-120a, II-120b, II-121a, II-121b, II-122, II-123a, II-123b, II-124a, II-124b, II-125a, II-125b, II-125c, II-125d, II-126, II-127a, II-127b, II-128a, II-128b, II-129, II-130, II-130a, II-130b, II-131, II-132a, II-132b, II-133, II-134a, II-134b, II-135a, II-135b, II-136a, II-136b, II-137, II-138, II-139, II-140, II-141, II-142, II-143, II-144, II-145, II-146a, II-146b, II-146c, II-146d, II-147a, II-147b, II-147c, II-147d, II-148, II-148a, II-148b, II-149a, II-149b, II-149c, II-149d, II-150, II-151a, II-151b, II-152a, II-152b, II-152c, II-152d, II-153, II-154, II-209, II-210, II-211, II-212, II-212a, II-212b, II-213, II-215, II-220, II-221, II-222, II-223, II-224, II-224a, II-224b, II-225, II-226, II-227a, II-227b, II-227c, II-227d, II-229, II-230, II-231, II-232, II-240, II-241, II-242, II-243, II-244a, II-244b, II-245, II-246, II-247, II-248, II-249, II-250, II-251, II-252, II-253, II-255a, II-255b, II-256, II-257, II-258, II-259, II-260a, II-260b, II-261, II-261a, II-261b, II-262, II-263, II-

10

20

30

40

【 0 6 4 5 】

## 【数 1 - 3】

264, II-265a, II-265b, II-266, II-267, II-268, II-269, II-270, II-271, II-272, II-273, II-274, II-275, II-276, II-277, II-278, II-279, II-280, II-281, II-282a, II-282b, II-282c, II-282d, II-283, II-284, II-285, II-286, II-287, II-288, II-289, II-290a, II-290b, II-291a, II-291b, II-291c, II-291d, II-292, II-293a, II-293b, II-293c, II-293d, II-294a, II-294b, II-294c, II-294d, II-295, II-296a, II-296b, II-297, II-298, II-299, IV-8, IV-8a, IV-8b, IV-93a, IV-93b, IV-209a, IV-209b, IV-209c, IV-209d, IV-210a, IV-210b, IV-210c, IV-210d, V-1, V-1a, V-1b, V-2, V-2a, V-2b, V-3, V-3a, V-3b, V-14, V-14a, V-14b, V-15, V-15a, V-15b, V-15c, V-15d, V-18, V-18a, V-18b, V-18c, V-18d, V-21, V-21a, V-21b, V-22, V-22a, V-22b, V-23, V-23a および V-23b

10

に関する。

## 【0646】

別の実施形態において、本発明は、表 1 に記載されている化合物、およびその使用に関する。別の実施形態において、本発明は、表 2 に記載されている化合物の 1 つもしくは複数、およびその使用に関する。

## 【0647】

別の実施形態において、本発明は、表 3 に記載されている化合物の 1 つもしくは複数、およびその使用に関する。

20

## 【0648】

別の実施形態において、本発明は、表 4 に記載されている化合物の 1 つもしくは複数、およびその使用に関する。

## 【0649】

別の実施形態において、本発明は、表 5 に記載されている化合物の 1 つもしくは複数、およびその使用に関する。

## 【0650】

一実施形態において、本発明は、本明細書において詳述する化合物を包含するが、ただし、化合物は、ディメボンおよびディメボンの代謝物以外である。別の実施形態において、本発明は、本明細書において詳述する使用のためのディメボンまたはその塩を包含する。別の実施形態において、本発明は、本明細書において詳述する使用、例えば、療法（例えば、(i) 血圧を低下させ、かつ／または (i i) 腎血流量を促進し、かつ／または (i i i) ナトリウム再吸収を減少もしくは阻害するための療法）における使用のためのディメボン代謝物またはその塩を包含する。

30

## 【0651】

本明細書に記載されている実施形態および変形形態は、適用可能な場合、本明細書において詳述する任意の式の化合物に適している。

## 【0652】

本発明による中間体および最終化合物を含めた本明細書において詳述する化合物の代表例を、下記の表に示す。一態様において、適用可能な場合、単離し、個体に投与し得る中間化合物を含めて、化合物のいずれかは、本明細書において詳述する方法において使用し得ることが理解される。

40

## 【0653】

本明細書において示す化合物は、たとえば塩が示されていなくても、塩として存在してもよく、本発明は、当業者がよく理解しているように、本明細書で示す化合物の全ての塩および溶媒和物、ならびに化合物の非塩および非溶媒和物形態を包含することが理解される。いくつかの実施形態において、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。1 つもしくは複数の第三級アミン部分が化合物中に存在する場合、N-オキシドもまた提供され、記載される。

50

## 【0654】

互変異性形態が本明細書に記載されている化合物のいずれかについて存在し得る場合、たとえ、互変異性形態の1つのみまたはいくつかを明確に示し得るとしても、あらゆる互変異性形態が意図される。例えば、2-ヒドロキシピリジル部分が示されるとき、対応する2-ピリドン互変異性体がまた意図される。特に示された互変異性形態は、本明細書に記載の方法に従って使用されるときまたは溶液中の、主な形態であってもよく、またはそうでなくてもよい。

## 【0655】

本発明はまた、記載した化合物の任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含めた、立体化学的形態のいずれかまたは全てを含む。構造または名称は、示された化合物の全ての可能性のある立体異性体を包含することを意図し、それぞれの独特の立体異性体は、接尾辞「a」、「b」などを持つ化合物番号を有する。化合物の結晶または非結晶形態など、化合物の全ての形態はまた、本発明に包含される。本発明の化合物を含む組成物、例えば、実質的に純粋な化合物（その特定の立体化学的形態を含めた）の組成物、または2種以上の立体化学的形態（例えば、ラセミまたは非ラセミ混合物中のものなど）を含めた任意の比の本発明の化合物の混合物を含む組成物がまた意図される。

## 【0656】

本明細書において詳述するいずれかの化合物の医薬組成物は、本発明に包含される。したがって、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩および薬学的に許容される担体または添加剤を含む医薬組成物を含む。一態様において、薬学的に許容される塩は、酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸と形成される塩である。本発明による医薬組成物は、経口、口腔、非経口、経鼻、局所もしくは直腸投与に適した形態、または吸入による投与に適した形態を取り得る。

## 【0657】

本明細書において詳述する化合物は、一態様において、精製された形態であり得、精製された形態の化合物を含む組成物を、本明細書において詳述する。本明細書において詳述する化合物またはその塩を含む組成物、例えば、実質的に純粋な化合物の組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書において詳述する化合物またはその塩を含有する組成物は、実質的に純粋な形態である。1つの変形形態において、「実質的に純粋な」とは、35%以下の不純物を含有する組成物を意図し、不純物は、組成物の大部分を構成する化合物およびその塩以外の化合物を意味する。化合物1を一例にすると、実質的に純粋な化合物1の組成物は、35%以下の不純物を含有する組成物を意図し、不純物は、化合物1およびその塩以外の化合物を意味する。1つの変形形態において、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物を提供し、組成物は、25%以下の不純物を含有する。別の変形形態において、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物を提供し、組成物は、20%以下の不純物を含有する。また別の変形形態において、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物を提供し、組成物は、10%以下の不純物を含有する。さらなる変形形態において、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物を提供し、組成物は、5%以下の不純物を含有する。別の変形形態において、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物を提供し、組成物は、3%以下の不純物を含有する。また別の変形形態において、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物を提供し、組成物は、1%以下の不純物を含有する。さらなる変形形態において、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物を提供し、組成物は、0.5%以下の不純物を含有する。また他の変形形態において、実質的に純粋な化合物の組成物とは、組成物が、15%以下、または好ましくは10%以下、またはより好ましくは5%以下、または更により好ましくは3%以下、最も好ましくは1%以下の不純物を含有することを意味し、不純物は、異なる立体化学的形態の化合物であり得る。例えば、実質的に純粋な（S）化合物の組成物とは、組成物が、15%以下、または10%以下、または5%以下、または3%以下、または1%以下の（R）形態の化合物を含有することを意味する。

## 【0658】

1つの変形形態において、本明細書における化合物は、個体への投与のために調製される合成化合物である。別の変形形態において、実質的に純粋な形態の化合物を含有する組成物を提供する。別の変形形態において、本発明は、本明細書において詳述する化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を包含する。別の変形形態において、化合物を投与する方法を提供する。精製した形態、医薬組成物、および化合物の投与方法は、本明細書において詳述する任意の化合物またはその形態に適している。

#### 【0659】

本発明の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、および適切なパッケージングを含むキットを提供する。一実施形態において、キットは、使用説明書を更に含む。一態様において、キットは、本発明の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、ならびに血圧の低下、および／または腎血流量の促進、および／またはナトリウム再吸収の阻害もしくは減少が、有益であることが予想されるか、もしくは有益である疾患もしくは状態の処置における、化合物の使用説明書を含む。

10

#### 【0660】

適切な容器中に、本発明の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む製造品を提供する。容器は、バイアル、ジャー、アンプル、事前充填されたシリンジ、i. v. バッグなどでよい。

#### 【0661】

一態様において、本明細書において提供するような本明細書において詳述する化合物は、血液脳関門を通過する能力を示す。別の態様において、本明細書において提供するような本明細書において詳述する化合物は、血液脳関門を通過することができない。一態様において、本明細書において提供するような本明細書において詳述する化合物は、脳のみにおいてその治療効果を発揮する。一態様において、本明細書において提供するような本明細書において詳述する化合物は、末梢のみにおいてその治療効果を発揮する。一態様において、本明細書において提供するような本明細書において詳述する化合物は、脳および末梢の両方においてその治療効果を発揮する。いくつかの実施形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  アンタゴニストおよび／またはインバースアゴニスト活性を示す。

20

30

#### 【0662】

血液脳関門の透過率は、化合物を経口的または静脈内に投与し、異なる時点で血液および脳組織試料を回収し、どれだけの化合物が各試料中にあるかを比較することによって、げっ歯類またはイヌにおいて測定することができる。血液画分は典型的には、化合物含有量の決定のために、処理されて血漿にされる。脳曝露は、薬物の脳／血漿レベルの比から記載することができる。1つの変形形態において、血液脳関門の通過が不十分な化合物は、約0.1以下の化合物の脳／血漿比を有する。別の変形形態において、化合物は、約0.2以下、約0.3以下、約0.4以下、約0.5以下、約0.8以下、または約1.0以下の脳／血漿比を有する。

#### 【0663】

好ましくは、本明細書において詳述する化合物は、経口的に生物が利用可能である。しかし、化合物はまた、非経口（例えば、静脈内）投与のために製剤され得る。いくつかの状況において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト（例えば、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニスト）の非経口投与が望ましくてもよい。例えば、腎臓内送達は、急性および慢性の腎不全、末期腎不全および急性非代償性うっ血性心不全に対して処置の選択肢を提供し得る。高血圧性切迫症および高血圧性緊急症の処置において、非経口製剤が好ましくてもよい。いくつかの実施形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストは、選択的アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストはまた、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  アンタゴニストおよび／またはインバースアゴ

40

50



ニスト活性を示す。

【0664】

本明細書に記載されている1種またはいくつかの化合物は、活性成分として化合物（複数可）と、当技術分野において公知の薬理的に許容される担体とを組み合わせることによって、医薬の調製において使用することができる。与薬の治療形態によって、担体は、様々な形態であり得る。1つの変形形態において、医薬の製造は、本明細書において開示されている方法のいずれか、例えば、個体の血圧の低下、腎血流量の促進、および／またはナトリウム再吸収の減少もしくは阻害の方法における使用のためである。

【0665】

本明細書において提供するような方法は、個体に、有効量の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物を投与することを含み得る。有効量の化合物は、一態様において、約0.01～約100mgの用量でよい。

【0666】

化合物は、経口、粘膜（例えば、経鼻、舌下、膣、口腔または直腸）、非経口（例えば、筋内、皮下または静脈内）、局所または経皮的な送達形態を含めた、任意の利用可能な送達経路のために製剤され得る。化合物は、適切な担体と共に製剤され、これらに限定されないが、錠剤、カプレット、カプセル剤（例えば、硬質ゼラチンカプセル剤またはソフト弾性ゼラチンカプセル剤）、カシェ剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、ガム、分散剤、坐剤、軟膏剤、ハップ剤（湿布剤）、ペースト剤、散剤、包帯剤、クリーム剤、溶液剤、パッチ剤、エアゾール剤（例えば、スプレー式点鼻薬または吸入器）、ゲル剤、懸濁剤（例えば、水性もしくは非水性液体懸濁剤、水中油型乳剤または油中水型液体乳剤）、溶液剤およびエリキシル剤が含まれる送達形態を提供し得る。

【0667】

本明細書に記載されている1種またはいくつかの化合物は、活性成分として化合物（複数可）と、薬学的に許容される担体（例えば、上述したものなど）とを組み合わせることによって、製剤、例えば、医薬製剤の調製において使用することができる。系の治療形態（例えば、経口錠剤に対して経皮パッチ）によって、担体は、様々な形態でよい。更に、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味剤、色素、調整剤、浸透圧の調整のための塩、緩衝液、コーティング剤または抗酸化剤を含む組成物を含有し得る。化合物を含む製剤はまた、価値ある治療特性を有する他の物質を含有し得る。医薬製剤は、公知の医薬方法によって調製し得る。適切な製剤は、例えば、参考として本明細書に援用される Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、Philadelphia、PA、第20版（2000年）において見出すことができる。

【0668】

本明細書に記載の化合物は、一般に認められている経口組成物、例えば、錠剤、コーティング錠剤、ハードシェルもしくはソフトシェル中のゲルカプセル剤、乳剤または懸濁剤の形態で、個体に投与され得る。このような組成物の調製のために使用し得る担体の例は、ラクトース、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアレートまたはその塩などである。ソフトシェルを有するゲルカプセル剤のための許容される担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体ポリオールなどである。更に、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味剤、色素、調整剤、浸透圧の調整のための塩、緩衝液、コーティング剤または抗酸化剤を含む組成物を含有し得る。

【0669】

本明細書に記載されている化合物のいずれかは、記載した任意の剤形にて、錠剤で製剤され得る。例えば、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩は、10mgの錠剤として製剤され得る。

【0670】

化合物は、所望の期間または持続期間、例えば、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、または少なくとも約12カ月またはそ

10

20

30

40

50

れより長い（これはいくつかの変形形態において、個体の生涯の期間中であってよい）間、有効な投与レジメンに従って個体に投与され得る。1つの変形形態において、化合物は、毎日または断続的スケジュールで投与される。化合物は、個体に連続的に（例えば、少なくとも1日1回）、ある期間に亘って投与され得る。投与頻度はまた、1日1回未満、例えば、約週1回の投与でよい。投与頻度は、1日2回以上、例えば、1日2回または3回でよい。投与頻度はまた、断続的（例えば、7日間の1日1回の投与、それに続く、7日間の投与なし、これを任意の14日を単位とする期間、例えば、約2カ月、約4カ月、約6カ月またはそれより長く繰り返す）でよい。投与頻度のいずれかは、本明細書に記載されている投与量のいずれかと一緒に、本明細書に記載されている化合物のいずれかと共に用いることができる。

10

#### 【0671】

本明細書において提供する化合物を含む組成物についてまた記載する。1つの変形形態において、組成物は、化合物、および薬学的に許容される担体または添加剤を含む。別の変形形態において、実質的に純粋な化合物の組成物を提供する。

#### 【0672】

本発明は、1種または複数の本明細書に記載されている化合物、または本明細書に記載されている化合物を含む薬理学的組成物を含む、本発明の方法を行うためのキットを更に提供する。キットは、本明細書において開示されている化合物のいずれかをを用い得る。1つの変形形態において、キットは、本明細書に記載されている化合物、または薬学的に許容されるその塩を用いる。キットは、本明細書に記載されている使用の任意の1つもしくは複数のために使用してもよく、したがって、下記の使用の任意の1つもしくは複数についての説明書を含み得る。高血圧症、ならびに／あるいは（i）個体の血圧の低下、および／または（i i）腎血流量の増加、および／または（i i i）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態の発生および／または発症を処置、予防、および／または遅延させること。

20

#### 【0673】

キットは一般に、適切なパッケージングを含む。キットは、本明細書に記載されている任意の化合物を含む1つもしくは複数の容器を含み得る。各構成要素（複数の構成要素がある場合）は、別々の容器にパッケージされ得るか、またはいくつかの構成要素は、交差反応性および保存寿命が許す場合、1つの容器中に合わせることができる。

30

#### 【0674】

キットは、単位剤形、バルクパッケージ（例えば、複数用量パッケージ）またはサブ単位用量でよい。例えば、本明細書に開示されている化合物、および／または本明細書において詳述する疾患（例えば、高血圧症）に有用な第2の医薬活性化合物の十分な投与量を含むキットを提供し、長期間、例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3カ月、4カ月、5カ月、7カ月、8カ月、9カ月、またはそれより長い期間のいずれかで、個体の有効な処置を提供し得る。キットはまた、複数の単位用量の化合物および使用説明書を含んでもよく、薬局（例えば、病院の薬局、および調剤薬局）における貯蔵および使用に対して十分な量でパッケージしてもよい。

#### 【0675】

キットは、本発明の方法の構成要素（複数可）の使用に関する、一組の説明書、一般に書面での説明書を任意選択で含み得るが、説明書を含む電子記憶媒体（例えば、磁気ディスクまたは光ディスク）もまた許容される。キットと共に含まれる説明書は一般に、構成要素および個体へのそれらの投与についての情報を含む。

40

#### 【0676】

本発明はまた、高血圧症、ならびに／あるいは（i）個体の血圧の低下、および／または（i i）腎血流量の増加、および／または（i i i）ナトリウム再吸収の減少もしくは阻害、および本明細書に記載されている他の方法に反応性であるか、もしくは反応性であることが予想される疾患もしくは状態の発生および／または発症を処置する、予防する、そして／または遅延させることにおいて使用するための、本明細書に記載されるような組

50

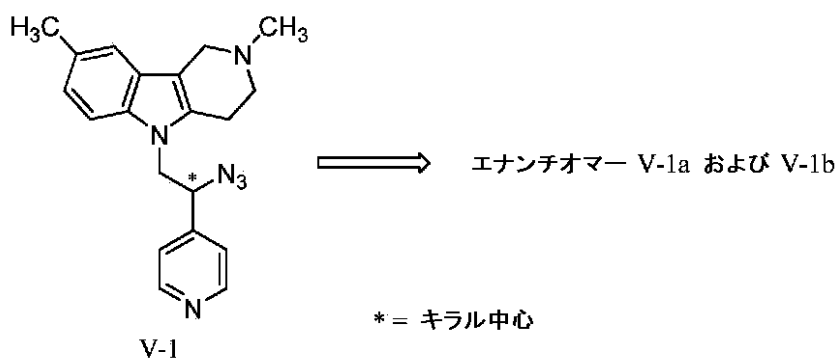
成物（薬理学的組成物を含めた）を提供する。特定の実施形態において、組成物は、単位剤形で存在する医薬製剤を含む。本明細書において使用する場合、「単位剤形」という用語は、所定の用量の本明細書に開示されている化合物、および任意選択で本明細書において詳述する疾患もしくは状態（例えば、高血圧症）の処置に有用な第2の医薬活性化合物を含有する製剤を指す。

【0677】

1つもしくは複数のキラル中心を持つ化合物について、独特の立体異性体のそれぞれは、接尾辞「a」、「b」などを持つ化合物番号を有する。例として、1つのキラル中心を持つラセミ化合物 V-1 は、その個々のエナンチオマー V-1 a および V-1 b に分割することができる。

【0678】

【化72】



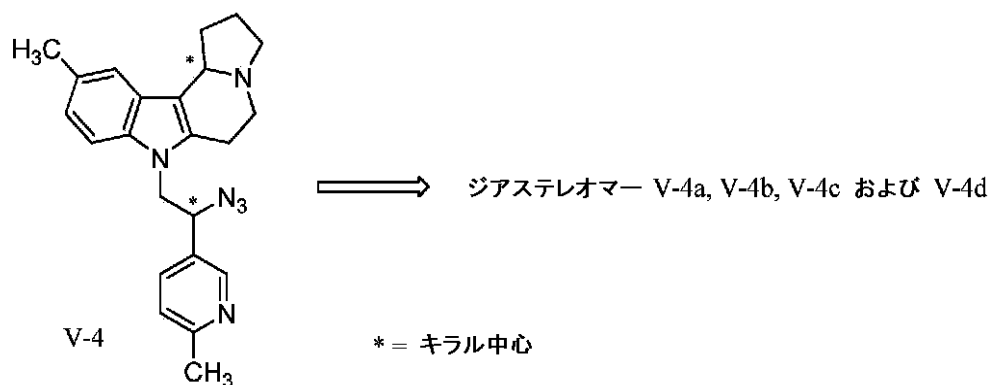
10

20

同様に、2つのキラル中心を持つラセミ化合物 V-4 は、その個々のジアステレオマー V-4 a、V-4 b、V-4 c および V-4 d に分割することができる。

【0679】

【化73】



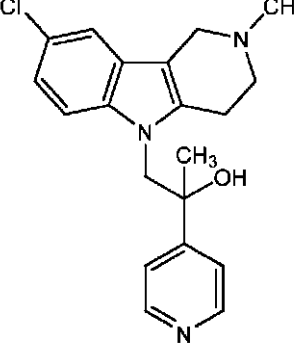
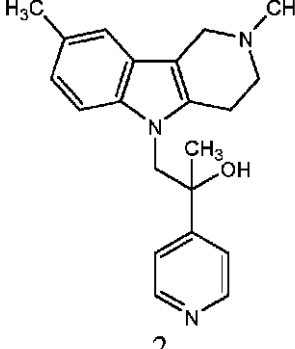
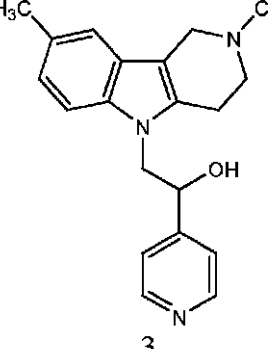
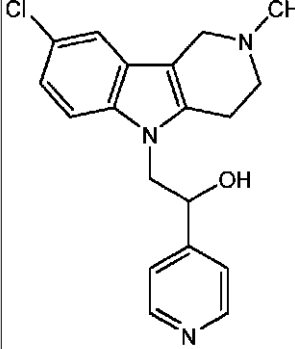
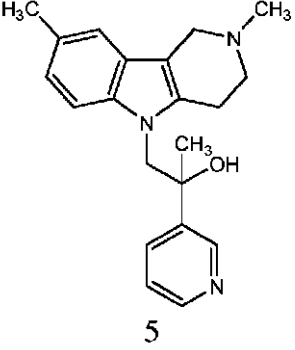
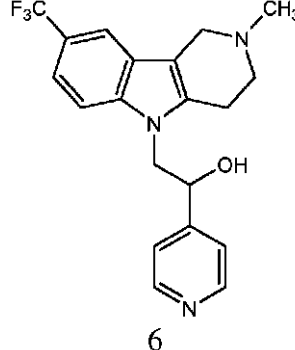
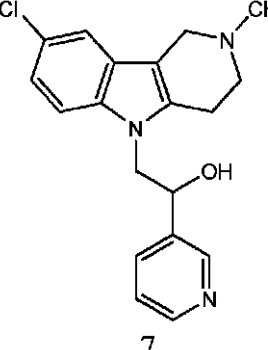
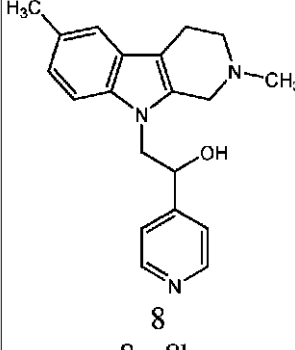
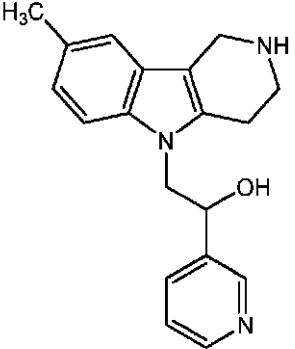
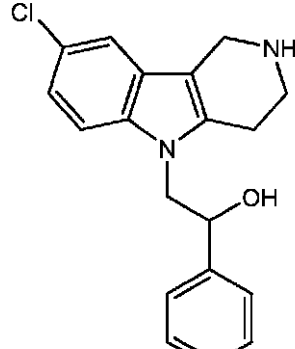
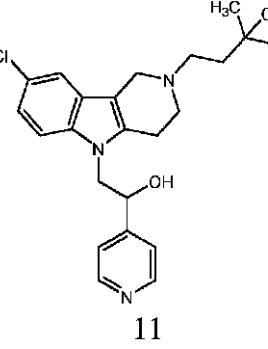
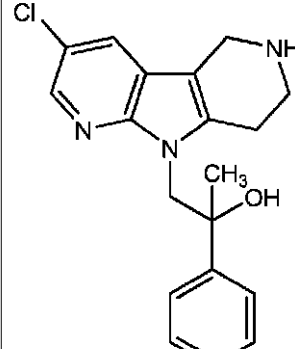
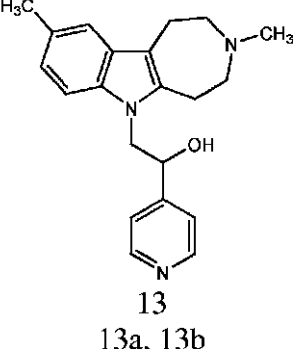
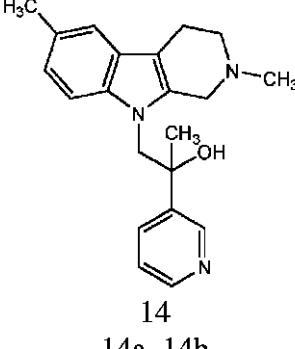
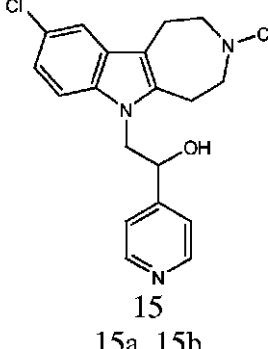
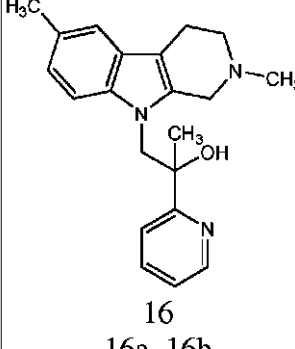
30

代表的な本発明の化合物を、表1～5に示す。

【0680】

【表 1 - 1】

表1 代表的な本発明の化合物

|                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                             |                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>1<br/>1a, 1b</p>      |  <p>2<br/>2a, 2b</p>      |  <p>3<br/>3a, 3b</p>      |  <p>4<br/>4a, 4b</p>      |
|  <p>5<br/>5a, 5b</p>     |  <p>6<br/>6a, 6b</p>     |  <p>7<br/>7a, 7b</p>     |  <p>8<br/>8a, 8b</p>     |
|  <p>9<br/>9a, 9b</p>    |  <p>10<br/>10a, 10b</p> |  <p>11<br/>11a, 11b</p> |  <p>12<br/>12a, 12b</p> |
|  <p>13<br/>13a, 13b</p> |  <p>14<br/>14a, 14b</p> |  <p>15<br/>15a, 15b</p> |  <p>16<br/>16a, 16b</p> |

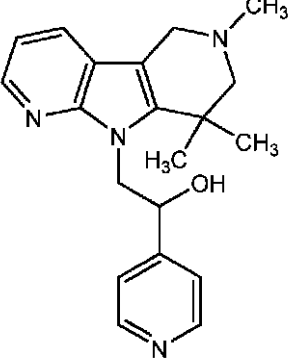
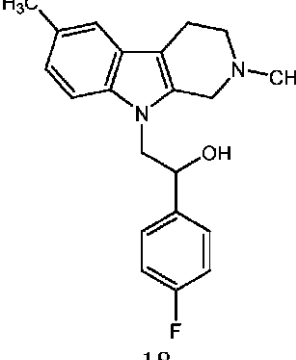
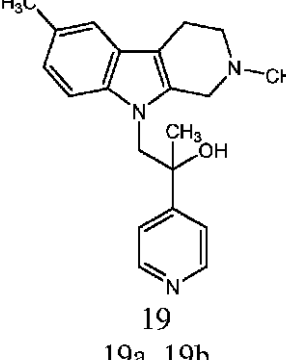
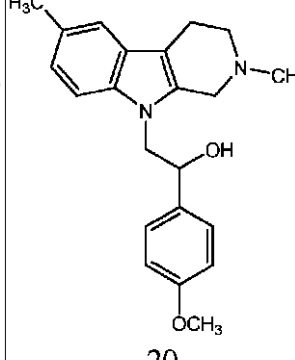
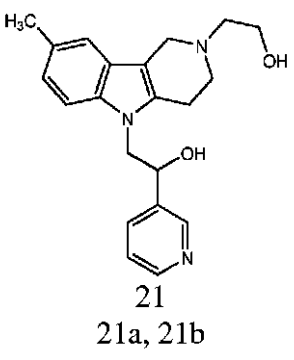
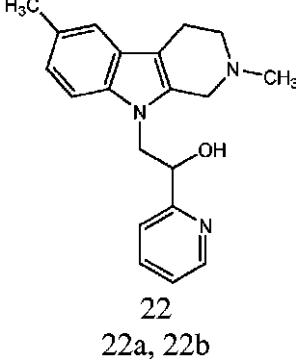
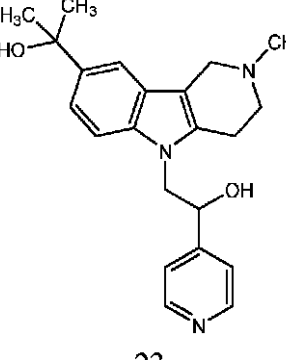
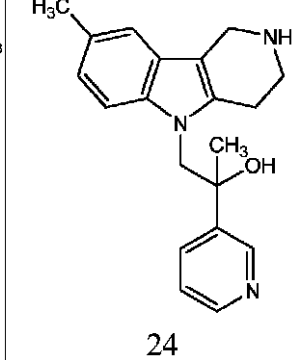
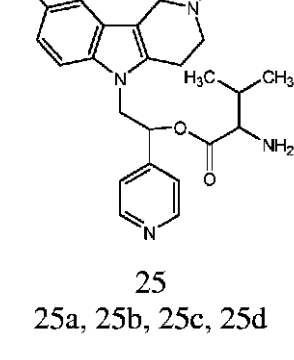
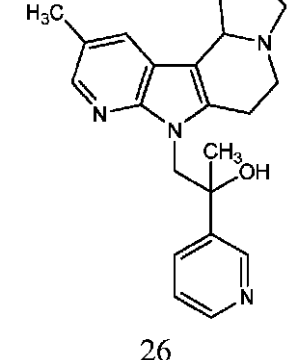
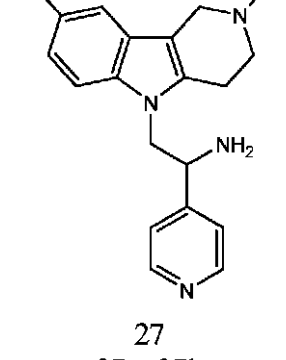
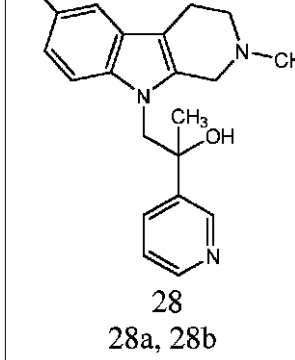
10

20

30

40

【表 1 - 2】

|                                                                                                                      |                                                                                                                      |                                                                                                             |                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>17<br/>17a, 17b</p>             |  <p>18<br/>18a, 18b</p>             |  <p>19<br/>19a, 19b</p>   |  <p>20<br/>20a, 20b</p>   |
|  <p>21<br/>21a, 21b</p>            |  <p>22<br/>22a, 22b</p>            |  <p>23<br/>23a, 23b</p>  |  <p>24<br/>24a, 24b</p>  |
|  <p>25<br/>25a, 25b, 25c, 25d</p> |  <p>26<br/>26a, 26b, 26c, 26d</p> |  <p>27<br/>27a, 27b</p> |  <p>28<br/>28a, 28b</p> |

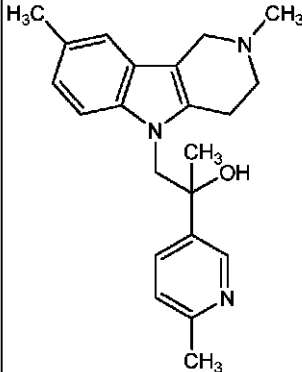
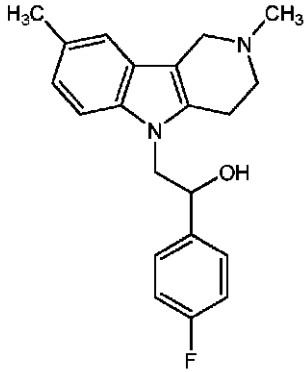
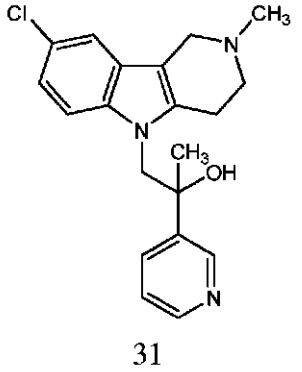
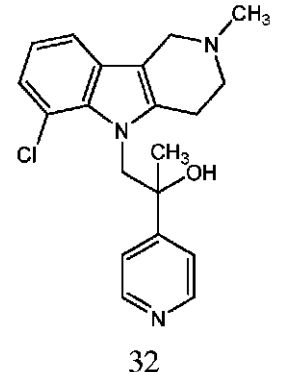
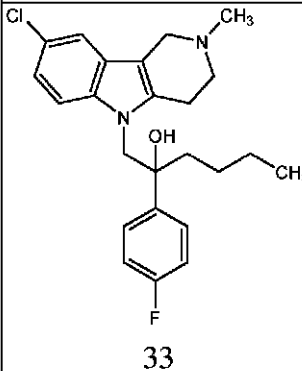
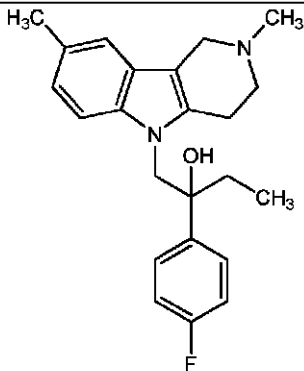
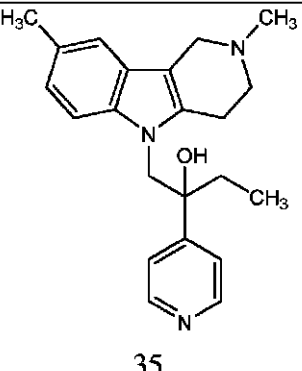
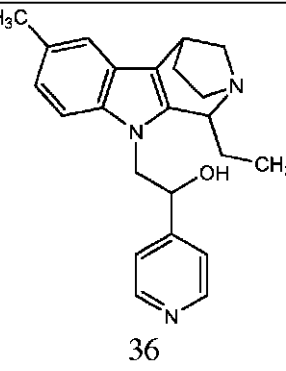
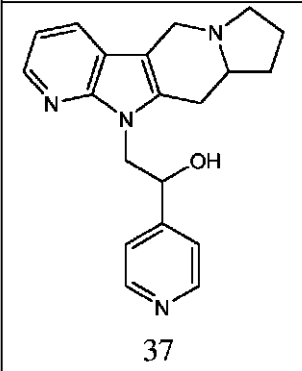
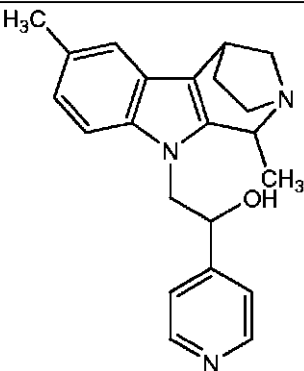
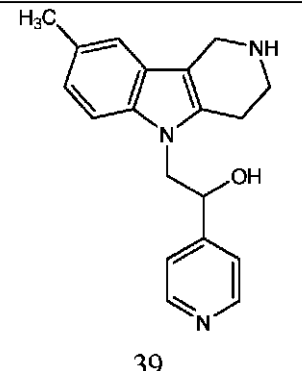
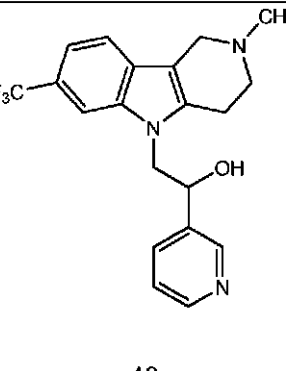
10

20

30

【 0 6 8 2 】

【表 1 - 3】

|                                                                                                                     |                                                                                                                                              |                                                                                                             |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>29<br/>29a, 29b</p>            |  <p>30<br/>30a, 30b</p>                                     |  <p>31<br/>31a, 31b</p>   |  <p>32<br/>32a, 32b</p>            |
|  <p>33<br/>33a, 33b</p>           |  <p>34<br/>34a, 34b</p>                                    |  <p>35<br/>35a, 35b</p>  |  <p>36<br/>36a, 36b, 36c, 36d</p> |
|  <p>37<br/>37a, 37b 37c, 37d</p> |  <p>38<br/>38a, 38b, 38c, 38d, 38e,<br/>38f, 38g, 38h</p> |  <p>39<br/>39a, 39b</p> |  <p>40<br/>40a, 40b</p>          |

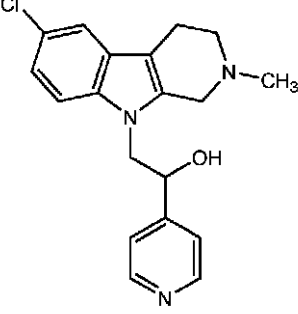
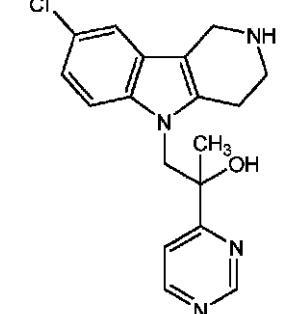
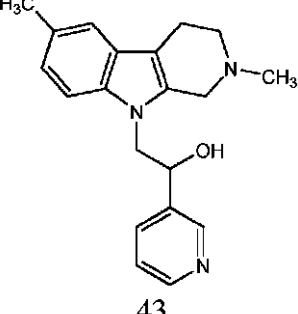
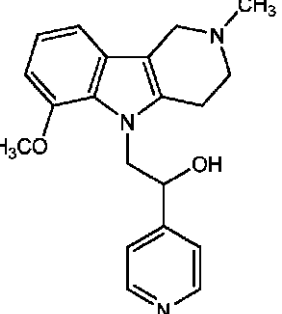
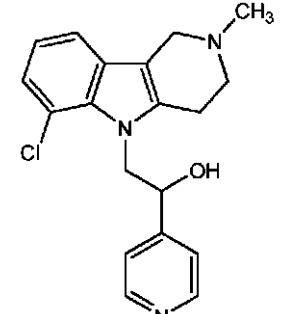
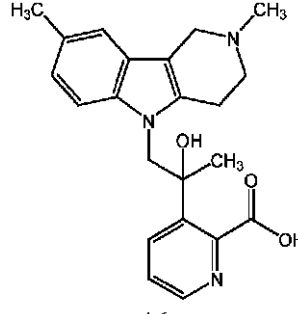
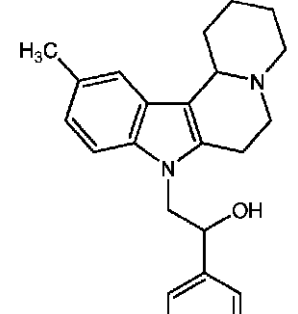
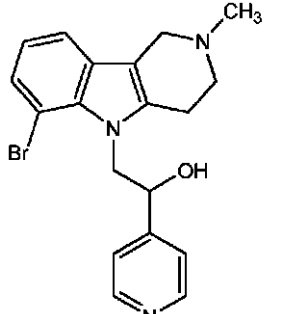
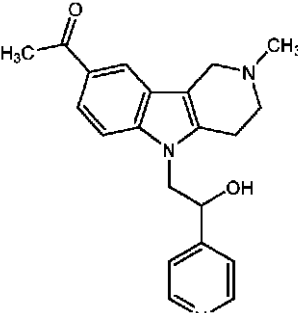
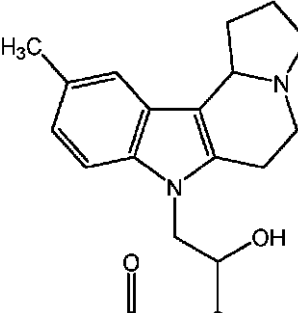
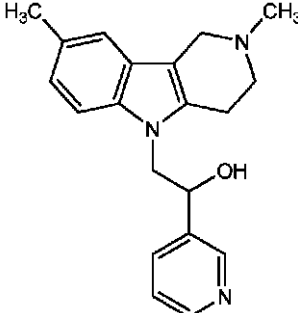
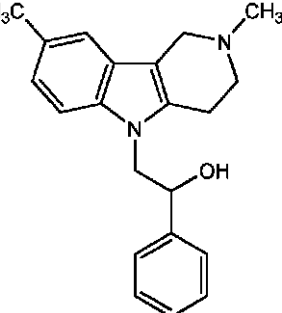
10

20

30

【 0 6 8 3 】

【表 1 - 4】

|                                                                                                            |                                                                                                                      |                                                                                                                     |                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>41<br/>41a, 41b</p>   |  <p>42<br/>42a, 42b</p>             |  <p>43<br/>43a, 43b</p>           |  <p>44<br/>44a, 44b</p>   |
|  <p>45<br/>45a, 45b</p>   |  <p>46<br/>46a, 46b</p>             |  <p>47<br/>47a, 47b, 47c, 47d</p> |  <p>48<br/>48a, 48b</p>   |
|  <p>49<br/>49a, 49b</p> |  <p>50<br/>50a, 50b, 50c, 50d</p> |  <p>51<br/>51a, 51b</p>         |  <p>52<br/>52a, 52b</p> |

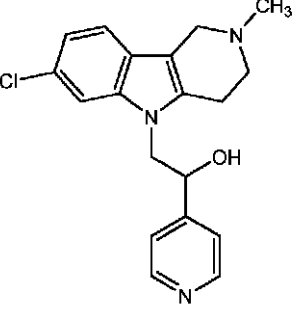
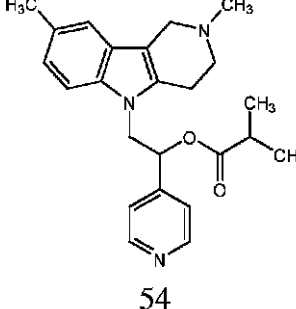
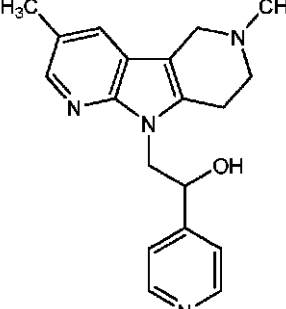
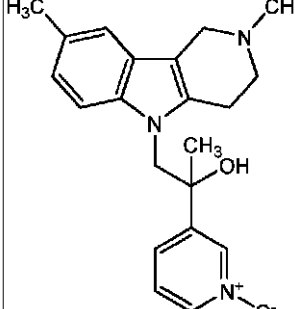
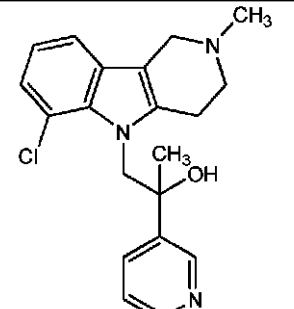
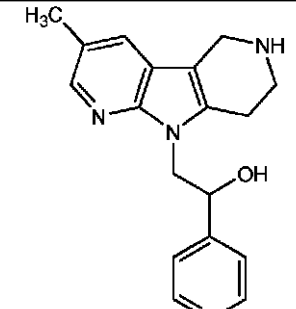
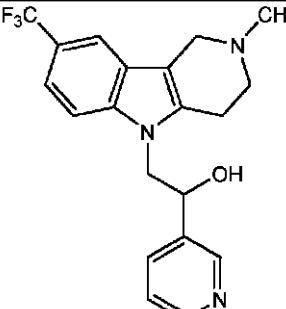
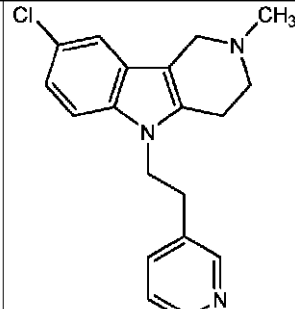
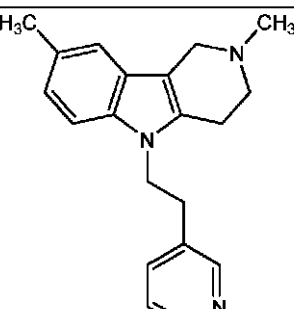
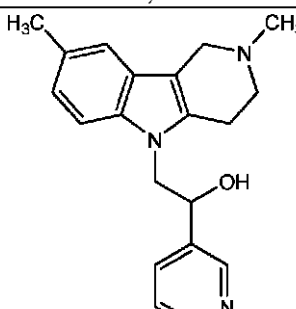
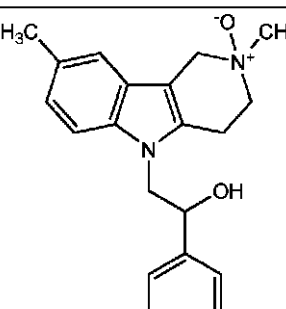
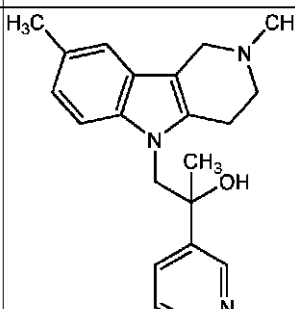
10

20

30

【 0 6 8 4 】

【表 1 - 5】

|                                                                                                          |                                                                                                            |                                                                                                             |                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>53<br/>53a, 53b</p> |  <p>54<br/>54a, 54b</p>   |  <p>55<br/>55a, 55b</p>   |  <p>56<br/>56a, 56b</p>   |
|  <p>57<br/>57a, 57b</p> |  <p>58<br/>58a, 58b</p>   |  <p>59<br/>59a, 59b</p>   |  <p>60</p>                |
|  <p>61</p>            |  <p>62<br/>62a, 62b</p> |  <p>63<br/>63a, 63b</p> |  <p>64<br/>64a, 64b</p> |

10

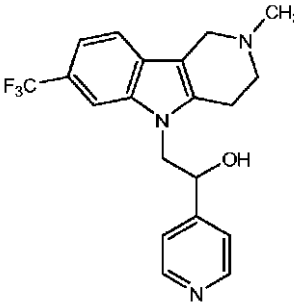
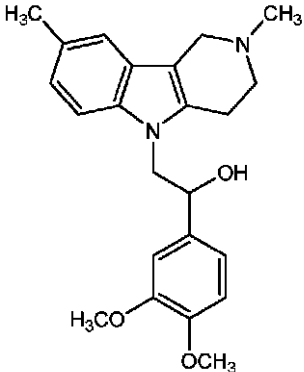
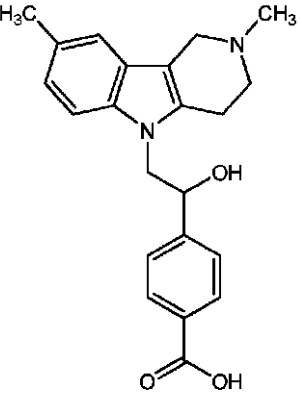
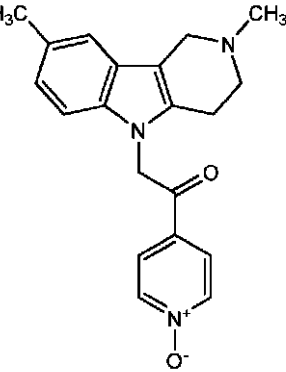
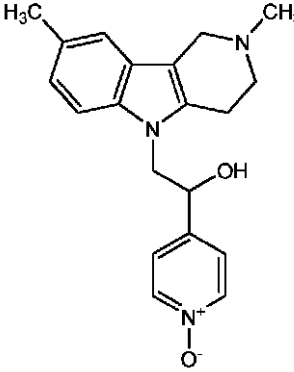
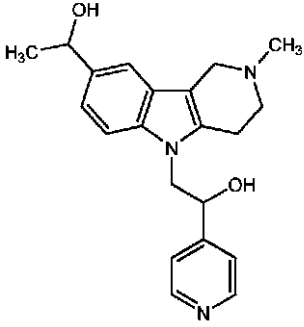
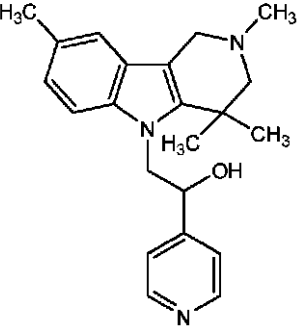
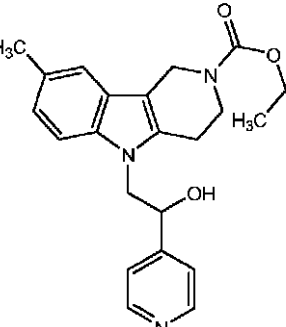
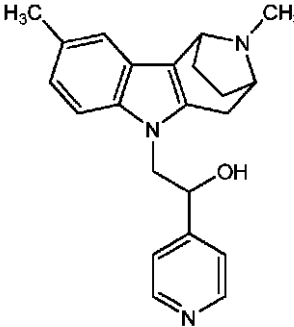
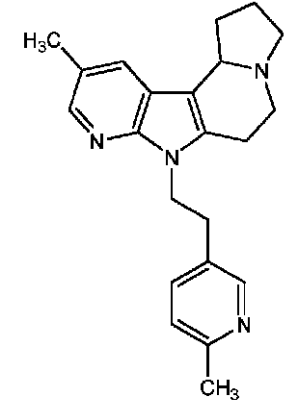
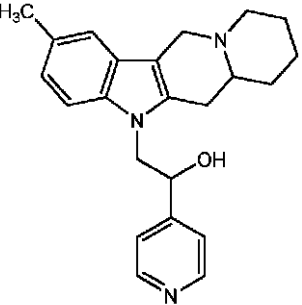
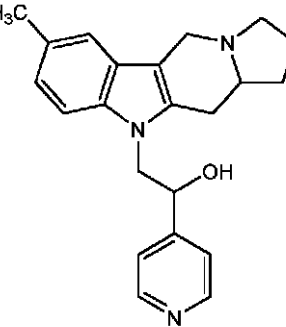
20

30

【 0 6 8 5 】

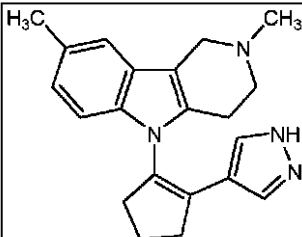
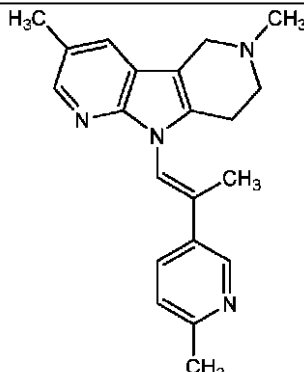
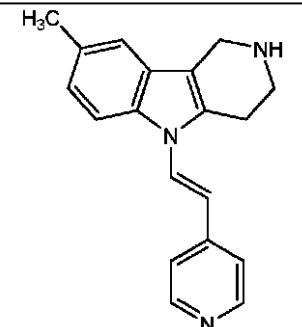
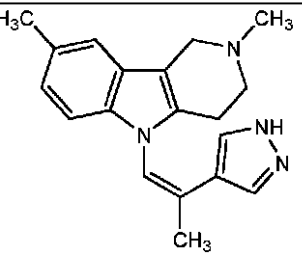
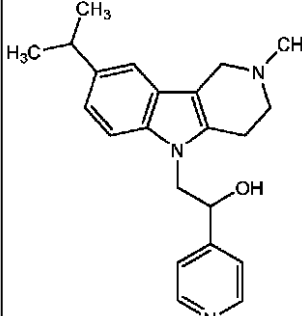
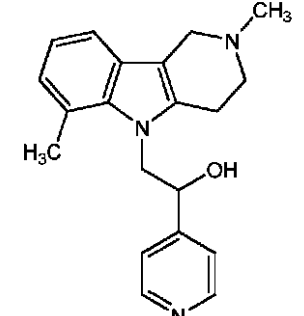
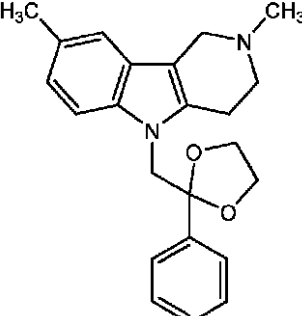
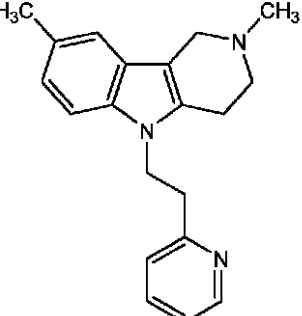
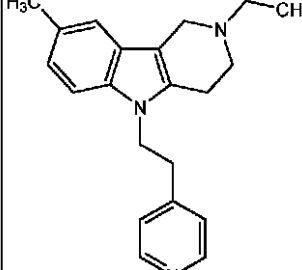
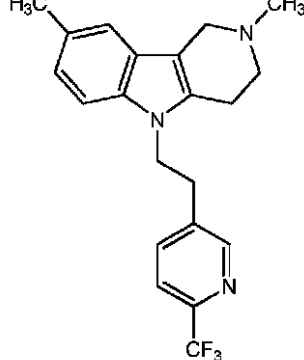
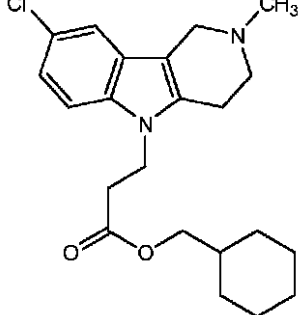
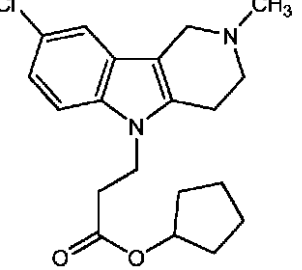


【表 1 - 6】

|                                                                                                                      |                                                                                                                     |                                                                                                                       |                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>65<br/>65a, 65b</p>             |  <p>66<br/>66a, 66b</p>            |  <p>67<br/>67a, 67b</p>             |  <p>68</p>                          |
|  <p>69<br/>69a, 69b</p>            |  <p>70<br/>70a, 70b, 70c, 70d</p> |  <p>71<br/>71a, 71b</p>            |  <p>72<br/>72a, 72b</p>            |
|  <p>73<br/>73a, 73b, 73c, 73d</p> |  <p>74<br/>74a, 74b</p>          |  <p>75<br/>75a, 75b, 75c, 75d</p> |  <p>76<br/>76a, 76b, 76c, 76d</p> |

【 0 6 8 6 】

【表 1 - 7】

|                                                                                                          |                                                                                                          |                                                                                                |                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>77</p>              |  <p>78</p>              |  <p>79</p>   |  <p>80</p>   |
|  <p>81<br/>81a, 81b</p> |  <p>82<br/>82a, 82b</p> |  <p>83</p>   |  <p>84</p>   |
|  <p>85</p>            |  <p>86</p>            |  <p>87</p> |  <p>88</p> |

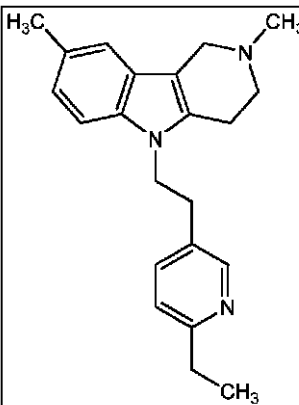
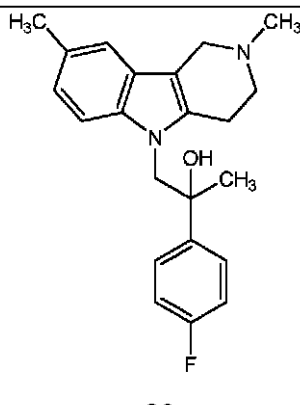
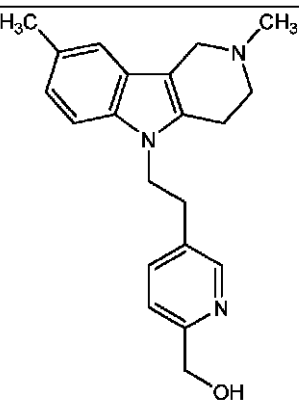
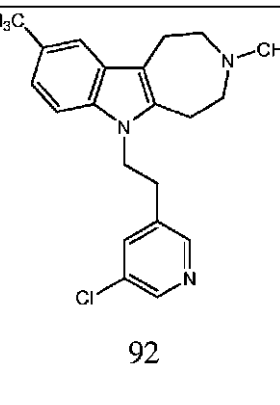
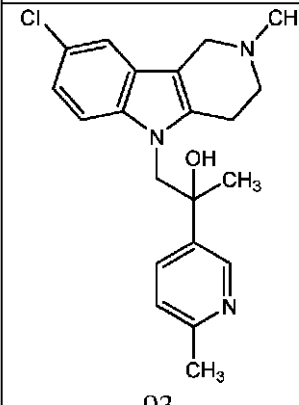
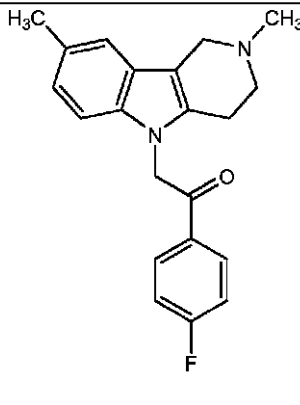
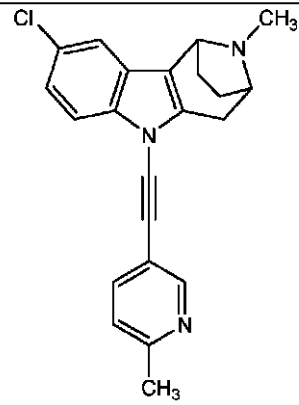
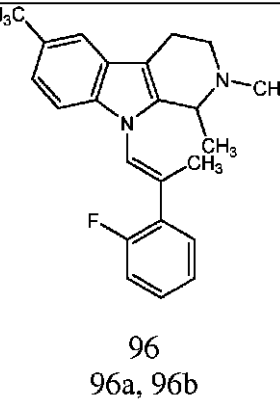
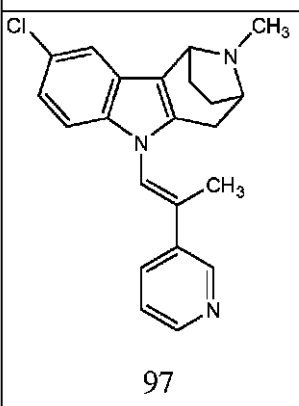
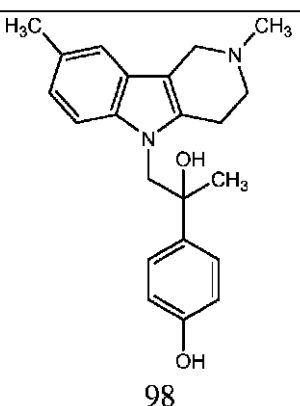
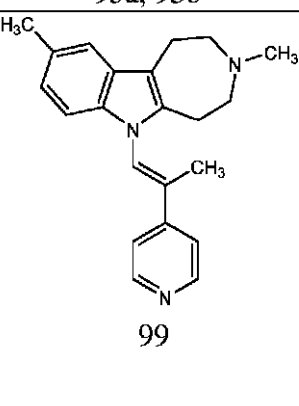
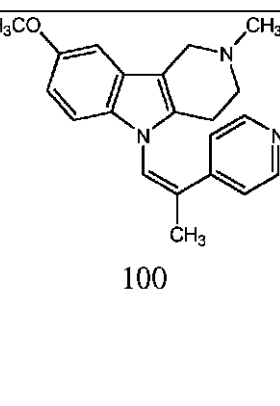
10

20

30

【 0 6 8 7 】

【表 1 - 8】

|                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                            |                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>89</p>                |  <p>90<br/>90a, 90b</p>   |  <p>91</p>               |  <p>92</p>               |
|  <p>93<br/>93a, 93b</p>  |  <p>94</p>               |  <p>95<br/>95a, 95b</p> |  <p>96<br/>96a, 96b</p> |
|  <p>97<br/>97a, 97b</p> |  <p>98<br/>98a, 98b</p> |  <p>99</p>             |  <p>100</p>            |

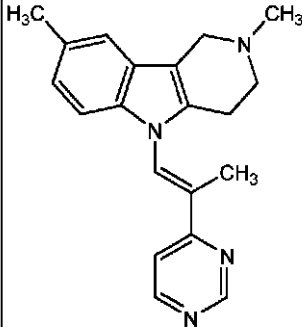
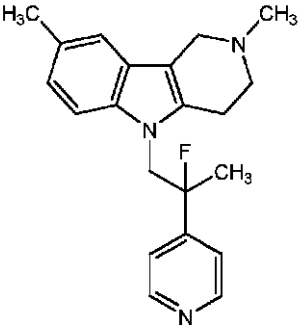
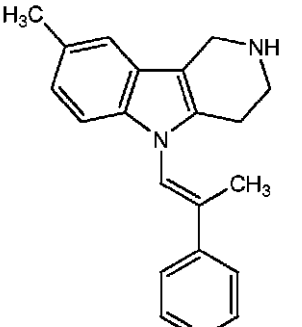
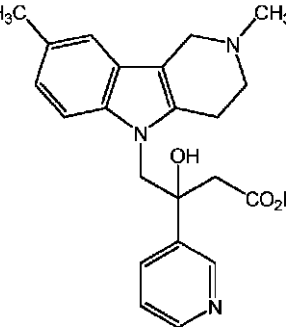
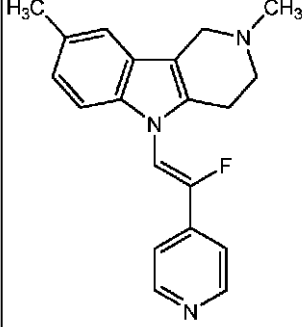
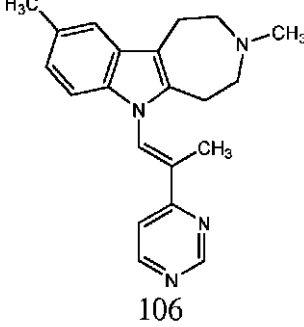
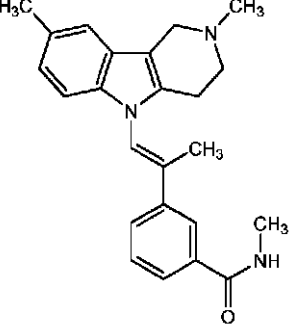
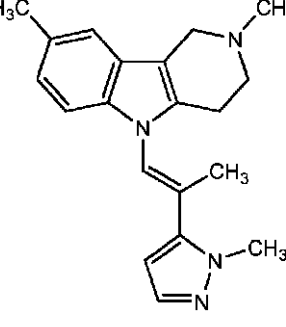
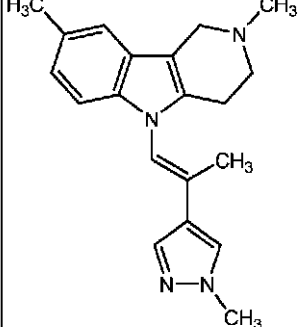
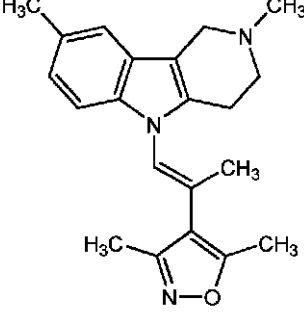
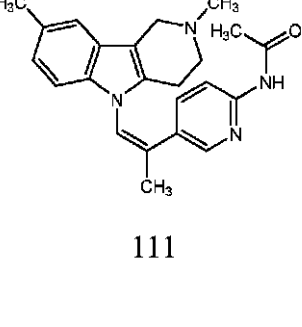
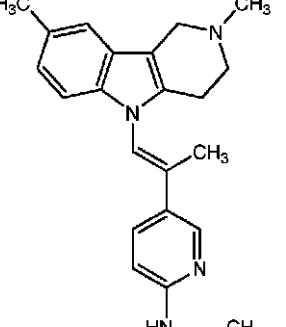
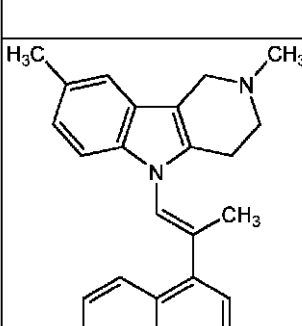
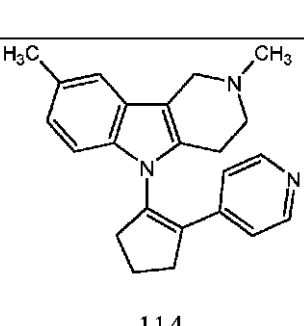
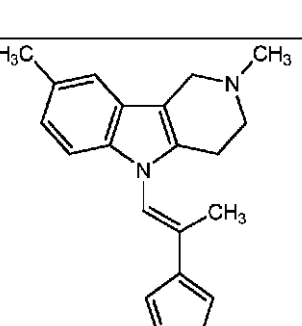
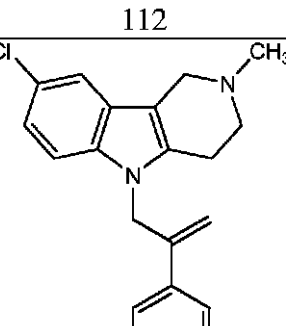
10

20

30

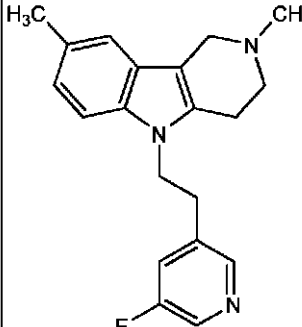
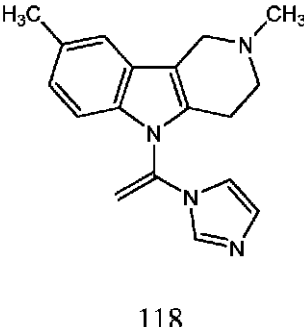
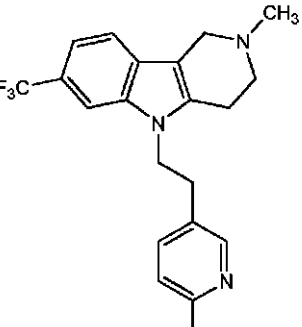
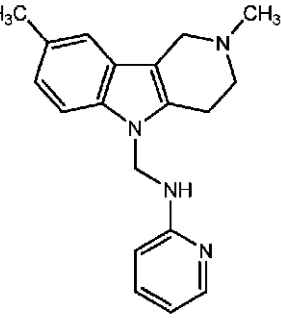
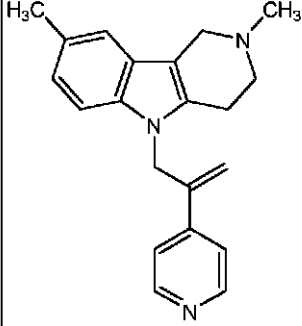
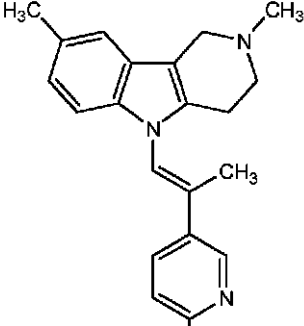
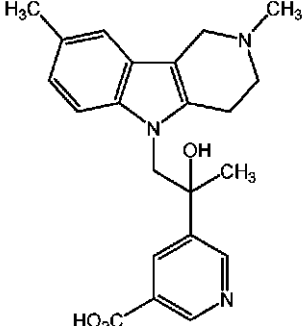
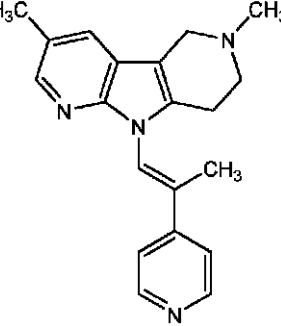
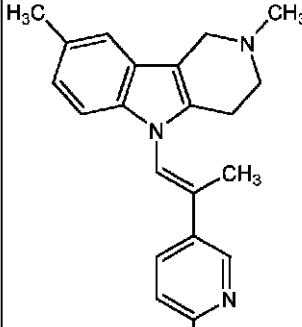
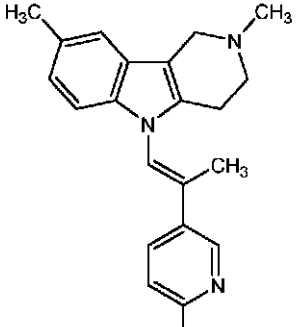
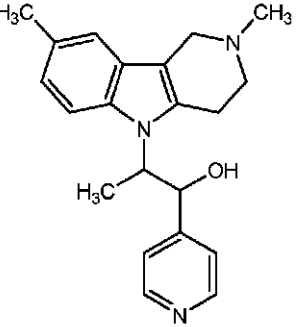
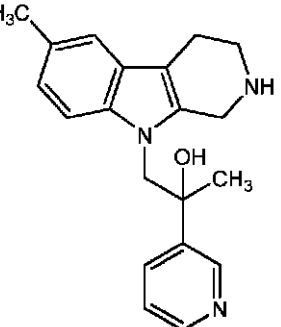
【 0 6 8 8 】

【表 1 - 9】

|                                                                                                |                                                                                                             |                                                                                                 |                                                                                                               |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>101</p>   |  <p>102<br/>102a, 102b</p> |  <p>103</p>   |  <p>104<br/>104a, 104b</p> | 10 |
|  <p>105</p>   |  <p>106</p>                |  <p>107</p>   |  <p>108</p>                | 20 |
|  <p>109</p> |  <p>110</p>              |  <p>111</p> |  <p>112</p>              | 30 |
|  <p>113</p> |  <p>114</p>              |  <p>115</p> |  <p>116</p>              | 40 |

【 0 6 8 9 】

【表 1 - 10】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                                            |                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>117</p>   |  <p>118</p>   |  <p>119</p>                              |  <p>120</p>                  |
|  <p>121</p>   |  <p>122</p>   |  <p>123<br/>123a, 123b</p>               |  <p>124</p>                  |
|  <p>125</p> |  <p>126</p> |  <p>127<br/>127a, 127b, 127c, 127d</p> |  <p>128<br/>128a, 128b</p> |

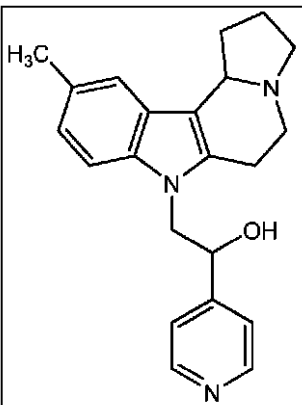
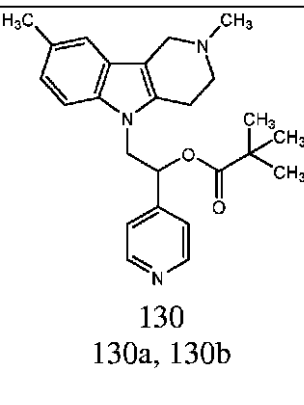
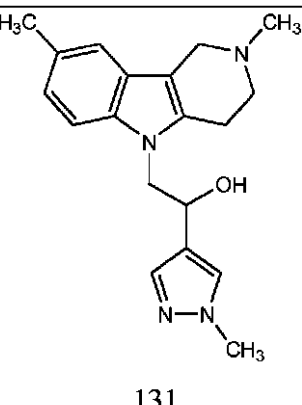
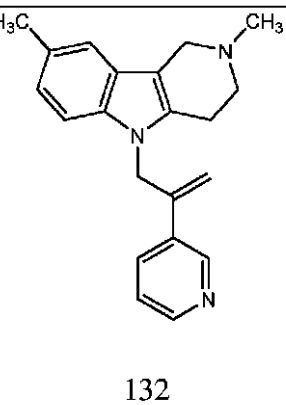
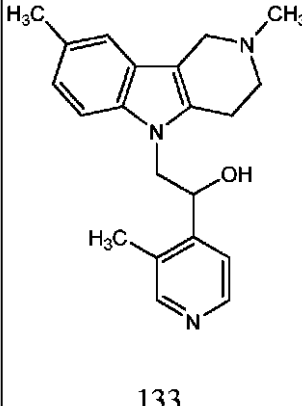
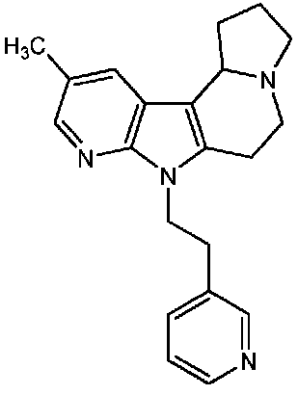
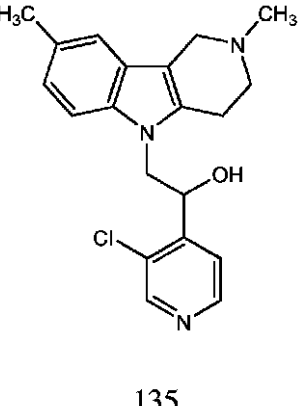
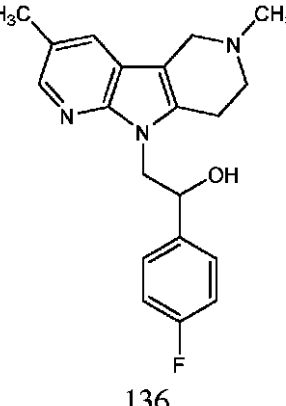
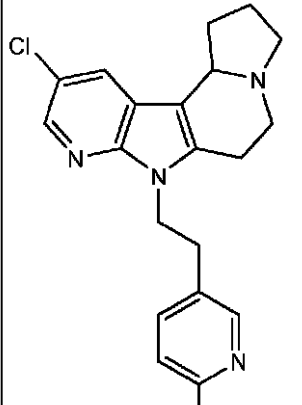
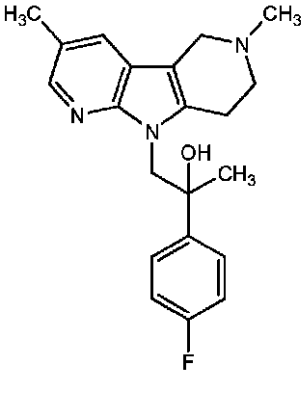
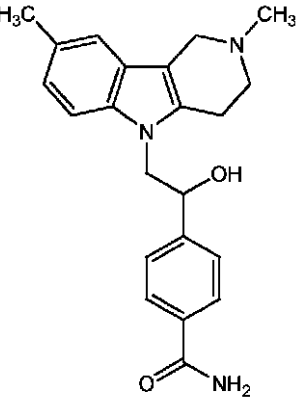
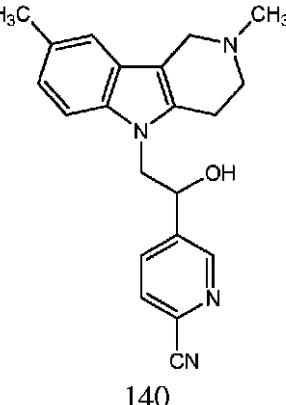
10

20

30

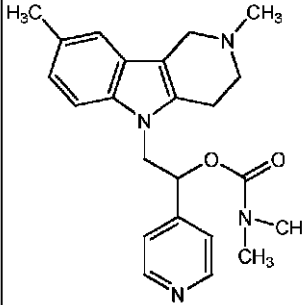
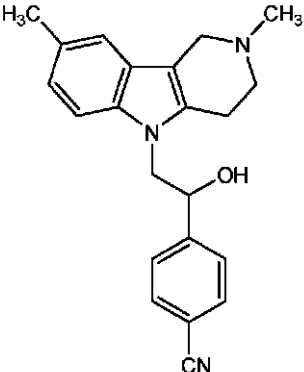
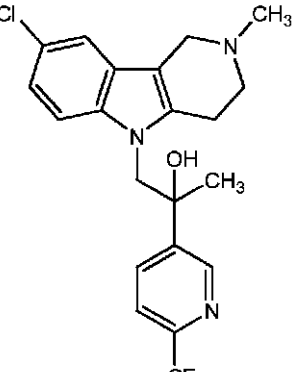
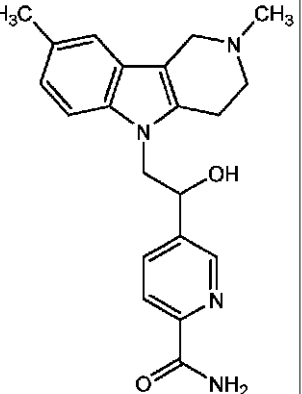
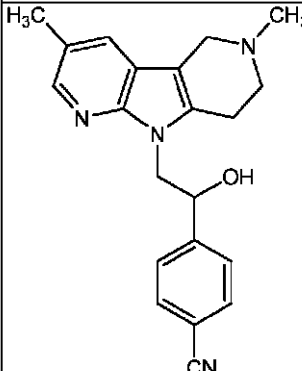
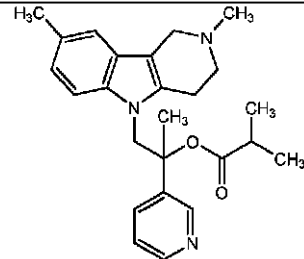
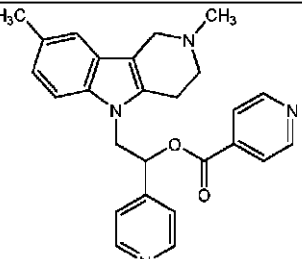
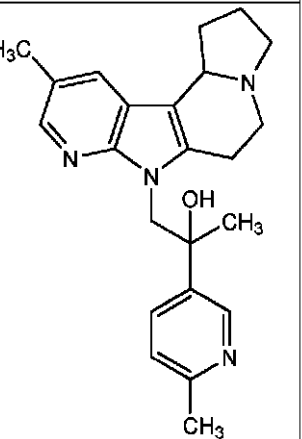
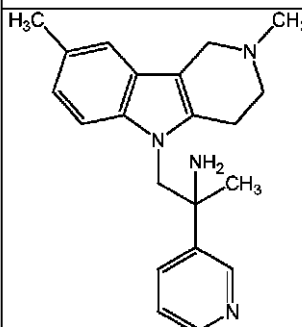
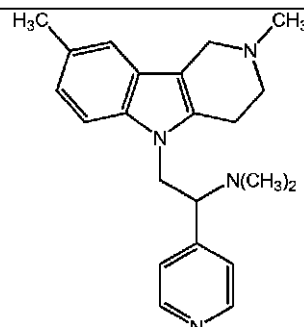
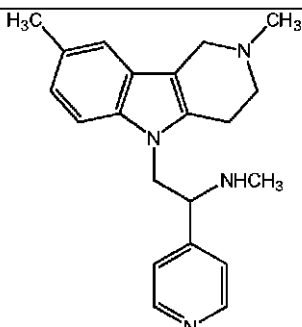
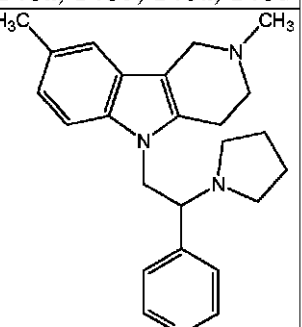
【 0 6 9 0 】

【表 1 - 1 1】

|                                                                                                                         |                                                                                                               |                                                                                                                |                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>129<br/>129a, 129b, 129c, 129d</p> |  <p>130<br/>130a, 130b</p>   |  <p>131<br/>131a, 131b</p>   |  <p>132</p>                  |
|  <p>133<br/>133a, 133b</p>            |  <p>134<br/>134a, 134b</p>  |  <p>135<br/>135a, 135b</p>  |  <p>136<br/>136a, 136b</p>  |
|  <p>137<br/>137a, 137b</p>           |  <p>138<br/>138a, 138b</p> |  <p>139<br/>139a, 139b</p> |  <p>140<br/>140a, 140b</p> |

【 0 6 9 1 】

【表 1 - 1 2】

|                                                                                                               |                                                                                                               |                                                                                                                |                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>141<br/>141a, 141b</p>   |  <p>142<br/>142, 142b</p>    |  <p>143<br/>143a, 143b</p>   |  <p>144<br/>144a, 144b</p>              |
|  <p>145<br/>145a, 145b</p>  |  <p>146<br/>146a, 146b</p>   |  <p>147<br/>147a, 147b</p>   |  <p>148<br/>148a, 148b, 148c, 148d</p> |
|  <p>149<br/>149a, 149b</p> |  <p>150<br/>150a, 150b</p> |  <p>151<br/>151a, 151b</p> |  <p>152<br/>152a, 152b</p>            |

【 0 6 9 2 】

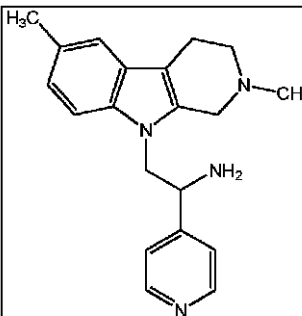
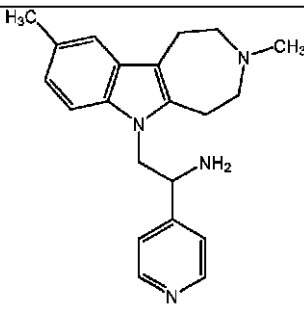
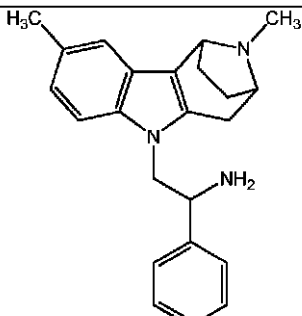
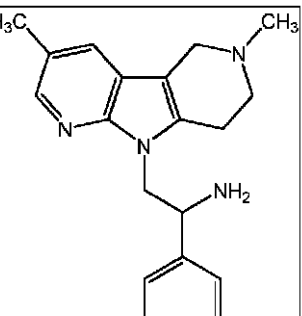
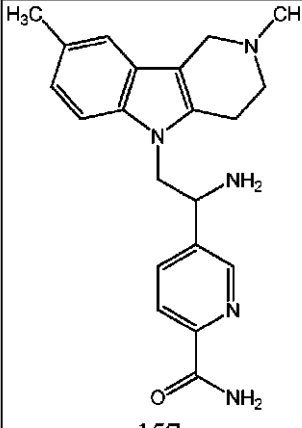
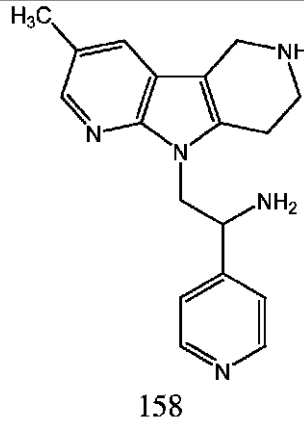
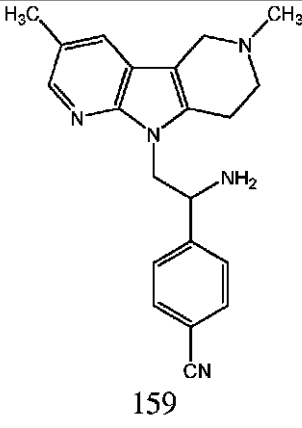
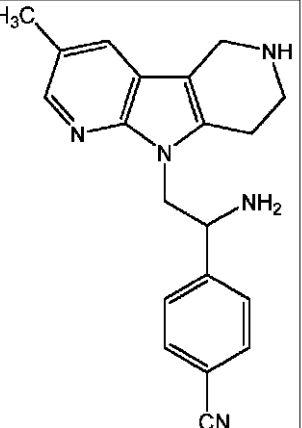
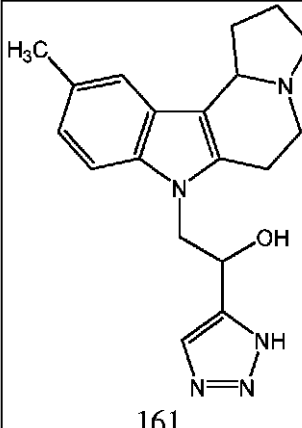
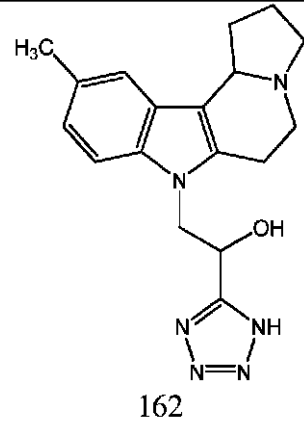
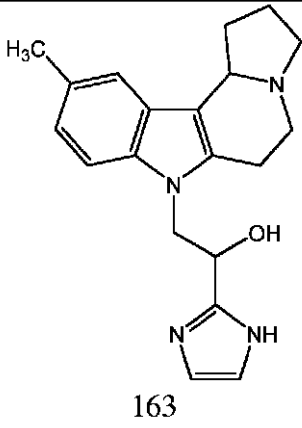
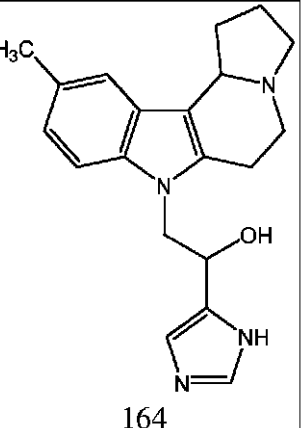
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>153<br/>153a, 153b</p>               |  <p>154<br/>154a, 154b</p>               |  <p>155<br/>155a, 155b, 155c, 155d</p>   |  <p>156<br/>156a, 156b</p>               |
|  <p>157<br/>157a, 157b</p>              |  <p>158<br/>158a, 158b</p>              |  <p>159<br/>159a, 159b</p>              |  <p>160<br/>160a, 160b</p>              |
|  <p>161<br/>161a, 161b, 161c, 161d</p> |  <p>162<br/>162a, 162b, 162c, 162d</p> |  <p>163<br/>163a, 163b, 163c, 163d</p> |  <p>164<br/>164a, 164b, 164c, 164d</p> |

10

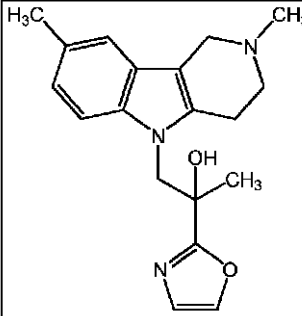
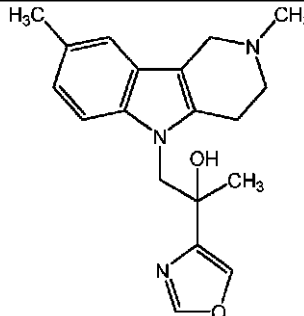
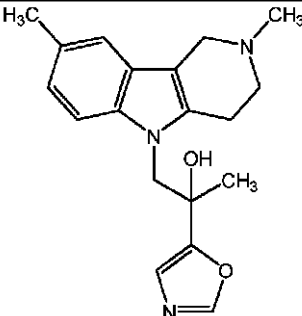
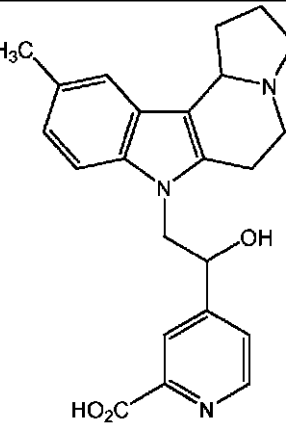
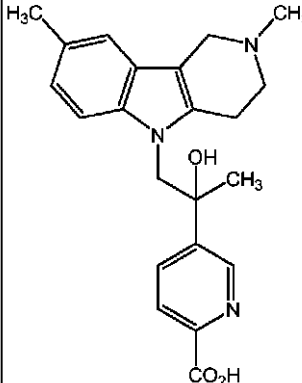
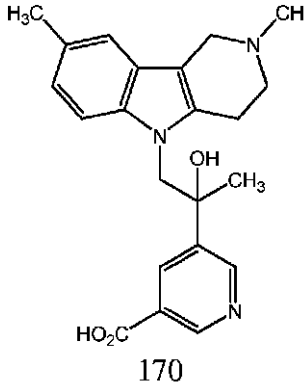
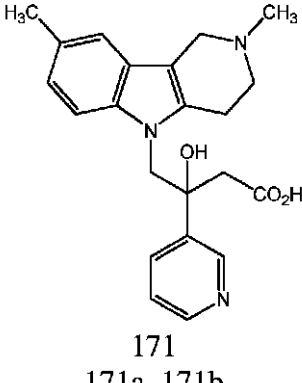
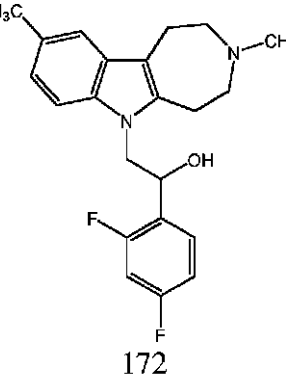
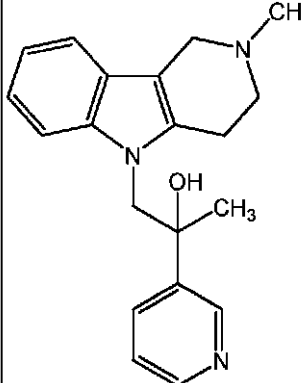
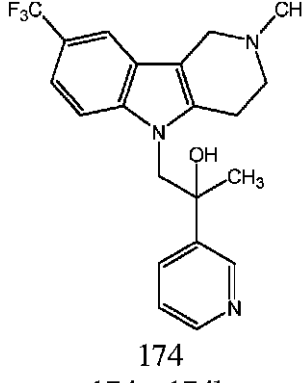
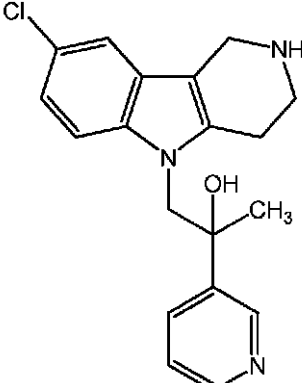
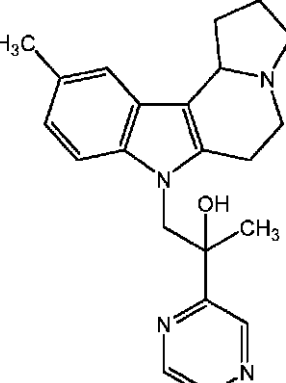
20

30

【 0 6 9 3 】



【表 1 - 1 4】

|                                                                                                               |                                                                                                               |                                                                                                                |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>165<br/>165a, 165b</p>   |  <p>166<br/>166a, 166b</p>   |  <p>167<br/>167a, 167b</p>   |  <p>168<br/>168a, 168b, 168c, 168d</p>   |
|  <p>169<br/>169a, 169b</p>  |  <p>170<br/>170a, 170b</p>  |  <p>171<br/>171a, 171b</p>  |  <p>172<br/>172a, 172b</p>              |
|  <p>173<br/>173a, 173b</p> |  <p>174<br/>174a, 174b</p> |  <p>175<br/>175a, 175b</p> |  <p>176<br/>176a, 176b, 176c, 176d</p> |

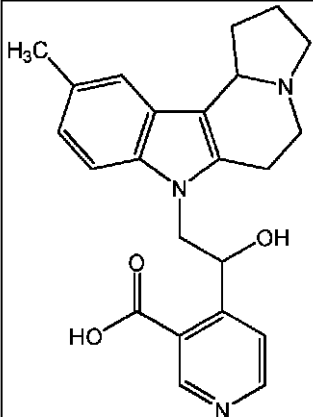
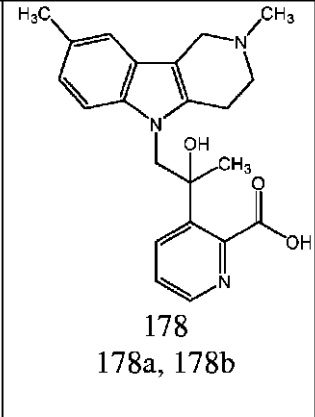
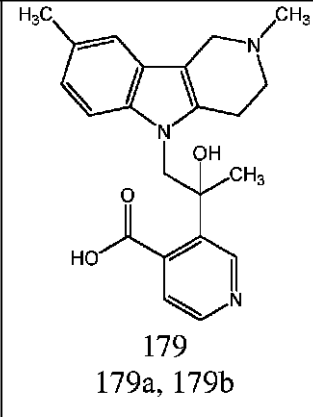
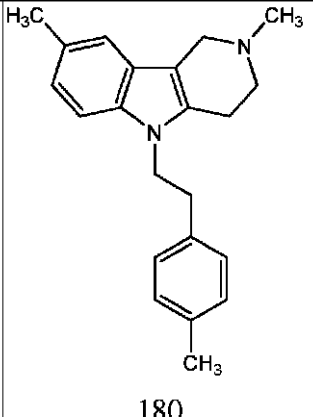
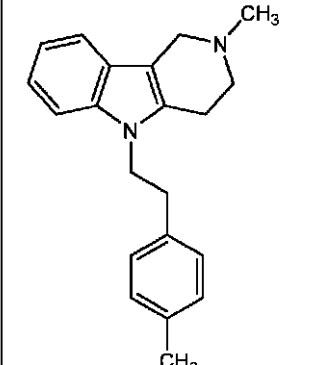
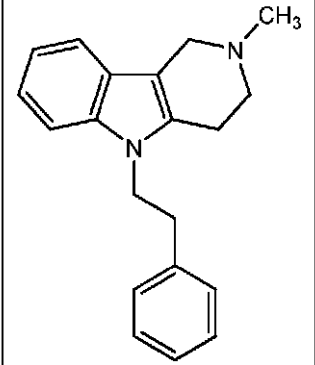
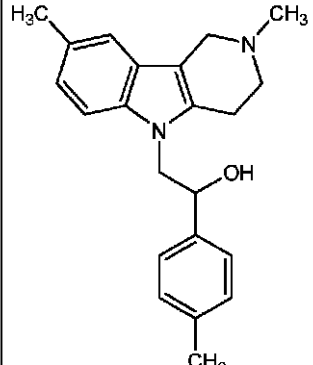
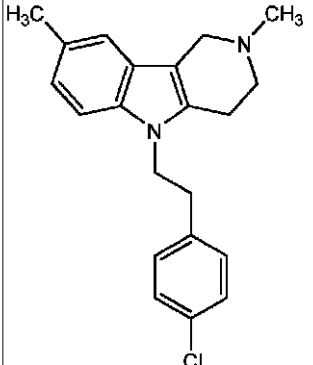
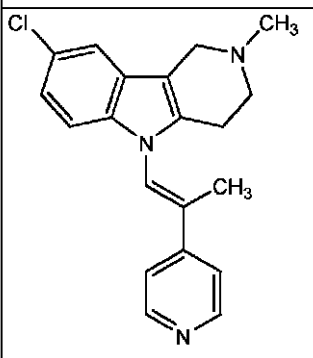
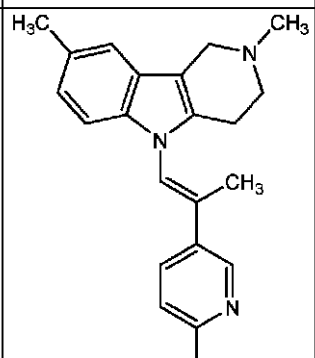
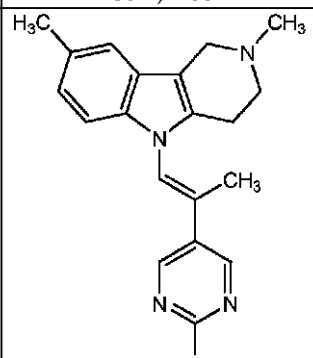
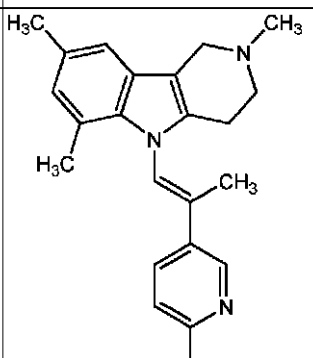
10

20

30

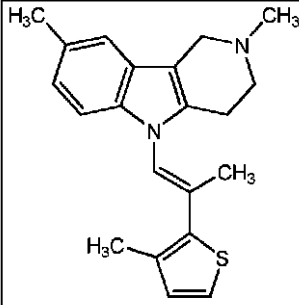
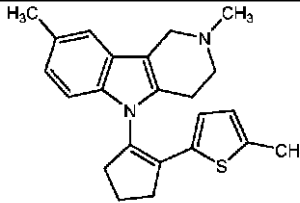
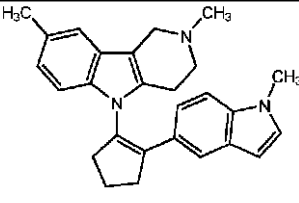
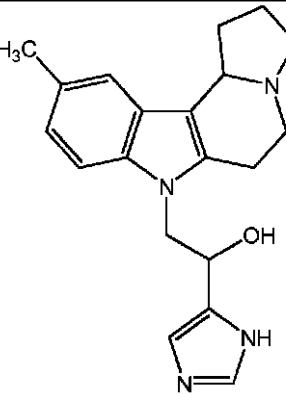
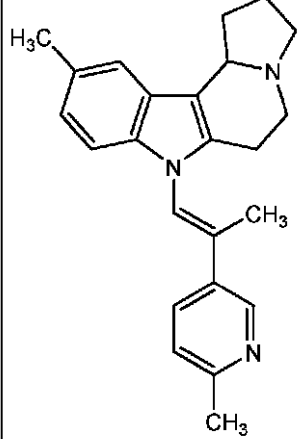
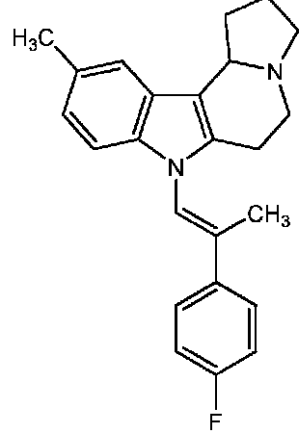
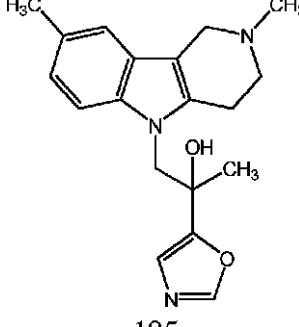
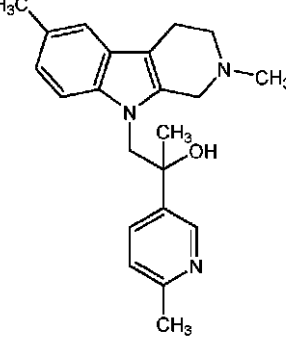
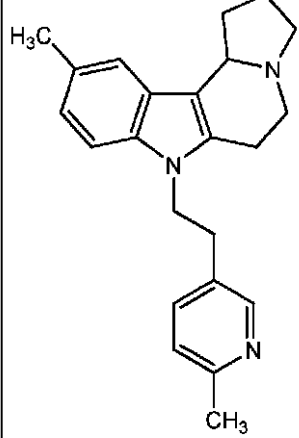
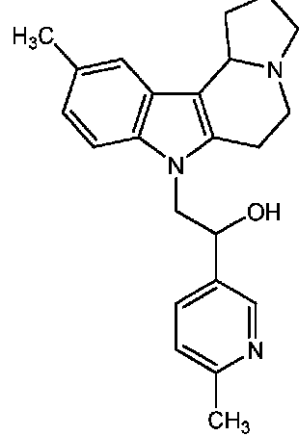
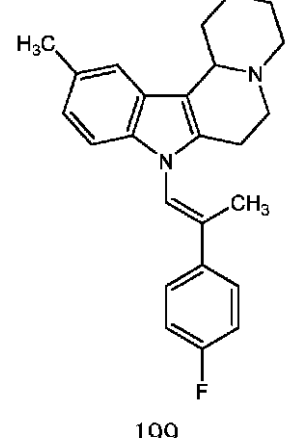
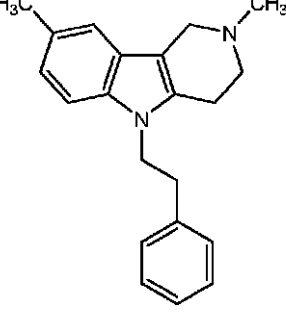
40

【表 1 - 15】

|                                                                                                                         |                                                                                                             |                                                                                                               |                                                                                                  |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>177<br/>177a, 177b, 177c, 177d</p> |  <p>178<br/>178a, 178b</p> |  <p>179<br/>179a, 179b</p>  |  <p>180</p>   | 10 |
|  <p>181</p>                           |  <p>182</p>               |  <p>183<br/>183a, 183b</p> |  <p>184</p>  | 20 |
|  <p>185</p>                          |  <p>186</p>              |  <p>187</p>               |  <p>188</p> | 30 |

【0695】

【表 1 - 1 6】

|                                                                                                               |                                                                                                                           |                                                                                                                |                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>189</p>                  |  <p>190</p>                              |  <p>191</p>                  |  <p>192<br/>192a, 192b, 192c, 192d</p> |
|  <p>193<br/>193a, 193b</p>  |  <p>194<br/>194a, 194b</p>              |  <p>195<br/>195a, 195b</p>  |  <p>196<br/>196a, 196b</p>            |
|  <p>197<br/>197a, 197b</p> |  <p>198<br/>198a, 198b, 198c, 198d</p> |  <p>199<br/>199a, 199b</p> |  <p>200</p>                          |

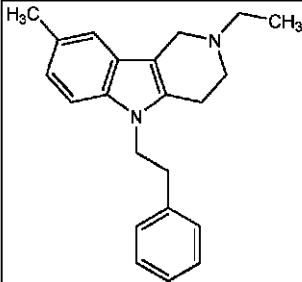
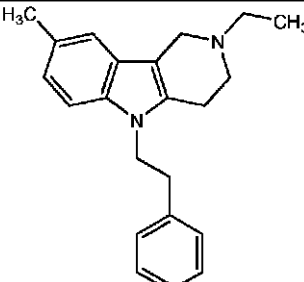
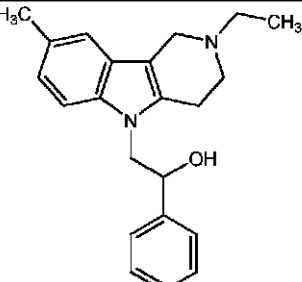
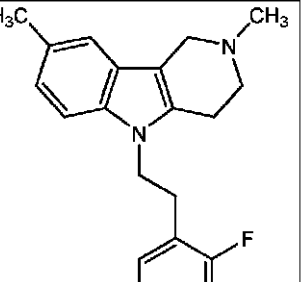
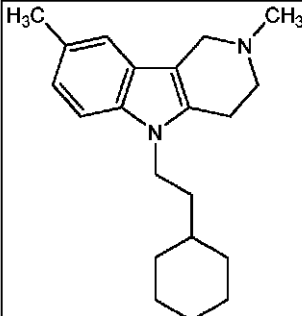
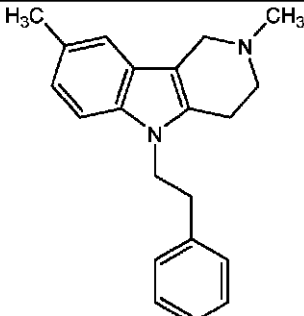
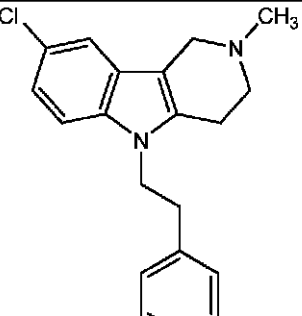
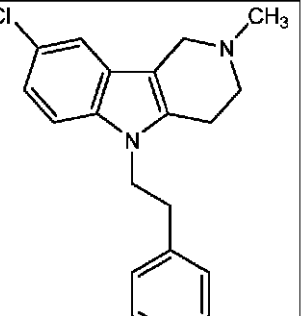
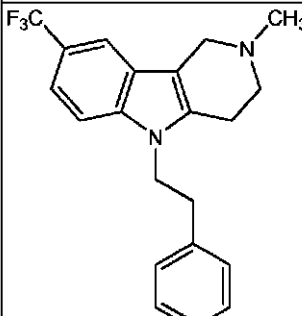
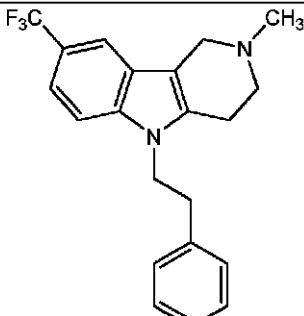
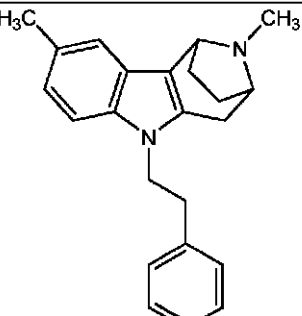
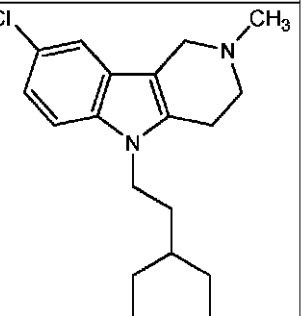
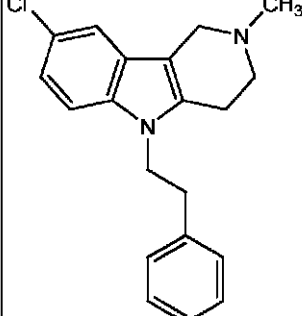
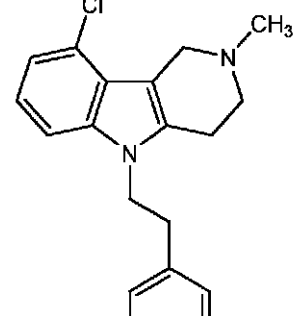
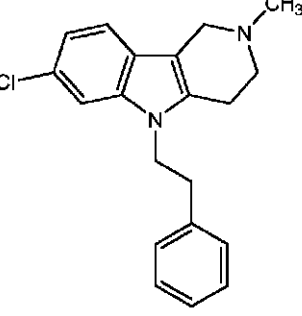
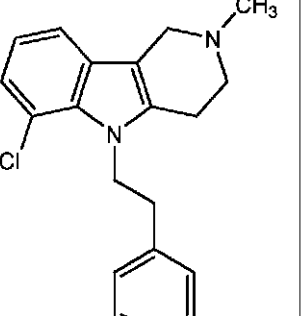
10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>201</p>   |  <p>202</p>   |  <p>203</p>                  |  <p>204</p>   |
|  <p>205</p>   |  <p>206</p>   |  <p>207</p>                  |  <p>208</p>   |
|  <p>209</p> |  <p>210</p> |  <p>211<br/>211a, 211b</p> |  <p>212</p> |
|  <p>213</p> |  <p>214</p> |  <p>215</p>                |  <p>216</p> |

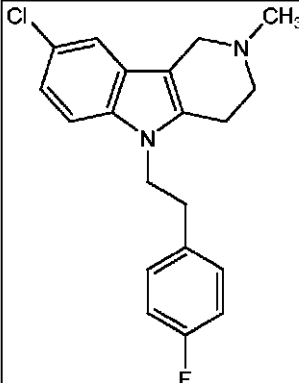
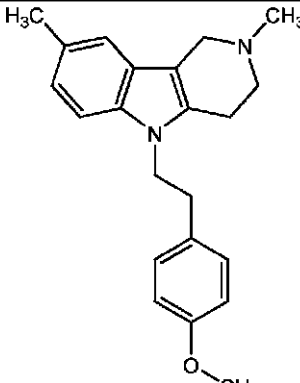
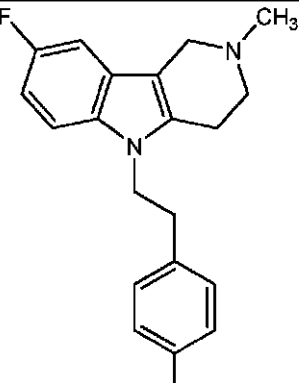
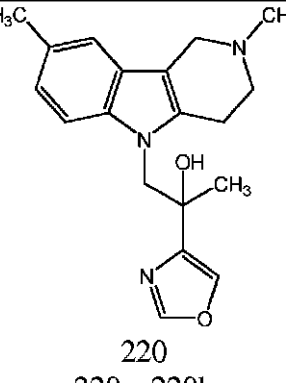
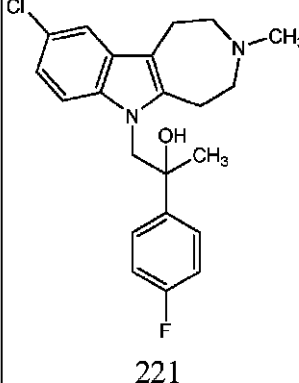
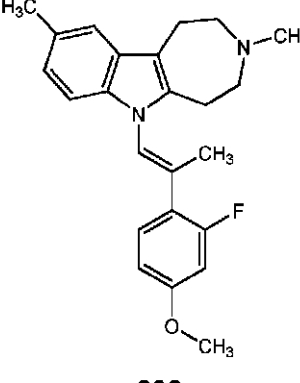
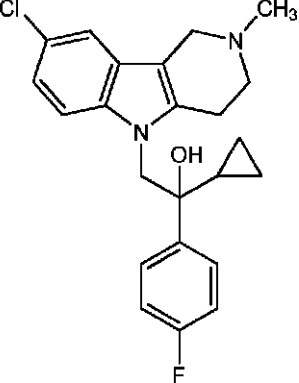
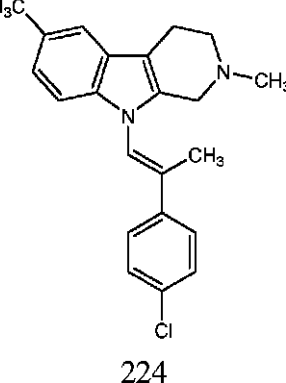
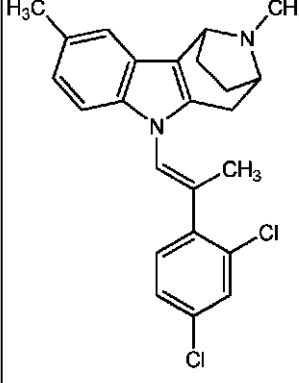
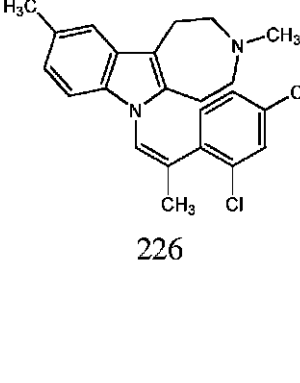
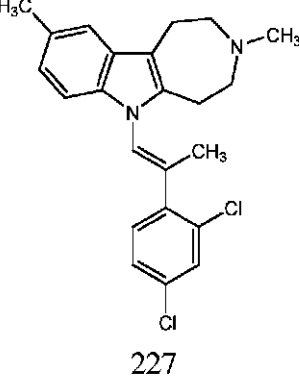
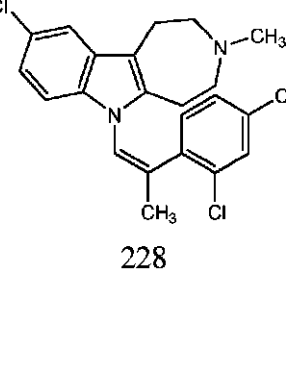
10

20

30

40

【表 1 - 18】

|                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                               |                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>217</p>                  |  <p>218</p>   |  <p>219</p>                 |  <p>220<br/>220a, 220b</p> |
|  <p>221<br/>221a, 221b</p>  |  <p>222</p>  |  <p>223<br/>223a, 223b</p> |  <p>224</p>               |
|  <p>225<br/>225a, 225b</p> |  <p>226</p> |  <p>227</p>               |  <p>228</p>              |

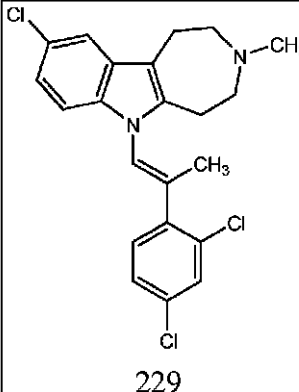
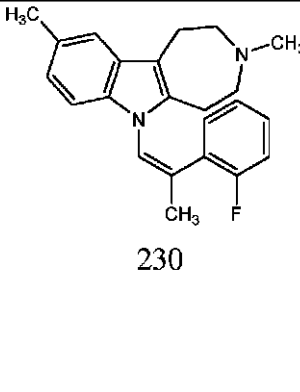
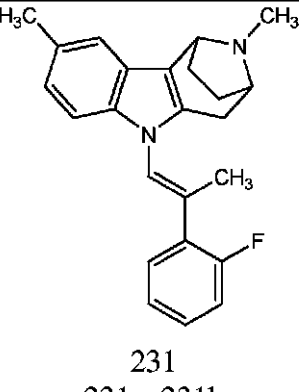
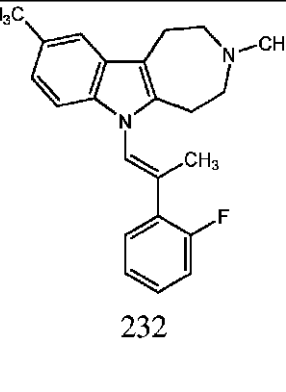
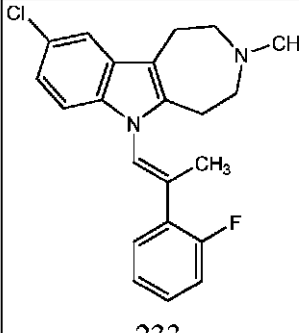
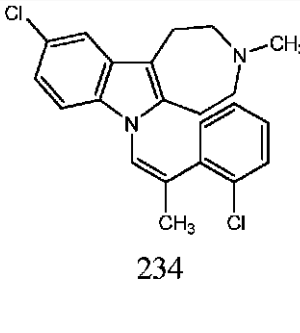
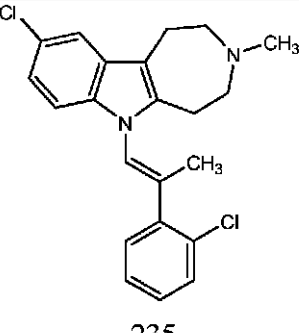
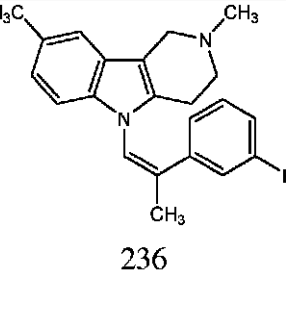
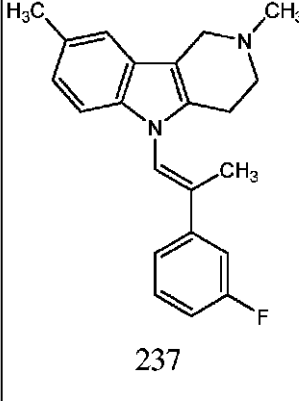
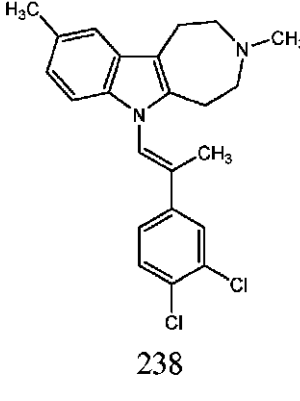
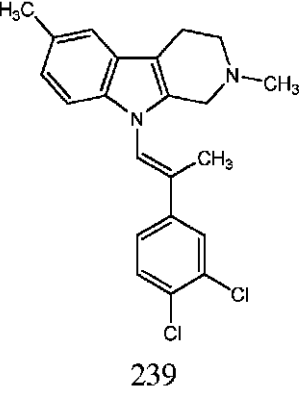
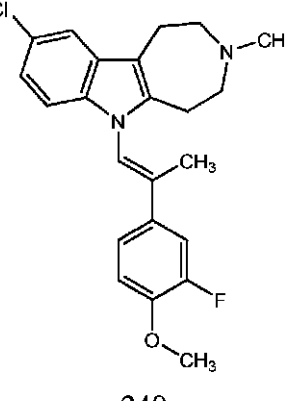
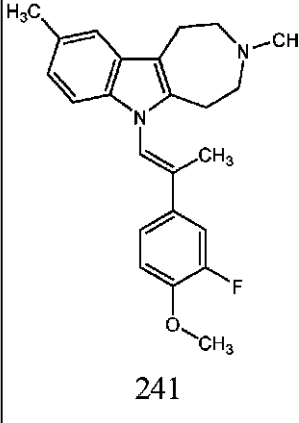
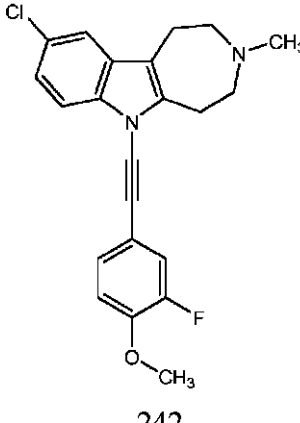
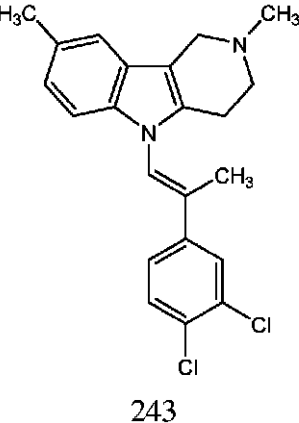
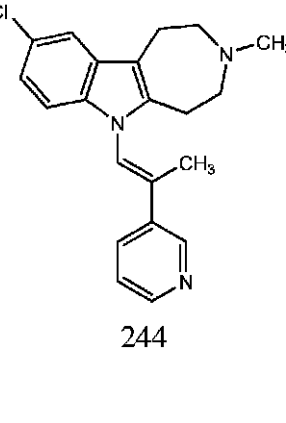
10

20

30

【 0 6 9 8 】

【表 1 - 1 9】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                              |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>229</p>   |  <p>230</p>   |  <p>231<br/>231a, 231b</p> |  <p>232</p>   |
|  <p>233</p>   |  <p>234</p>   |  <p>235</p>                |  <p>236</p>   |
|  <p>237</p>  |  <p>238</p>  |  <p>239</p>               |  <p>240</p>  |
|  <p>241</p> |  <p>242</p> |  <p>243</p>              |  <p>244</p> |

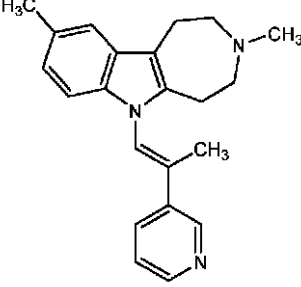
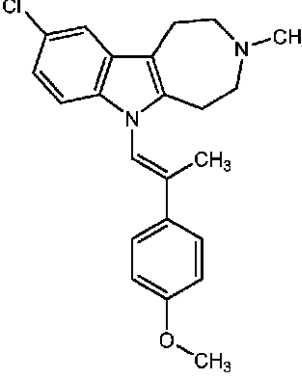
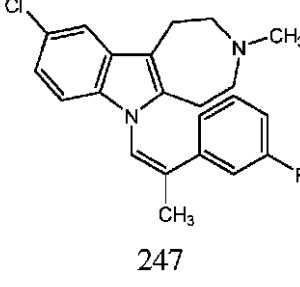
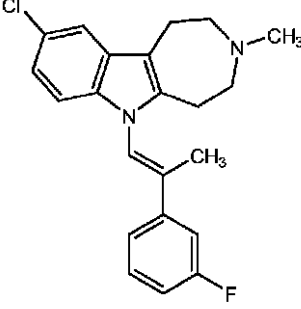
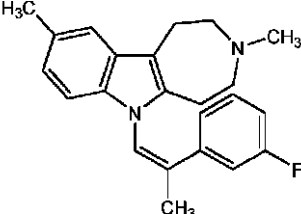
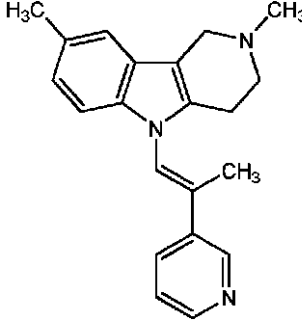
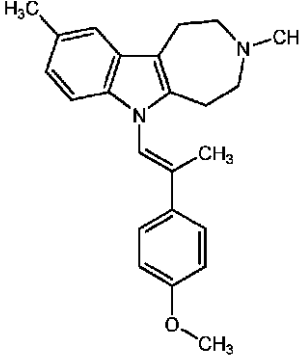
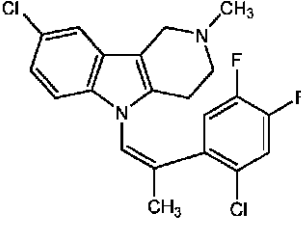
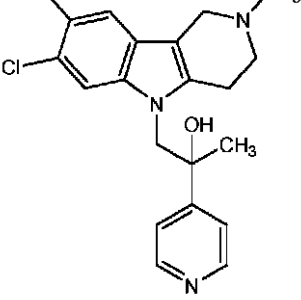
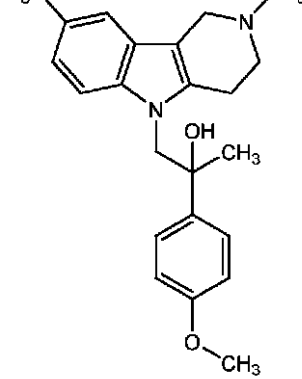
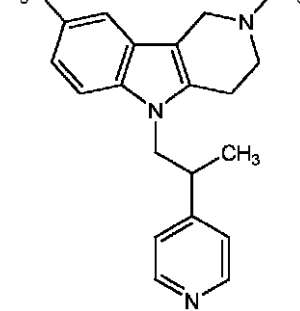
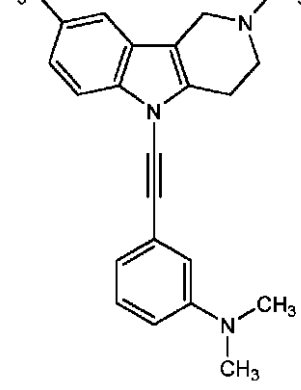
10

20

30

40

【表 1 - 20】

|                                                                                                               |                                                                                                               |                                                                                                                |                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>245</p>                  |  <p>246</p>                  |  <p>247</p>                  |  <p>248</p>   |
|  <p>249</p>                  |  <p>250</p>                  |  <p>251</p>                 |  <p>252</p>   |
|  <p>253<br/>253a, 253b</p> |  <p>254<br/>254a, 254b</p> |  <p>255<br/>255a, 255b</p> |  <p>256</p> |

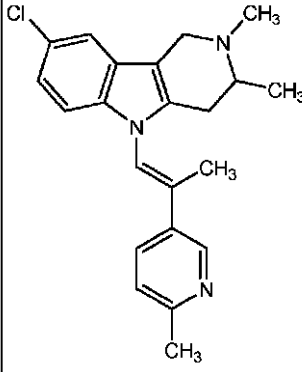
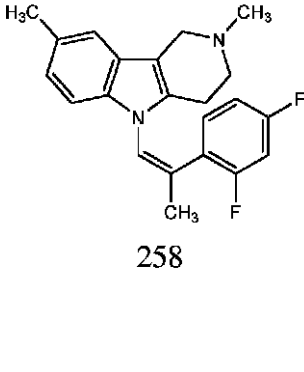
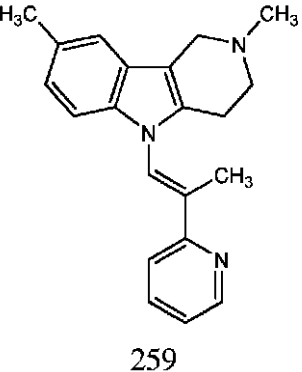
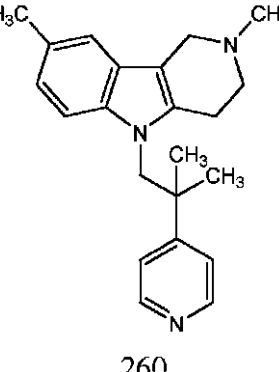
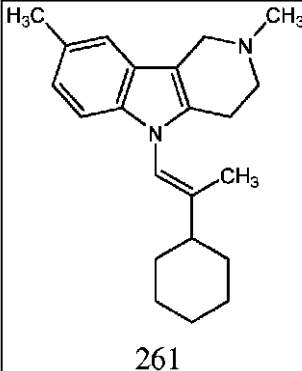
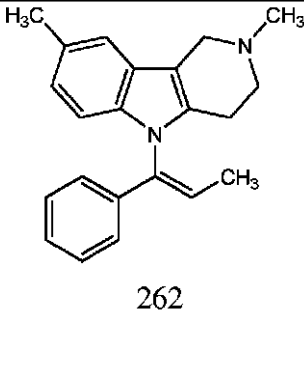
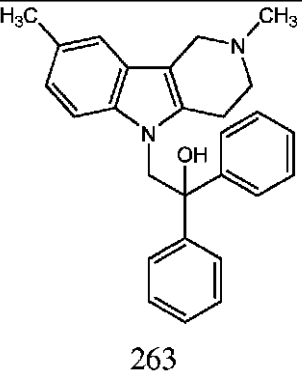
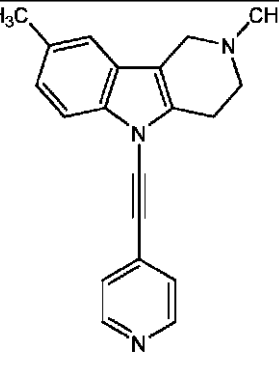
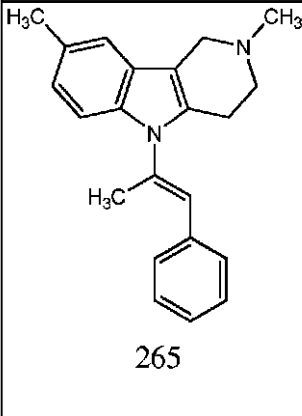
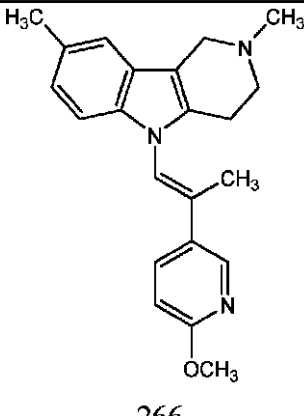
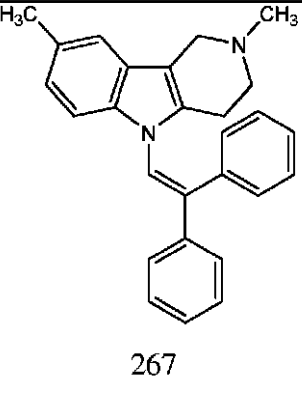
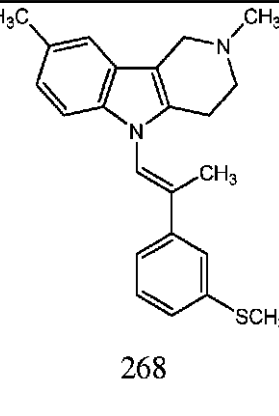
10

20

30

【 0 7 0 0 】

【表 1 - 2 1】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                 |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>257</p>   |  <p>258</p>   |  <p>259</p>   |  <p>260</p>   |
|  <p>261</p>   |  <p>262</p>   |  <p>263</p>   |  <p>264</p>   |
|  <p>265</p> |  <p>266</p> |  <p>267</p> |  <p>268</p> |

10

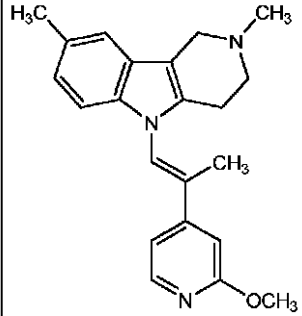
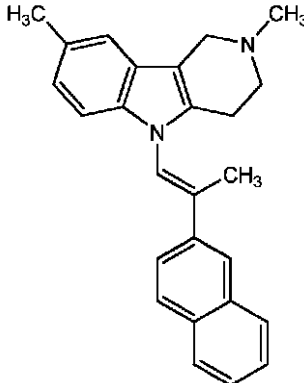
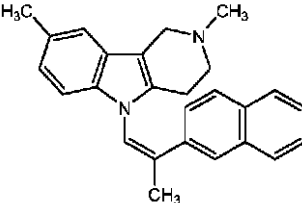
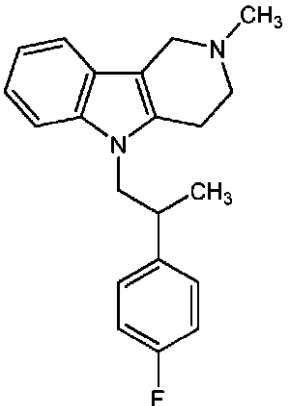
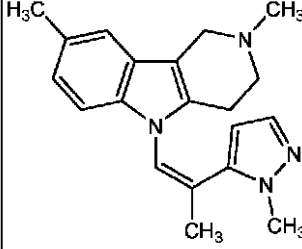
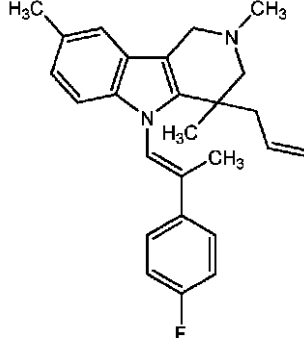
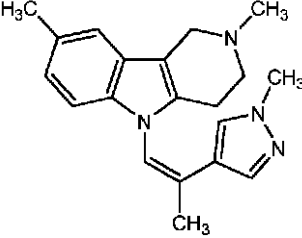
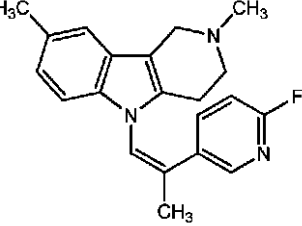
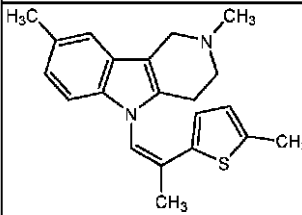
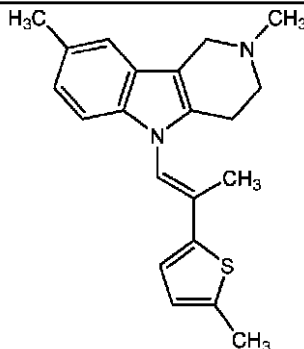
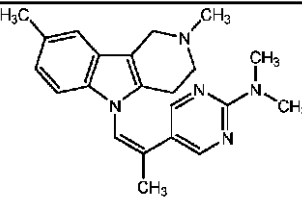
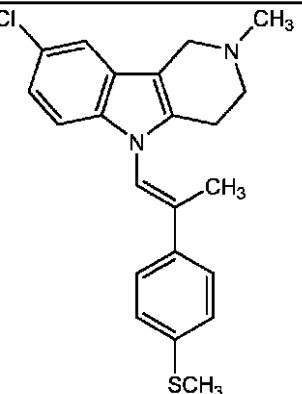
20

30

【 0 7 0 1 】



【表 1 - 2 2】

|                                                                                                |                                                                                                              |                                                                                                 |                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>269</p>   |  <p>270</p>                 |  <p>271</p>   |  <p>272<br/>272a, 272b</p> |
|  <p>273</p>   |  <p>274<br/>274a, 274b</p> |  <p>275</p>   |  <p>276</p>                |
|  <p>277</p> |  <p>278</p>               |  <p>279</p> |  <p>280</p>              |

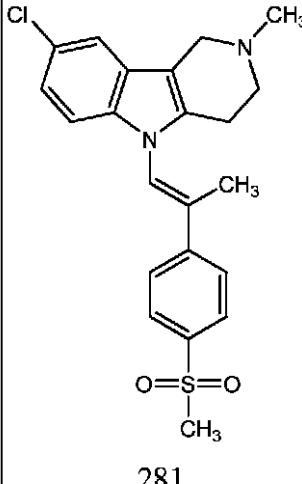
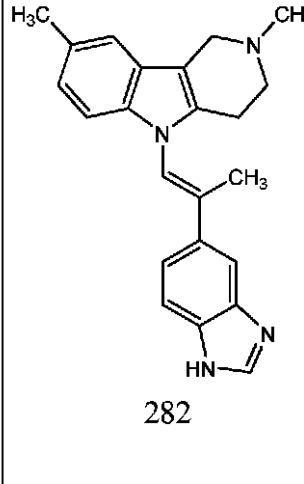
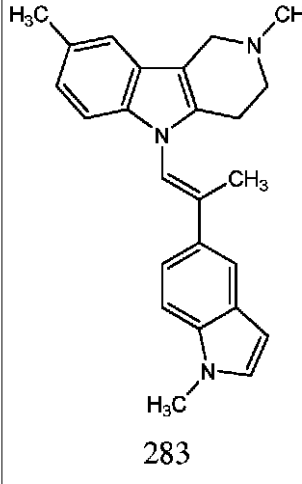
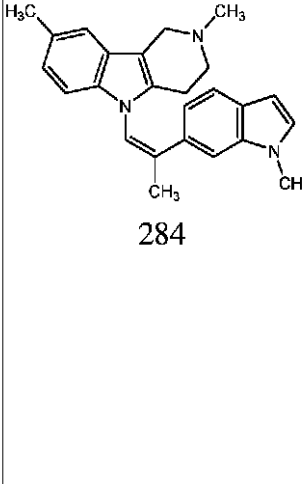
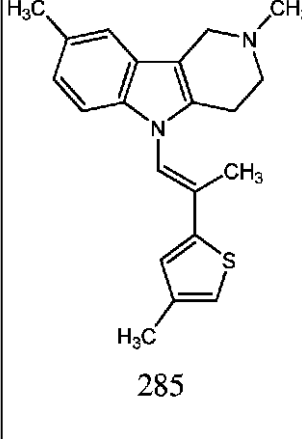
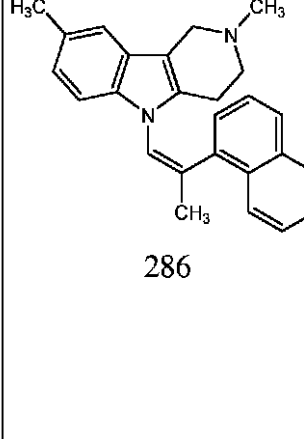
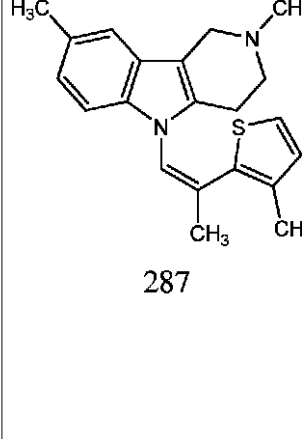
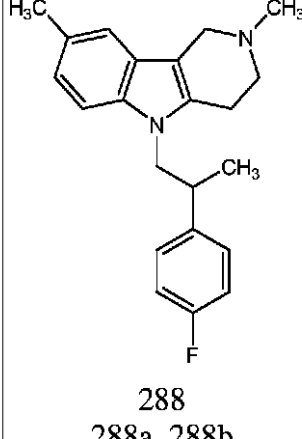
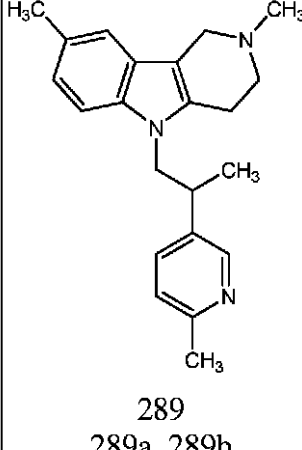
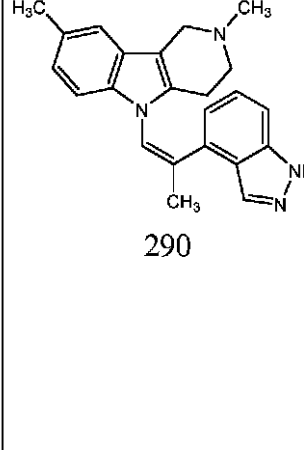
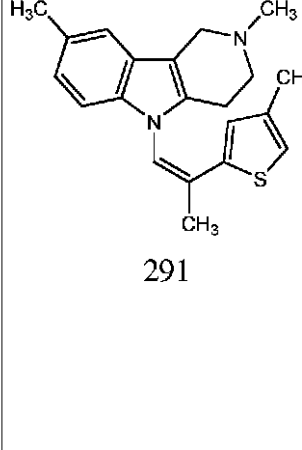
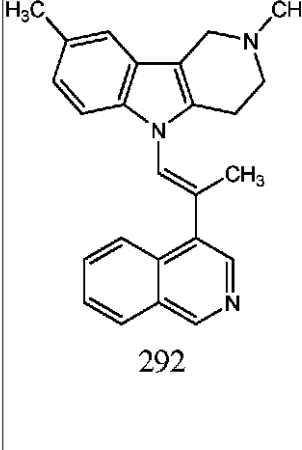
10

20

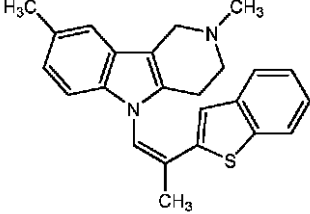
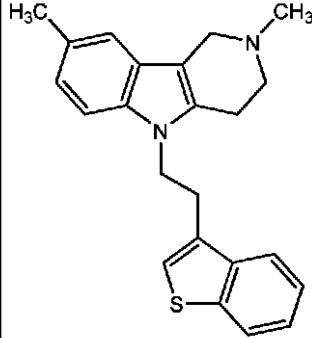
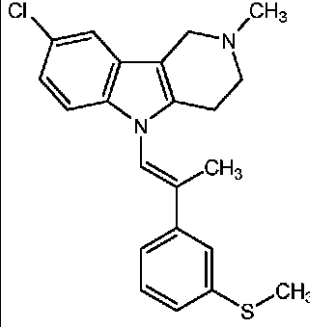
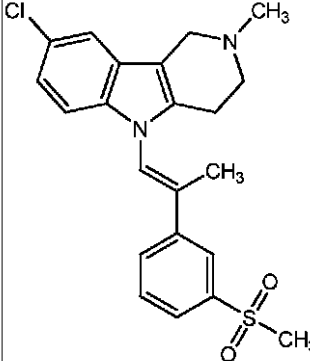
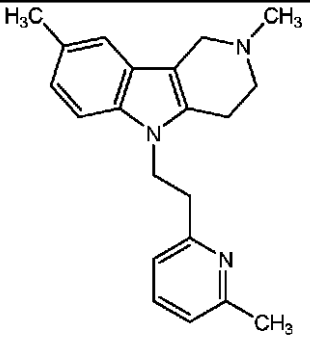
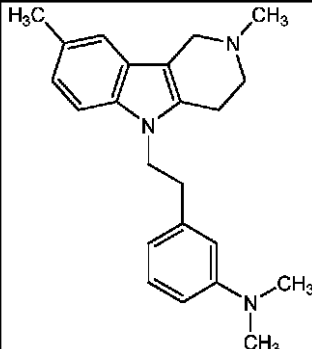
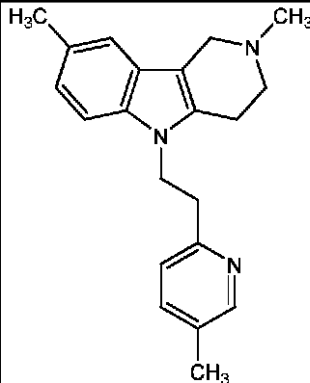
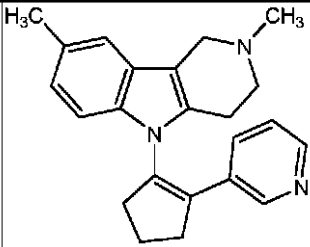
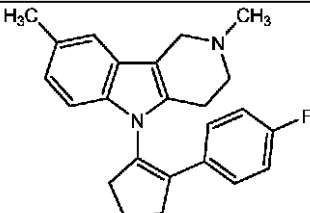
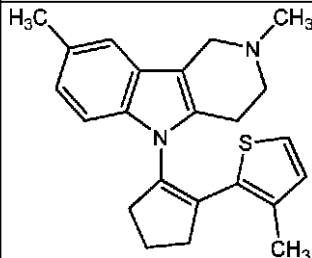
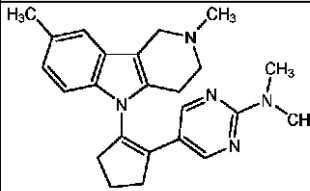
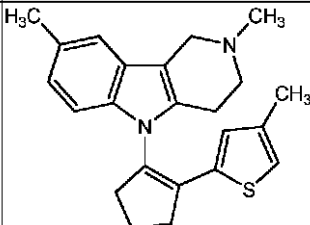
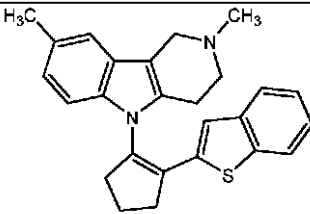
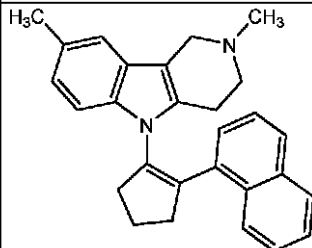
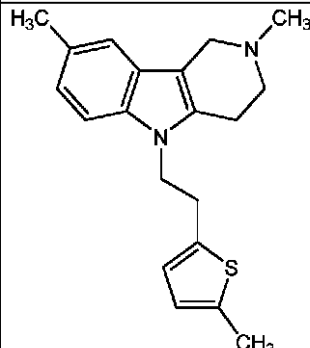
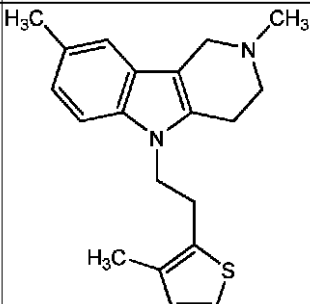
30

【 0 7 0 2 】

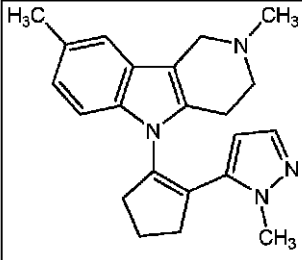
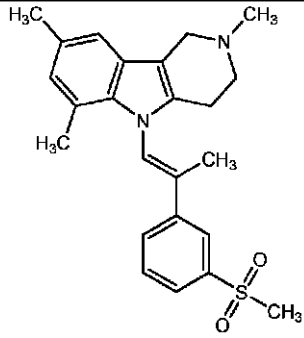
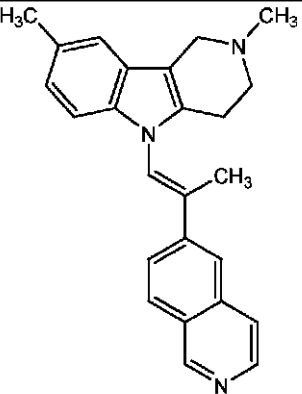
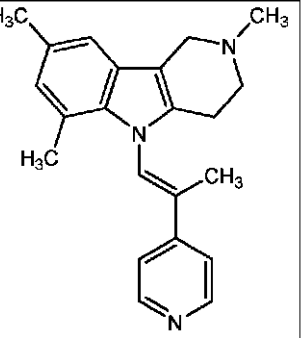
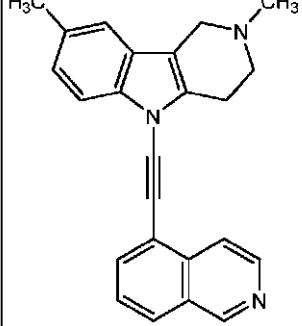
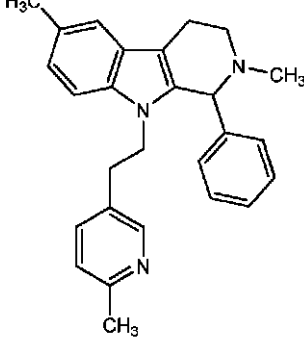
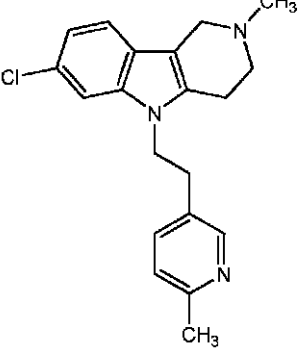
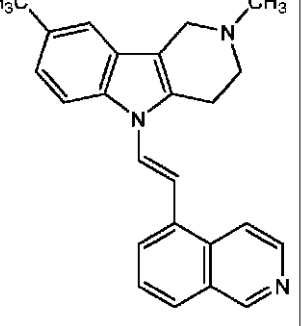
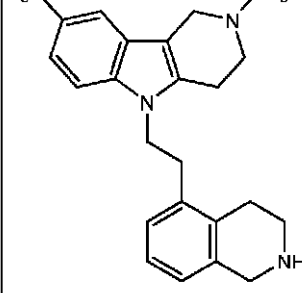
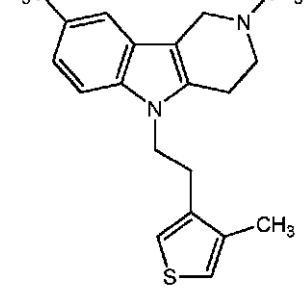
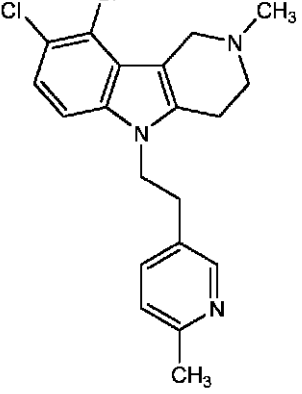
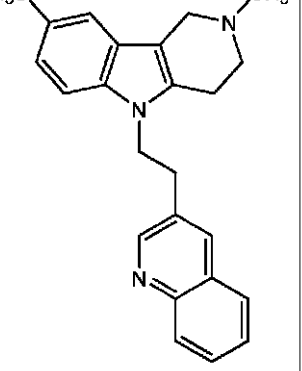
【表 1 - 2 3】

|                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                 |                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>281</p>                  |  <p>282</p>   |  <p>283</p>   |  <p>284</p>                 |
|  <p>285</p>                 |  <p>286</p>  |  <p>287</p>  |  <p>288<br/>288a, 288b</p> |
|  <p>289<br/>289a, 289b</p> |  <p>290</p> |  <p>291</p> |  <p>292</p>               |

【表 1 - 2 4】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                 |                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>293</p>   |  <p>294</p>   |  <p>295</p>   |  <p>296</p>   | 10 |
|  <p>297</p>   |  <p>298</p>   |  <p>299</p>  |  <p>300</p>   | 20 |
|  <p>301</p> |  <p>302</p> |  <p>303</p> |  <p>304</p> | 30 |
|  <p>305</p> |  <p>306</p> |  <p>307</p> |  <p>308</p> | 40 |

【表 1 - 2 5】

|                                                                                                |                                                                                                              |                                                                                                 |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>309</p>   |  <p>310</p>                 |  <p>311</p>   |  <p>312</p>   |
|  <p>313</p>   |  <p>314<br/>314a, 314b</p> |  <p>315</p>  |  <p>316</p>   |
|  <p>317</p> |  <p>318</p>               |  <p>319</p> |  <p>320</p> |

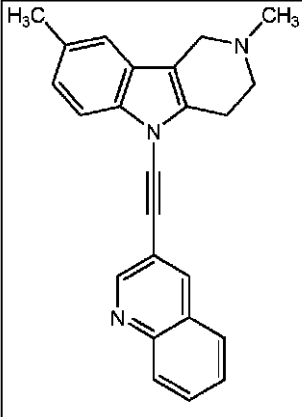
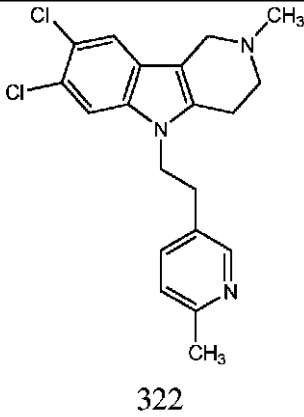
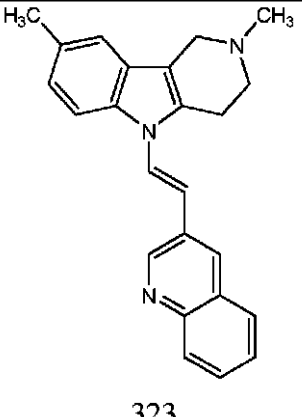
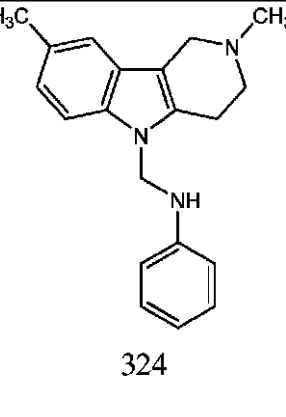
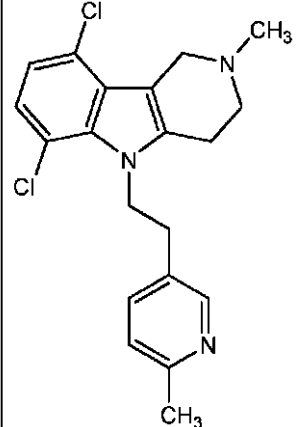
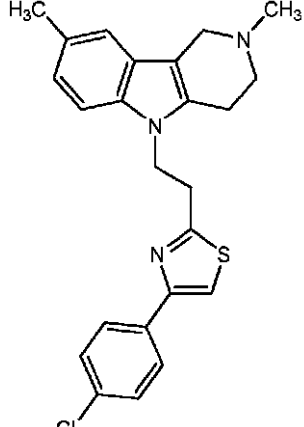
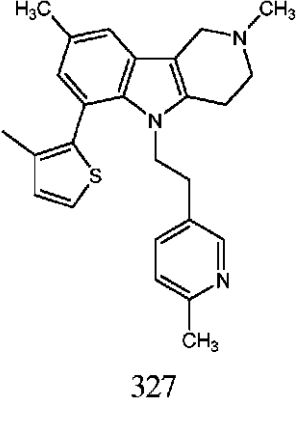
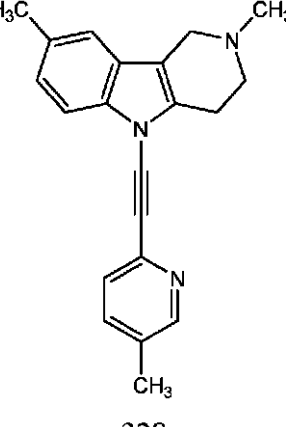
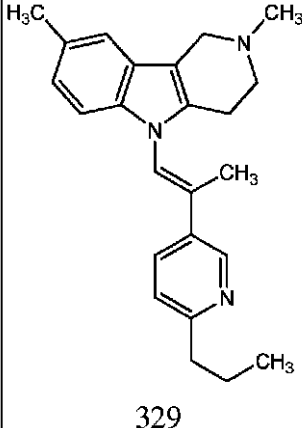
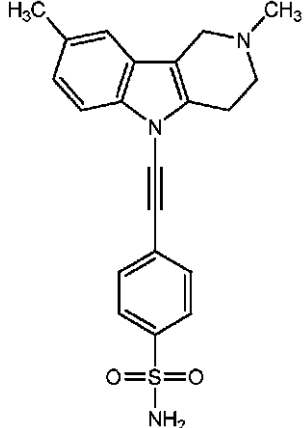
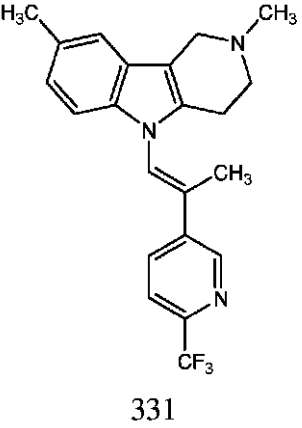
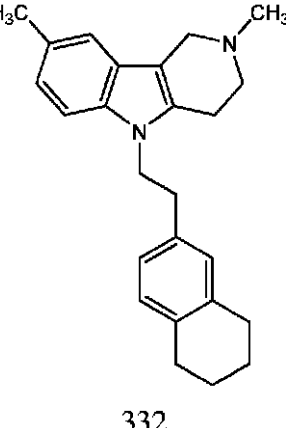
10

20

30

【 0 7 0 5 】

【表 1 - 2 6】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                 |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>321</p>   |  <p>322</p>   |  <p>323</p>   |  <p>324</p>   |
|  <p>325</p>  |  <p>326</p>  |  <p>327</p>  |  <p>328</p>  |
|  <p>329</p> |  <p>330</p> |  <p>331</p> |  <p>332</p> |

【 0 7 0 6 】

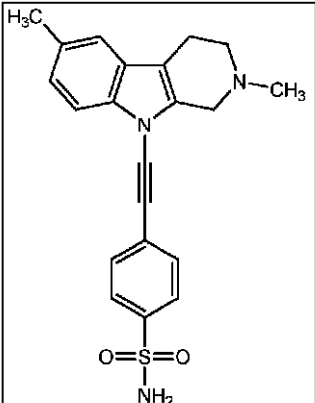
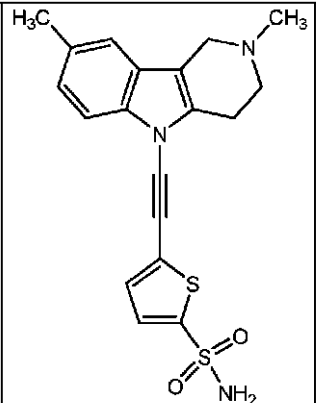
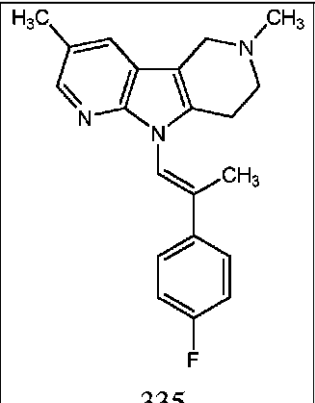
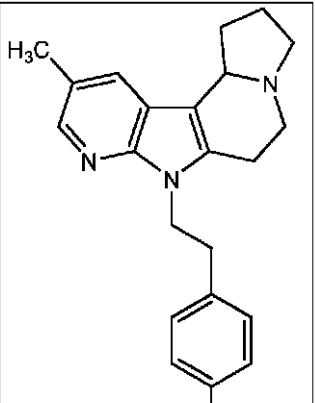
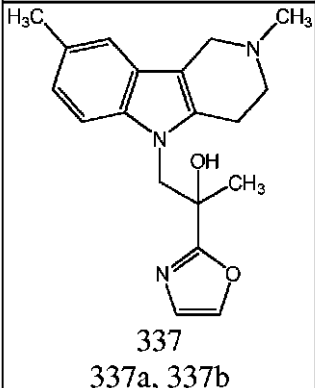
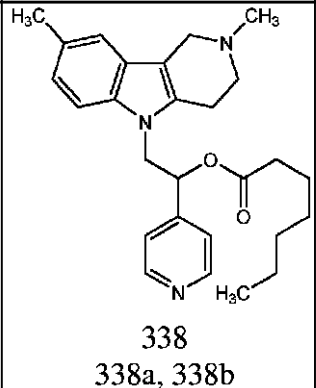
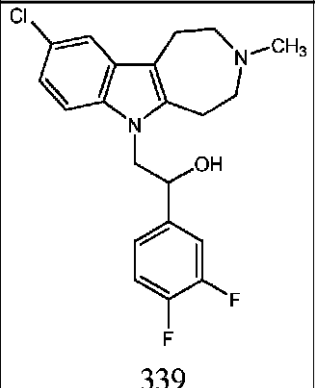
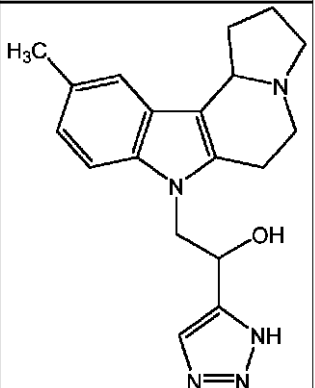
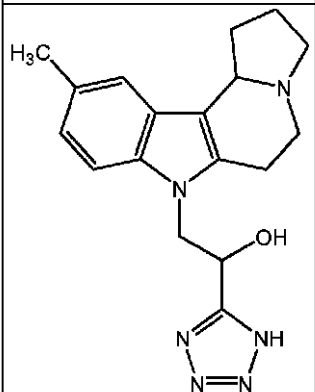
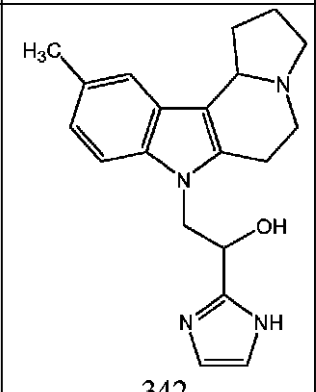
10

20

30

40

【表 1 - 27】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                               |                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>333</p>                              |  <p>334</p>                              |  <p>335</p>                 |  <p>336<br/>336a, 336b</p>              |
|  <p>337<br/>337a, 337b</p>              |  <p>338<br/>338a, 338b</p>              |  <p>339<br/>339a, 339b</p> |  <p>340<br/>340a, 340b, 340c, 340d</p> |
|  <p>341<br/>341a, 341b, 341c, 341d</p> |  <p>342<br/>342a, 342b, 342c, 342d</p> |                                                                                                               |                                                                                                                            |

10

20

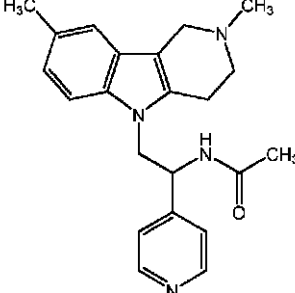
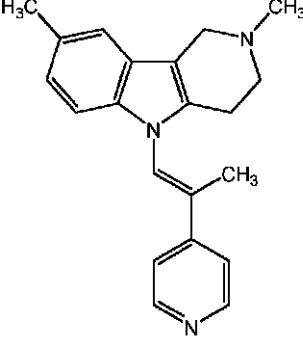
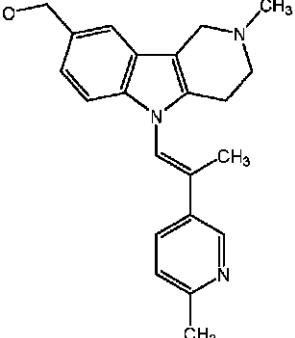
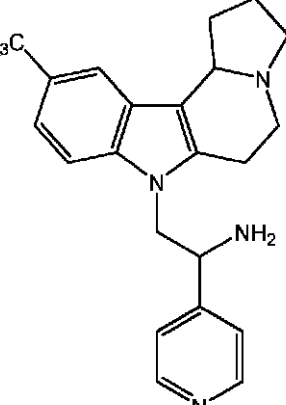
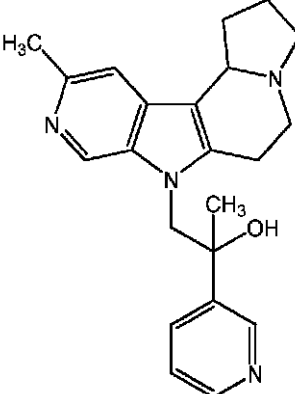
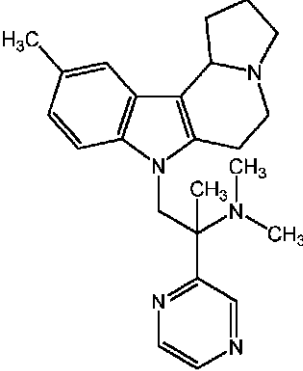
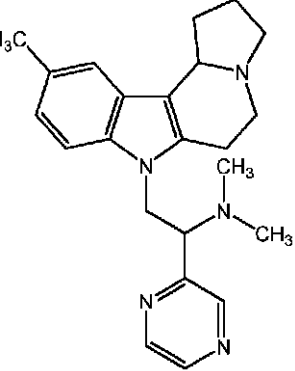
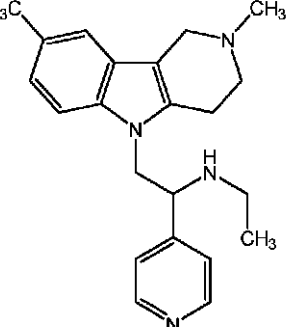
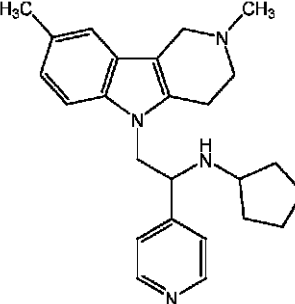
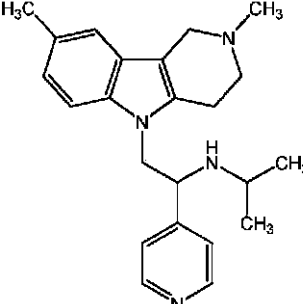
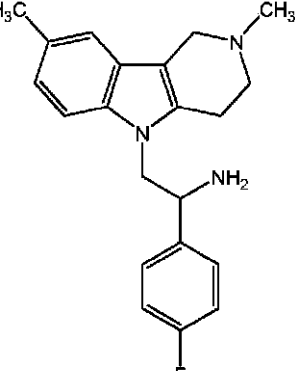
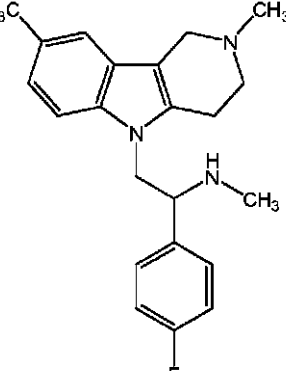
30

40

【 0 7 0 7 】

【表 2 - 1】

表2 代表的な本発明の化合物

|                                                                                                                               |                                                                                                                               |                                                                                                                                |                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-1<br/>II-1a, II-1b</p>                |  <p>II-2</p>                                 |  <p>II-3</p>                                 |  <p>II-4<br/>II-4a, II-4b, II-4c, II-4d</p> |
|  <p>II-5<br/>II-5a, II-5b, II-5c, II-5d</p> |  <p>II-6<br/>II-6a, II-6b, II-6c, II-6d</p> |  <p>II-7<br/>II-7a, II-7b, II-7c, II-7d</p> |  <p>II-8<br/>II-8a, II-8b</p>              |
|  <p>II-9<br/>II-9a, II-9b</p>              |  <p>II-10<br/>II-10a, II-10b</p>           |  <p>II-11<br/>II-11a, II-11b</p>           |  <p>II-12<br/>II-12a, II-12b</p>          |

10

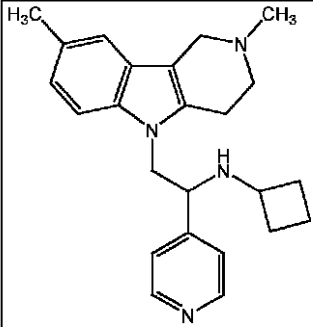
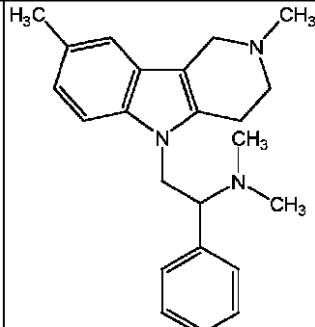
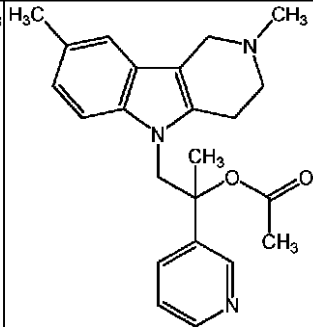
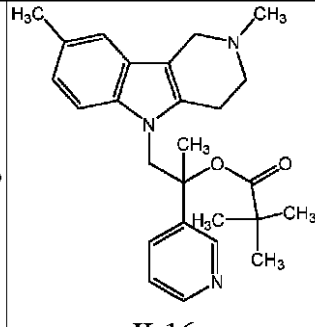
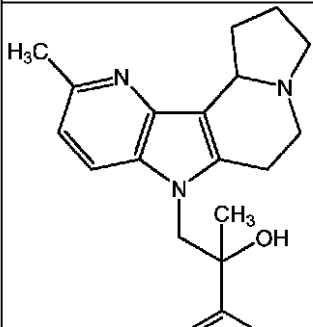
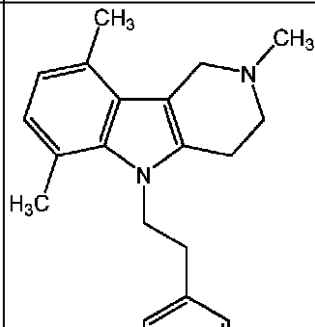
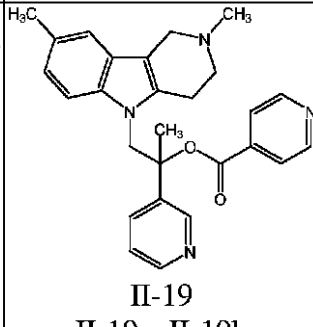
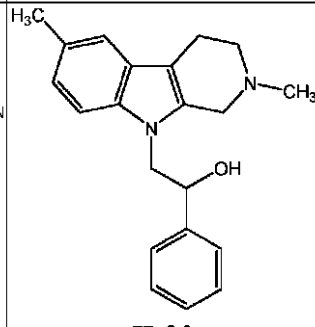
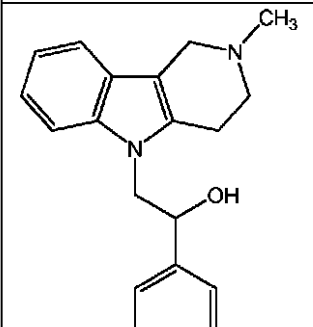
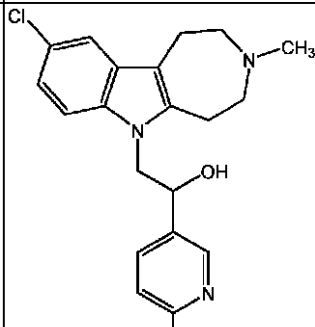
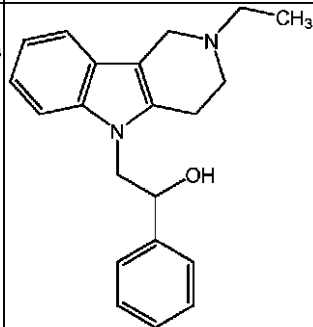
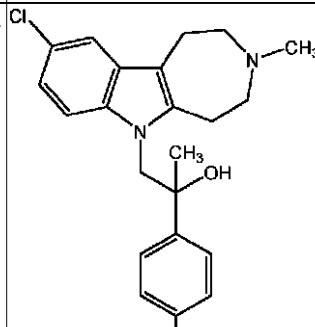
20

30

40

【 0 7 0 8 】

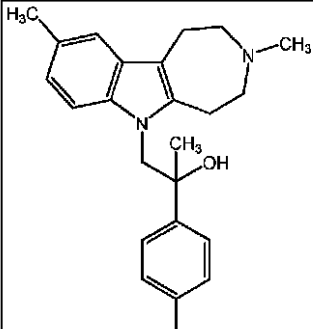
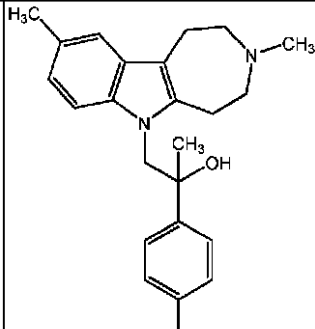
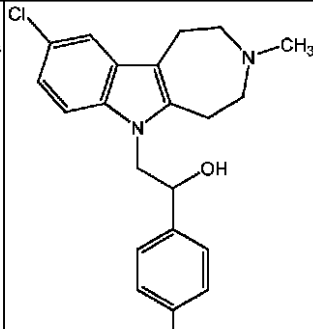
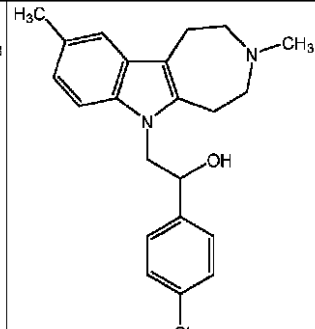
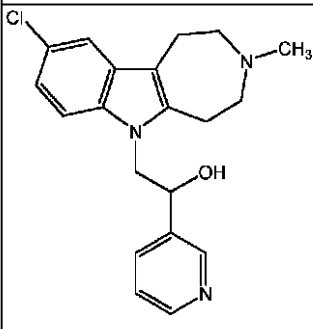
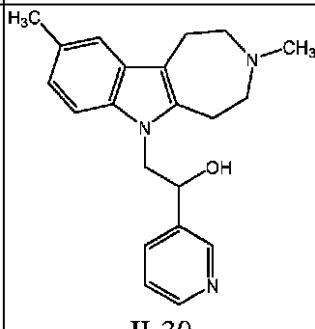
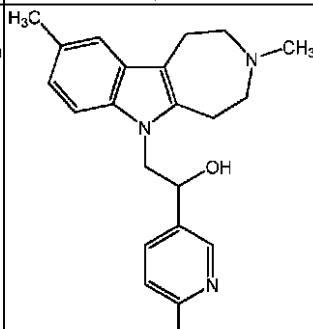
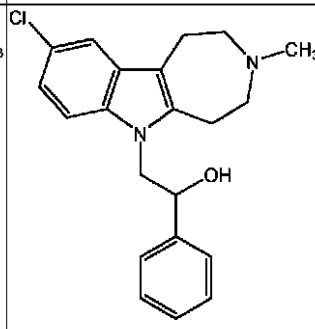
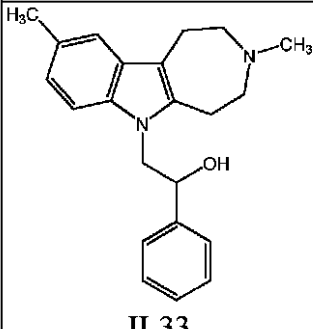
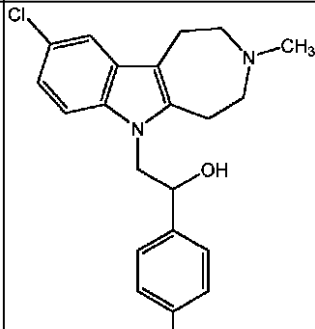
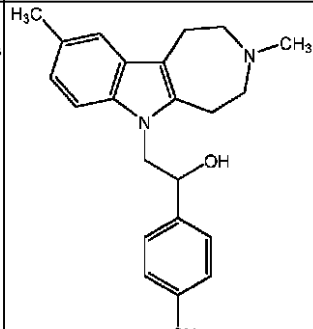
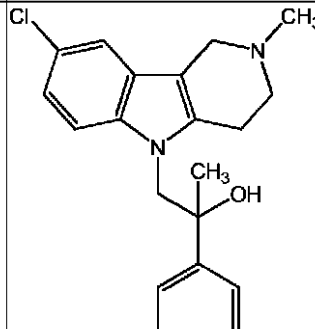
【表 2 - 2】

|                                                                                                                                        |                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                       |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>II-13<br/>II-13a, II-13b</p>                      |  <p>II-14<br/>II-14a, II-14b</p>   |  <p>II-15<br/>II-15a, II-15b</p>   |  <p>II-16<br/>II-16a, II-16b</p>   | 10 |
|  <p>II-17<br/>II-17a, II-17b, II-17c,<br/>II-17d</p> |  <p>II-18</p>                     |  <p>II-19<br/>II-19a, II-19b</p>  |  <p>II-20<br/>II-20a, II-20b</p>  | 20 |
|  <p>II-21<br/>II-21a, II-21b</p>                    |  <p>II-22<br/>II-22a, II-22b</p> |  <p>II-23<br/>II-23a, II-23b</p> |  <p>II-24<br/>II-24a, II-24b</p> | 30 |
|                                                                                                                                        |                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                       | 40 |

【 0 7 0 9 】



【表 2 - 3】

|                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-25<br/>II-25a, II-25b</p>   |  <p>II-26<br/>II-26a, II-26b</p>   |  <p>II-27<br/>II-27a, II-27b</p>   |  <p>II-28<br/>II-28a, II-28b</p>   |
|  <p>II-29<br/>II-29a, II-29b</p>   |  <p>II-30<br/>II-30a, II-30b</p>   |  <p>II-31<br/>II-31a, II-31b</p>   |  <p>II-32<br/>II-32a, II-32b</p>   |
|  <p>II-33<br/>II-33a, II-33b</p> |  <p>II-34<br/>II-34a, II-34b</p> |  <p>II-35<br/>II-35a, II-35b</p> |  <p>II-36<br/>II-36a, II-36b</p> |

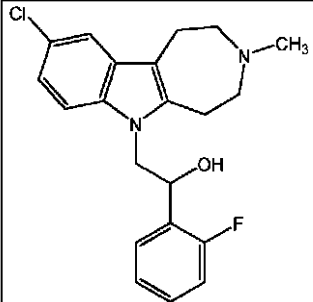
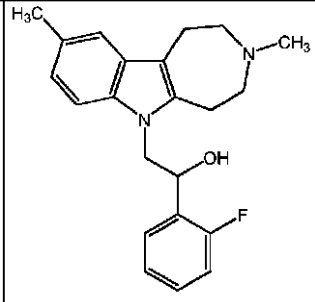
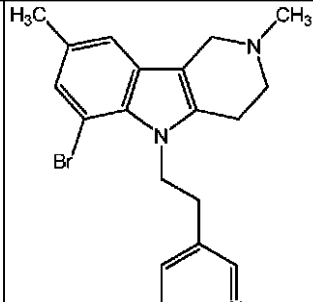
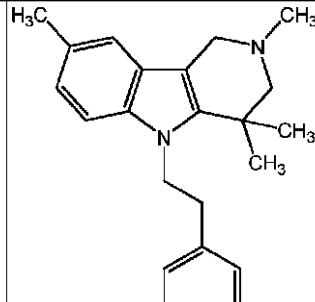
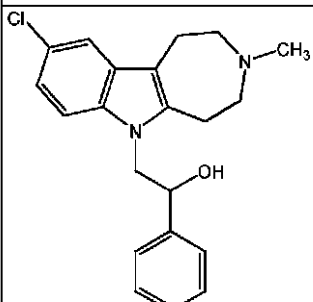
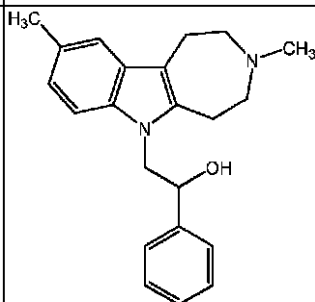
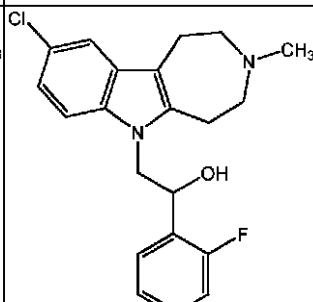
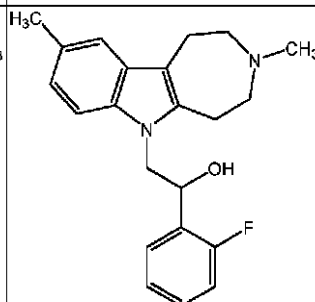
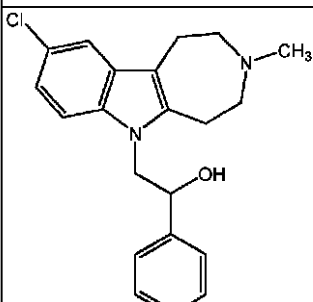
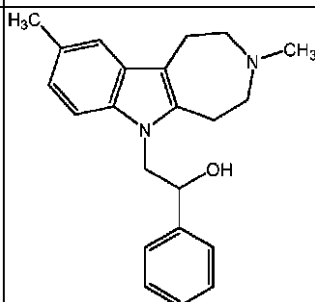
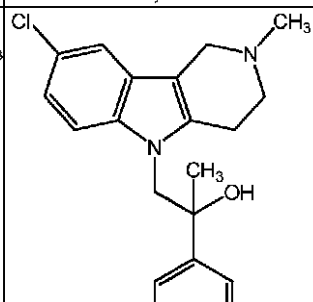
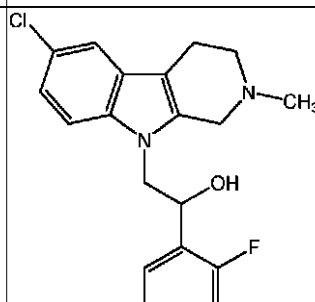
10

20

30

【 0 7 1 0 】

【表 2 - 4】

|                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-37<br/>II-37a, II-37b</p>   |  <p>II-38<br/>II-38a, II-38b</p>   |  <p>II-39</p>                      |  <p>II-40</p>                      |
|  <p>II-41<br/>II-41a, II-41b</p>   |  <p>II-42<br/>II-42a, II-42b</p>   |  <p>II-43<br/>II-43a, II-43b</p>   |  <p>II-44<br/>II-44a, II-44b</p>   |
|  <p>II-45<br/>II-45a, II-45b</p> |  <p>II-46<br/>II-46a, II-46b</p> |  <p>II-47<br/>II-47a, II-47b</p> |  <p>II-48<br/>II-48a, II-48b</p> |

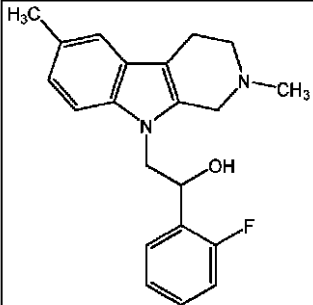
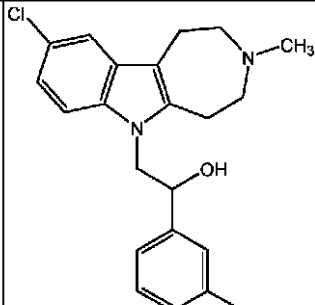
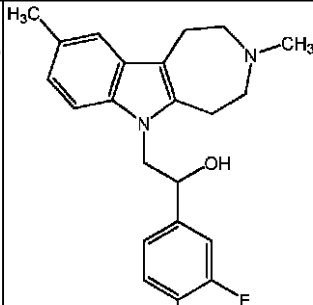
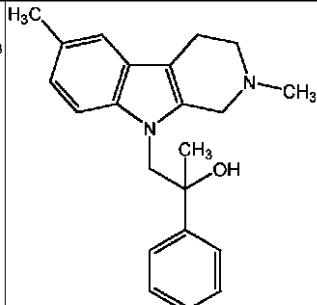
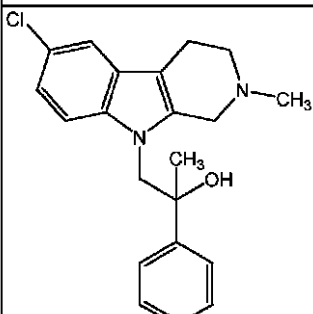
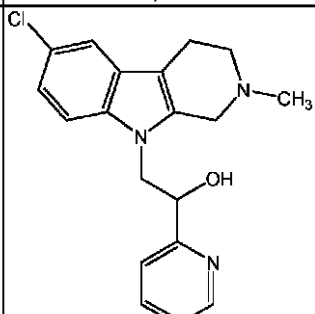
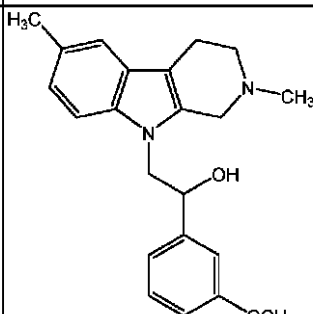
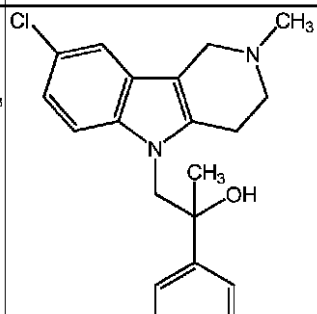
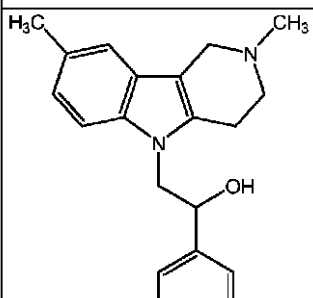
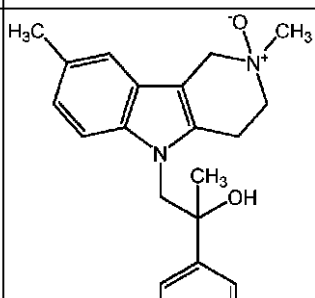
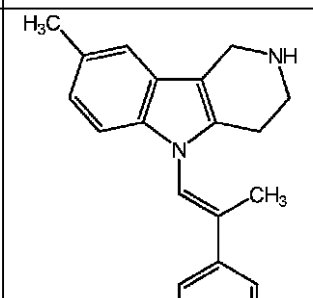
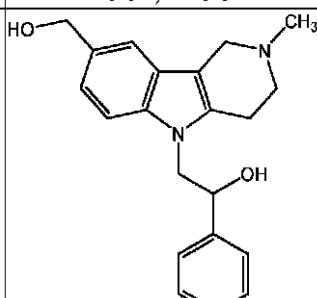
10

20

30

【 0 7 1 1 】

【表 2 - 5】

|                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                    |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-49<br/>II-49a, II-49b</p>   |  <p>II-50<br/>II-50a, II-50b</p>   |  <p>II-51<br/>II-51a, II-51b</p> |  <p>II-52<br/>II-52a, II-52b</p>   |
|  <p>II-53<br/>II-53a, II-53b</p>   |  <p>II-54<br/>II-54a, II-54b</p>   |  <p>II-55<br/>II-55a, II-55b</p> |  <p>II-56<br/>II-56a, II-56b</p>   |
|  <p>II-57<br/>II-57a, II-57b</p> |  <p>II-58<br/>II-58a, II-58b</p> |  <p>II-59</p>                  |  <p>II-60<br/>II-60a, II-60b</p> |

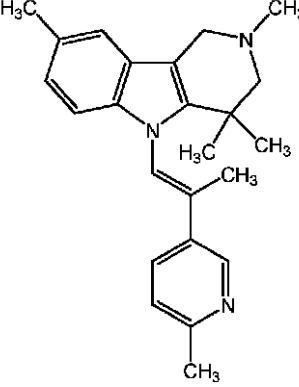
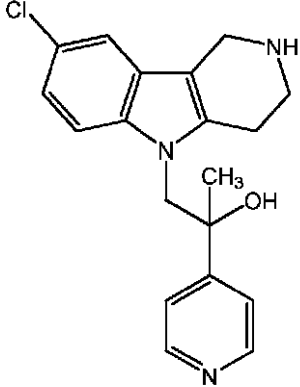
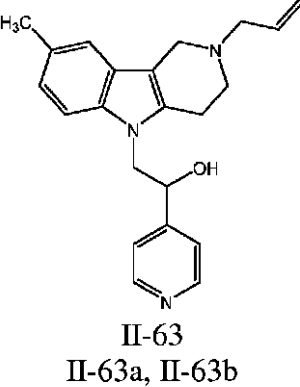
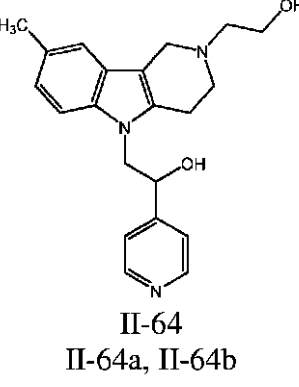
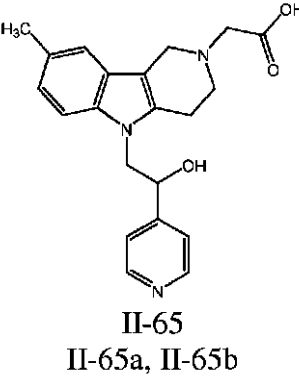
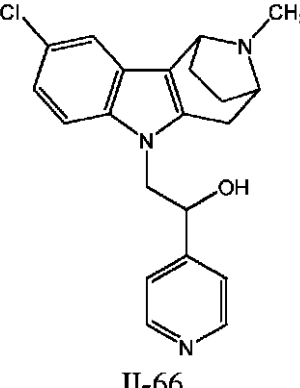
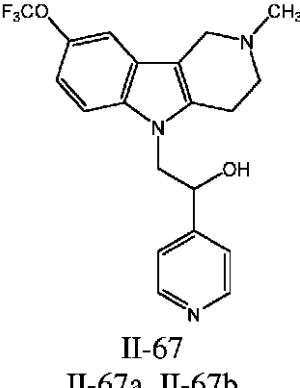
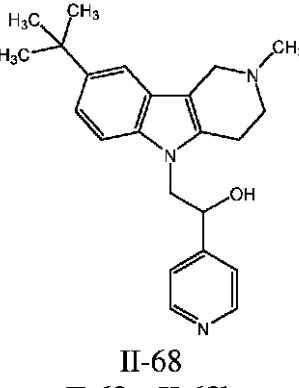
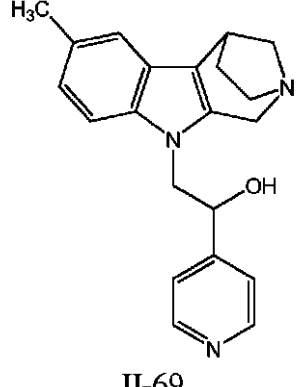
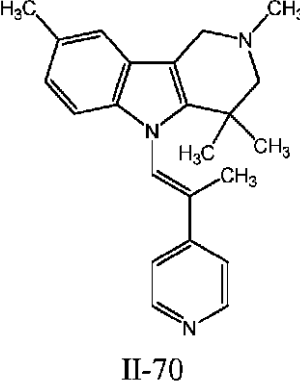
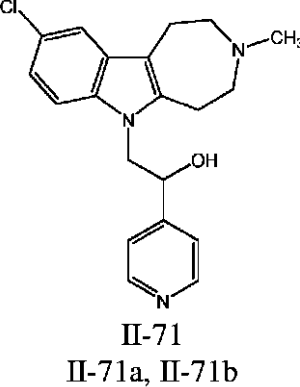
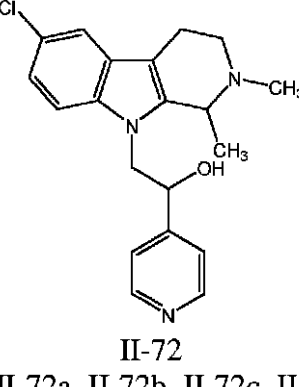
10

20

30

【 0 7 1 2 】

【表 2 - 6】

|                                                                                                                                         |                                                                                                                    |                                                                                                                      |                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-61</p>                                          |  <p>II-62<br/>II-62a, II-62b</p>  |  <p>II-63<br/>II-63a, II-63b</p>   |  <p>II-64<br/>II-64a, II-64b</p>                   |
|  <p>II-65<br/>II-65a, II-65b</p>                      |  <p>II-66<br/>II-66a, II-66b</p> |  <p>II-67<br/>II-67a, II-67b</p>  |  <p>II-68<br/>II-68a, II-68b</p>                  |
|  <p>II-69<br/>II-69a, II-69b, II-69c,<br/>II-69d</p> |  <p>II-70</p>                   |  <p>II-71<br/>II-71a, II-71b</p> |  <p>II-72<br/>II-72a, II-72b, II-72c, II-72d</p> |

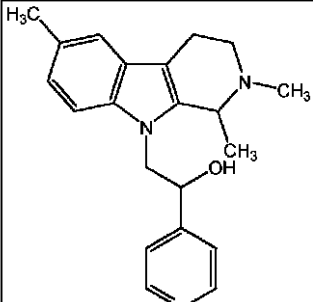
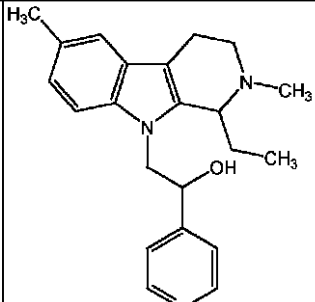
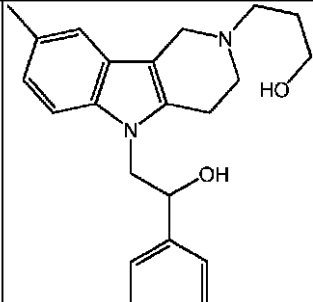
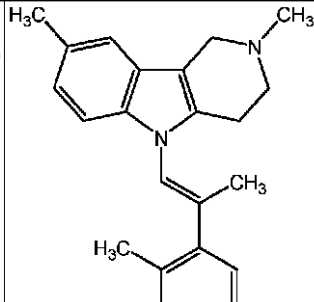
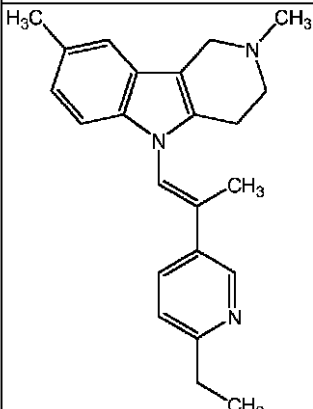
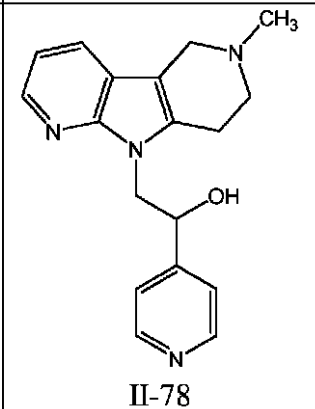
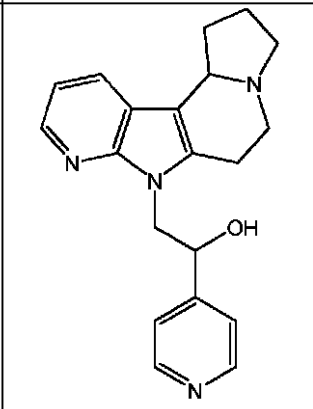
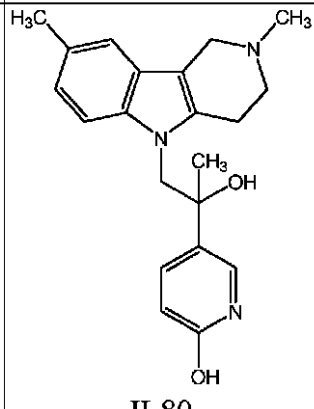
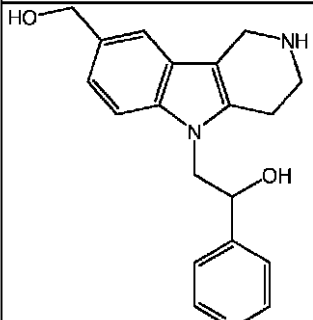
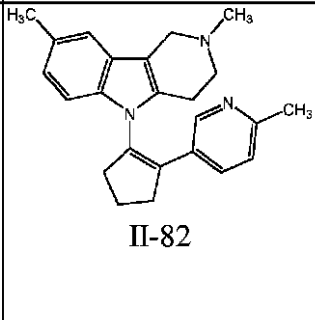
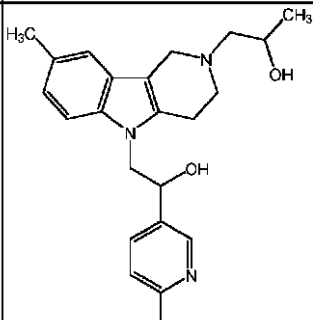
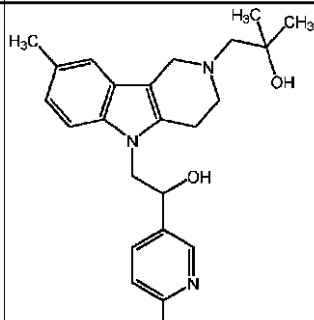
10

20

30

【 0 7 1 3 】

【表 2 - 7】

|                                                                                                                                       |                                                                                                                                       |                                                                                                                                          |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-73<br/>II-73a, II-73b, II-73c,<br/>II-73d</p> |  <p>II-74<br/>II-74a, II-74b, II-74c,<br/>II-74d</p> |  <p>II-75<br/>II-75a, II-75b</p>                       |  <p>II-76</p>                      |
|  <p>II-77</p>                                       |  <p>II-78<br/>II-78a, II-78b</p>                    |  <p>II-79<br/>II-79a, II-79b, II-79c,<br/>II-79d</p>  |  <p>II-80<br/>II-80a, II-80b</p>  |
|  <p>II-81<br/>II-81a, II-81b</p>                   |  <p>II-82</p>                                      |  <p>II-83<br/>II-83a, II-83b, II-83c,<br/>II-83d</p> |  <p>II-84<br/>II-84a, II-84b</p> |

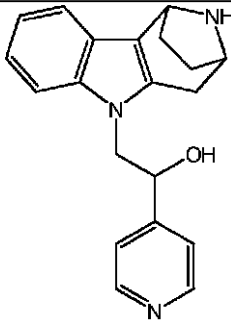
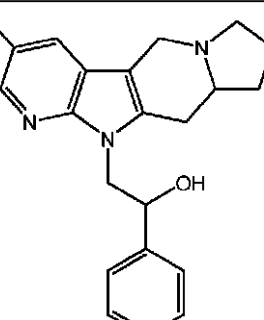
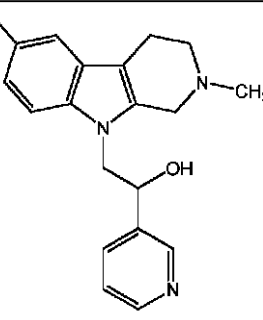
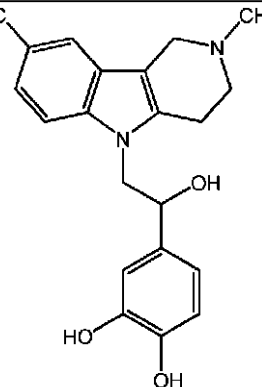
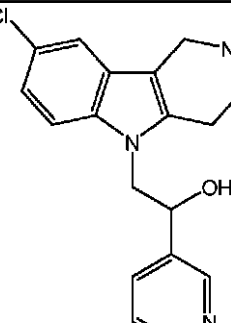
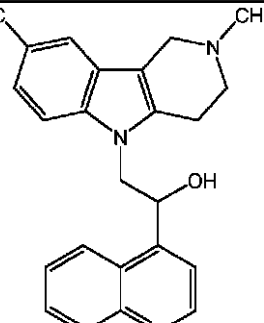
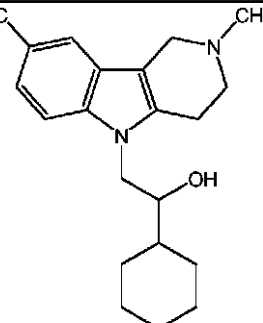
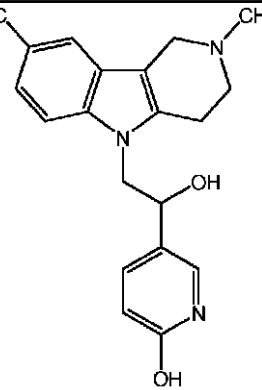
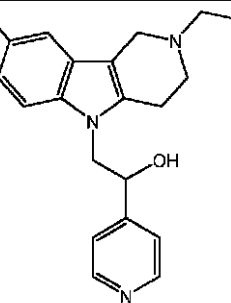
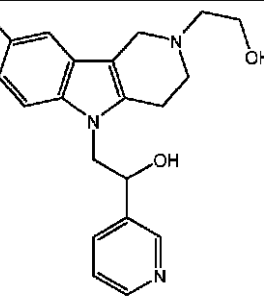
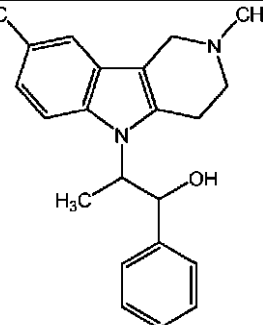
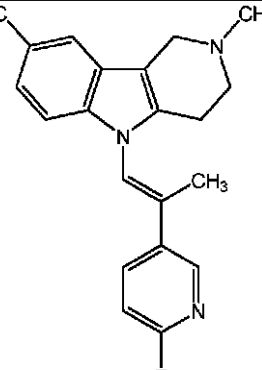
10

20

30

【 0 7 1 4 】

【表 2 - 8】

|                                                                                                                                       |                                                                                                                                       |                                                                                                                                          |                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-85<br/>II-85a, II-85b, II-85c,<br/>II-85d</p> |  <p>II-86<br/>II-86a, II-86b, II-86c,<br/>II-86d</p> |  <p>II-87<br/>II-87a, II-87b</p>                       |  <p>II-88<br/>II-88a, II-88b</p>  |
|  <p>II-89<br/>II-89a, II-89b</p>                    |  <p>II-90<br/>II-90a, II-90b</p>                    |  <p>II-91<br/>II-91a, II-91b</p>                      |  <p>II-92<br/>II-92a, II-92b</p> |
|  <p>II-93<br/>II-93a, II-93b</p>                   |  <p>II-94<br/>II-94a, II-94b</p>                   |  <p>II-95<br/>II-95a, II-95b, II-95c,<br/>II-95d</p> |  <p>II-96</p>                   |

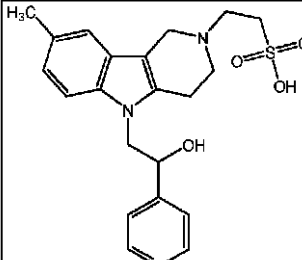
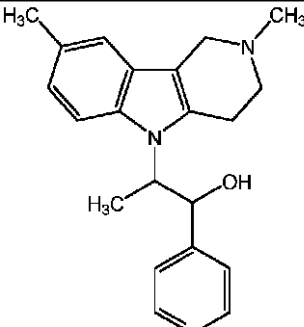
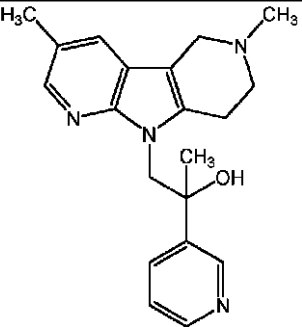
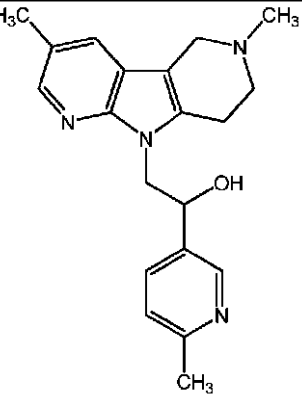
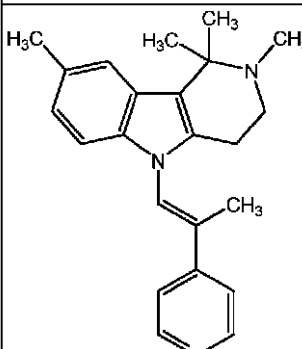
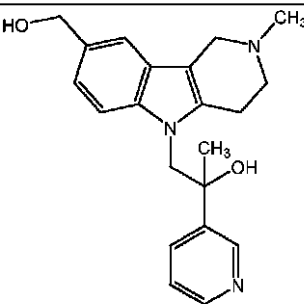
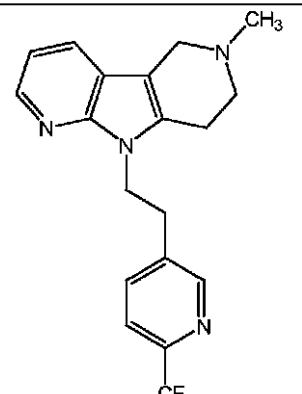
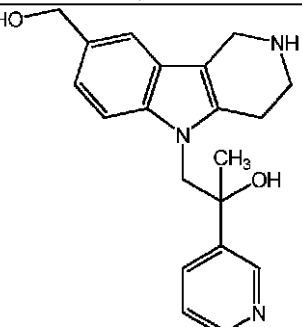
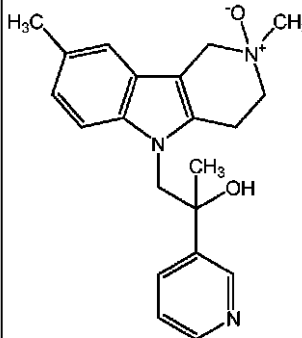
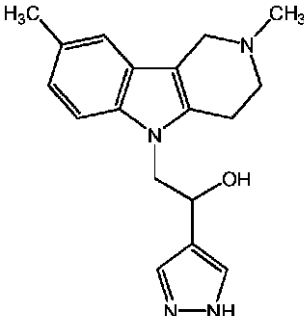
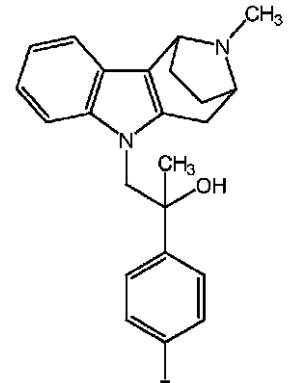
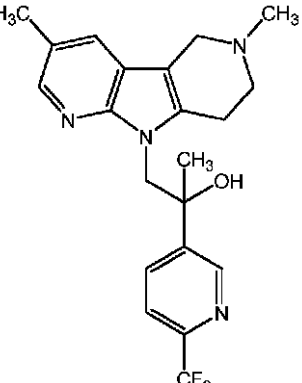
10

20

30

【 0 7 1 5 】

【表 2 - 9】

|                                                                                                                        |                                                                                                                                       |                                                                                                                                           |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-97<br/>II-97a, II-97b</p>      |  <p>II-98<br/>II-98a, II-98b, II-98c,<br/>II-98d</p> |  <p>II-99<br/>II-99a, II-99b</p>                        |  <p>II-100<br/>II-100a, II-100b</p>   |
|  <p>II-101</p>                       |  <p>II-102<br/>II-102a, II-102b</p>                  |  <p>II-103</p>                                         |  <p>II-104<br/>II-104a, II-104b</p>  |
|  <p>II-105<br/>II-105a, II-105b</p> |  <p>II-106<br/>II-106a, II-106b</p>                |  <p>II-107<br/>II-107a, II-107b, II-107c, II-107d</p> |  <p>II-108<br/>II-108a, II-108b</p> |

10

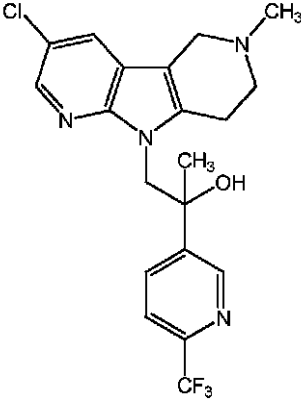
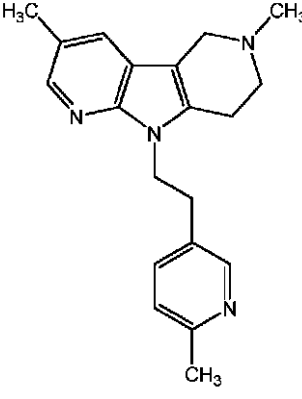
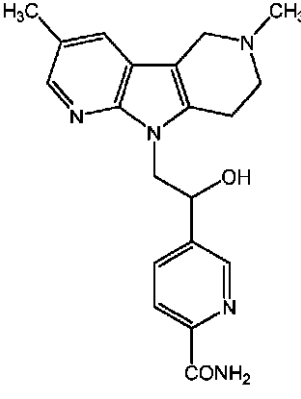
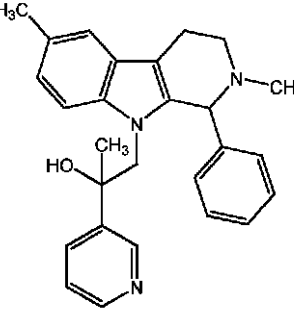
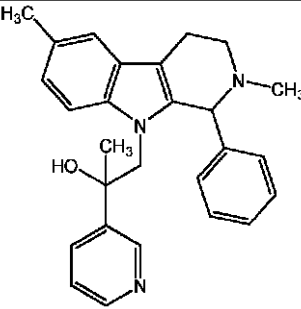
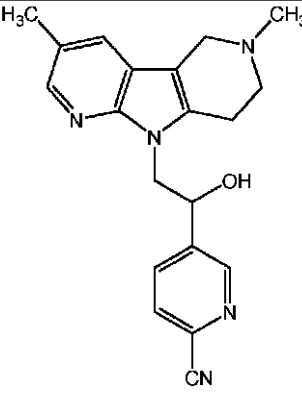
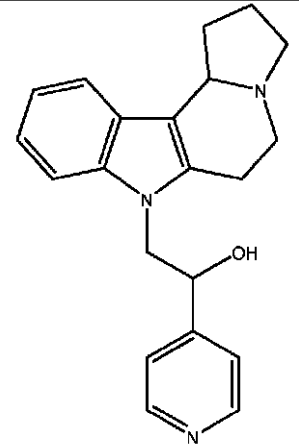
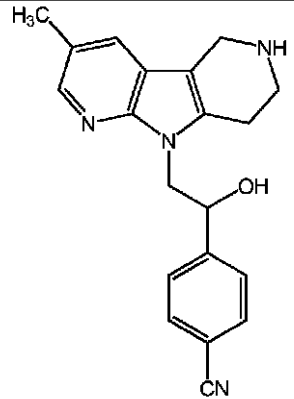
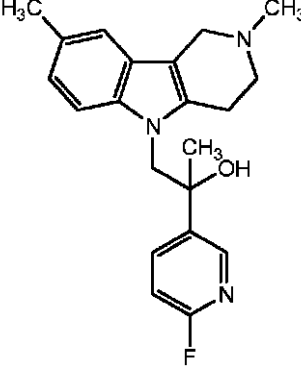
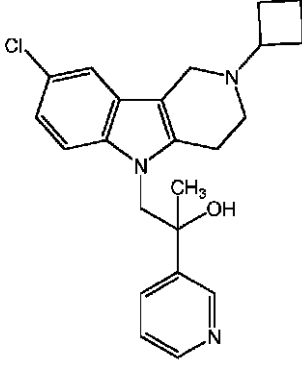
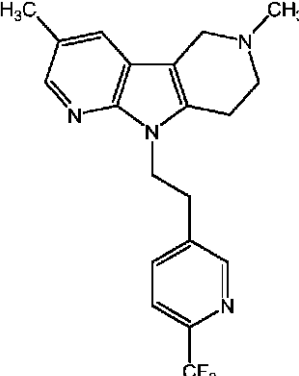
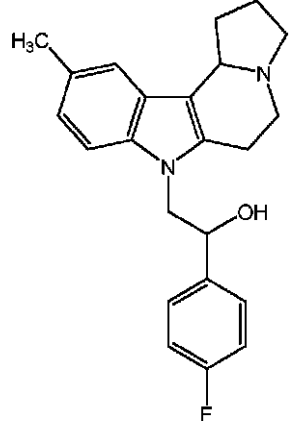
20

30

40

【 0 7 1 6 】

【表 2 - 10】

|                                                                                                                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                          |                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-109<br/>II-109a, II-109b</p>                    |  <p>II-110</p>                        |  <p>II-111<br/>II-111a, II-111b</p>                    |  <p>II-112<br/>II-112a, II-112b, II-112c, II-112d</p>   |
|  <p>II-113<br/>II-113a, II-113b, II-113c, II-113d</p> |  <p>II-114<br/>II-114a, II-114b</p>  |  <p>II-115<br/>II-115a, II-115b, II-115c, II-115d</p> |  <p>II-116<br/>II-116a, II-116b</p>                    |
|  <p>II-117<br/>II-117a, II-117b</p>                  |  <p>II-118<br/>II-118a, II-118b</p> |  <p>II-119</p>                                       |  <p>II-120<br/>II-120a, II-120b, II-120c, II-120d</p> |

10

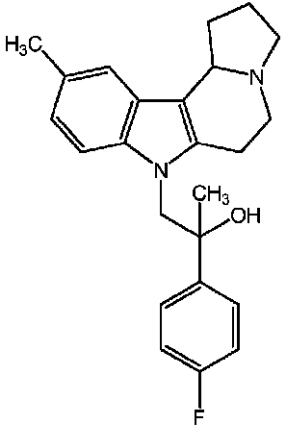
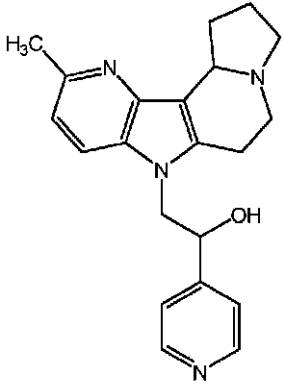
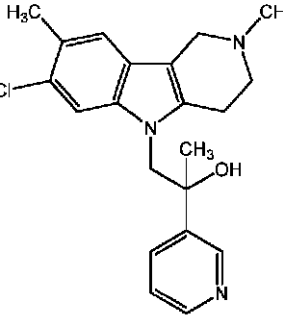
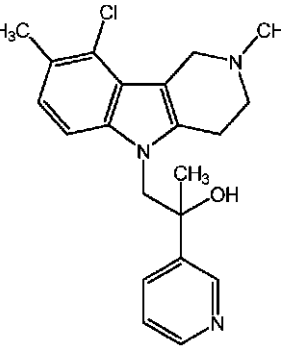
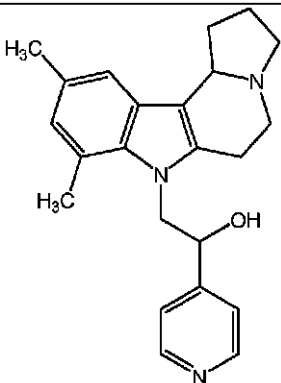
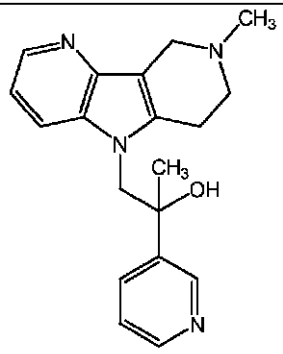
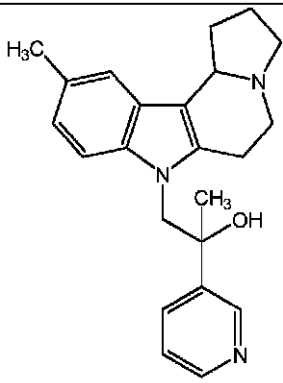
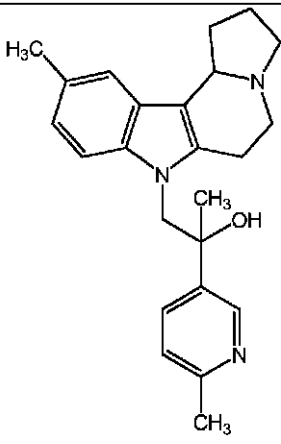
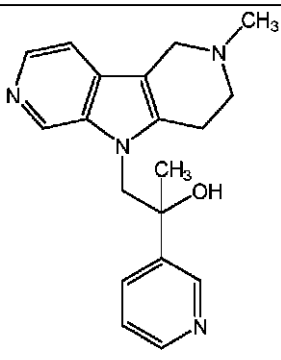
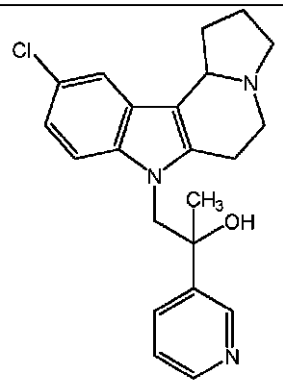
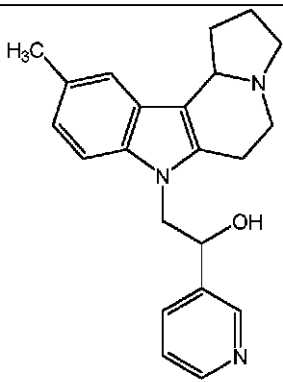
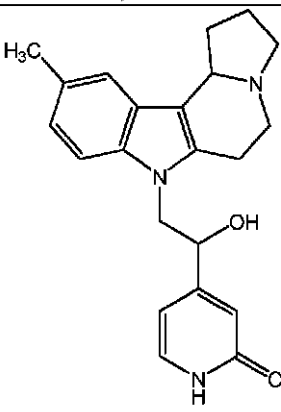
20

30

40



【表 2 - 1 1】

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-121<br/>II-121a, II-121b, II-121c, II-121d</p>  |  <p>II-122<br/>II-122a, II-122b, II-122c, II-122d</p>   |  <p>II-123<br/>II-123a, II-123b</p>                     |  <p>II-124<br/>II-124a, II-124b</p>                     |
|  <p>II-125<br/>II-125a, II-125b, II-125c, II-125d</p> |  <p>II-126<br/>II-126a, II-126b</p>                    |  <p>II-127<br/>II-127a, II-127b, II-127c, II-127d</p>  |  <p>II-128<br/>II-128a, II-128b, II-128c, II-128d</p>  |
|  <p>II-129<br/>II-129a, II-129b</p>                  |  <p>II-130<br/>II-130a, II-130b, II-130c, II-130d</p> |  <p>II-131<br/>II-131a, II-131b, II-131c, II-131d</p> |  <p>II-132<br/>II-132a, II-132b, II-132c, II-132d</p> |

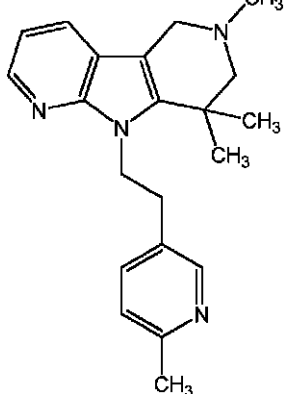
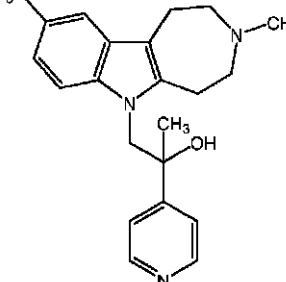
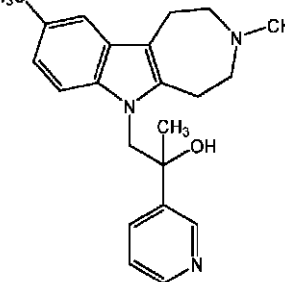
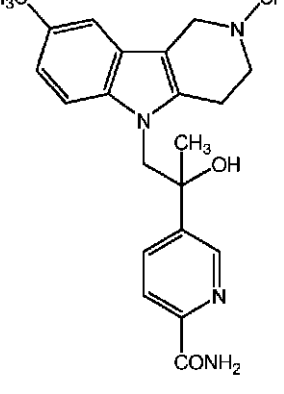
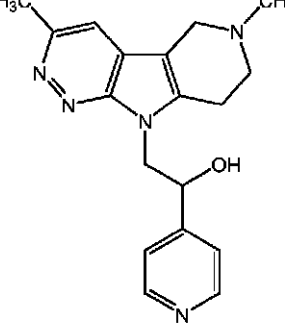
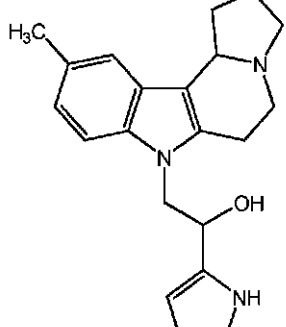
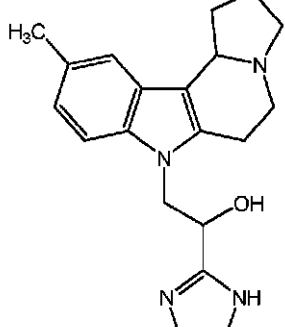
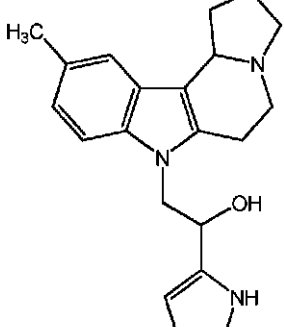
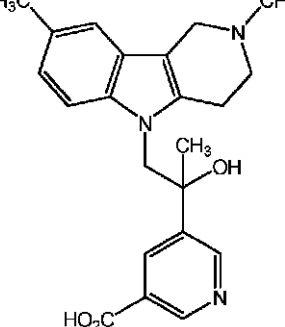
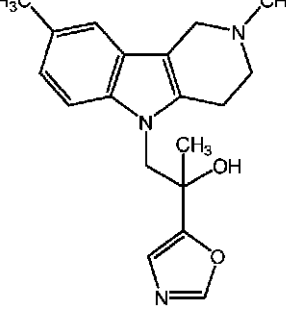
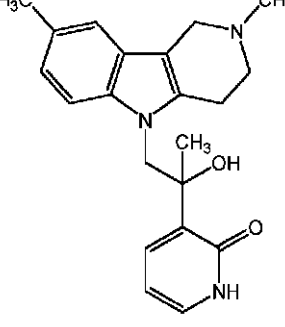
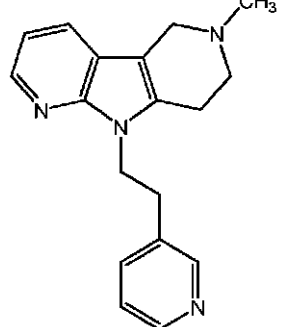
10

20

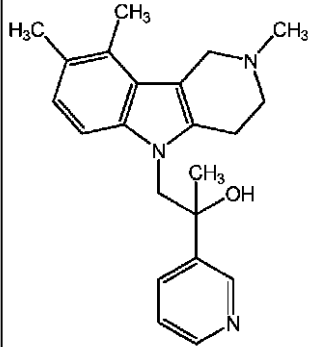
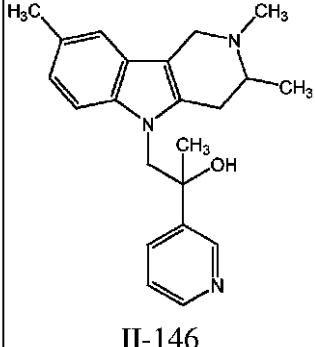
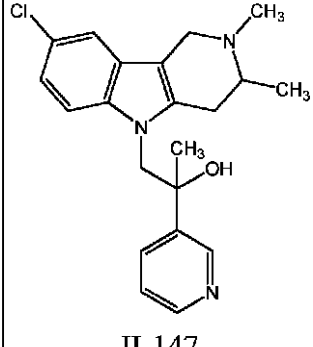
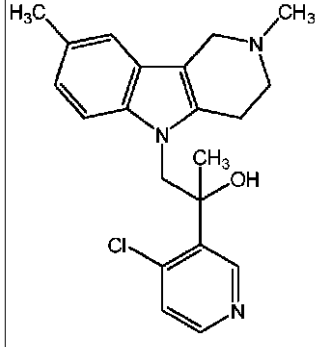
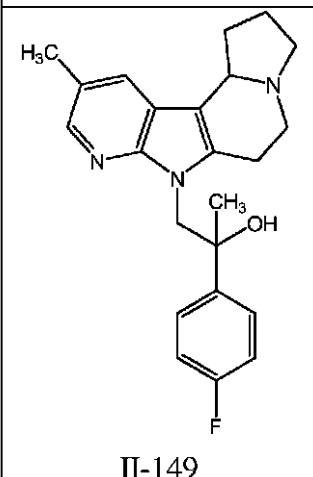
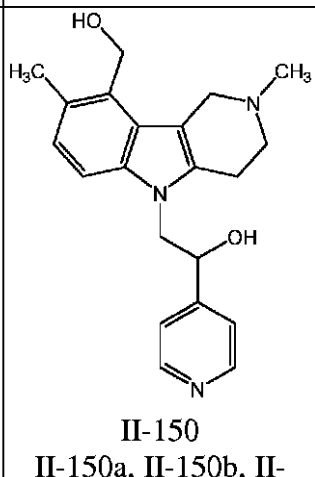
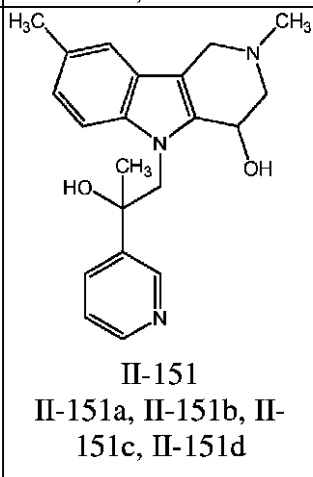
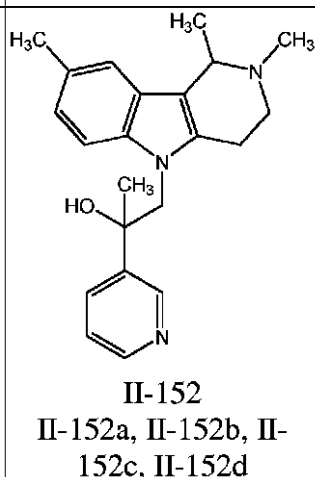
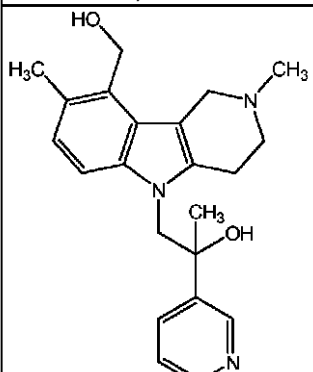
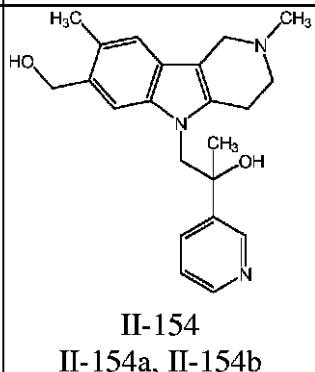
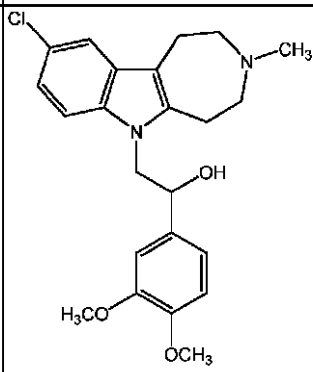
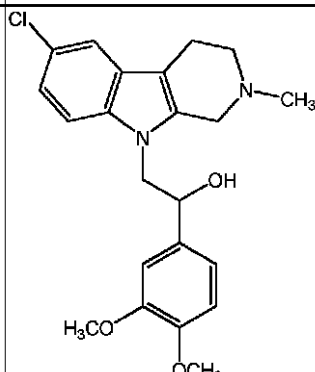
30

40

【表 2 - 1 2】

|                                                                                                                        |                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-133</p>                        |  <p>II-134<br/>II-134a, II-134b</p>                    |  <p>II-135<br/>II-135a, II-135b</p>                    |  <p>II-136<br/>II-136a, II-136b</p>                    |
|  <p>II-137<br/>II-137a, II-137b</p>  |  <p>II-138<br/>II-138a, II-138b, II-138c, II-138d</p> |  <p>II-139<br/>II-139a, II-139b, II-139c, II-139d</p> |  <p>II-140<br/>II-140a, II-140b, II-140c, II-140d</p> |
|  <p>II-141<br/>II-141a, II-141b</p> |  <p>II-142<br/>II-142a, II-142b</p>                  |  <p>II-143<br/>II-143a, II-143b</p>                  |  <p>II-144</p>                                       |

【表 2 - 1 3】

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-145<br/>II-145a, II-145b</p>                    |  <p>II-146<br/>II-146a, II-146b, II-146c, II-147d</p>  |  <p>II-147<br/>II-147a, II-147b, II-147c, II-147d</p>  |  <p>II-148<br/>II-148a, II-148b</p>                    |
|  <p>II-149<br/>II-149a, II-149b, II-149c, II-149d</p> |  <p>II-150<br/>II-150a, II-150b, II-150c, II-150d</p> |  <p>II-151<br/>II-151a, II-151b, II-151c, II-151d</p> |  <p>II-152<br/>II-152a, II-152b, II-152c, II-152d</p> |
|  <p>II-153<br/>II-153a, II-153b</p>                  |  <p>II-154<br/>II-154a, II-154b</p>                  |  <p>II-155<br/>II-155a, II-155b</p>                  |  <p>II-156<br/>II-156a, II-156b</p>                  |

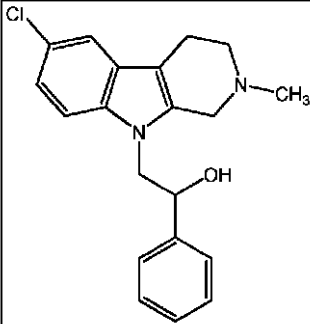
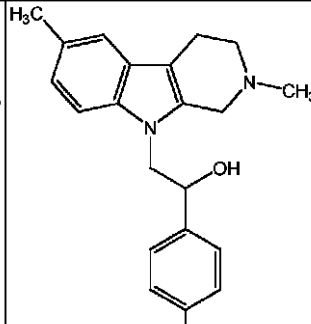
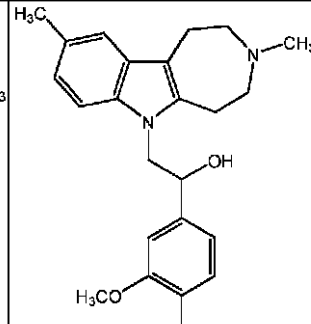
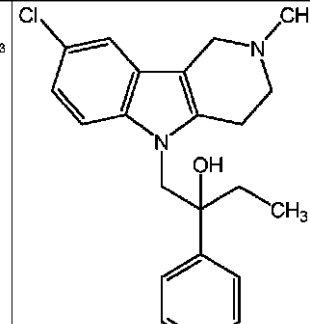
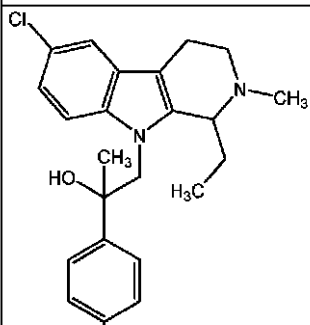
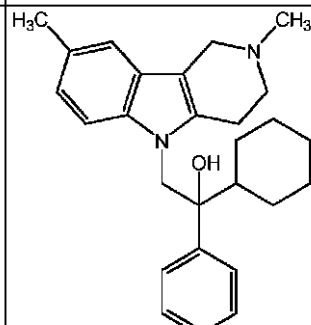
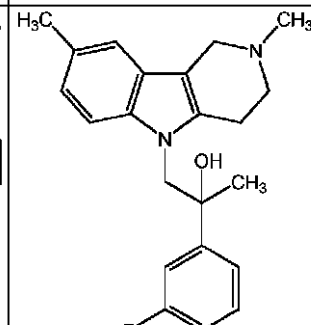
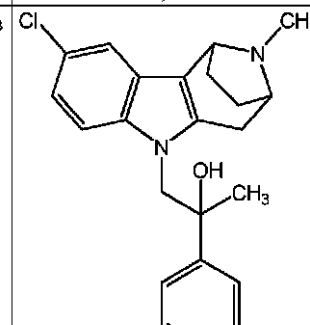
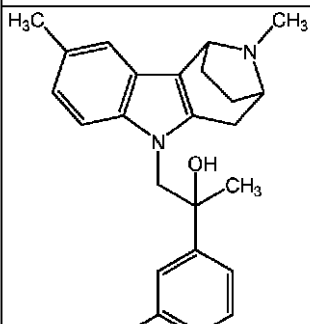
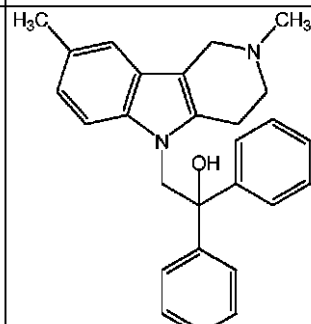
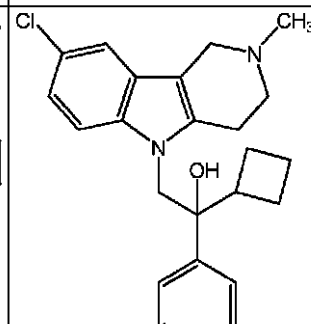
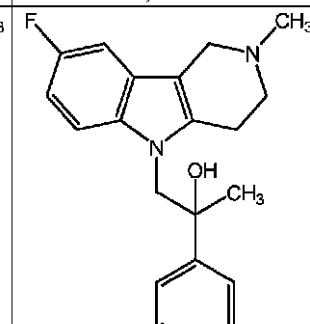
10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-157<br/>II-157a, II-157b</p>                     |  <p>II-158<br/>II-158a, II-158b</p>   |  <p>II-159<br/>II-159a, II-159b</p>   |  <p>II-160<br/>II-160a, II-160b</p>                    |
|  <p>II-161<br/>II-161a, II-161b, II-161c, II-161d</p>  |  <p>II-162<br/>II-162a, II-162b</p>  |  <p>II-163<br/>II-163a, II-163b</p>  |  <p>II-164<br/>II-164a, II-164b, II-164c, II-164d</p> |
|  <p>II-165<br/>II-165a, II-165b, II-165c, II-165d</p> |  <p>II-166<br/>II-166a, II-166b</p> |  <p>II-167<br/>II-167a, II-167b</p> |  <p>II-168<br/>II-168a, II-168b</p>                  |

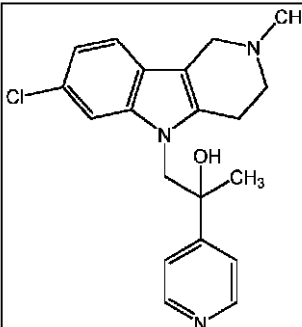
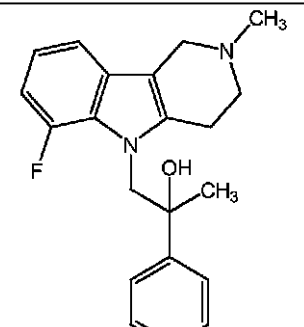
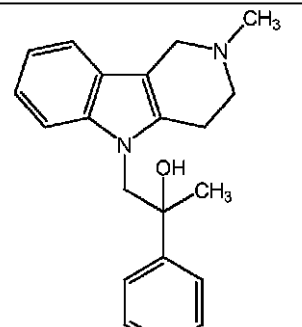
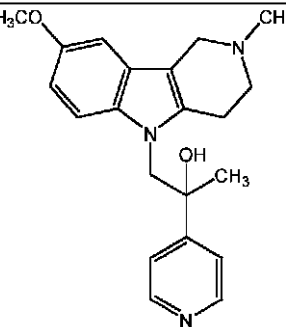
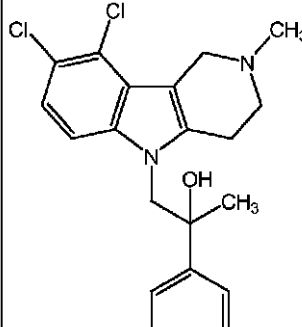
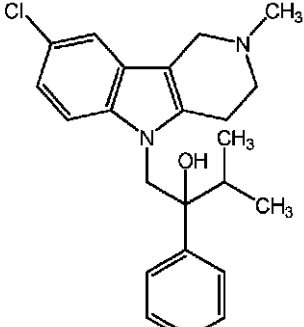
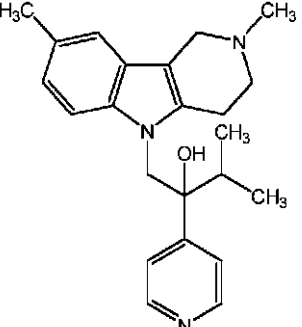
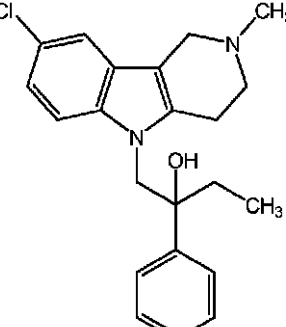
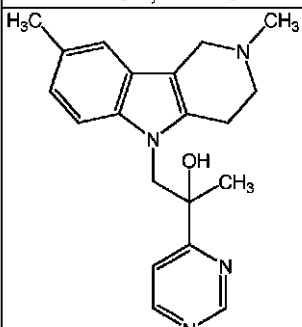
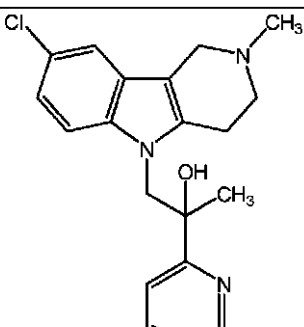
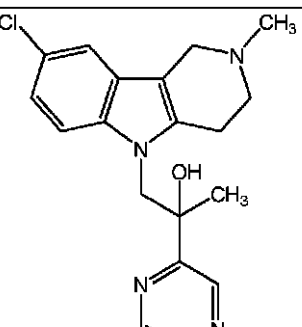
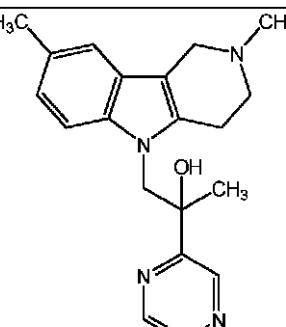
10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

|                                                                                                                       |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-169<br/>II-169a, II-169b</p>  |  <p>II-170<br/>II-170a, II-170b</p>   |  <p>II-171<br/>II-171a, II-171b</p>   |  <p>II-172<br/>II-172a, II-172b</p>   |
|  <p>II-173<br/>II-173a, II-173b</p>  |  <p>II-174<br/>II-174a, II-174b</p>   |  <p>II-175<br/>II-175a, II-175b</p>   |  <p>II-176<br/>II-176a, II-176b</p>   |
|  <p>I-177<br/>II-177a, II-177b</p> |  <p>II-178<br/>II-178a, II-178b</p> |  <p>II-179<br/>II-179a, II-179b</p> |  <p>II-180<br/>II-180a, II-180b</p> |

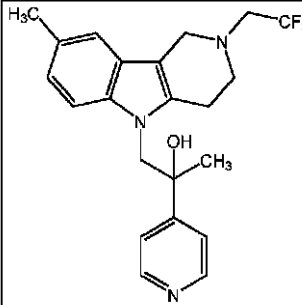
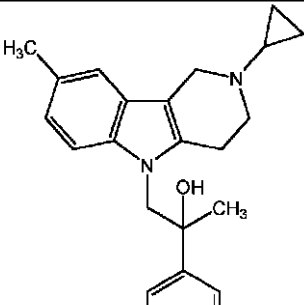
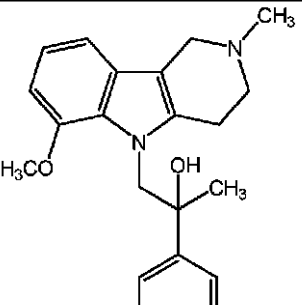
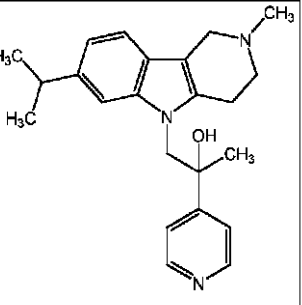
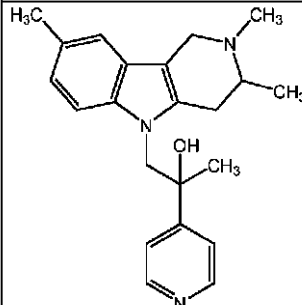
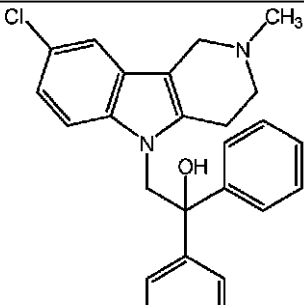
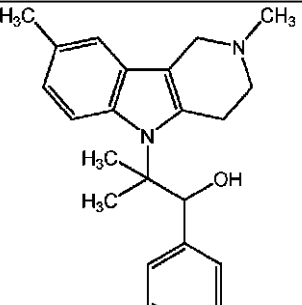
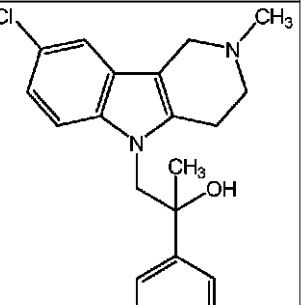
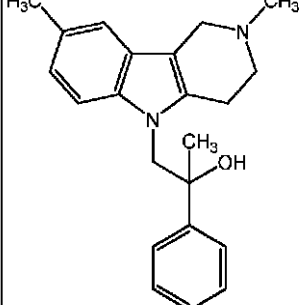
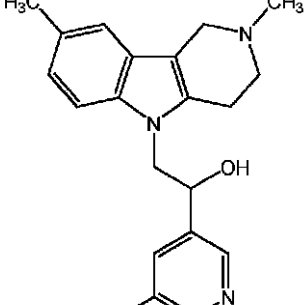
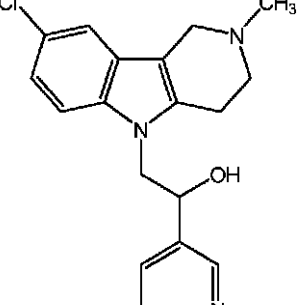
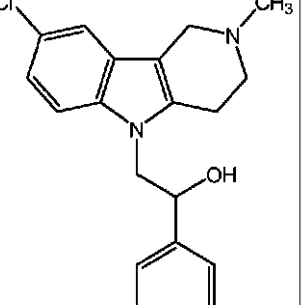
10

20

30

【 0 7 2 2 】

【表 2 - 1 6】

|                                                                                                                                               |                                                                                                                               |                                                                                                                                |                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>II-181</b><br/>II-181a, II-181b</p>                   |  <p><b>II-182</b><br/>II-182a, II-182b</p>   |  <p><b>II-183</b><br/>II-183a, II-183b</p>   |  <p><b>II-184</b><br/>II-184a, II-184b</p>   |
|  <p><b>II-185</b><br/>II-185a, II-185b, II-185c, II-185d</p> |  <p><b>II-186</b></p>                        |  <p><b>II-187</b><br/>II-187a, II-187b</p>   |  <p><b>II-188</b><br/>II-188a, II-188b</p>   |
|  <p><b>I-189</b><br/>II-189a, II-189b</p>                  |  <p><b>II-190</b><br/>II-190a, II-190b</p> |  <p><b>II-191</b><br/>II-191a, II-191b</p> |  <p><b>II-192</b><br/>II-192a, II-192b</p> |

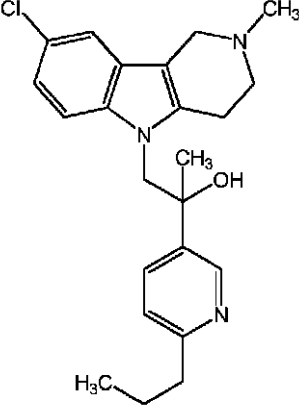
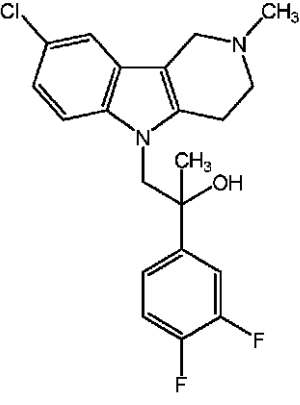
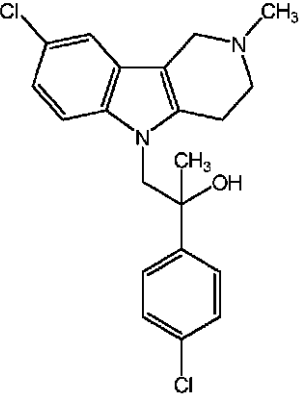
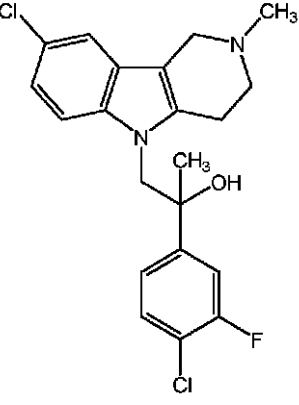
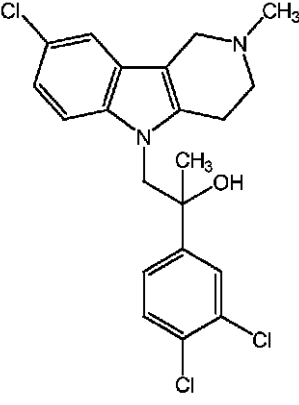
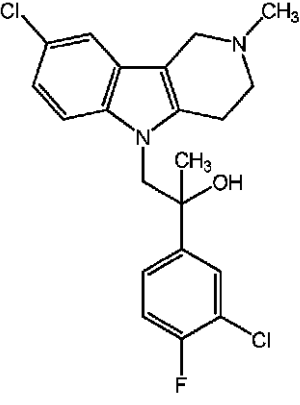
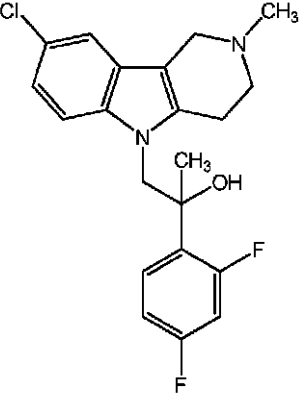
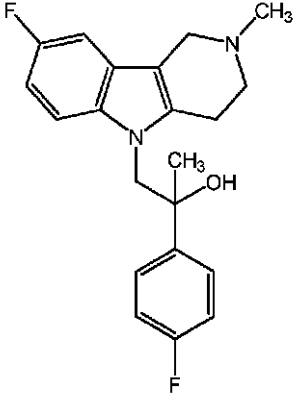
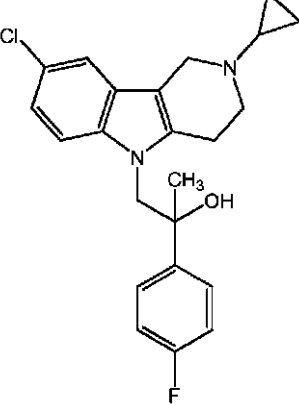
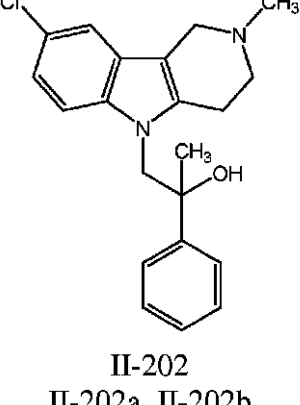
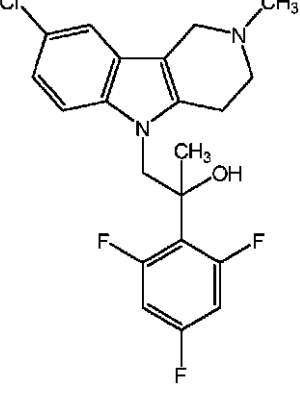
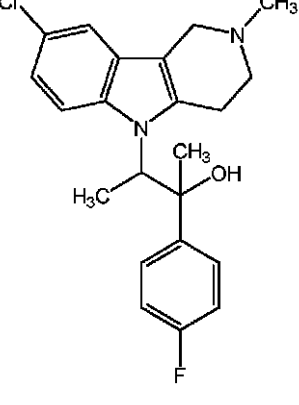
10

20

30

【 0 7 2 3 】

【表 2 - 1 7】

|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-193<br/>II-193a, II-193b</p>   |  <p>II-194<br/>II-194a, II-194b</p>   |  <p>II-195<br/>II-195a, II-195b</p>   |  <p>II-196<br/>II-196a, II-196b</p>   |
|  <p>II-197<br/>II-197a, II-197b</p>  |  <p>II-198<br/>II-198a, II-198b</p>  |  <p>II-199<br/>II-199a, II-199b</p>  |  <p>II-200<br/>II-200a, II-200b</p>  |
|  <p>II-201<br/>II-201a, II-201b</p> |  <p>II-202<br/>II-202a, II-202b</p> |  <p>II-203<br/>II-203a, II-203b</p> |  <p>II-204<br/>II-204a, II-204b</p> |

10

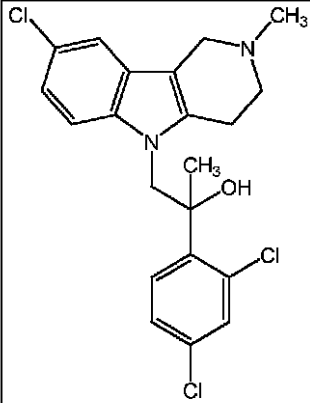
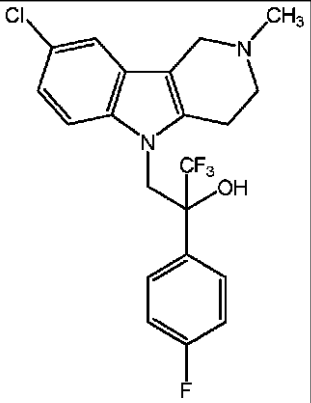
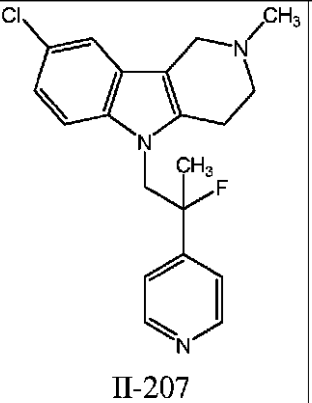
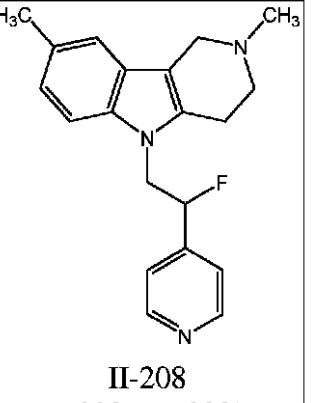
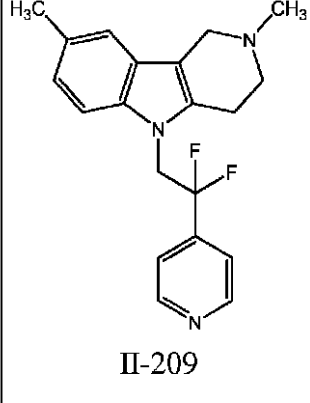
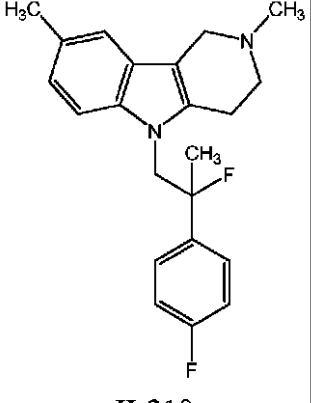
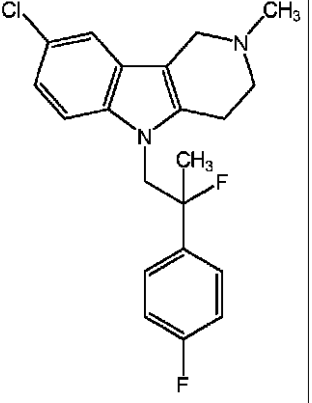
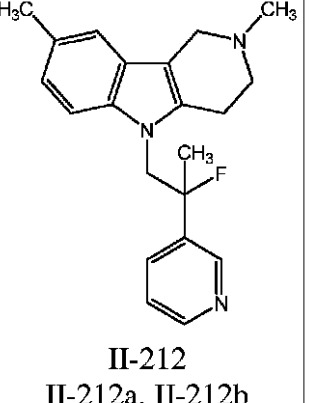
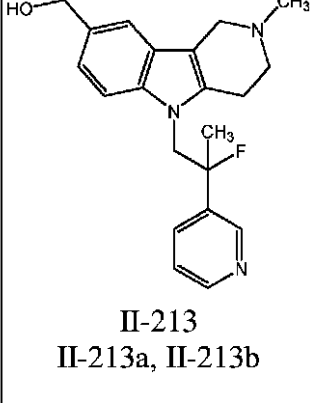
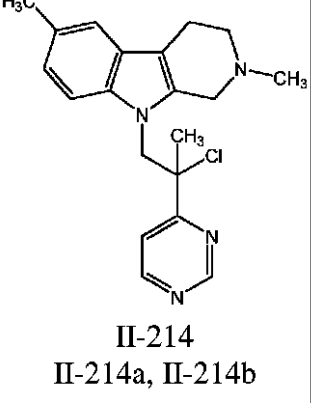
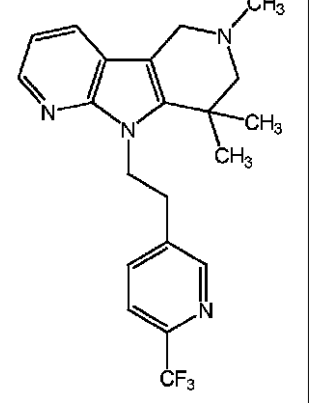
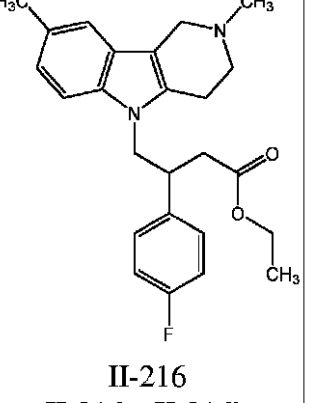
20

30

40

【 0 7 2 4 】

【表 2 - 1 8】

|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-205<br/>II-205a, II-205b</p>   |  <p>II-206<br/>II-206a, II-206b</p>   |  <p>II-207<br/>II-207a, II-207b</p>  |  <p>II-208<br/>II-208a, II-208b</p>   |
|  <p>II-209</p>                       |  <p>II-210<br/>II-210a, II-210b</p>  |  <p>II-211<br/>II-211a, II-211b</p> |  <p>II-212<br/>II-212a, II-212b</p>  |
|  <p>II-213<br/>II-213a, II-213b</p> |  <p>II-214<br/>II-214a, II-214b</p> |  <p>II-215</p>                     |  <p>II-216<br/>II-216a, II-216b</p> |

【 0 7 2 5 】

10

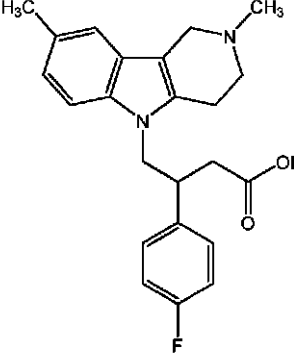
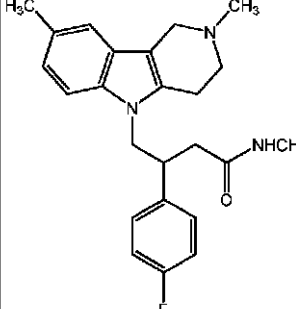
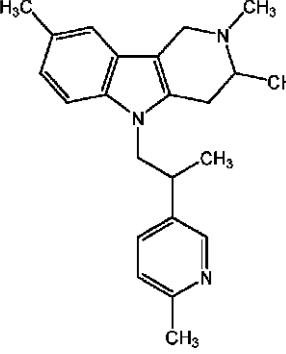
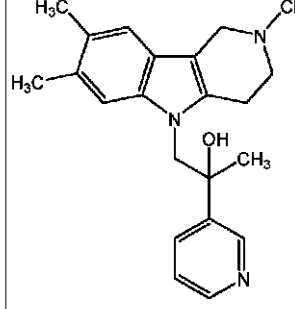
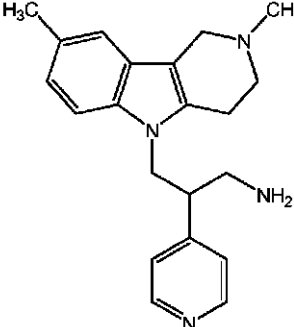
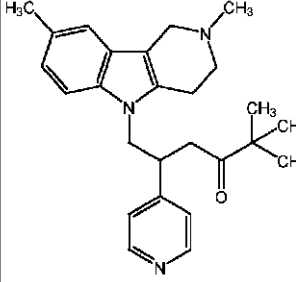
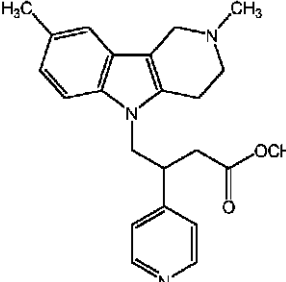
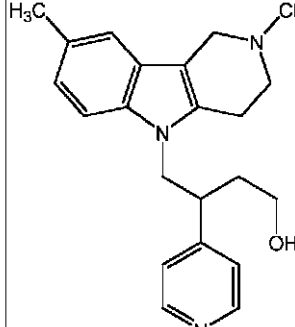
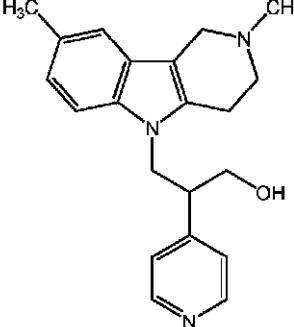
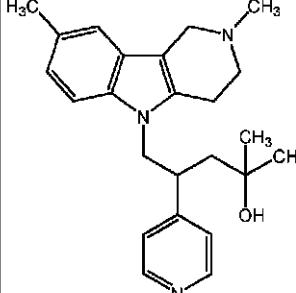
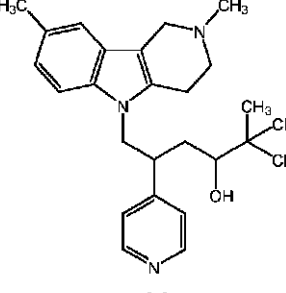
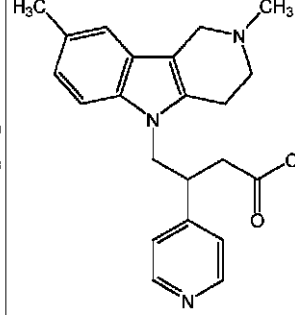
20

30

40



【表 2 - 1 9】

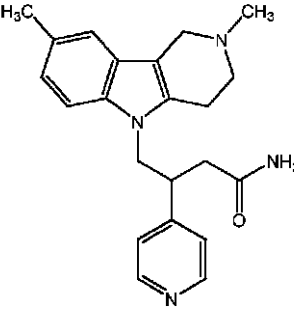
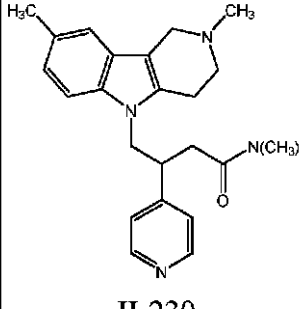
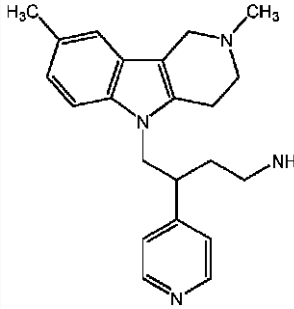
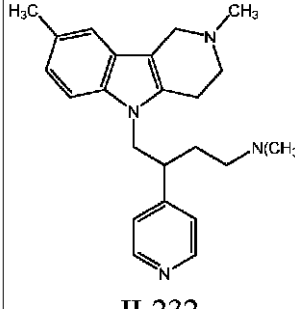
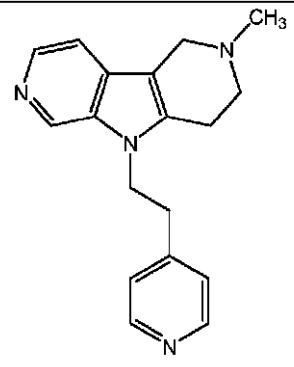
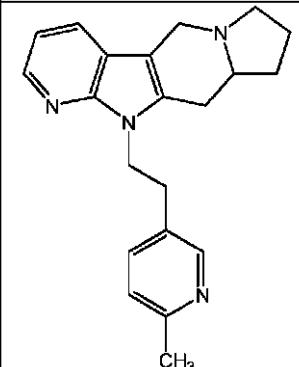
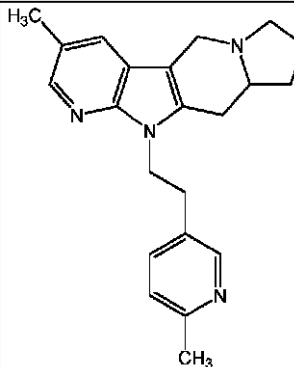
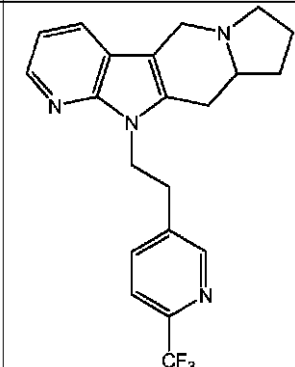
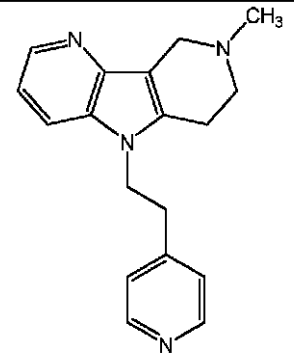
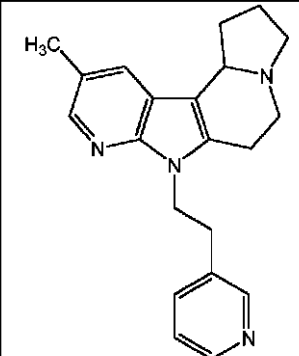
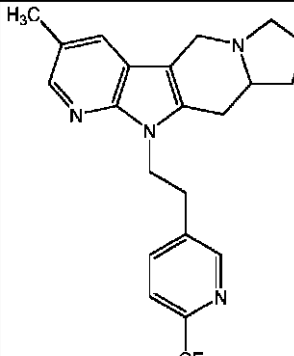
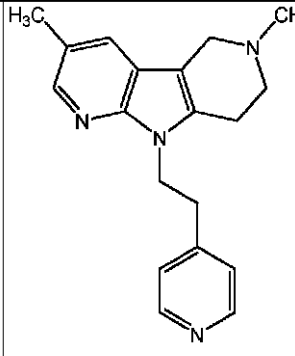
|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                                           |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-217<br/>II-217a, II-217b</p>   |  <p>II-218<br/>II-218a, II-218b</p>   |  <p>II-219<br/>II-219a, II-219b, II-219c, II-219d</p>   |  <p>II-220<br/>II-220a, II-220b</p>   |
|  <p>II-221<br/>II-221a, II-221b</p>  |  <p>II-222<br/>II-222a, II-222b</p>   |  <p>II-223<br/>II-223a, II-223b</p>                     |  <p>II-224<br/>II-224a, II-224b</p>  |
|  <p>II-225<br/>II-225a, II-225b</p> |  <p>II-226<br/>II-226a, II-226b</p> |  <p>II-227<br/>II-227a, II-227b, II-227c, II-227d</p> |  <p>II-228<br/>II-228a, II-228b</p> |

10

20

30

【表 2 - 20】

|                                                                                                                      |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-229<br/>II-229a, II-229b</p> |  <p>II-230<br/>II-230a, II-230b</p>   |  <p>II-231<br/>II-231a, II-231b</p>   |  <p>II-232<br/>II-232a, II-232b</p> |
|  <p>II-233</p>                      |  <p>II-234<br/>II-234a, II-234b</p>   |  <p>II-235<br/>II-235a, II-235b</p>   |  <p>II-236<br/>II-236a, II-236b</p> |
|  <p>II-237</p>                    |  <p>II-238<br/>II-238a, II-238b</p> |  <p>II-239<br/>II-239a, II-239b</p> |  <p>II-240</p>                    |

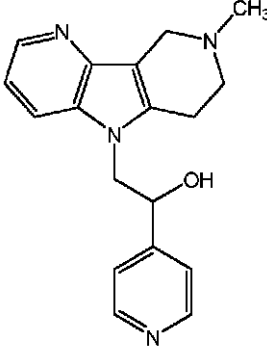
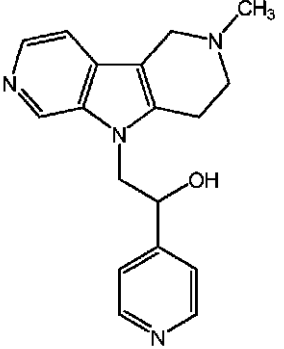
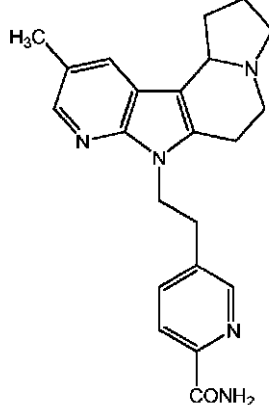
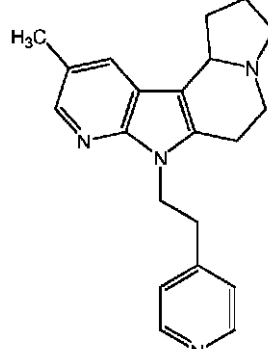
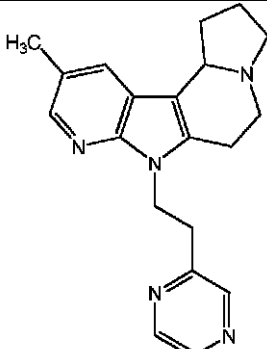
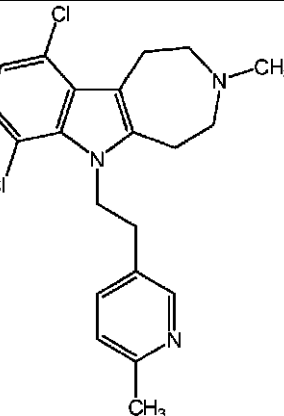
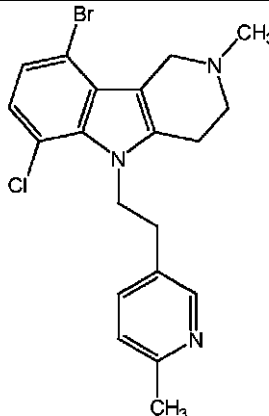
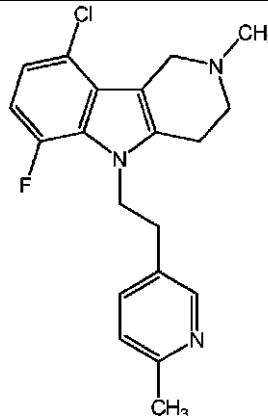
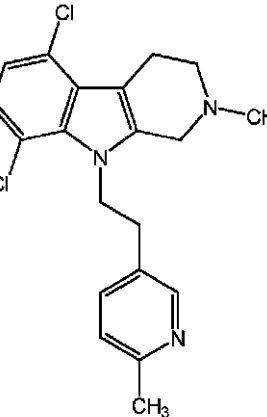
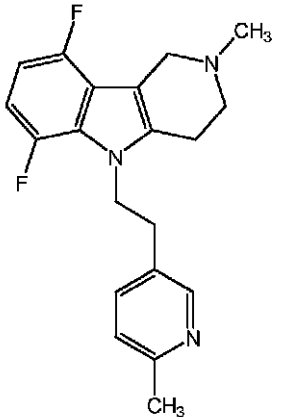
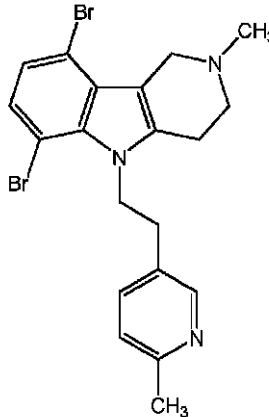
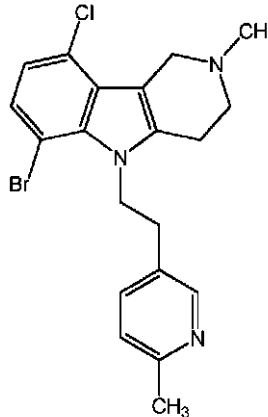
10

20

30

【 0 7 2 7 】

【表 2 - 2 1】

|                                                                                                                       |                                                                                                                      |                                                                                                                       |                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-241<br/>II-241a, II-241b</p>  |  <p>II-242<br/>II-242a, II-242b</p> |  <p>II-243<br/>II-243a, II-243b</p> |  <p>II-244<br/>II-244a, II-244b</p> |
|  <p>II-245<br/>II-245a, II-245b</p> |  <p>II-246</p>                     |  <p>II-247</p>                     |  <p>II-248</p>                     |
|  <p>II-249</p>                     |  <p>II-250</p>                    |  <p>II-251</p>                    |  <p>II-252</p>                    |

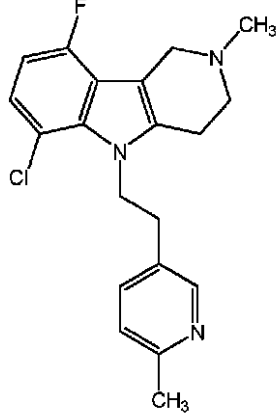
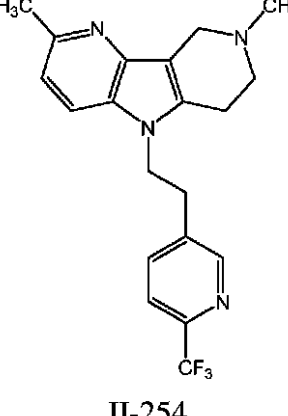
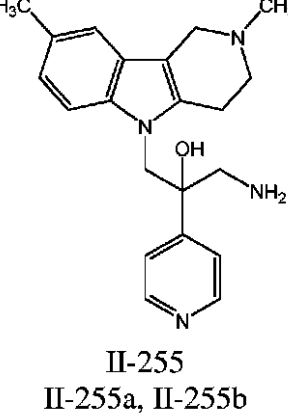
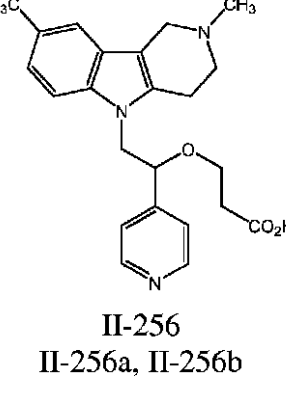
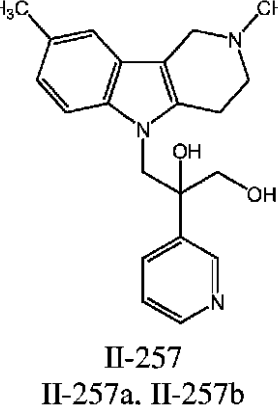
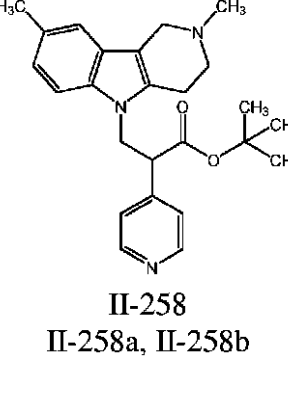
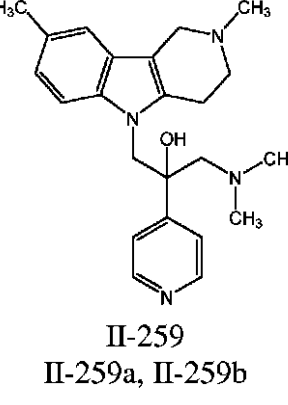
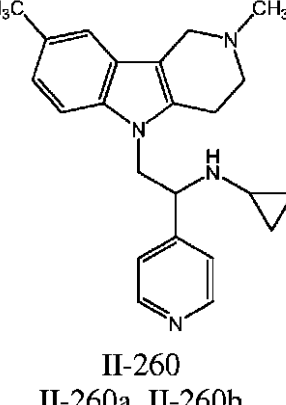
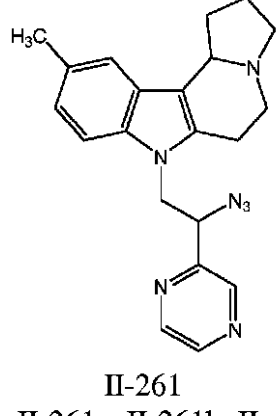
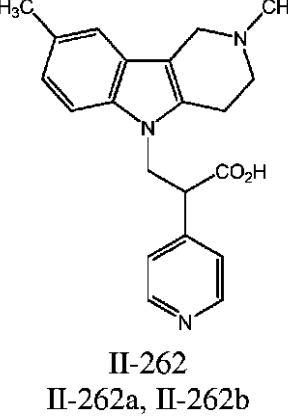
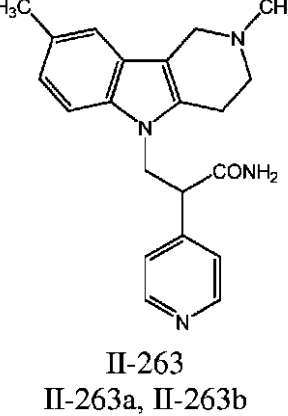
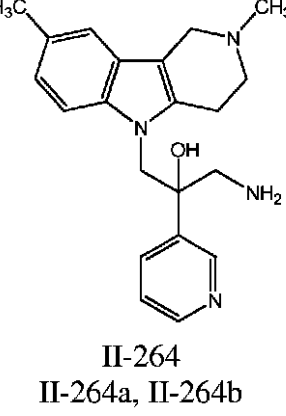
10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

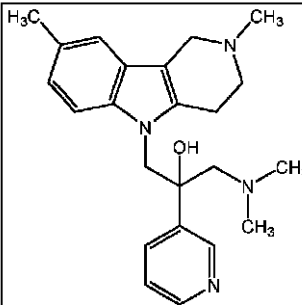
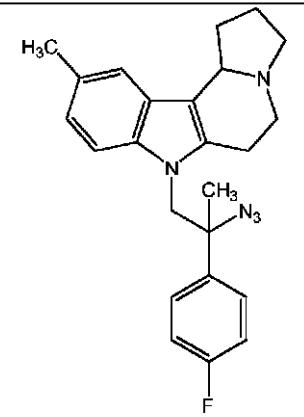
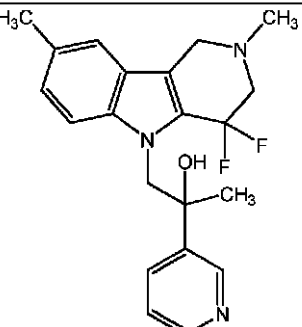
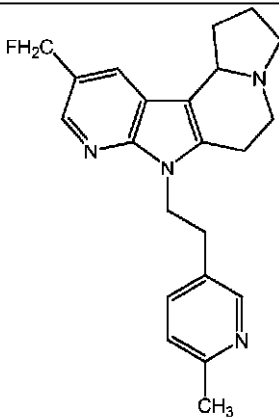
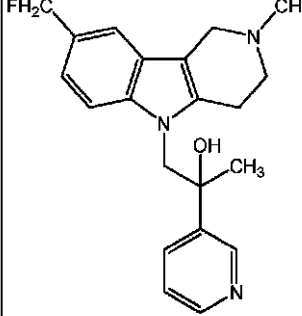
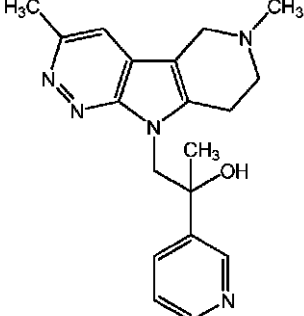
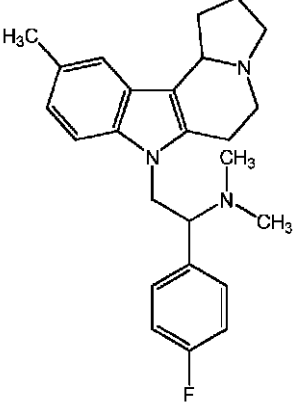
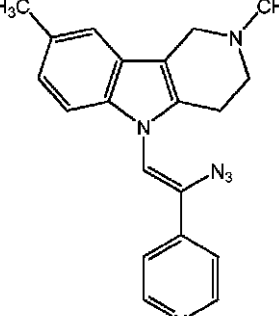
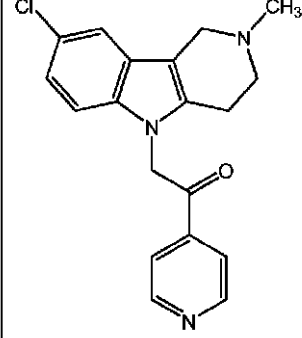
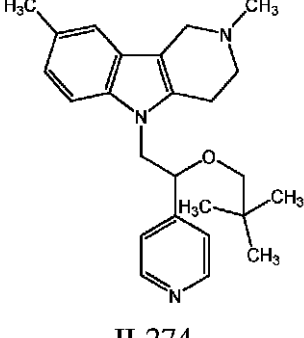
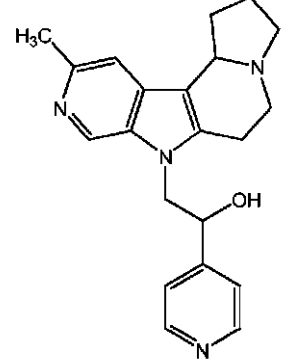
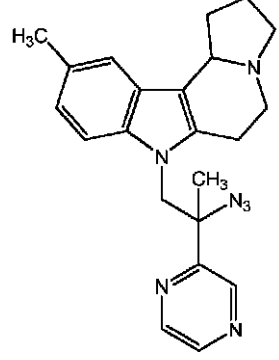
|                                                                                                                                          |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-253</p>                                          |  <p>II-254</p>                        |  <p>II-255<br/>II-255a, II-255b</p>   |  <p>II-256<br/>II-256a, II-256b</p>   |
|  <p>II-257<br/>II-257a, II-257b</p>                    |  <p>II-258<br/>II-258a, II-258b</p>  |  <p>II-259<br/>II-259a, II-259b</p>  |  <p>II-260<br/>II-260a, II-260b</p>  |
|  <p>II-261<br/>II-261a, II-261b, II-261c, II-261d</p> |  <p>II-262<br/>II-262a, II-262b</p> |  <p>II-263<br/>II-263a, II-263b</p> |  <p>II-264<br/>II-264a, II-264b</p> |

10

20

30

【表 2 - 2 3】

|                                                                                                                       |                                                                                                                                        |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-265<br/>II-265a, II-265b</p>  |  <p>II-266<br/>II-266a, II-266b, II-266c, II-266d</p> |  <p>II-267<br/>II-267a, II-267b</p>                     |  <p>II-268<br/>II-268a, II-268b</p>                     |
|  <p>II-269<br/>II-269a, II-269b</p> |  <p>II-270<br/>II-270a, II-270b</p>                  |  <p>II-271<br/>II-271a, II-271b, II-271c, II-271d</p>  |  <p>II-272</p>                                         |
|  <p>II-273</p>                     |  <p>II-274<br/>II-274a, II-274b</p>                 |  <p>II-275<br/>II-275a, II-275b, II-275c, II-275d</p> |  <p>II-276<br/>II-276a, II-276b, II-276c, II-276d</p> |

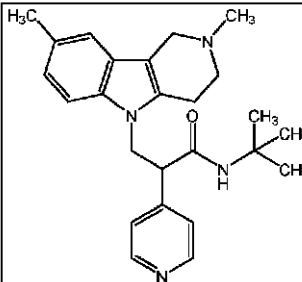
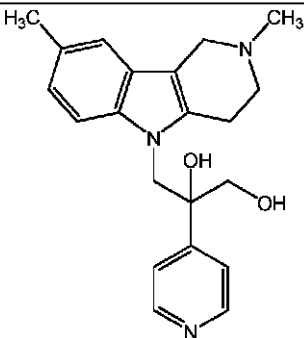
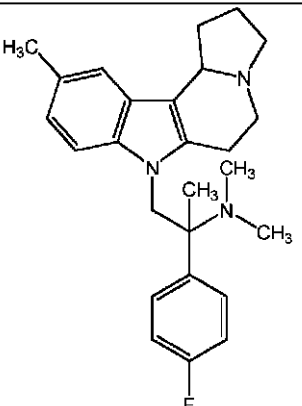
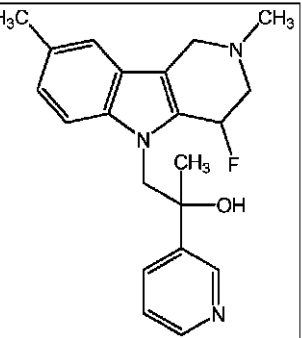
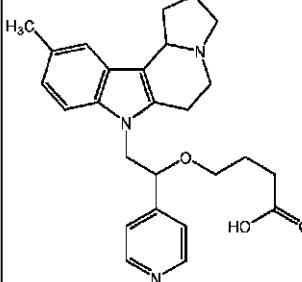
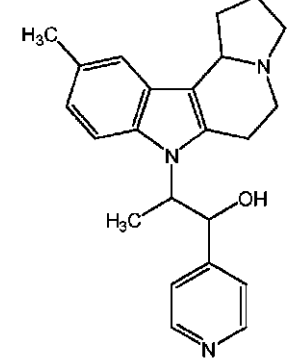
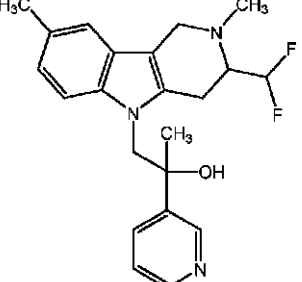
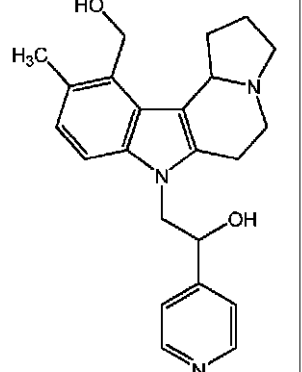
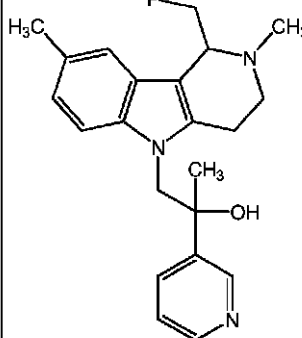
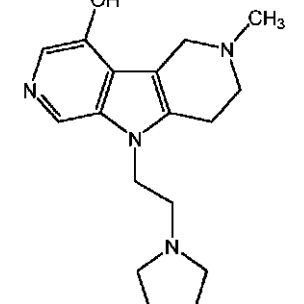
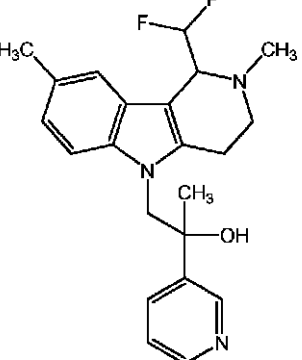
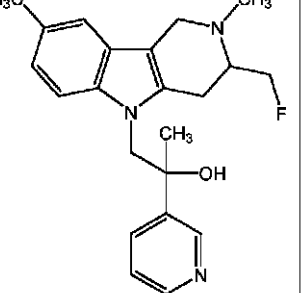
10

20

30

40

【表 2 - 2 4】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>II-277<br/>II-277a, II-277b</p>                     |  <p>II-278<br/>II-278a, II-278b</p>                                                        |  <p>II-279<br/>II-279a, II-279b, II-279c, II-279d</p>   |  <p>II-280<br/>II-280a, II-280b, II-280c, II-280d</p>   |
|  <p>II-281<br/>II-281a, II-281b, II-281c, II-281d</p>  |  <p>II-282<br/>II-282a, II-282b, II-282c, II-282d, II-282e, II-282f, II-282g, II-282h</p> |  <p>II-283<br/>II-283a, II-283b, II-283c, II-283d</p>  |  <p>II-284<br/>II-284a, II-284b, II-284c, II-284d</p>  |
|  <p>II-285<br/>II-285a, II-285b, II-285c, II-285d</p> |  <p>II-286</p>                                                                           |  <p>II-287<br/>II-287a, II-287b, II-287c, II-287d</p> |  <p>II-288<br/>II-288a, II-288b, II-288c, II-288d</p> |

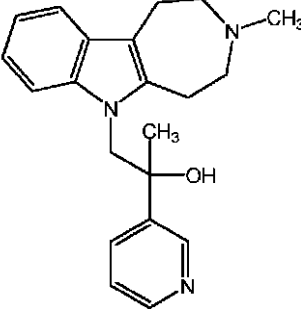
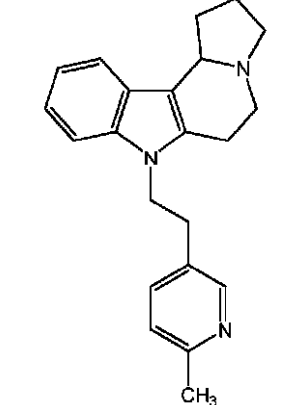
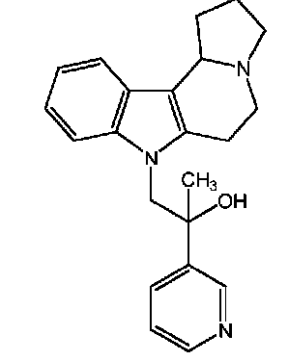
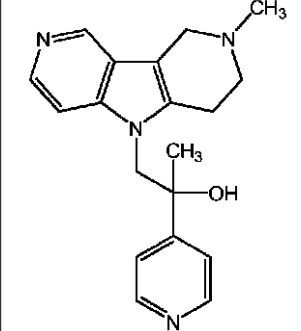
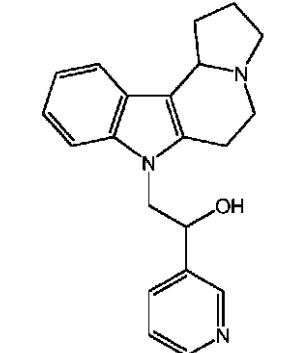
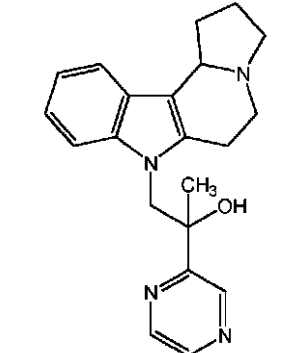
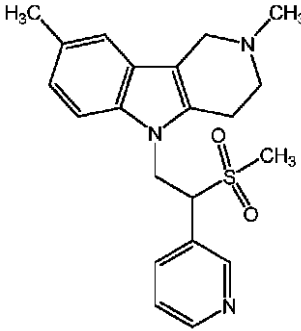
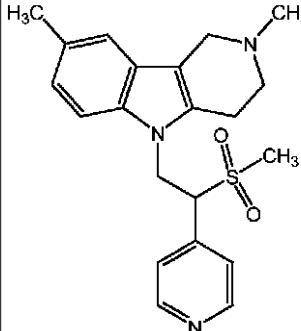
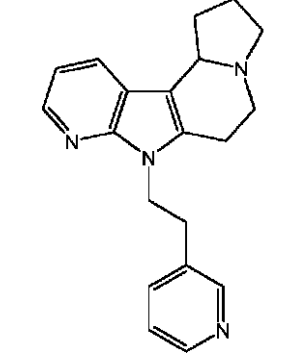
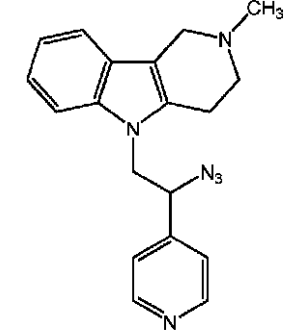
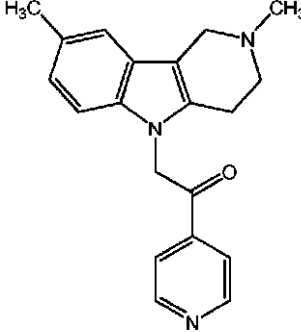
10

20

30

40

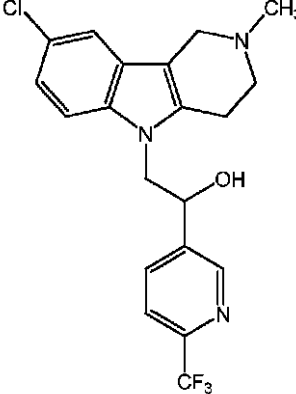
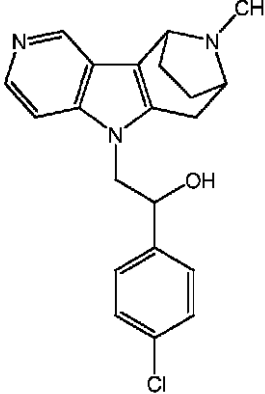
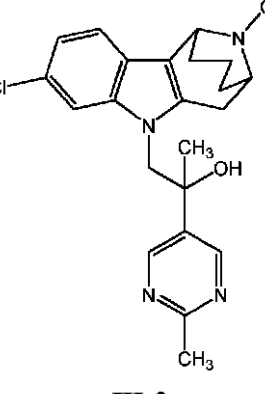
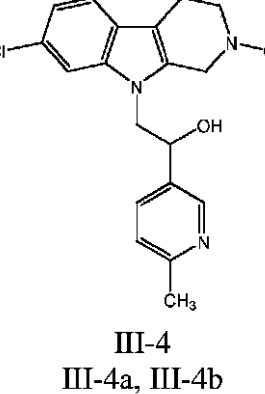
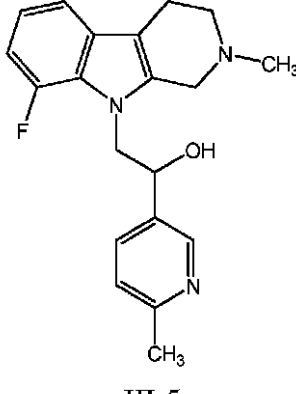
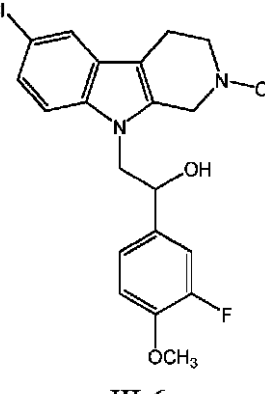
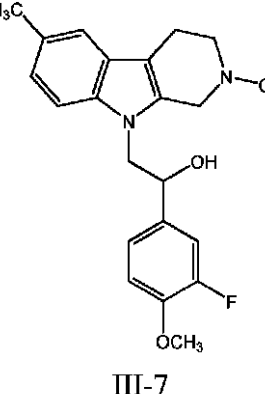
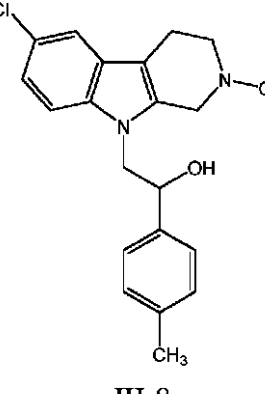
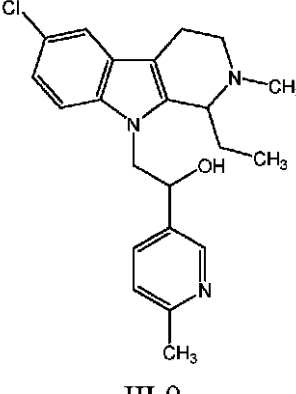
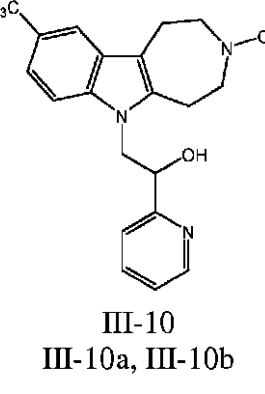
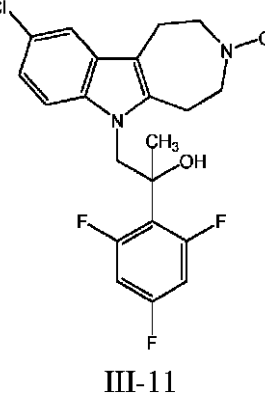
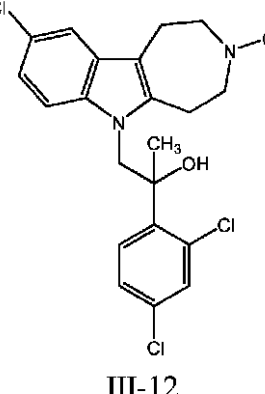
【表 2 - 2 5】

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                         |                                                                                                                                         |                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>II-289<br/>II-289a, II-289b</p>                    |  <p>II-290<br/>II-290a, II-290b</p>                    |  <p>II-291<br/>II-291a, II-291b, II-291c, II-291d</p> |  <p>II-292<br/>II-292a, II-292b</p>  | 10 |
|  <p>II-293<br/>II-293a, II-293b, II-293c, II-293d</p> |  <p>II-294<br/>II-294a, II-294b, II-294c, II-294d</p> |  <p>II-295<br/>II-295a, II-295b</p>                  |  <p>II-296<br/>II-296a, II-296b</p> | 20 |
|  <p>II-297<br/>II-297a, II-297b</p>                  |  <p>II-298<br/>II-298a, II-298b</p>                  |  <p>II-299</p>                                      |                                                                                                                         | 30 |

【 0 7 3 2 】

【表 3 - 1】

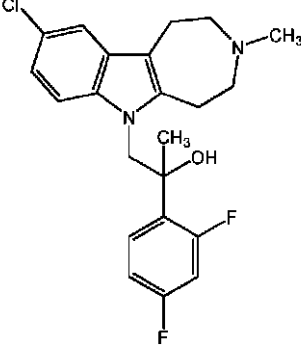
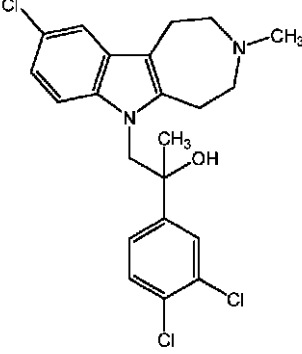
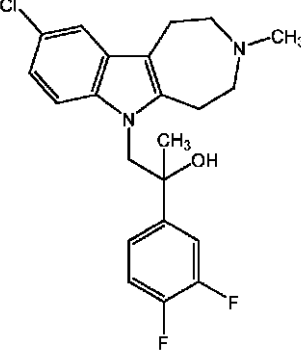
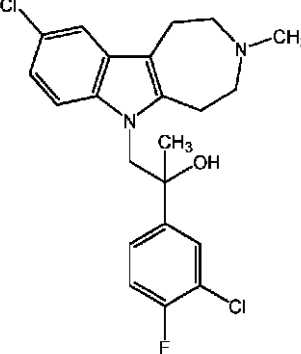
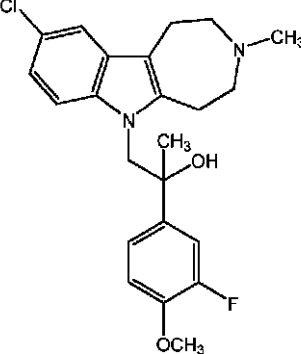
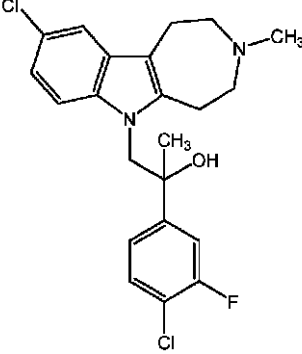
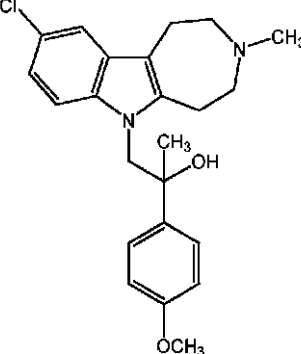
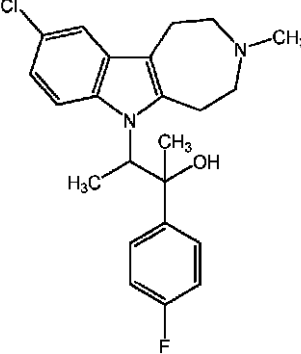
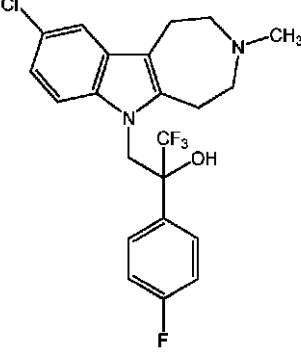
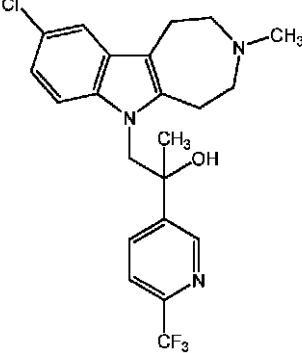
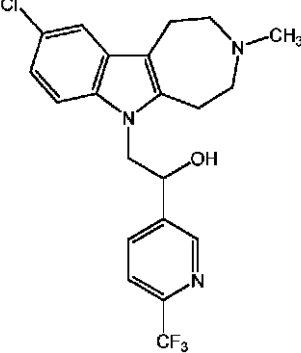
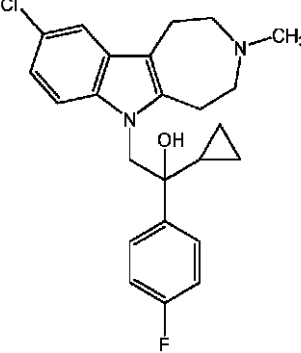
表3 代表的な本発明の化合物

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                    |                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-1<br/>III-1a, III-1b</p>                   |  <p>III-2<br/>III-2a, III-2b, III-2c, III-2d</p> |  <p>III-3<br/>III-3a, III-3b, III-3c, III-3d</p> |  <p>III-4<br/>III-4a, III-4b</p>      |
|  <p>III-5<br/>III-5a, III-5b</p>                  |  <p>III-6<br/>III-6a, III-6b</p>                |  <p>III-7<br/>III-7a, III-7b</p>                |  <p>III-8<br/>III-8a, III-8b</p>     |
|  <p>III-9<br/>III-9a, III-9b, III-9c, III-9d</p> |  <p>III-10<br/>III-10a, III-10b</p>            |  <p>III-11<br/>III-11a, III-11b</p>            |  <p>III-12<br/>III-12a, III-12b</p> |

【 0 7 3 3 】



【表 3 - 2】

|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-13<br/>III-13a, III-13b</p>   |  <p>III-14<br/>III-14a, III-14b</p>   |  <p>III-15<br/>III-15a, III-15b</p>   |  <p>III-16<br/>III-16a, III-16b</p>                        |
|  <p>III-17<br/>III-17a, III-17b</p>  |  <p>III-18<br/>III-18a, III-18b</p>  |  <p>III-19<br/>III-19a, III-19b</p>  |  <p>III-20<br/>III-20a, III-20b, III-20c,<br/>III-20d</p> |
|  <p>III-21<br/>III-21a, III-21b</p> |  <p>III-22<br/>III-22a, III-22b</p> |  <p>III-23<br/>III-23a, III-23b</p> |  <p>III-24<br/>III-24a, III-24b</p>                      |

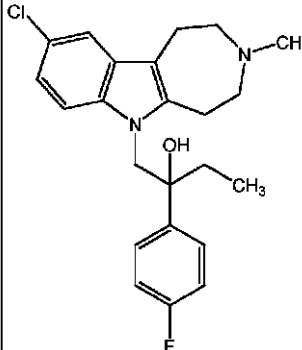
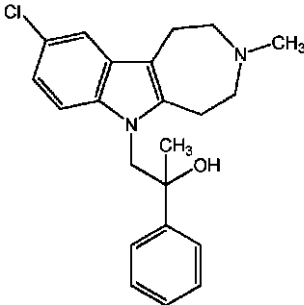
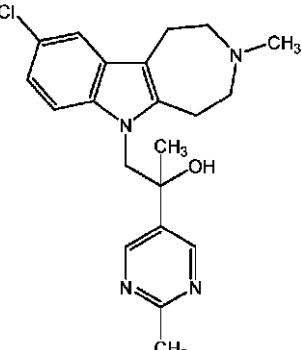
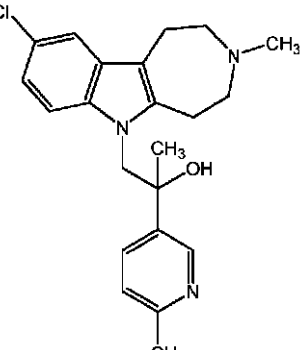
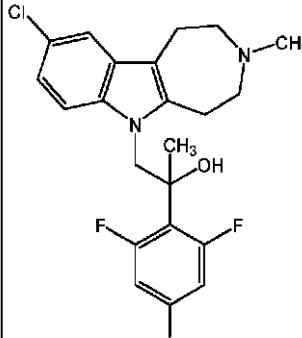
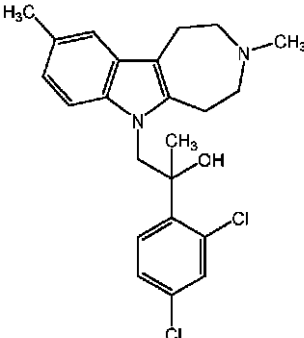
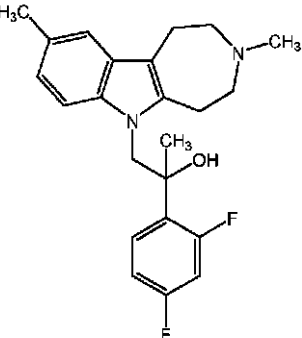
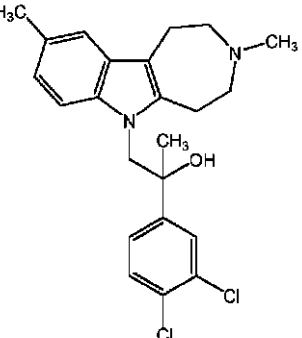
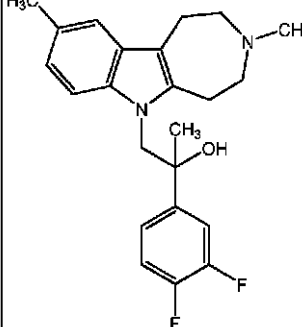
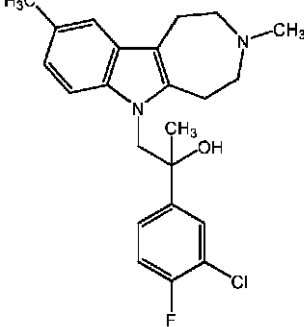
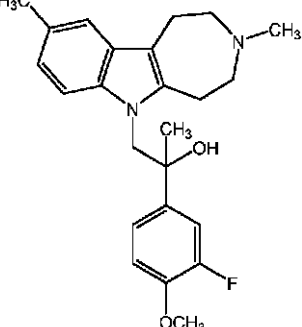
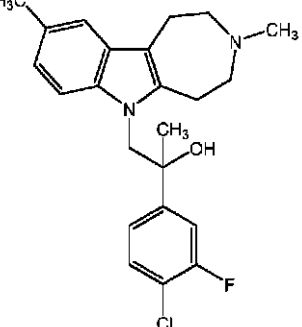
10

20

30

【 0 7 3 4 】

【表 3 - 3】

|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-25<br/>III-25a, III-25b</p>   |  <p>III-26<br/>III-26a, III-26b</p>   |  <p>III-27<br/>III-27a, III-27b</p>   |  <p>III-28<br/>III-28a, III-28b</p>   |
|  <p>III-29<br/>III-29a, III-29b</p>  |  <p>III-30<br/>III-30a, III-30b</p>  |  <p>III-31<br/>III-31a, III-31b</p>  |  <p>III-32<br/>III-32a, III-32b</p>  |
|  <p>III-33<br/>III-33a, III-33b</p> |  <p>III-34<br/>III-34a, III-34b</p> |  <p>III-35<br/>III-35a, III-35b</p> |  <p>III-36<br/>III-36a, III-36b</p> |

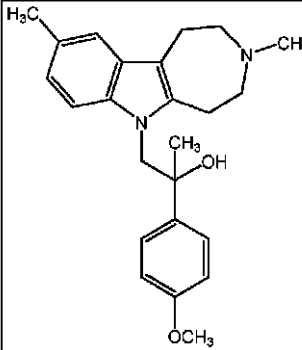
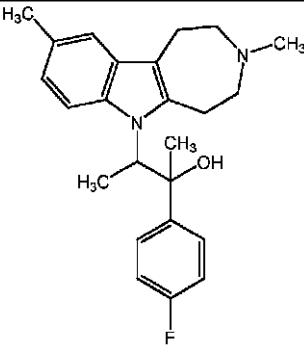
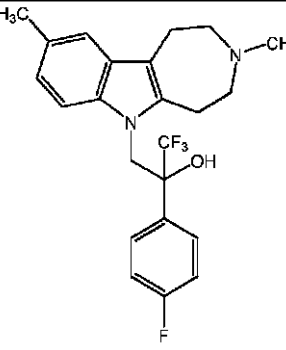
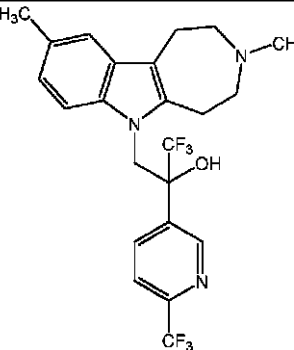
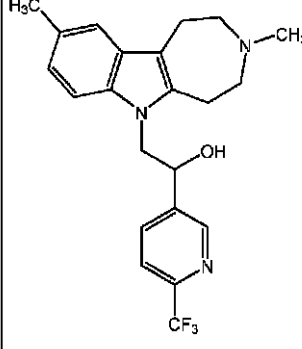
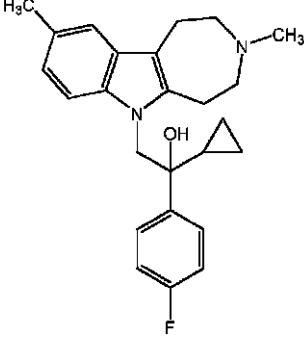
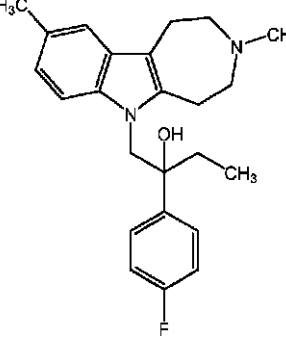
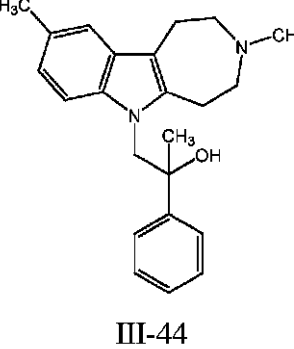
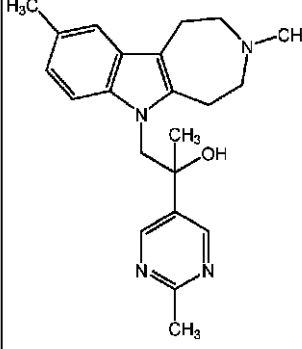
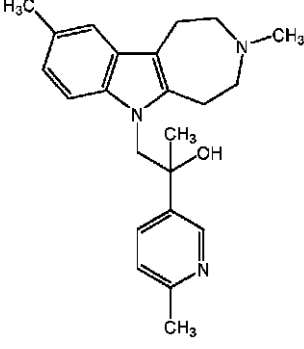
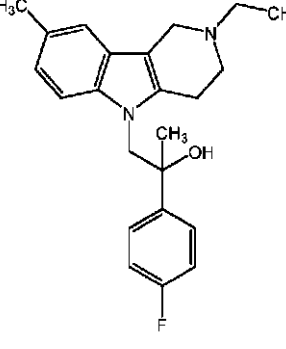
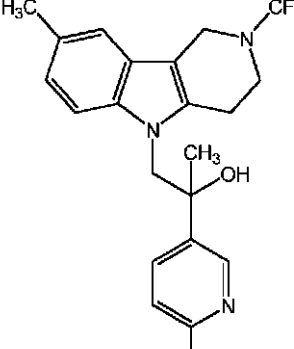
10

20

30

【 0 7 3 5 】

【表 3 - 4】

|                                                                                                                        |                                                                                                                                            |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-37<br/>III-37a, III-37b</p>   |  <p>III-38<br/>III-38a, III-38b, III-38c,<br/>III-38d</p> |  <p>III-39<br/>III-39a, III-39b</p>   |  <p>III-40<br/>III-40a, III-40b</p>   |
|  <p>III-41<br/>III-41a, III-41b</p>  |  <p>III-42<br/>III-42a, III-42b</p>                      |  <p>III-43<br/>III-43a, III-43b</p>  |  <p>III-44<br/>III-44a, III-44b</p>  |
|  <p>III-45<br/>III-45a, III-45b</p> |  <p>III-46<br/>III-46a, III-46b</p>                     |  <p>III-47<br/>III-47a, III-47b</p> |  <p>III-48<br/>III-48a, III-48b</p> |

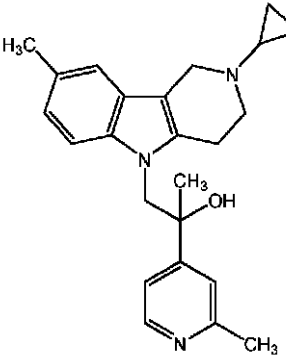
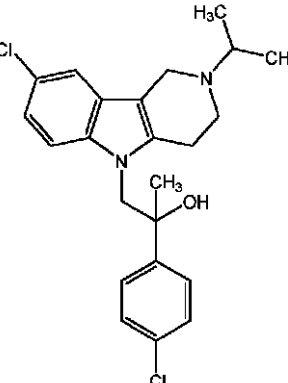
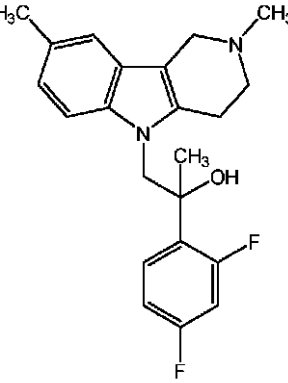
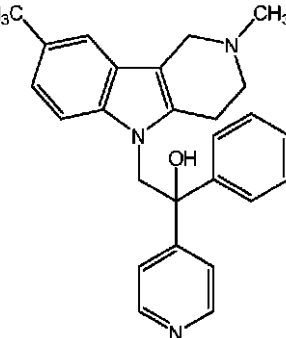
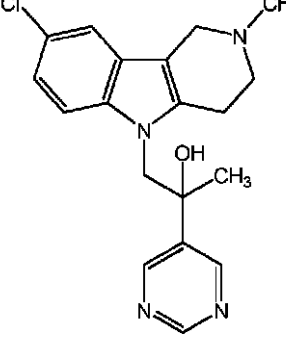
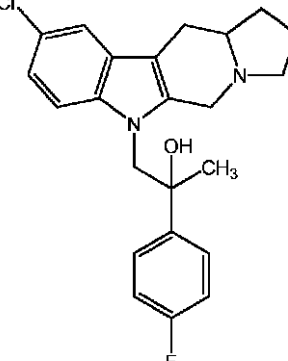
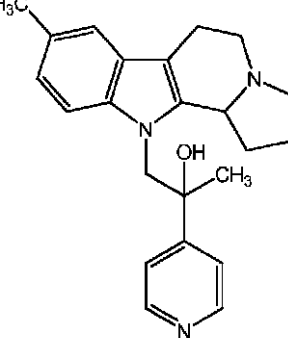
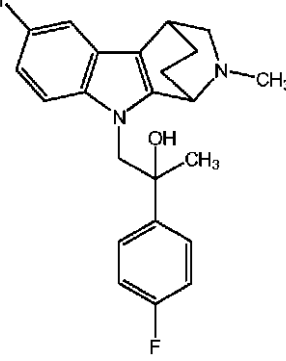
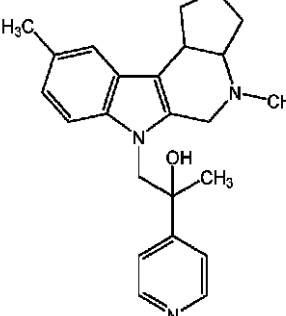
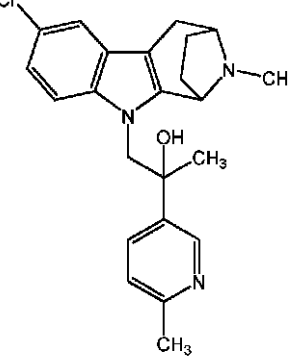
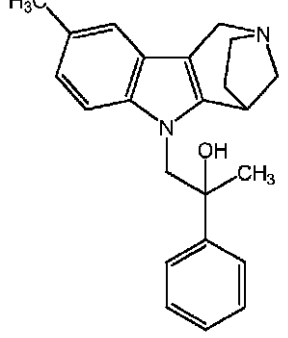
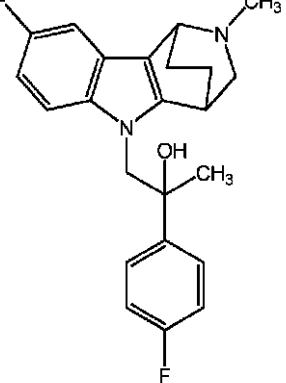
10

20

30

【 0 7 3 6 】

【表 3 - 5】

|                                                                                                                                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-49<br/>III-49a, III-49b</p>                         |  <p>III-50<br/>III-50a, III-50b</p>                         |  <p>III-51<br/>III-51a, III-51b</p>                         |  <p>III-52<br/>III-52a, III-52b</p>                         |
|  <p>III-53<br/>III-53a, III-53b</p>                        |  <p>III-54<br/>III-54a, III-54b, III-54c,<br/>III-54d</p>  |  <p>III-55<br/>III-55a, III-55b, III-55c,<br/>III-55d</p>  |  <p>III-56<br/>III-56a, III-56b, III-56c,<br/>III-56d</p>  |
|  <p>III-57<br/>III-57a, III-57b, III-57c,<br/>III-57d</p> |  <p>III-58<br/>III-58a, III-58b, III-58c,<br/>III-58d</p> |  <p>III-59<br/>III-59a, III-59b, III-59c,<br/>III-59d</p> |  <p>III-60<br/>III-60a, III-60b, III-60c,<br/>III-60d</p> |

10

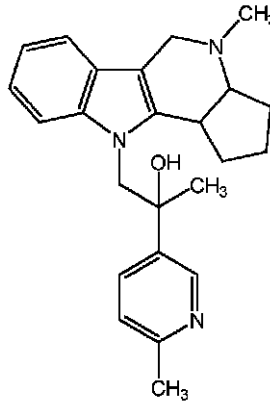
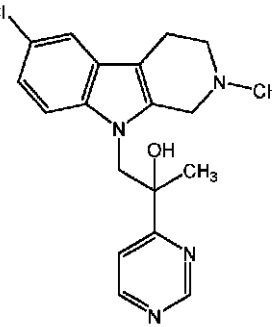
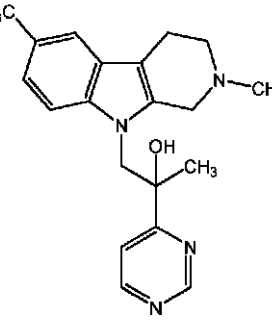
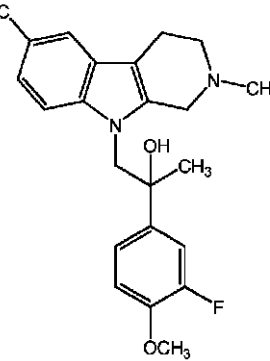
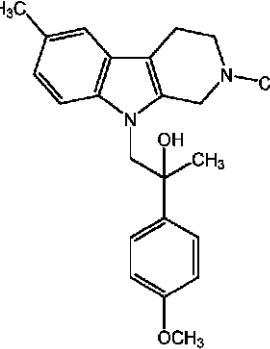
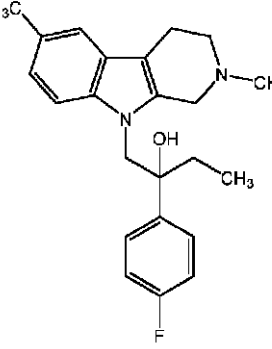
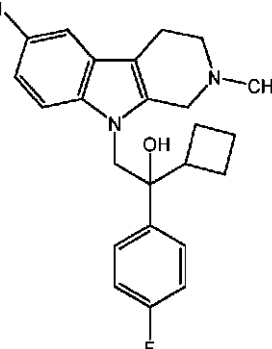
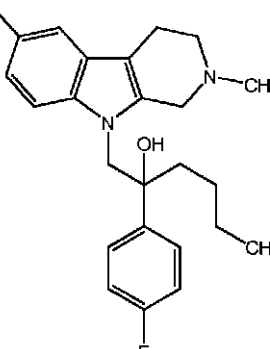
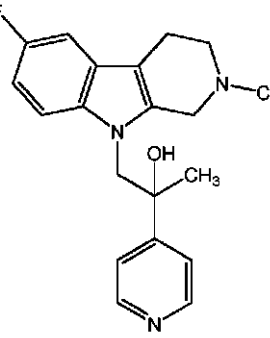
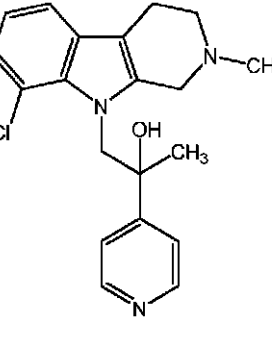
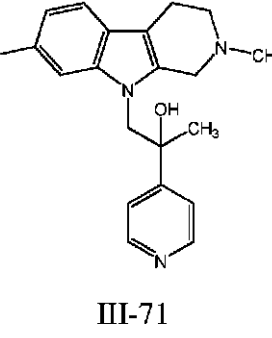
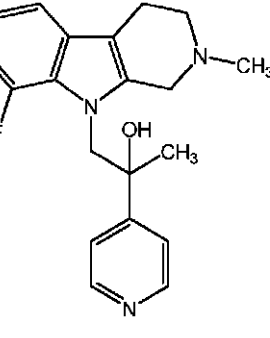
20

30

40

【 0 7 3 7 】

【表 3 - 6】

|                                                                                                                                            |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-61<br/>III-61a, III-61b, III-61c,<br/>III-61d</p> |  <p>III-62<br/>III-62a, III-62b</p>   |  <p>III-63<br/>III-63a, III-63b</p>   |  <p>III-64<br/>III-64a, III-64b</p>   |
|  <p>III-65<br/>III-65a, III-65b</p>                      |  <p>III-66<br/>III-66a, III-66b</p>  |  <p>III-67<br/>III-67a, III-67b</p>  |  <p>III-68<br/>III-68a, III-68b</p>  |
|  <p>III-69<br/>III-69a, III-69b</p>                     |  <p>III-70<br/>III-70a, III-70b</p> |  <p>III-71<br/>III-71a, III-71b</p> |  <p>III-72<br/>III-72a, III-72b</p> |

【 0 7 3 8 】

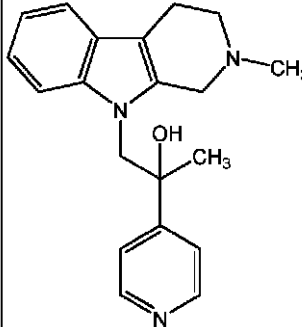
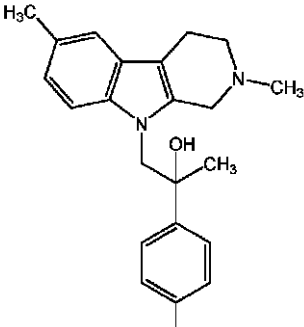
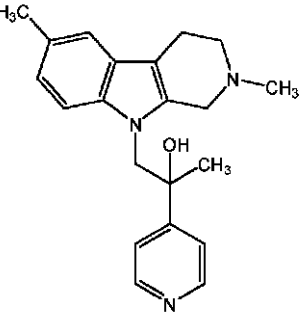
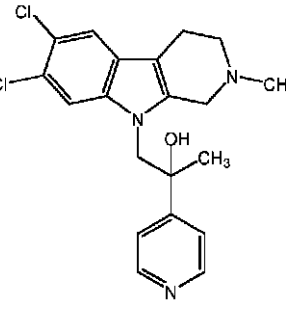
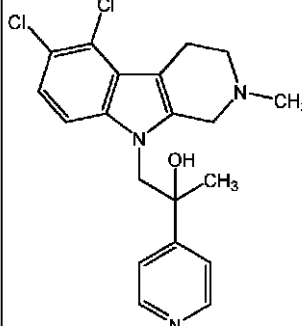
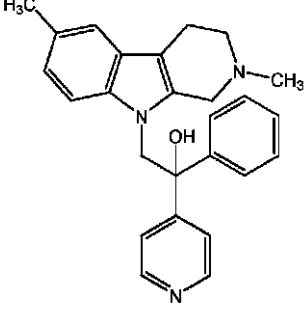
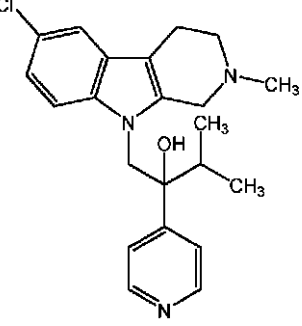
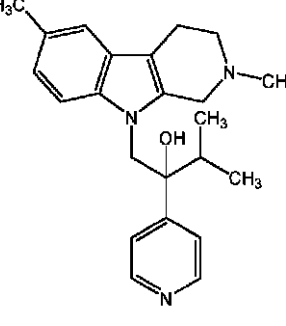
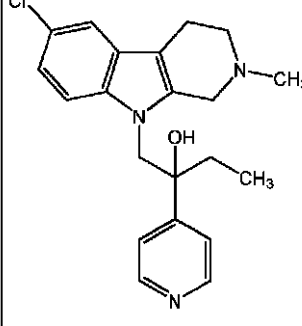
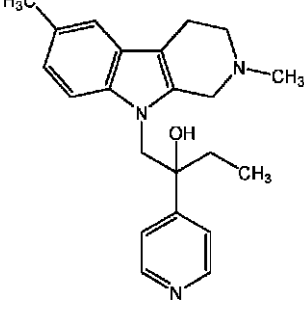
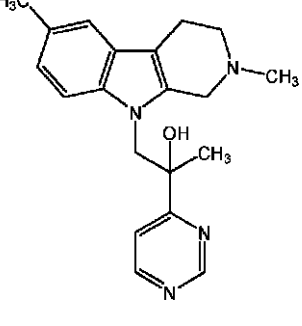
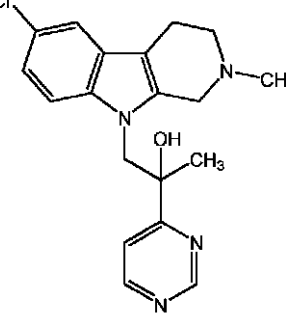
10

20

30

40

【表 3 - 7】

|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-73<br/>III-73a, III-73b</p>   |  <p>III-74<br/>III-74a, III-74b</p>   |  <p>III-75<br/>III-75a, III-75b</p>   |  <p>III-76<br/>III-76a, III-76b</p>   |
|  <p>III-77<br/>III-77a, III-77b</p>   |  <p>III-78<br/>III-78a, III-78b</p>   |  <p>III-79<br/>III-79a, III-79b</p>   |  <p>III-80<br/>III-80a, III-80b</p>   |
|  <p>III-81<br/>III-81a, III-81b</p> |  <p>III-82<br/>III-82a, III-82b</p> |  <p>III-83<br/>III-83a, III-83b</p> |  <p>III-84<br/>III-84a, III-84b</p> |

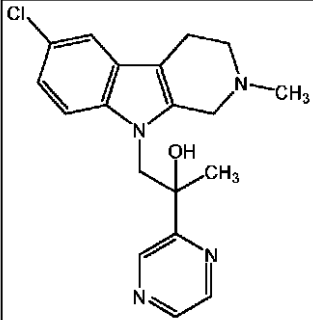
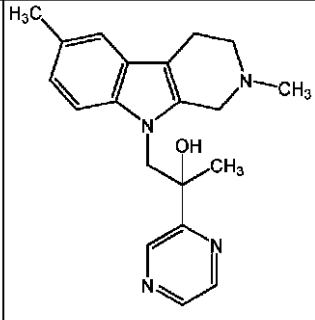
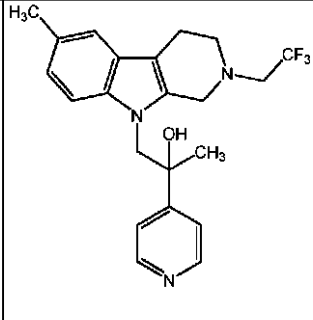
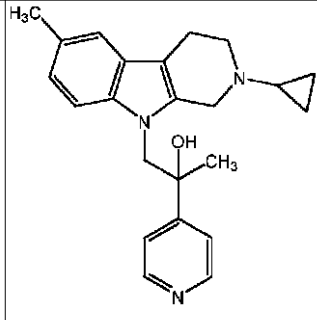
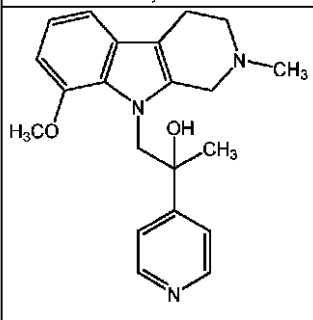
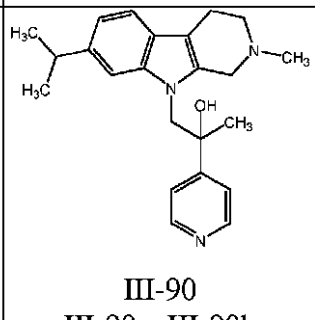
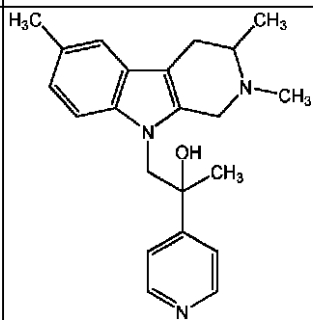
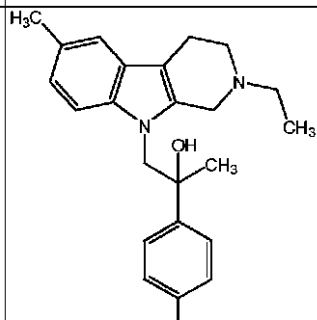
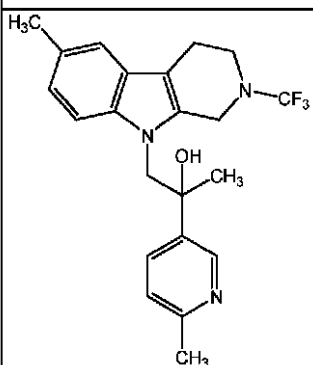
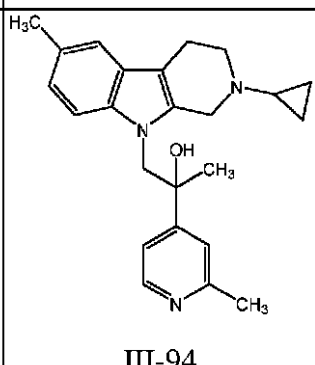
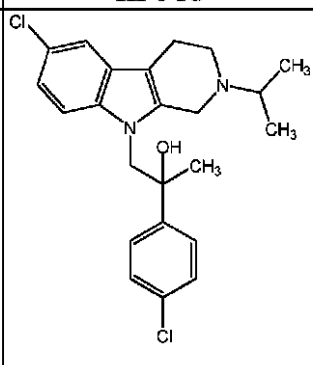
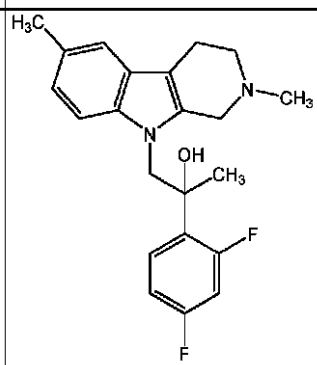
10

20

30

【 0 7 3 9 】

【表 3 - 8】

|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                                             |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-85<br/>III-85a, III-85b</p>   |  <p>III-86<br/>III-86a, III-86b</p>   |  <p>III-87<br/>III-87a, III-87b</p>                       |  <p>III-88<br/>III-88a, III-88b</p>   |
|  <p>III-89<br/>III-89a, III-89b</p>   |  <p>III-90<br/>III-90a, III-90b</p>   |  <p>III-91<br/>III-91a, III-91b, III-91c,<br/>III-91d</p> |  <p>III-92<br/>III-92a, III-92b</p>   |
|  <p>III-93<br/>III-93a, III-93b</p> |  <p>III-94<br/>III-94a, III-94b</p> |  <p>III-95<br/>III-95a, III-95b</p>                     |  <p>III-96<br/>III-96a, III-96b</p> |

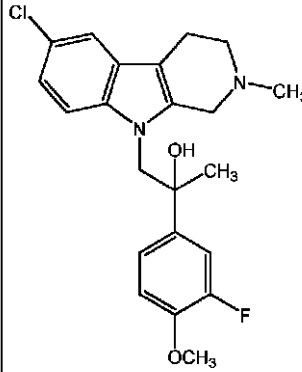
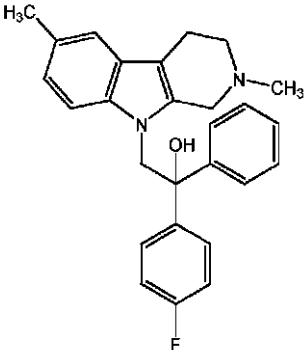
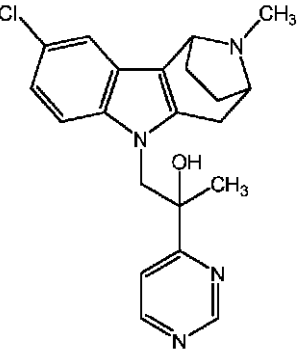
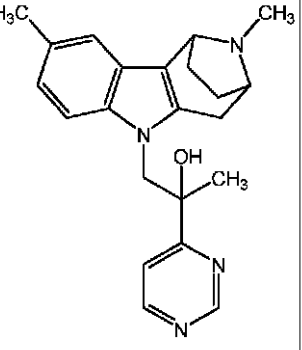
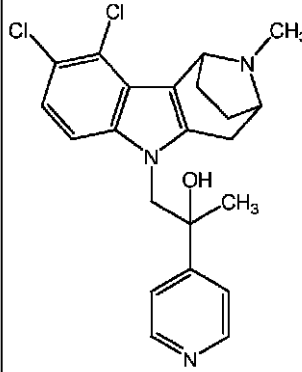
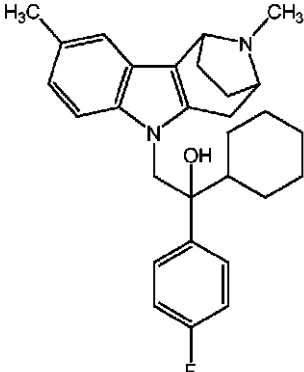
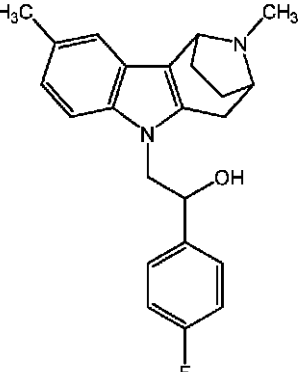
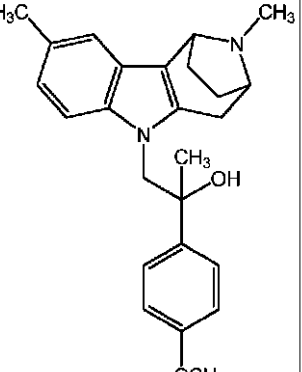
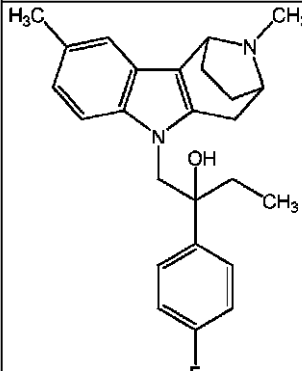
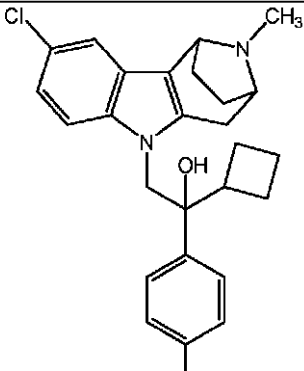
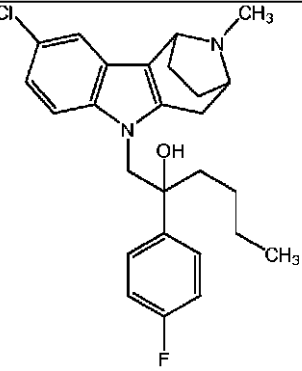
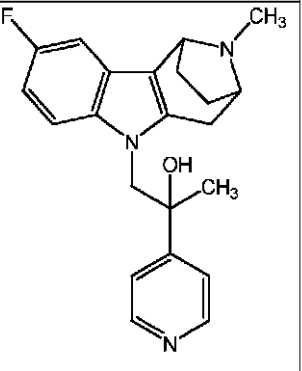
10

20

30

【 0 7 4 0 】

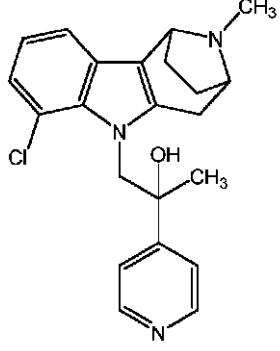
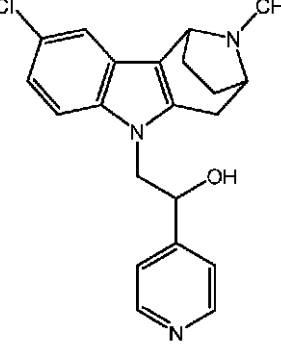
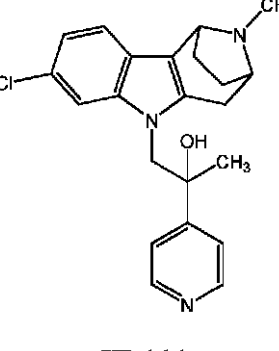
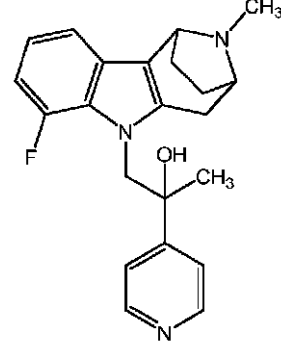
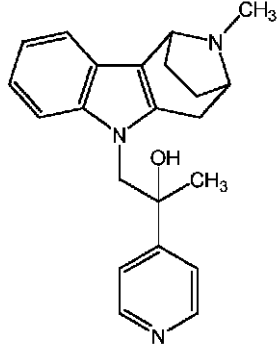
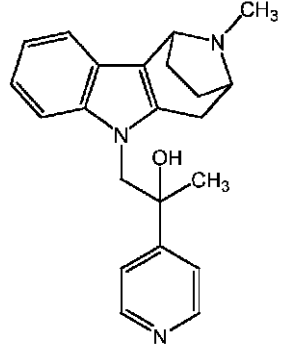
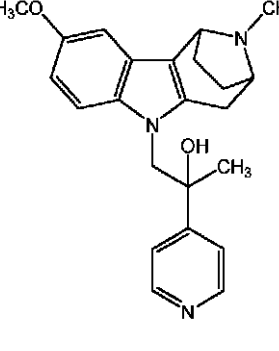
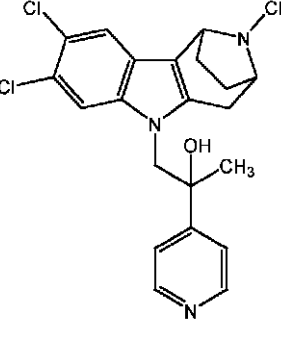
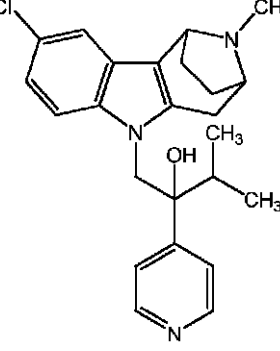
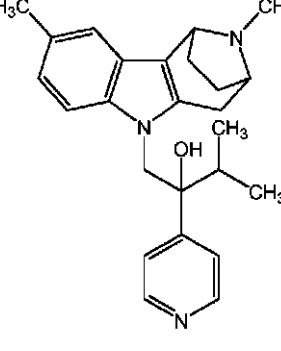
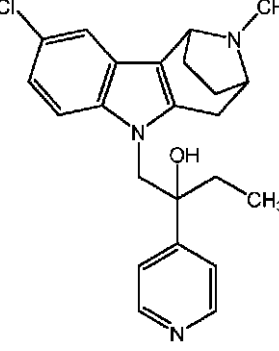
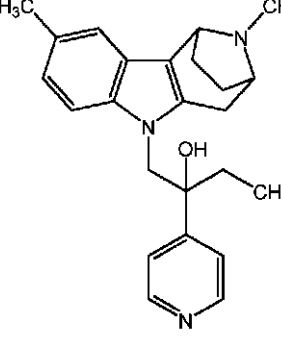
【表 3 - 9】

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>III-97<br/>III-97a, III-97b</p>                               |  <p>III-98<br/>III-98a, III-98b</p>                               |  <p>III-99<br/>III-99a, III-99b, III-99c,<br/>III-99d</p>         |  <p>III-100<br/>III-100a, III-100b, III-<br/>100c, III-100d</p>   | 10 |
|  <p>III-101<br/>III-101a, III-101b, III-<br/>101c, III-101d</p>  |  <p>III-102<br/>III-102a, III-102b, III-<br/>102c, III-102d</p>  |  <p>III-103<br/>III-103a, III-103b, III-<br/>103c, III-103d</p>  |  <p>III-104<br/>III-104a, III-104b, III-<br/>104c, III-104d</p>  | 20 |
|  <p>III-105<br/>III-105a, III-105b, III-<br/>105c, III-105d</p> |  <p>III-106<br/>III-106a, III-106b, III-<br/>106c, III-106d</p> |  <p>III-107<br/>III-107a, III-107b, III-<br/>107c, III-107d</p> |  <p>III-108<br/>III-108a, III-108b, III-<br/>108c, III-108d</p> | 30 |
|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      | 40 |

【 0 7 4 1 】



【表 3 - 10】

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-109<br/>III-109a, III-109b, III-109c, III-109d</p>   |  <p>III-110<br/>III-110a, III-110b, III-110c, III-110d</p>   |  <p>III-111<br/>III-111a, III-111b, III-111c, III-111d</p>   |  <p>III-112<br/>III-112a, III-112b, III-112c, III-112d</p>   |
|  <p>III-113<br/>III-113a, III-113b, III-113c, III-113d</p>  |  <p>III-114<br/>III-114a, III-114b, III-114c, III-114d</p>  |  <p>III-115<br/>III-115a, III-115b, III-115c, III-115d</p>  |  <p>III-116<br/>III-116a, III-116b, III-116c, III-116d</p>  |
|  <p>III-117<br/>III-117a, III-117b, III-117c, III-117d</p> |  <p>III-118<br/>III-118a, III-118b, III-118c, III-118d</p> |  <p>III-119<br/>III-119a, III-119b, III-119c, III-119d</p> |  <p>III-120<br/>III-120a, III-120b, III-120c, III-120d</p> |

10

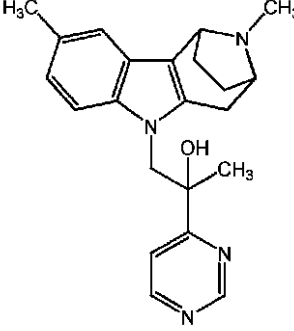
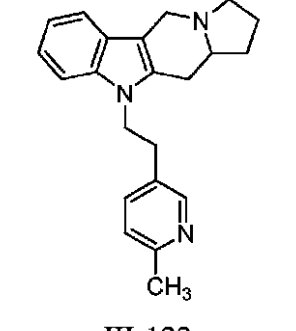
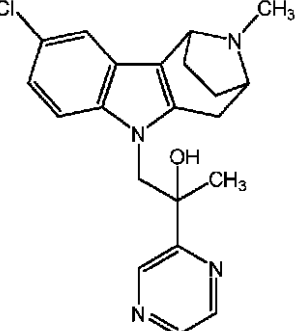
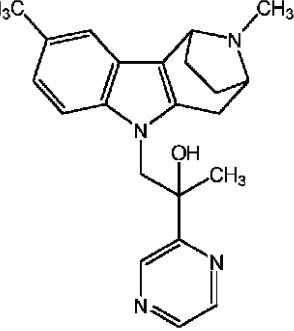
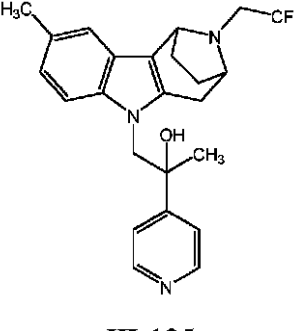
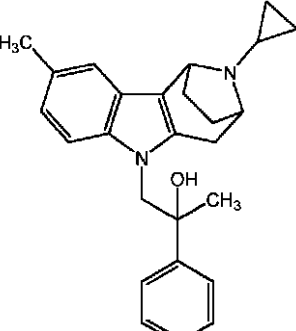
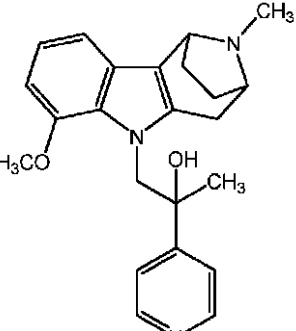
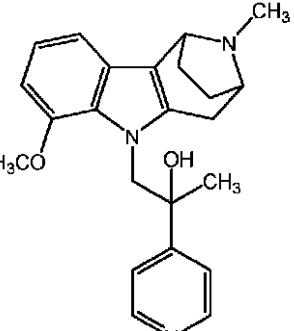
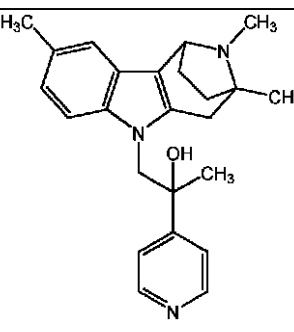
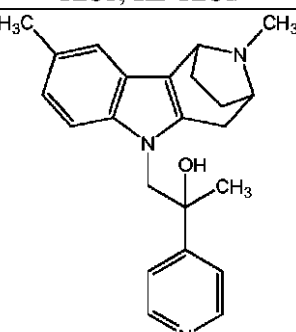
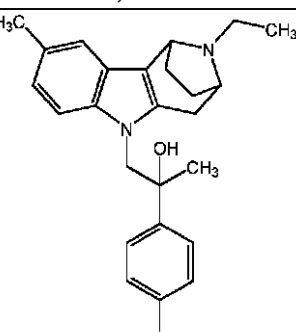
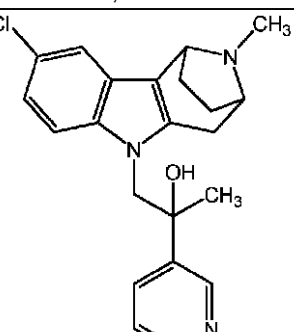
20

30

40

【 0 7 4 2 】

【表 3 - 1 1】

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-121<br/>III-121a, III-121b, III-121c, III-121d</p>   |  <p>III-122<br/>III-122a, III-122b, III-122c, III-122d</p>   |  <p>III-123<br/>III-123a, III-123b, III-123c, III-123d</p>   |  <p>III-124<br/>III-124a, III-124b, III-124c, III-124d</p>   |
|  <p>III-125<br/>III-125a, III-125b, III-125c, III-125d</p>  |  <p>III-126<br/>III-126a, III-126b, III-126c, III-126d</p>  |  <p>III-127<br/>III-127a, III-127b, III-127c, III-127d</p>  |  <p>III-128<br/>III-128a, III-128b, III-128c, III-128d</p>  |
|  <p>III-129<br/>III-129a, III-129b, III-129c, III-129d</p> |  <p>III-130<br/>III-130a, III-130b, III-130c, III-130d</p> |  <p>III-131<br/>III-131a, III-131b, III-131c, III-131d</p> |  <p>III-132<br/>III-132a, III-132b, III-132c, III-132d</p> |

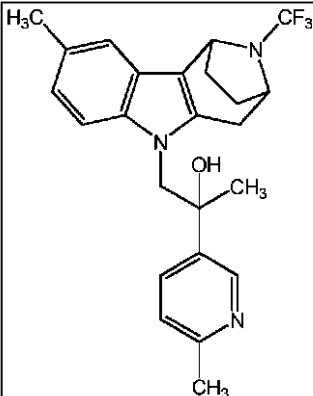
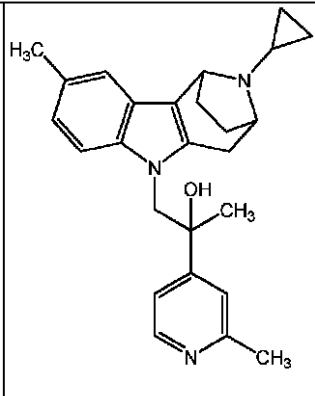
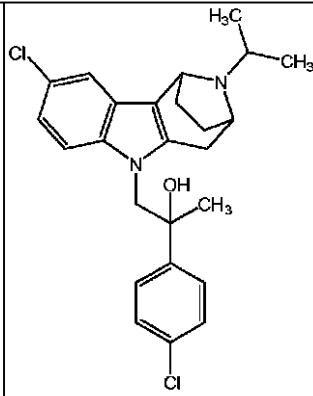
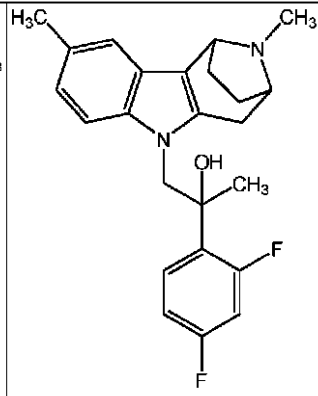
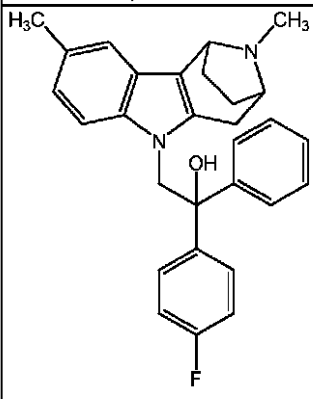
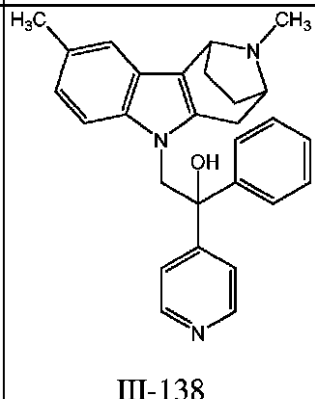
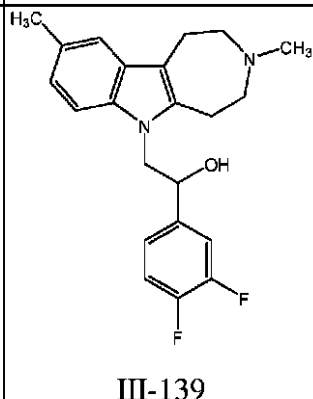
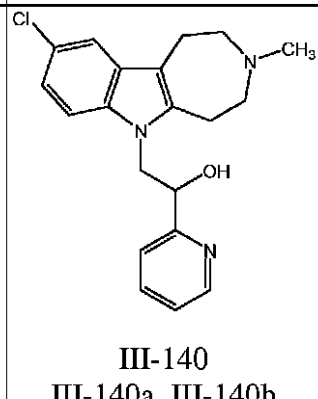
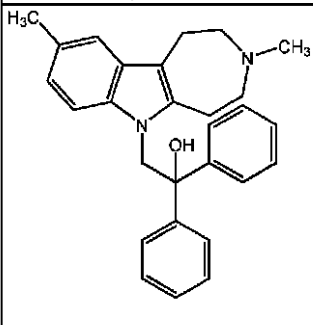
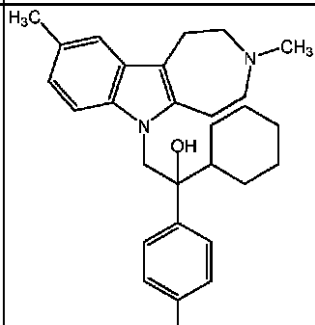
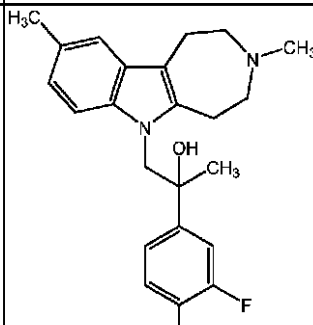
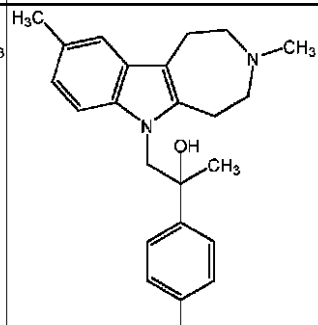
10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

|                                                                                                                                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                              |                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-133<br/>III-133a, III-133b, III-133c, III-133d</p>  |  <p>III-134<br/>III-134a, III-134b, III-134c, III-134d</p>  |  <p>III-135<br/>III-135a, III-135b, III-135c, III-135d</p> |  <p>III-136<br/>III-136a, III-136b, III-136c, III-136d</p> |
|  <p>III-137<br/>III-137a, III-137b, III-137c, III-137d</p> |  <p>III-138<br/>III-138a, III-138b, III-138c, III-138d</p> |  <p>III-139<br/>III-139a, III-139b</p>                    |  <p>III-140<br/>III-140a, III-140b</p>                    |
|  <p>III-141</p>                                           |  <p>III-142<br/>III-142a, III-142b</p>                    |  <p>III-143<br/>III-143a, III-143b</p>                   |  <p>III-144<br/>III-144a, III-144b</p>                   |

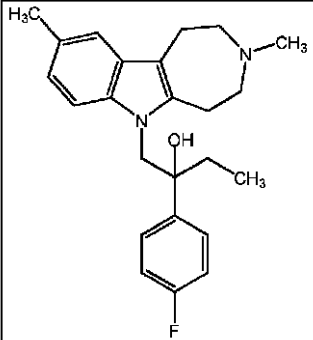
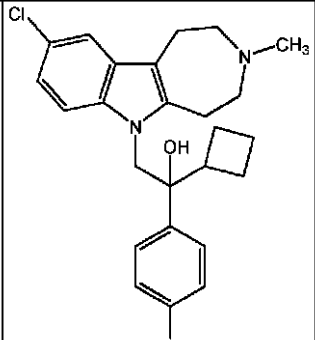
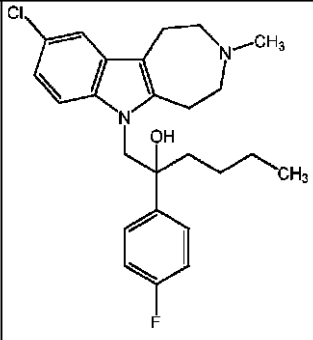
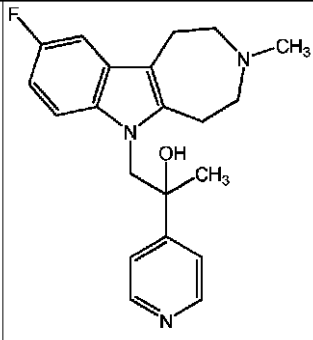
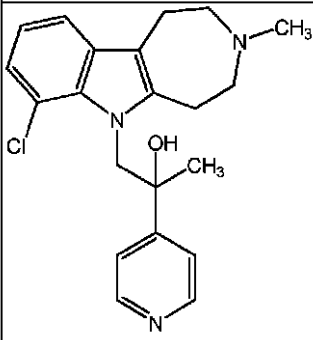
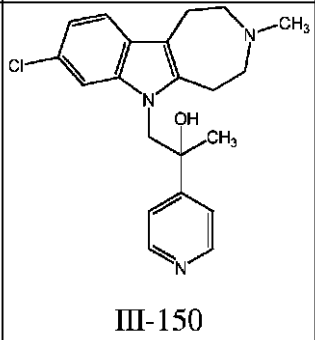
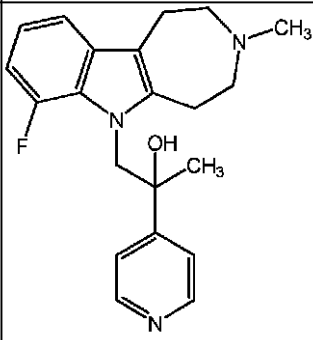
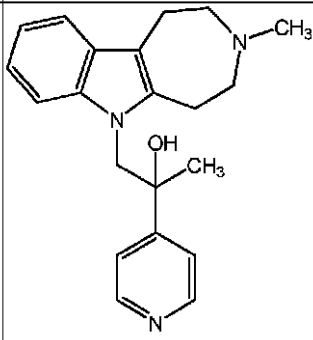
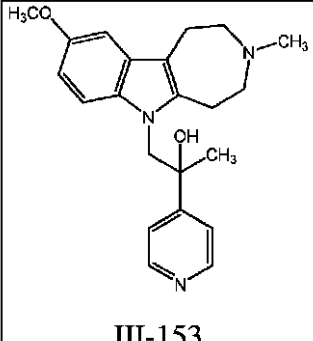
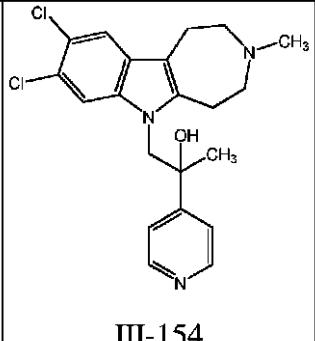
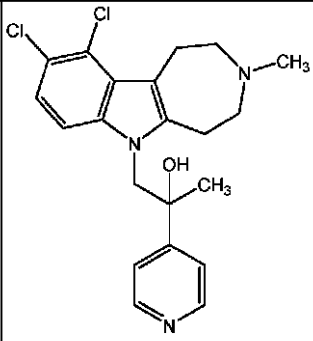
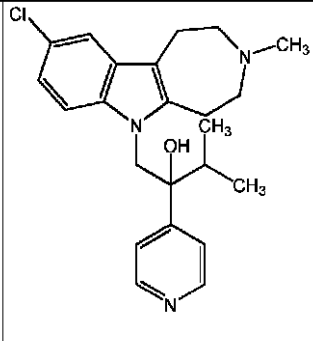
10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-145<br/>III-145a, III-145b</p>   |  <p>III-146<br/>III-146a, III-146b</p>   |  <p>III-147<br/>III-147a, III-147b</p>   |  <p>III-148<br/>III-148a, III-148b</p>   |
|  <p>III-149<br/>III-149a, III-149b</p>  |  <p>III-150<br/>III-150a, III-150b</p>  |  <p>III-151<br/>III-151a, III-151b</p>  |  <p>III-152<br/>III-152a, III-152b</p>  |
|  <p>III-153<br/>III-153a, III-153b</p> |  <p>III-154<br/>III-154a, III-154b</p> |  <p>III-155<br/>III-155a, III-155b</p> |  <p>III-156<br/>III-156a, III-156b</p> |

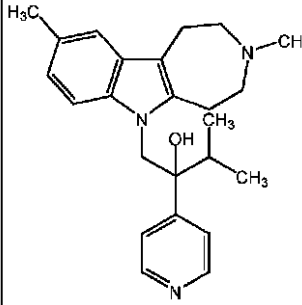
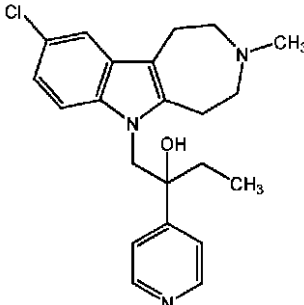
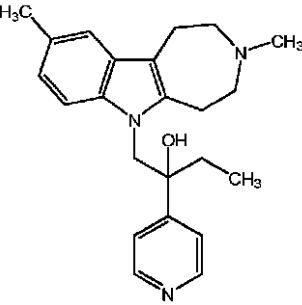
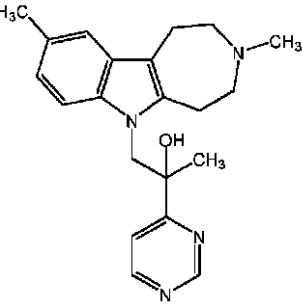
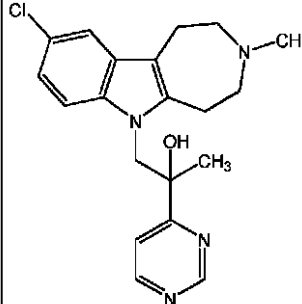
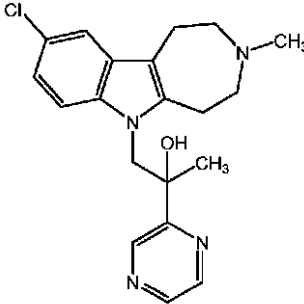
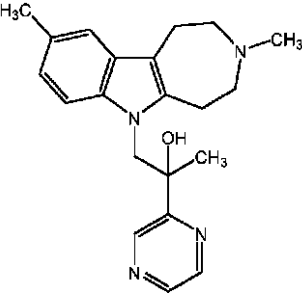
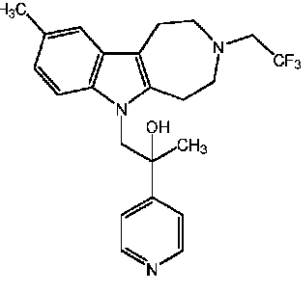
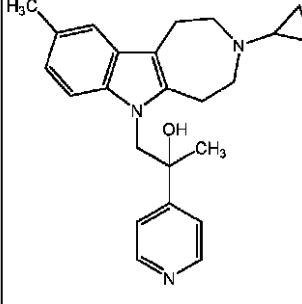
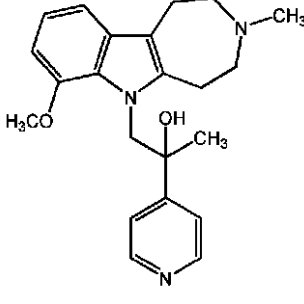
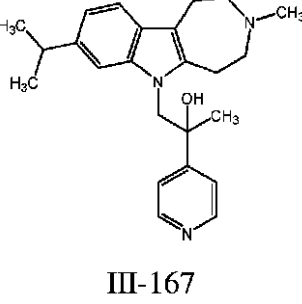
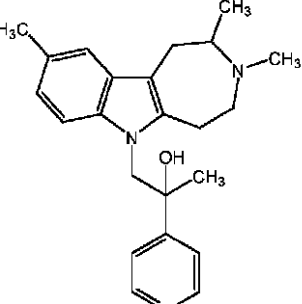
10

20

30

【 0 7 4 5 】

【表 3 - 1 4】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-157<br/>III-157a, III-157b</p>   |  <p>III-158<br/>III-158a, III-158b</p>   |  <p>III-159<br/>III-159a, III-159b</p>   |  <p>III-160<br/>III-160a, III-160b</p>                       |
|  <p>III-161<br/>III-161a, III-161b</p>   |  <p>III-162<br/>III-162a, III-162b</p>   |  <p>III-163<br/>III-163a, III-163b</p>   |  <p>III-164<br/>III-164a, III-164b</p>                       |
|  <p>III-165<br/>III-165a, III-165b</p> |  <p>III-166<br/>III-166a, III-166b</p> |  <p>III-167<br/>III-167a, III-167b</p> |  <p>III-168<br/>III-168a, III-168b, III-168c, III-168d</p> |

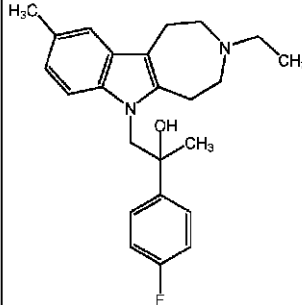
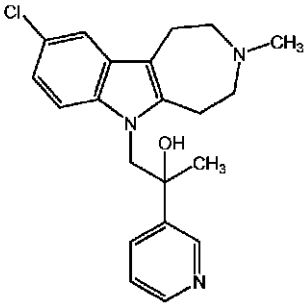
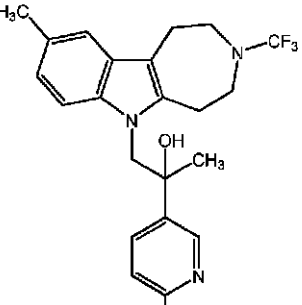
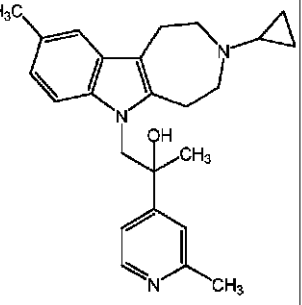
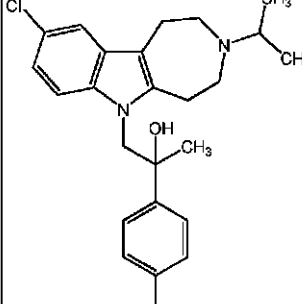
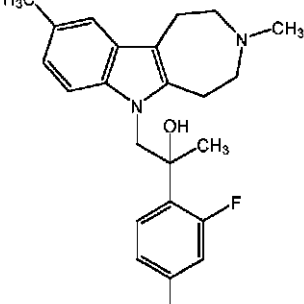
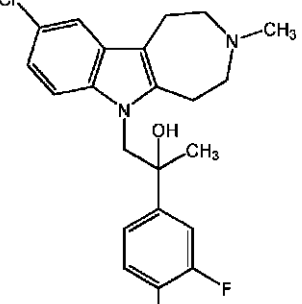
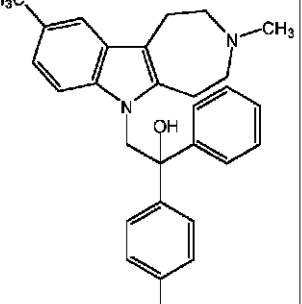
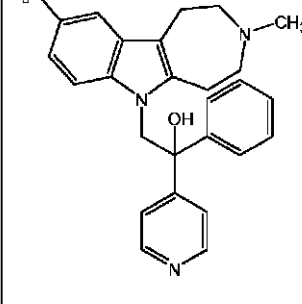
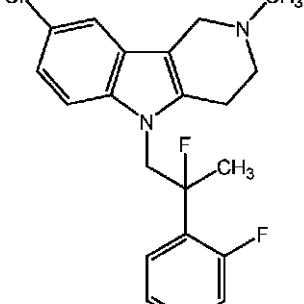
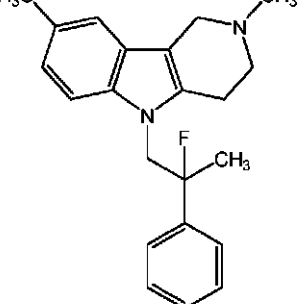
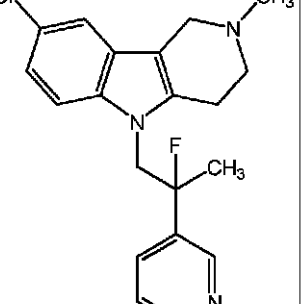
10

20

30

【 0 7 4 6 】

【表 3 - 1 5】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-169<br/>III-169a, III-169b</p>   |  <p>III-170<br/>III-170a, III-170b</p>   |  <p>III-171<br/>III-171a, III-171b</p>   |  <p>III-172<br/>III-172a, III-172b</p>   |
|  <p>III-173<br/>III-173a, III-173b</p>   |  <p>III-174<br/>III-174a, III-174b</p>   |  <p>III-175<br/>III-175a, III-175b</p>   |  <p>III-176<br/>III-176a, III-176b</p>   |
|  <p>III-177<br/>III-177a, III-177b</p> |  <p>III-178<br/>III-178a, III-178b</p> |  <p>III-179<br/>III-179a, III-179b</p> |  <p>III-180<br/>III-180a, III-180b</p> |

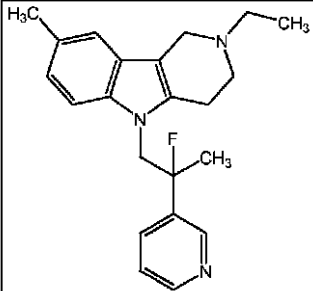
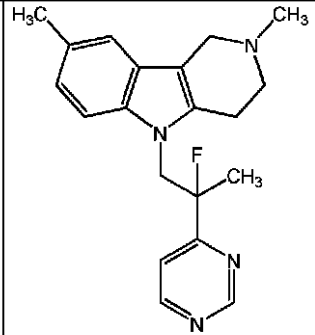
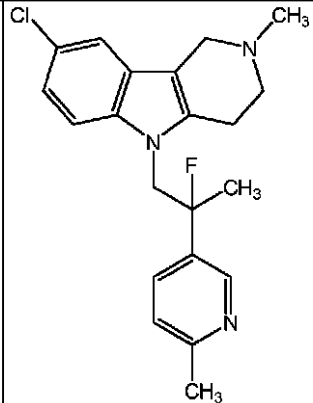
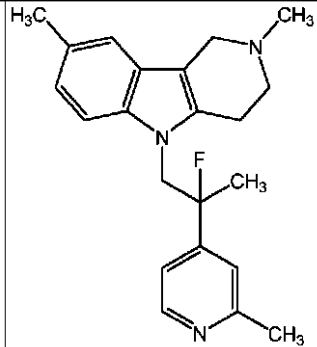
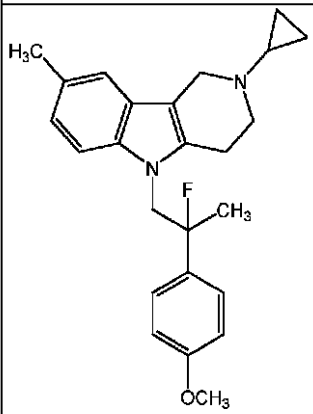
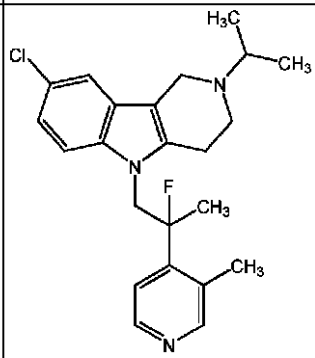
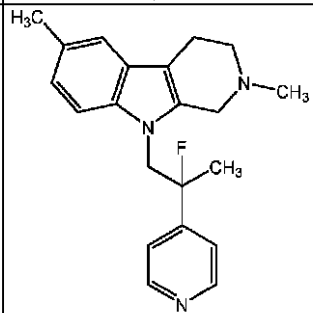
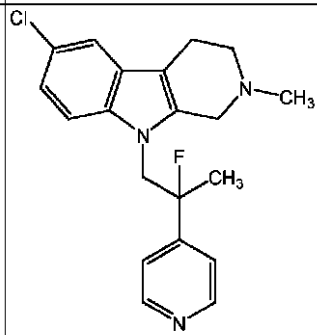
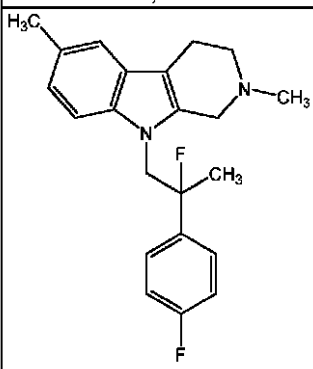
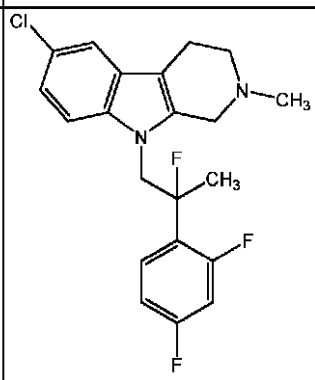
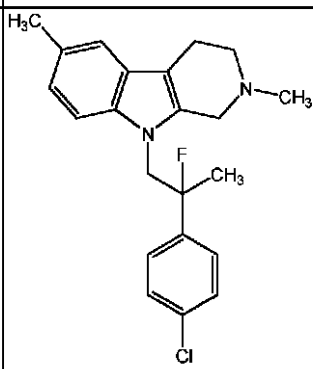
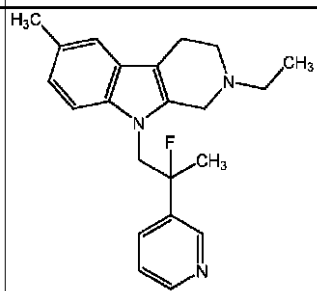
10

20

30

【 0 7 4 7 】

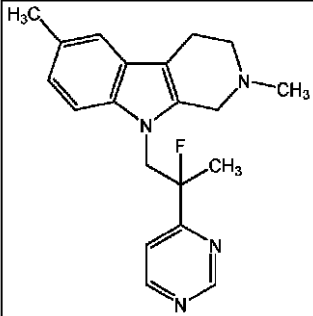
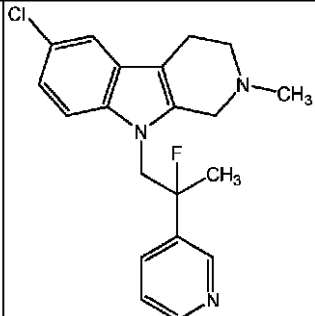
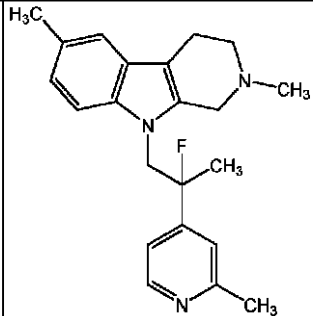
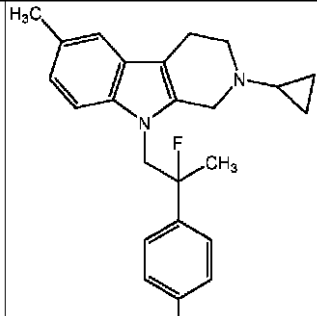
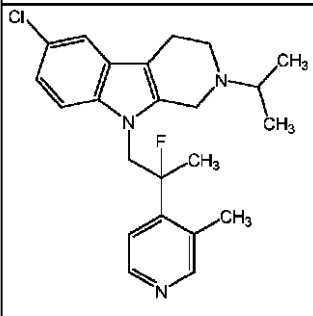
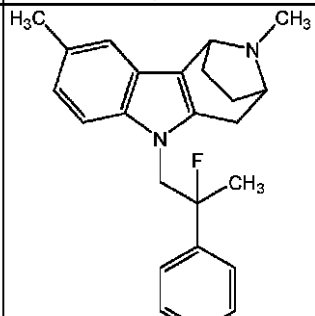
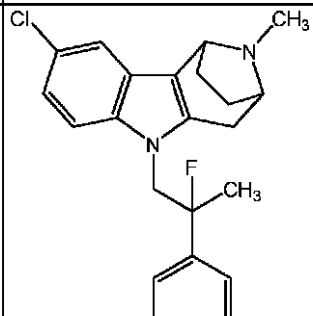
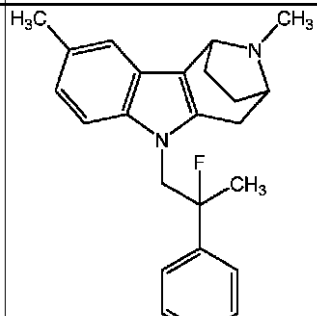
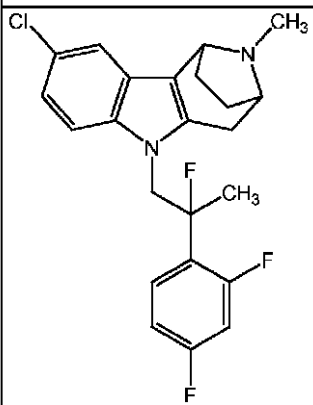
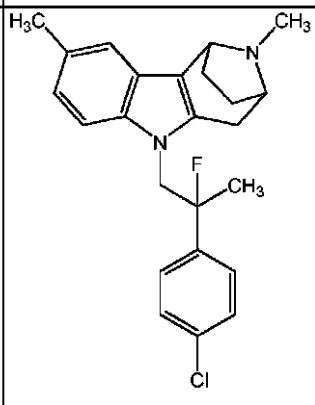
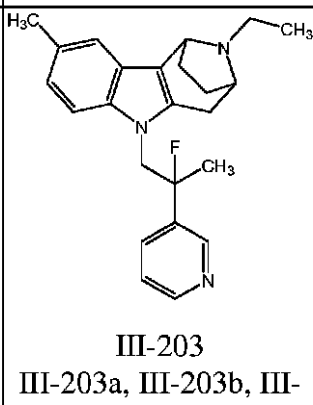
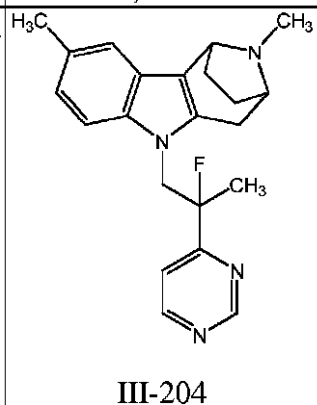
【表 3 - 1 6】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>III-181<br/>III-181a, III-181b</p>   |  <p>III-182<br/>III-182a, III-182b</p>   |  <p>III-183<br/>III-183a, III-183b</p>   |  <p>III-184<br/>III-184a, III-184b</p>   | 10 |
|  <p>III-185<br/>III-185a, III-185b</p>  |  <p>III-186<br/>III-186a, III-186b</p>  |  <p>III-187<br/>III-187a, III-187b</p>  |  <p>III-188<br/>III-188a, III-188b</p>  | 20 |
|  <p>III-189<br/>III-189a, III-189b</p> |  <p>III-190<br/>III-190a, III-190b</p> |  <p>III-191<br/>III-191a, III-191b</p> |  <p>III-192<br/>III-192a, III-192b</p> | 30 |

40

【 0 7 4 8 】

【表 3 - 17】

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-193<br/>III-193a, III-193b</p>                       |  <p>III-194<br/>III-194a, III-194b</p>                       |  <p>III-195<br/>III-195a, III-195b</p>                       |  <p>III-196<br/>III-196a, III-196b</p>                       |
|  <p>III-197<br/>III-197a, III-197b</p>                       |  <p>III-198<br/>III-198a, III-198b, III-198c, III-198d</p>   |  <p>III-199<br/>III-199a, III-199b, III-199c, III-199d</p>   |  <p>III-200<br/>III-200a, III-200b, III-200c, III-200d</p>   |
|  <p>III-201<br/>III-201a, III-201b, III-201c, III-201d</p> |  <p>III-202<br/>III-202a, III-202b, III-202c, III-202d</p> |  <p>III-203<br/>III-203a, III-203b, III-203c, III-203d</p> |  <p>III-204<br/>III-204a, III-204b, III-204c, III-204d</p> |

10

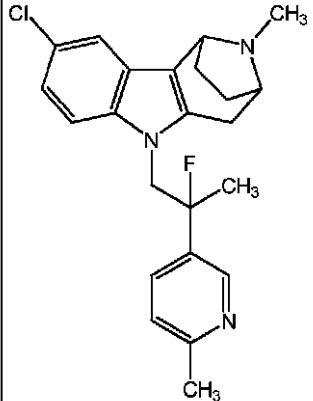
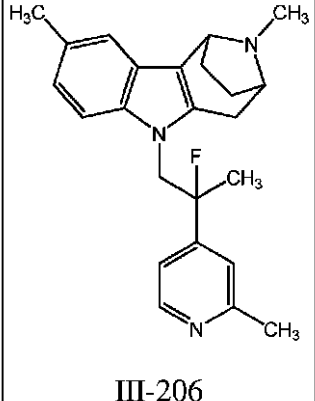
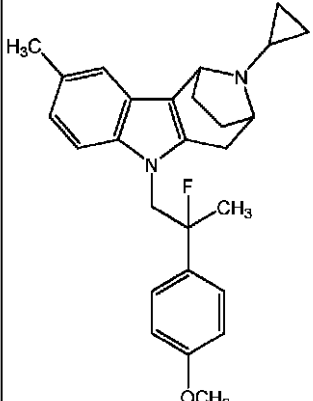
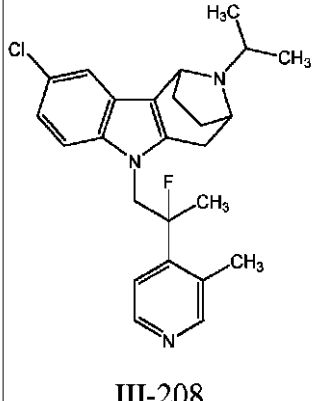
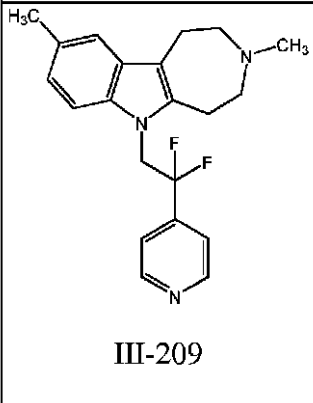
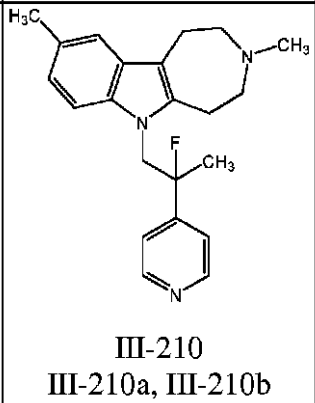
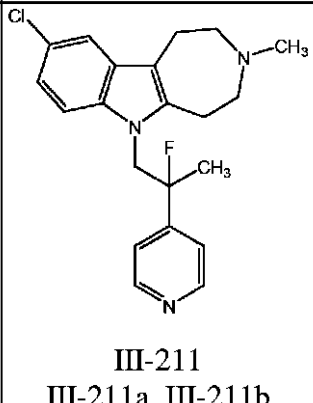
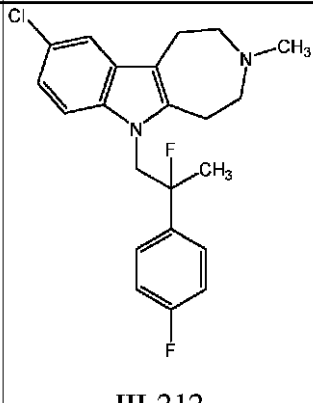
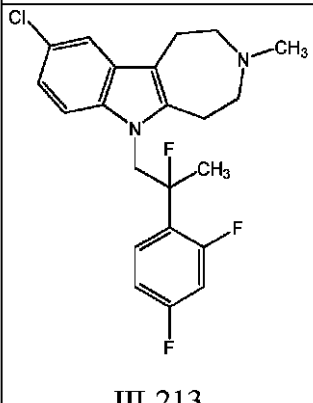
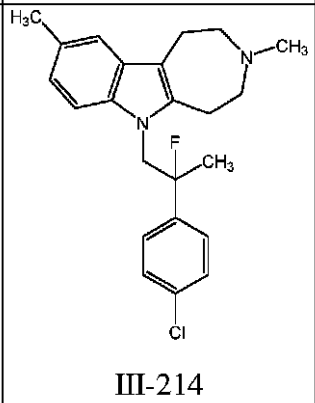
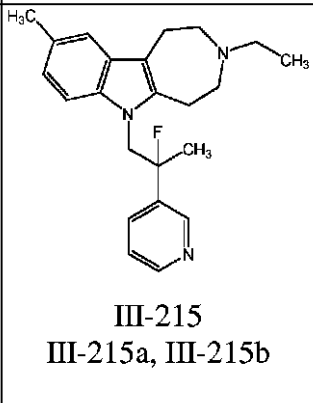
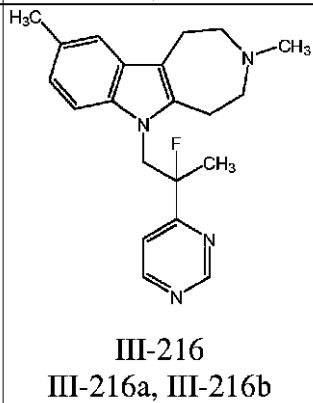
20

30

40



【表 3 - 18】

|                                                                                                                                             |                                                                                                                                             |                                                                                                                                              |                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-205<br/>III-205a, III-205b, III-205c, III-205d</p> |  <p>III-206<br/>III-206a, III-206b, III-206c, III-206d</p> |  <p>III-207<br/>III-207a, III-207b, III-207c, III-207d</p> |  <p>III-208<br/>III-208a, III-208b, III-208c, III-208d</p> |
|  <p>III-209</p>                                           |  <p>III-210<br/>III-210a, III-210b</p>                    |  <p>III-211<br/>III-211a, III-211b</p>                    |  <p>III-212<br/>III-212a, III-212b</p>                    |
|  <p>III-213<br/>III-213a, III-213b</p>                   |  <p>III-214<br/>III-214a, III-214b</p>                   |  <p>III-215<br/>III-215a, III-215b</p>                   |  <p>III-216<br/>III-216a, III-216b</p>                   |

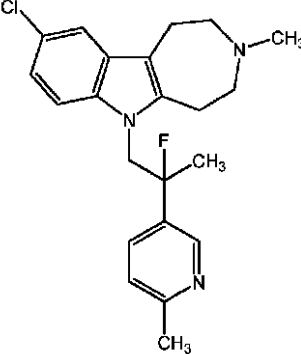
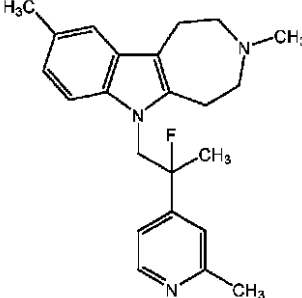
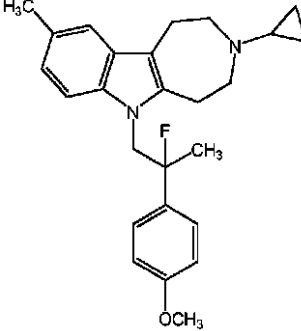
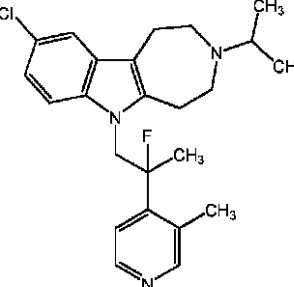
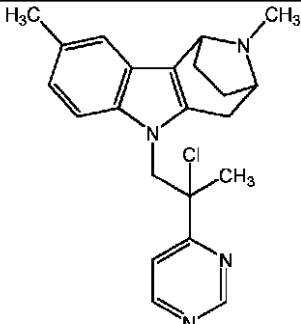
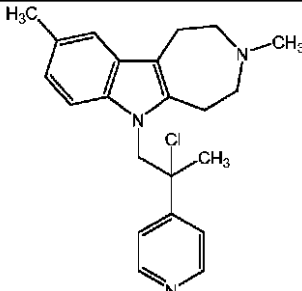
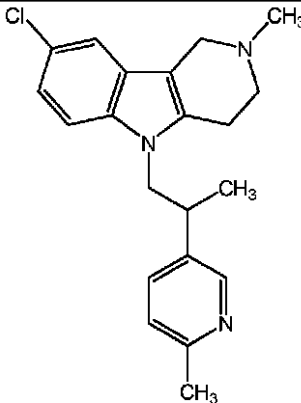
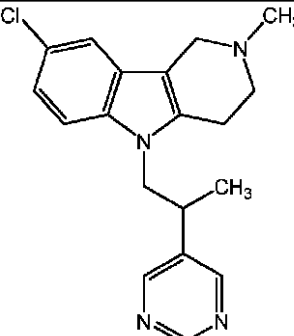
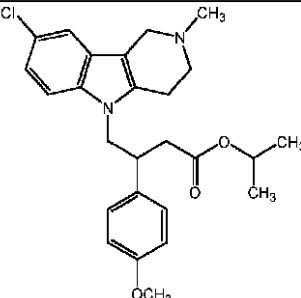
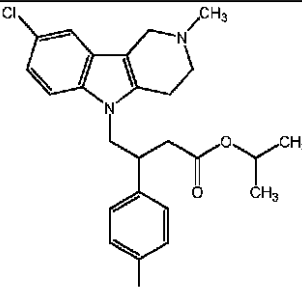
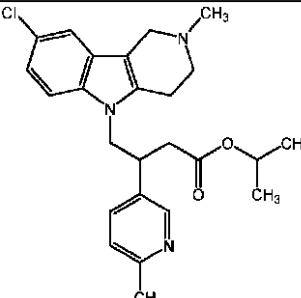
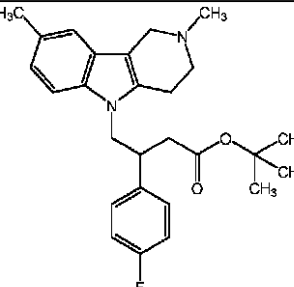
10

20

30

40

【表 3 - 1 9】

|                                                                                                                                             |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-217<br/>III-217a, III-217b</p>                     |  <p>III-218<br/>III-218a, III-218b</p>   |  <p>III-219<br/>III-219a, III-219b</p>   |  <p>III-220<br/>III-220a, III-220b</p>   |
|  <p>III-221<br/>III-221a, III-221b, III-221c, III-221d</p> |  <p>III-222<br/>III-222a, III-222b</p>   |  <p>III-223<br/>III-223a, III-223b</p>  |  <p>III-224<br/>III-224a, III-224b</p>  |
|  <p>III-225<br/>III-225a, III-225b</p>                   |  <p>III-226<br/>III-226a, III-226b</p> |  <p>III-227<br/>III-227a, III-227b</p> |  <p>III-228<br/>III-228a, III-228b</p> |

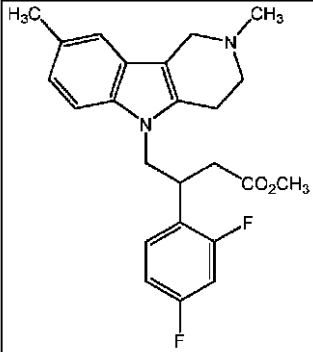
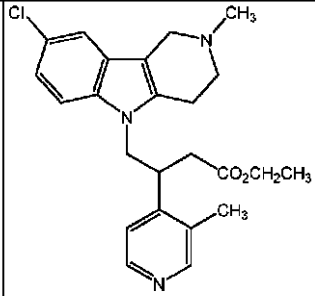
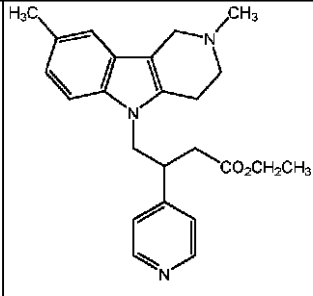
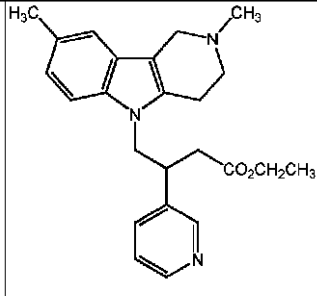
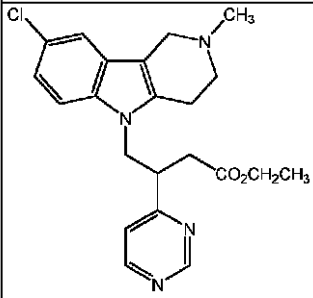
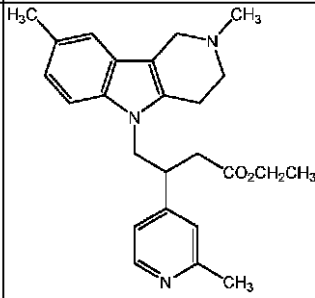
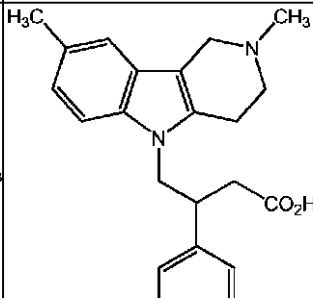
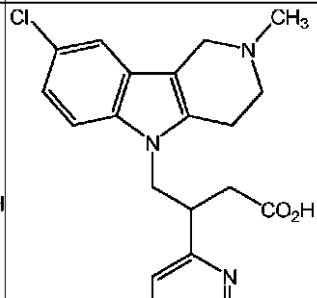
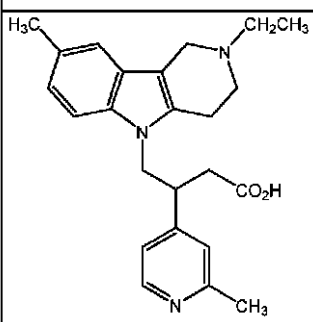
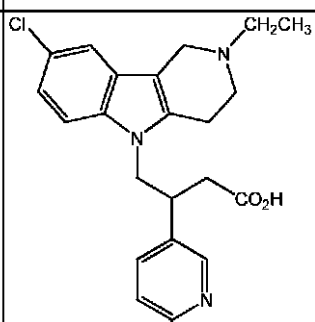
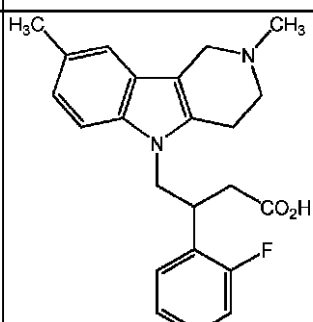
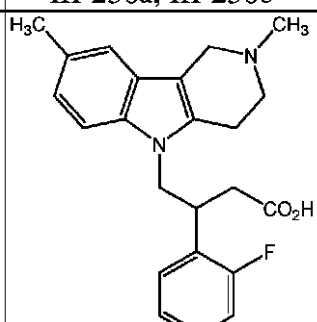
10

20

30

【 0 7 5 1 】

【表 3 - 20】

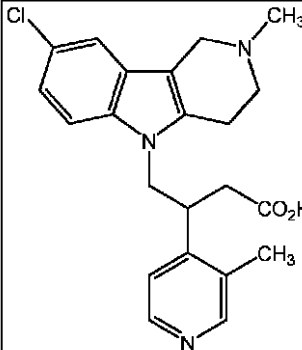
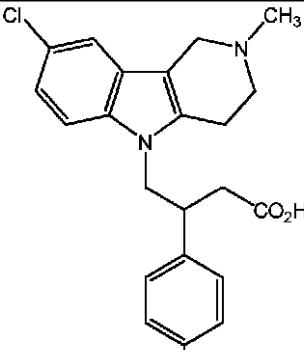
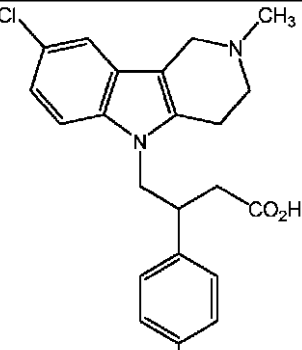
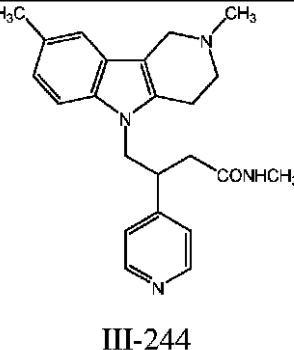
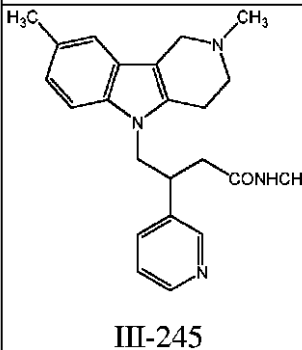
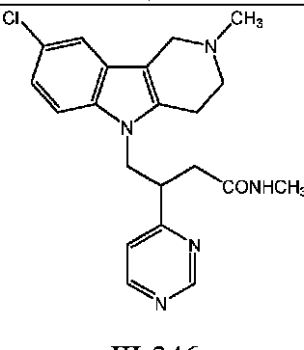
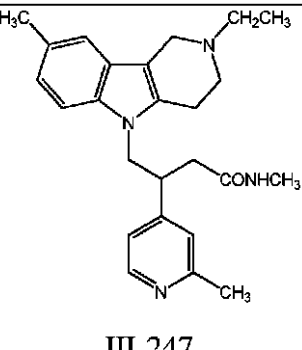
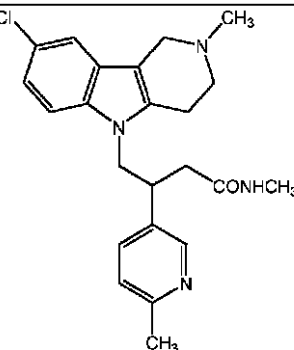
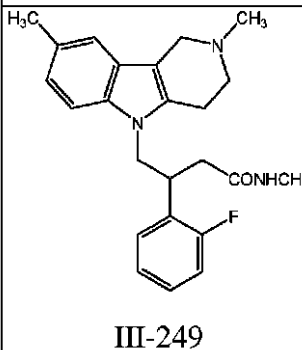
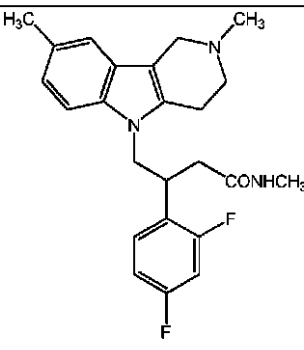
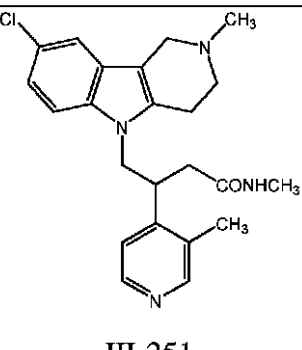
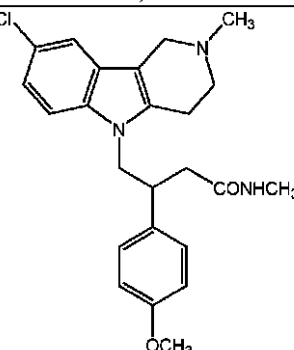
|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-229<br/>III-229a, III-229b</p>   |  <p>III-230<br/>III-230a, III-230b</p>   |  <p>III-231<br/>III-231a, III-231b</p>   |  <p>III-232<br/>III-232a, III-232b</p>   |
|  <p>III-233<br/>III-233a, III-233b</p>   |  <p>III-234<br/>III-234a, III-234b</p>   |  <p>III-235<br/>III-235a, III-235b</p>   |  <p>III-236<br/>III-236a, III-236b</p>   |
|  <p>III-237<br/>III-237a, III-237b</p> |  <p>III-238<br/>III-238a, III-238b</p> |  <p>III-239<br/>III-239a, III-239b</p> |  <p>III-240<br/>III-240a, III-240b</p> |

10

20

30

【表 3 - 2 1】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-241<br/>III-241a, III-241b</p>   |  <p>III-242<br/>III-242a, III-242b</p>   |  <p>III-243<br/>III-243a, III-243b</p>   |  <p>III-244<br/>III-244a, III-244b</p>   |
|  <p>III-245<br/>III-245a, III-245b</p>  |  <p>III-246<br/>III-246a, III-246b</p>  |  <p>III-247<br/>III-247a, III-247b</p>  |  <p>III-248<br/>III-248a, III-248b</p>  |
|  <p>III-249<br/>III-249a, III-249b</p> |  <p>III-250<br/>III-250a, III-250b</p> |  <p>III-251<br/>III-251a, III-251b</p> |  <p>III-252<br/>III-252a, III-252b</p> |

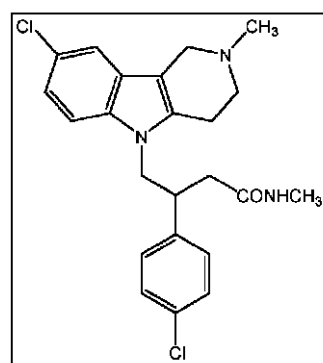
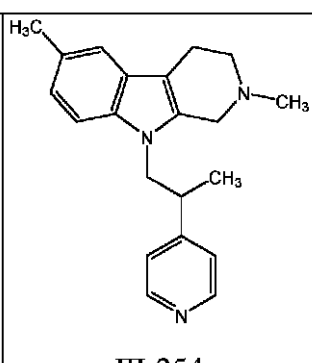
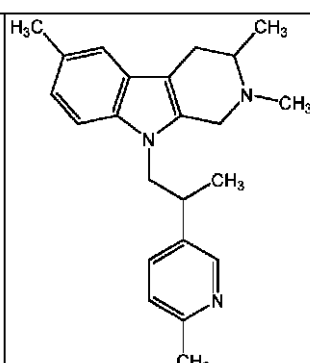
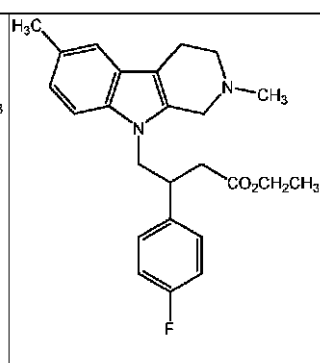
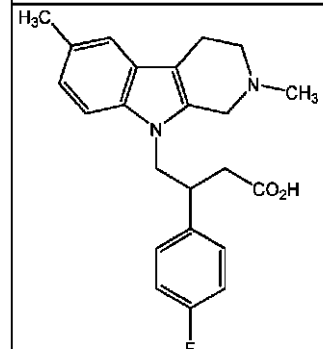
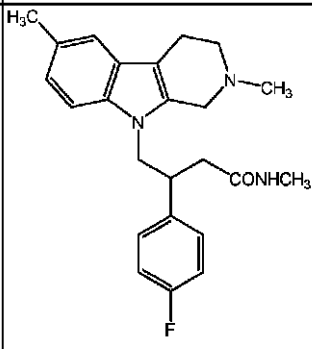
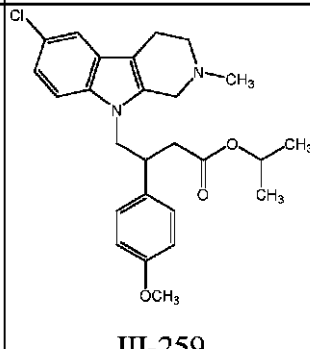
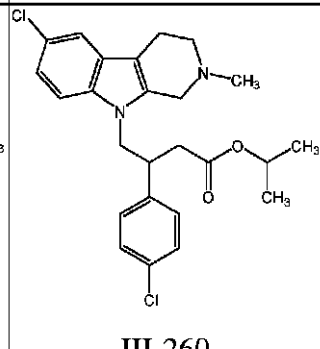
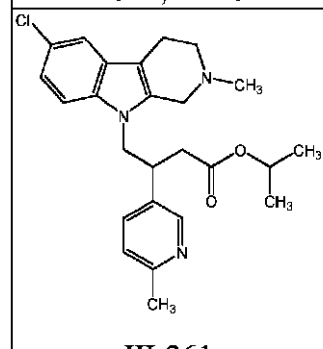
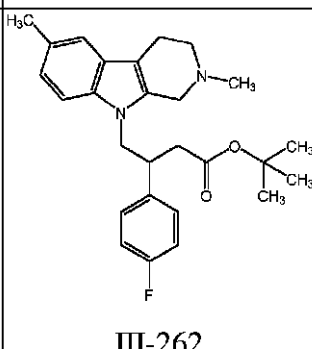
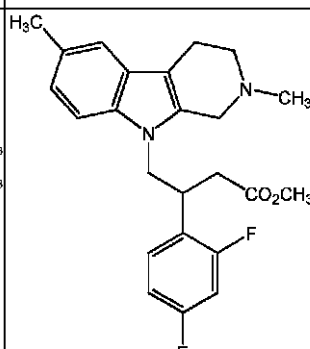
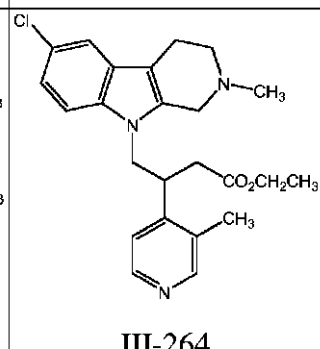
10

20

30

【 0 7 5 3 】

【表 3 - 2 2】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-253<br/>III-253a, III-253b</p>   |  <p>III-254<br/>III-254a, III-254b</p>   |  <p>III-255<br/>III-255a, III-255b, III-255c, III-255d</p> |  <p>III-256<br/>III-256a, III-256b</p>   |
|  <p>III-257<br/>III-257a, III-257b</p>  |  <p>III-258<br/>III-258a, III-258b</p>  |  <p>III-259<br/>III-259a, III-259b</p>                    |  <p>III-260<br/>III-260a, III-260b</p>  |
|  <p>III-261<br/>III-261a, III-261b</p> |  <p>III-262<br/>III-262a, III-262b</p> |  <p>III-263<br/>III-263a, III-263b</p>                   |  <p>III-264<br/>III-264a, III-264b</p> |

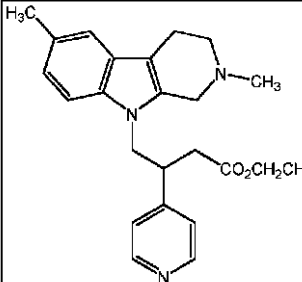
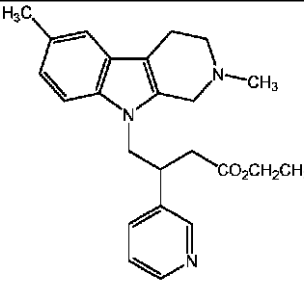
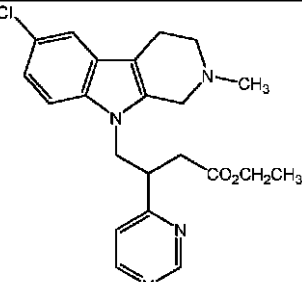
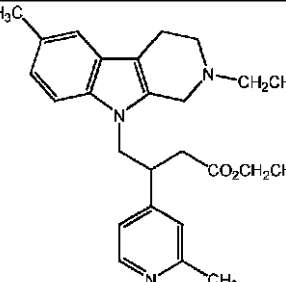
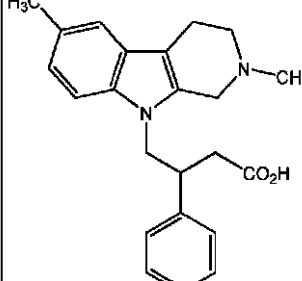
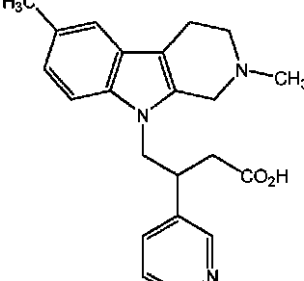
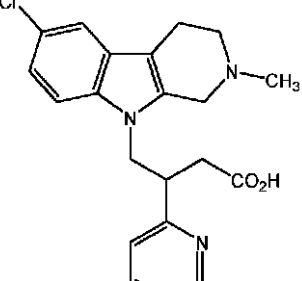
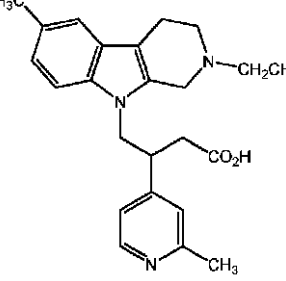
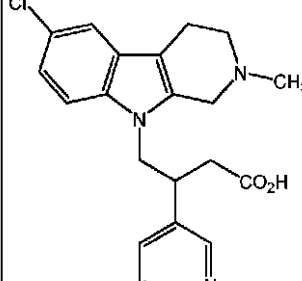
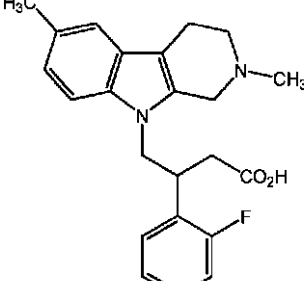
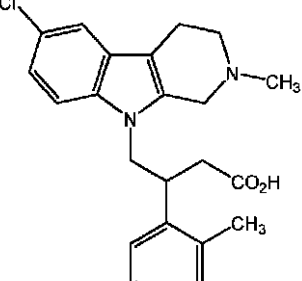
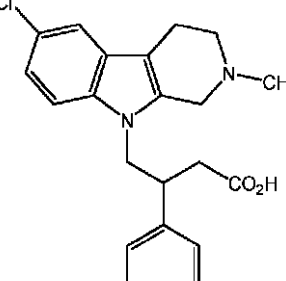
10

20

30

【 0 7 5 4 】

【表 3 - 2 3】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-265<br/>III-265a, III-265b</p>   |  <p>III-266<br/>III-266a, III-266b</p>   |  <p>III-267<br/>III-267a, III-267b</p>   |  <p>III-268<br/>III-268a, III-268b</p>   |
|  <p>III-269<br/>III-269a, III-269b</p>   |  <p>III-270<br/>III-270a, III-270b</p>   |  <p>III-271<br/>III-271a, III-271b</p>   |  <p>III-272<br/>III-272a, III-272b</p>   |
|  <p>III-273<br/>III-273a, III-274b</p> |  <p>III-274<br/>III-274a, III-274b</p> |  <p>III-275<br/>III-275a, III-275b</p> |  <p>III-276<br/>III-276a, III-276b</p> |

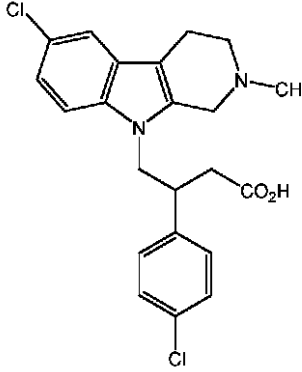
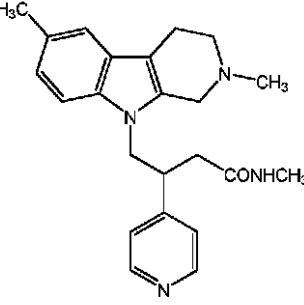
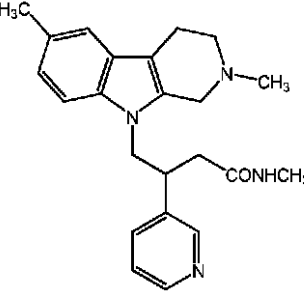
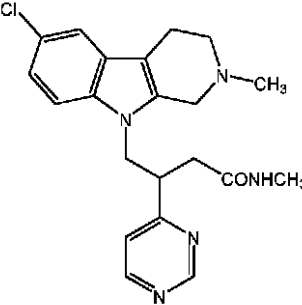
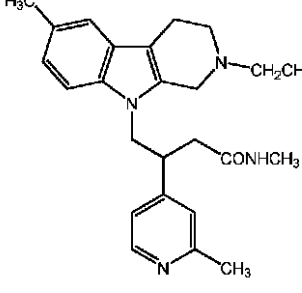
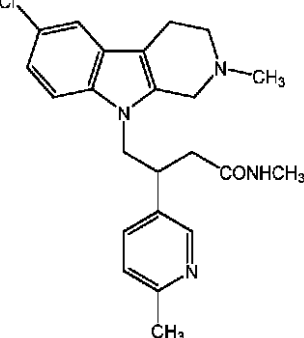
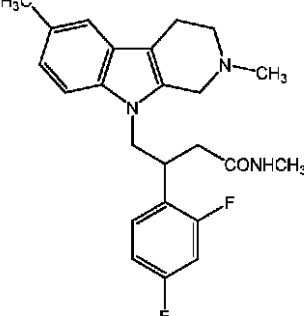
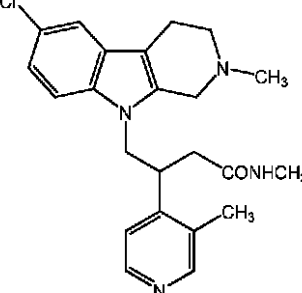
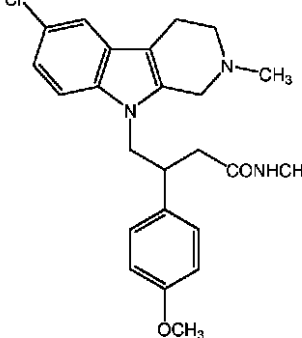
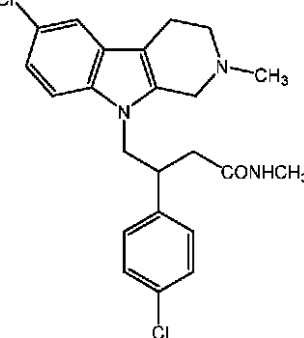
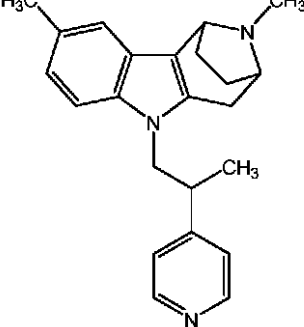
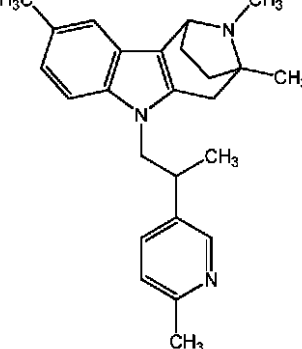
10

20

30

【 0 7 5 5 】

【表 3 - 2 4】

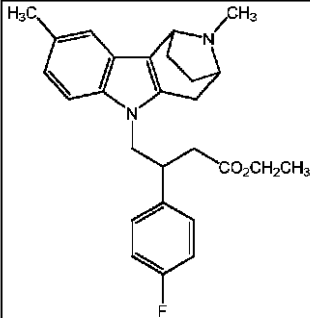
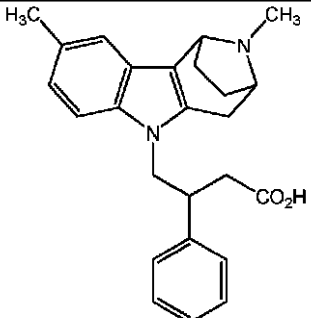
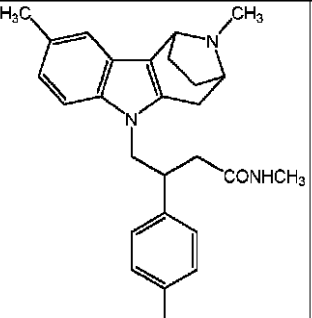
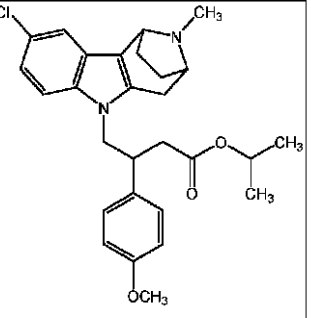
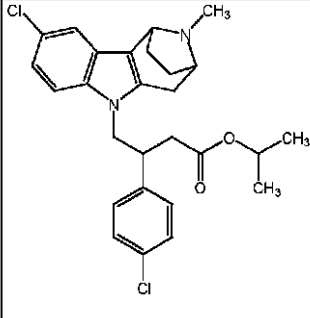
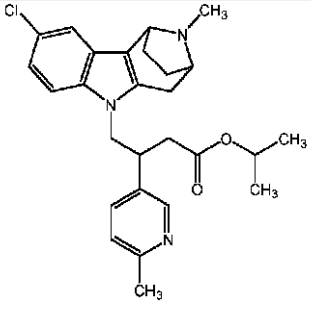
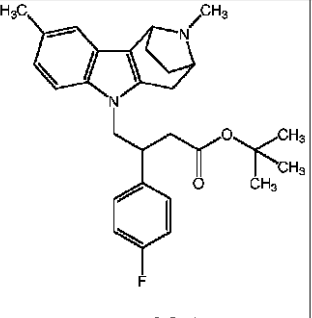
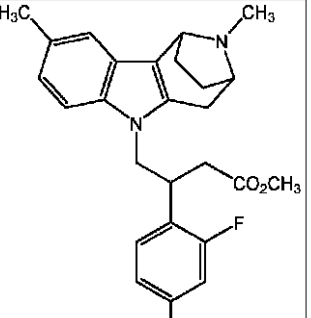
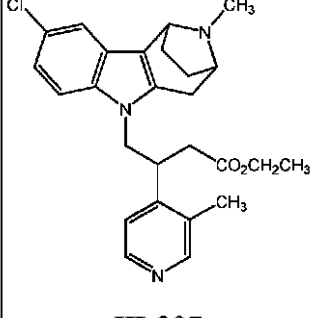
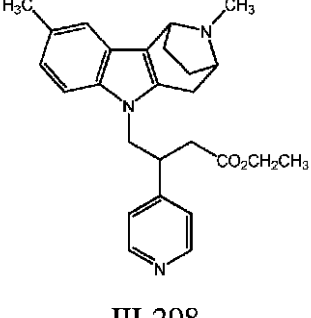
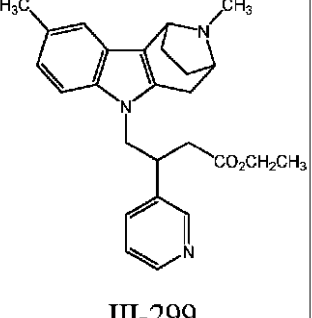
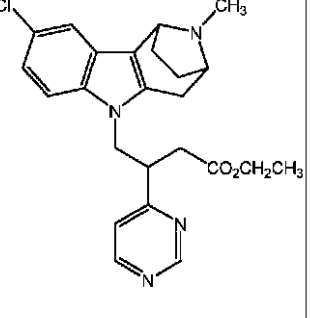
|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-277<br/>III-277a, III-277b</p>   |  <p>III-278<br/>III-278a, III-278b</p>   |  <p>III-279<br/>III-279a, III-279b</p>                       |  <p>III-280<br/>III-280a, III-280b</p>                       |
|  <p>III-281<br/>III-281a, III-281b</p>   |  <p>III-282<br/>III-282a, III-282b</p>  |  <p>III-283<br/>III-283a, III-283b</p>                      |  <p>III-284<br/>III-284a, III-284b</p>                       |
|  <p>III-285<br/>III-285a, III-285b</p> |  <p>III-286<br/>III-286a, III-286b</p> |  <p>III-287<br/>III-287a, III-287b, III-287c, III-287d</p> |  <p>III-288<br/>III-288a, III-288b, III-288c, III-288d</p> |

10

20

30

【表 3 - 2 5】

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-289<br/>III-289a, III-289b, III-289c, III-289d</p>   |  <p>III-290<br/>III-290a, III-290b, III-290c, III-290d</p>   |  <p>III-291<br/>III-291a, III-291b, III-291c, III-291d</p>   |  <p>III-292<br/>III-292a, III-292b, III-292c, III-292d</p>   |
|  <p>III-293<br/>III-293a, III-293b, III-293c, III-293d</p>  |  <p>III-294<br/>III-294a, III-294b, III-294c, III-294d</p>  |  <p>III-295<br/>III-295a, III-295b, III-295c, III-295d</p>  |  <p>III-296<br/>III-296a, III-296b, III-296c, III-296d</p>  |
|  <p>III-297<br/>III-297a, III-297b, III-297c, III-297d</p> |  <p>III-298<br/>III-298a, III-298b, III-298c, III-298d</p> |  <p>III-299<br/>III-299a, III-299b, III-299c, III-299d</p> |  <p>III-300<br/>III-300a, III-300b, III-300c, III-300d</p> |

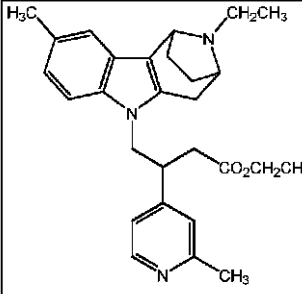
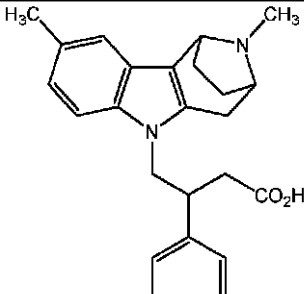
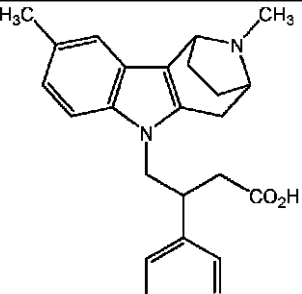
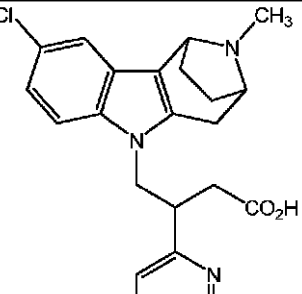
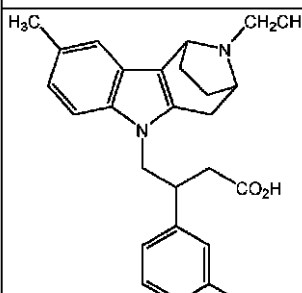
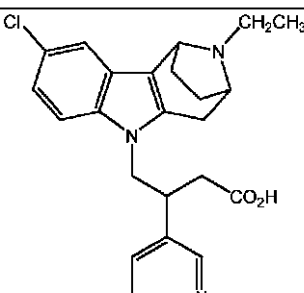
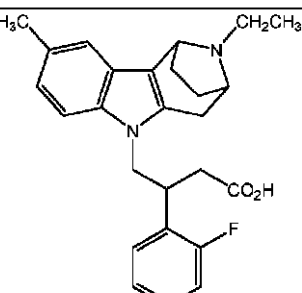
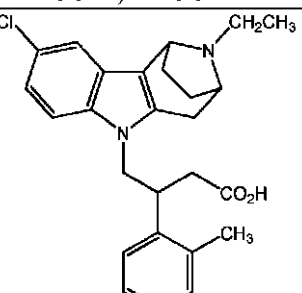
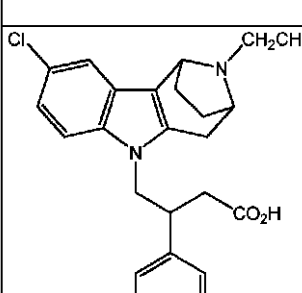
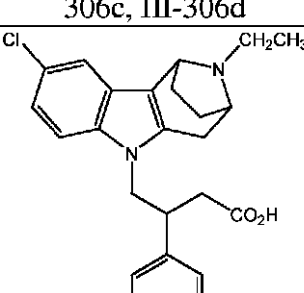
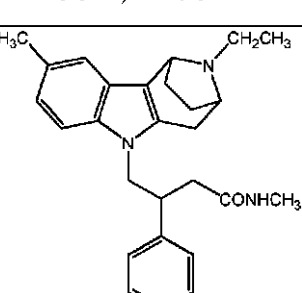
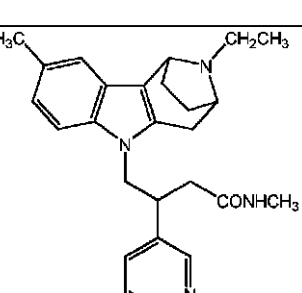
10

20

30



【表 3 - 2 6】

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-301<br/>III-301a, III-301b, III-301c, III-301d</p>   |  <p>III-302<br/>III-302a, III-302b, III-302c, III-302d</p>   |  <p>III-303<br/>III-303a, III-303b, III-303c, III-303d</p>   |  <p>III-304<br/>III-304a, III-304b, III-304c, III-304d</p>   |
|  <p>III-305<br/>III-305a, III-305b, III-305c, III-305d</p>   |  <p>III-306<br/>III-306a, III-306b, III-306c, III-306d</p>   |  <p>III-307<br/>III-307a, III-307b, III-307c, III-307d</p>   |  <p>III-308<br/>III-308a, III-308b, III-308c, III-308d</p>   |
|  <p>III-309<br/>III-309a, III-309b, III-309c, III-309d</p> |  <p>III-310<br/>III-310a, III-310b, III-310c, III-310d</p> |  <p>III-311<br/>III-311a, III-311b, III-311c, III-311d</p> |  <p>III-312<br/>III-312a, III-312b, III-312c, III-312d</p> |

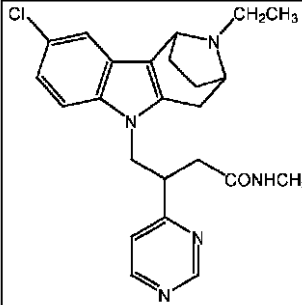
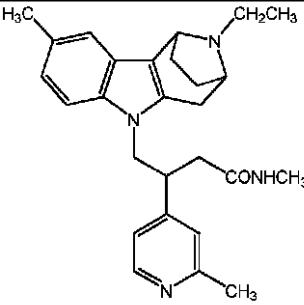
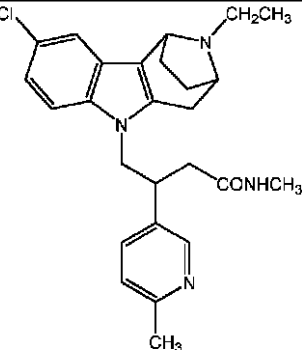
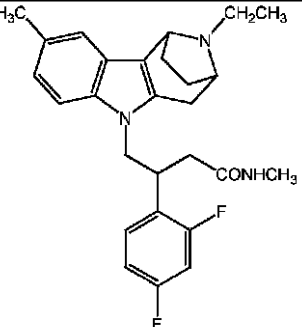
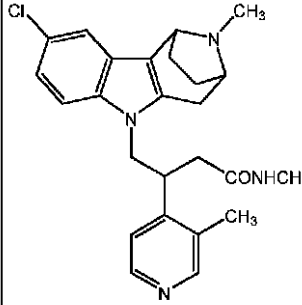
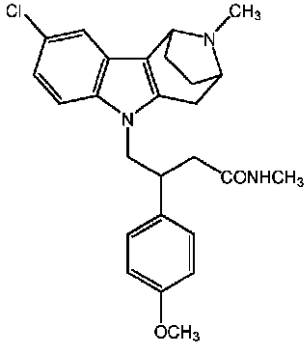
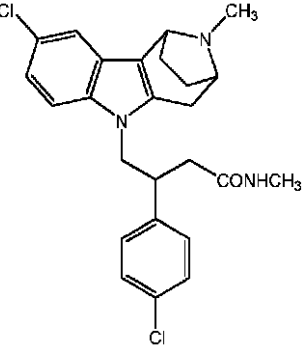
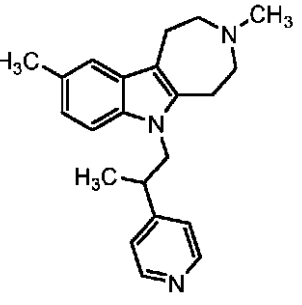
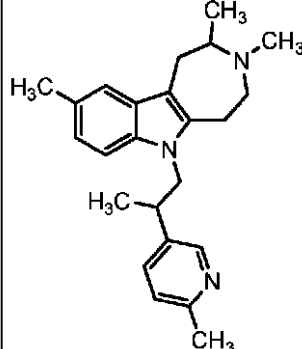
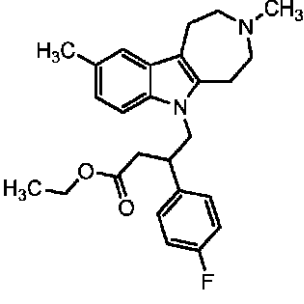
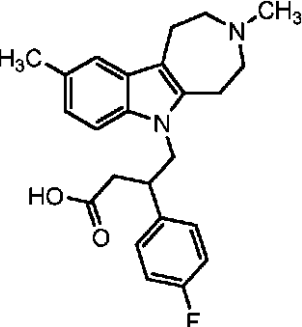
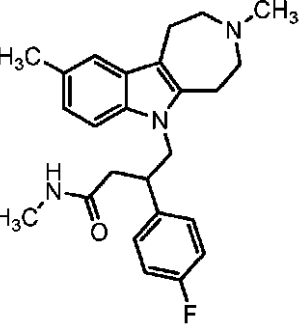
10

20

30

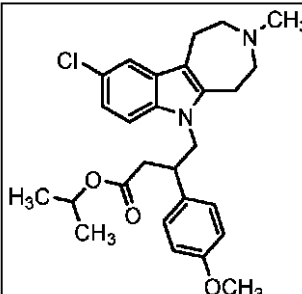
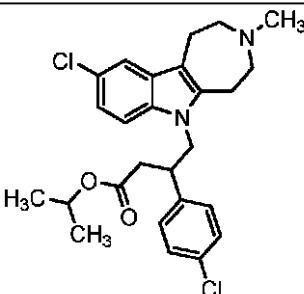
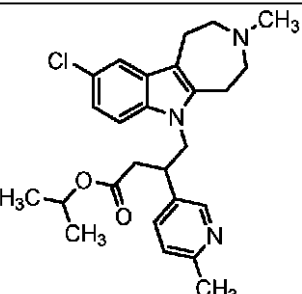
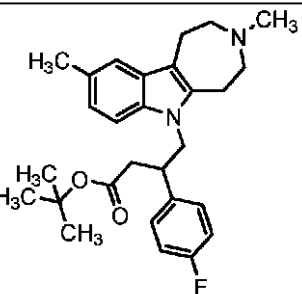
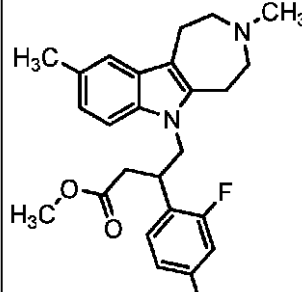
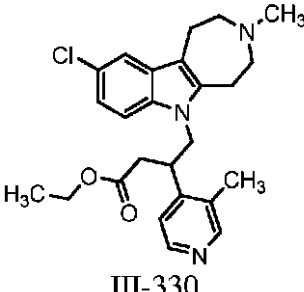
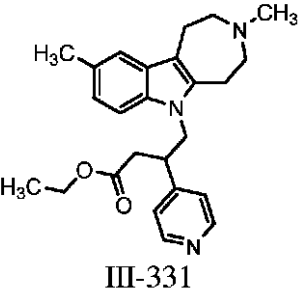
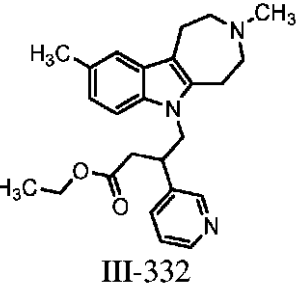
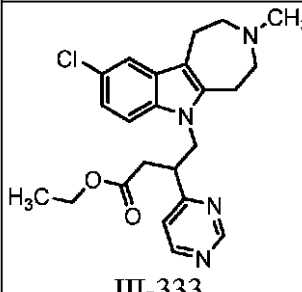
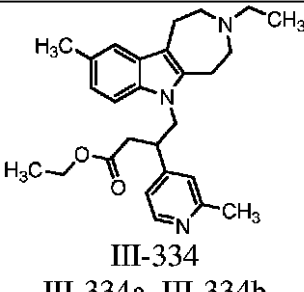
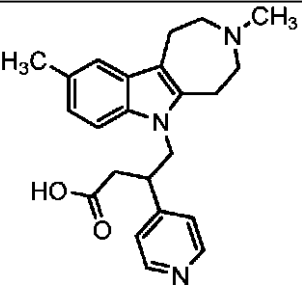
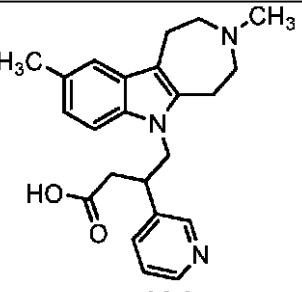
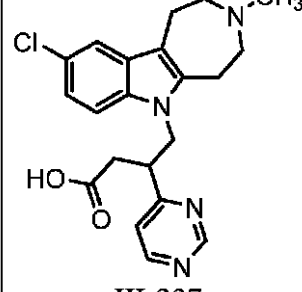
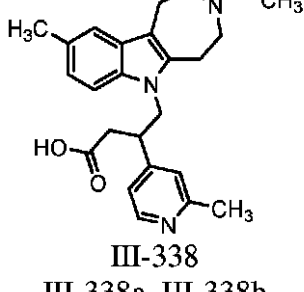
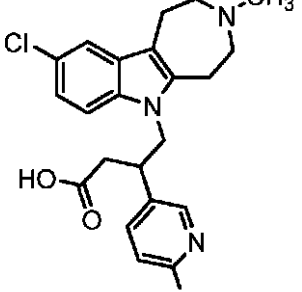
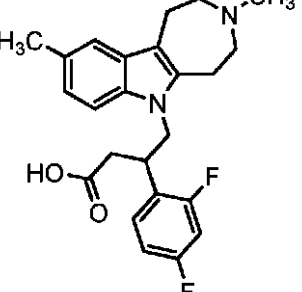
40

【表 3 - 2 7】

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                                                               |                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>III-313<br/>III-313a, III-313b, III-313c, III-313d</p>   |  <p>III-314<br/>III-314a, III-314b, III-314c, III-314d</p>  |  <p>III-315<br/>III-315a, III-315b, III-315c, III-315d</p>  |  <p>III-316<br/>III-316a, III-316b, III-316c, III-316d</p> |
|  <p>III-317<br/>III-317a, III-317b, III-317c, III-317d</p>  |  <p>III-318<br/>III-318a, III-318b, III-318c, III-318d</p> |  <p>III-319<br/>III-319a, III-319b, III-319c, III-319d</p> |  <p>III-320<br/>III-320a, III-320b</p>                    |
|  <p>III-321<br/>III-321a, III-321b, III-321c, III-321d</p> |  <p>III-322<br/>III-322a, III-322b</p>                    |  <p>III-323<br/>III-323a, III-323b</p>                    |  <p>III-324<br/>III-324a, III-324b</p>                   |

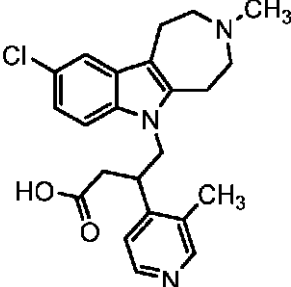
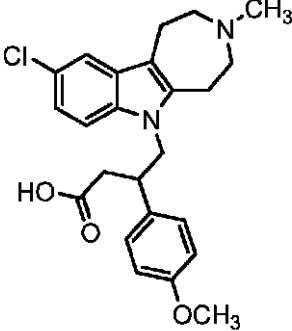
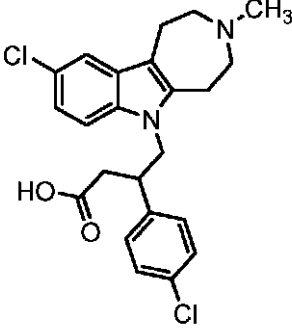
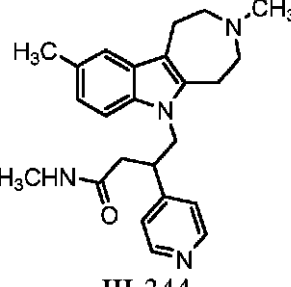
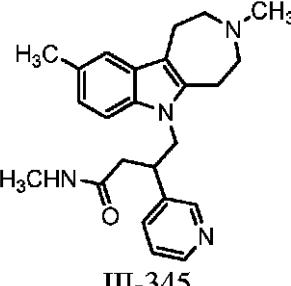
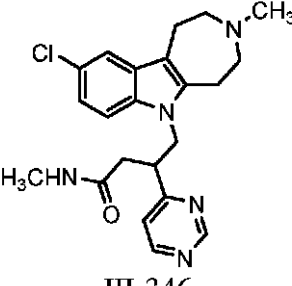
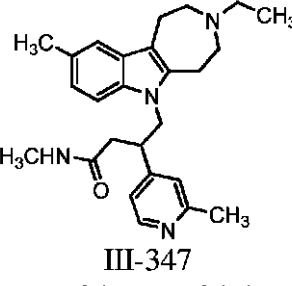
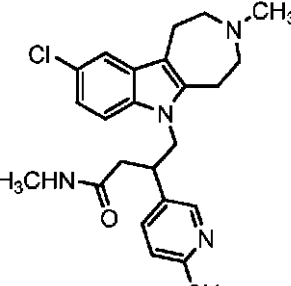
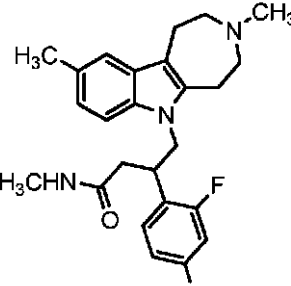
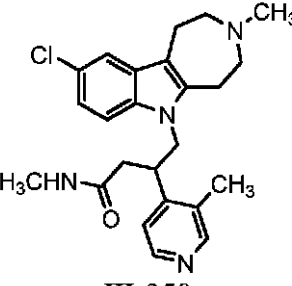
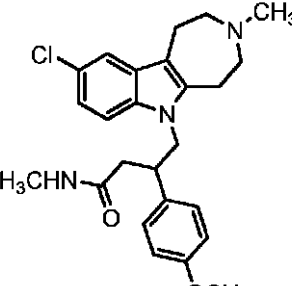
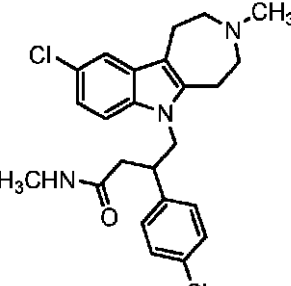
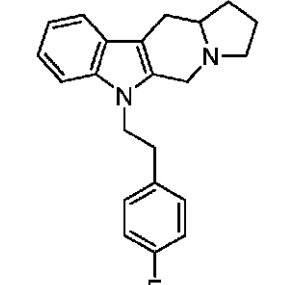
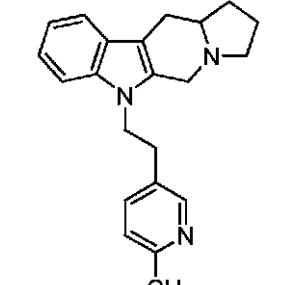
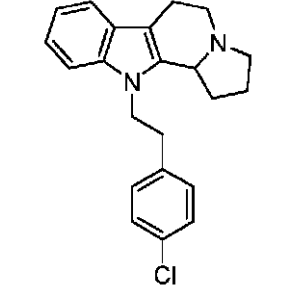
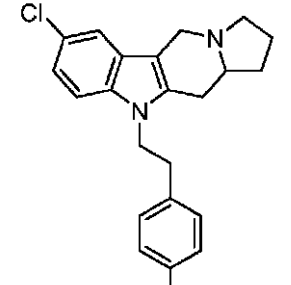
【 0 7 5 9 】

【表 3 - 28】

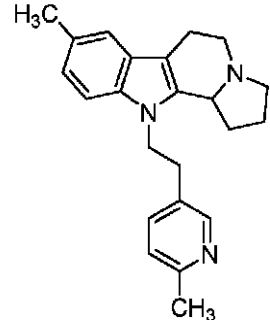
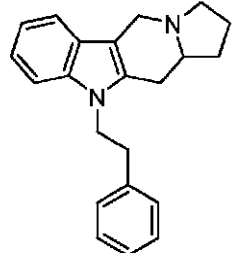
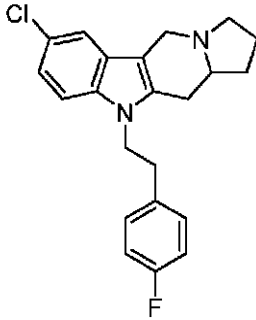
|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>III-325<br/>III-325a, III-325b</p>   |  <p>III-326<br/>III-326a, III-326b</p>   |  <p>III-327<br/>III-327a, III-327b</p>   |  <p>III-328<br/>III-328a, III-328b</p>   | 10 |
|  <p>III-329<br/>III-329a, III-329b</p>   |  <p>III-330<br/>III-330a, III-330b</p>   |  <p>III-331<br/>III-331a, III-331b</p>   |  <p>III-332<br/>III-332a, III-332b</p>   | 20 |
|  <p>III-333<br/>III-333a, III-333b</p>  |  <p>III-334<br/>III-334a, III-334b</p>  |  <p>III-335<br/>III-335a, III-335b</p>  |  <p>III-336<br/>III-336a, III-336b</p>  | 30 |
|  <p>III-337<br/>III-337a, III-337b</p> |  <p>III-338<br/>III-338a, III-338b</p> |  <p>III-339<br/>III-339a, III-339b</p> |  <p>III-340<br/>III-340a, III-340b</p> | 40 |

【 0 7 6 0 】

【表 3 - 2 9】

|                                                                                                                           |                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>III-341<br/>III-341a, III-341b</p>   |  <p>III-342<br/>III-342a, III-342b</p>   |  <p>III-343<br/>III-343a, III-343b</p>   |  <p>III-344<br/>III-344a, III-344b</p>   | 10 |
|  <p>III-345<br/>III-345a, III-345b</p>   |  <p>III-346<br/>III-346a, III-346b</p>   |  <p>III-347<br/>III-347a, III-347b</p>   |  <p>III-348<br/>III-348a, III-348b</p>   | 20 |
|  <p>III-349<br/>III-349a, III-349b</p> |  <p>III-350<br/>III-350a, III-350b</p> |  <p>III-351<br/>III-351a, III-351b</p> |  <p>III-352<br/>III-352a, III-352b</p> | 30 |
|  <p>III-353<br/>III-353a, III-353b</p> |  <p>III-354<br/>III-354a, III-354b</p> |  <p>III-355<br/>III-355a, III-355b</p> |  <p>III-356<br/>III-356a, III-356b</p> | 40 |

【表 3 - 3 0】

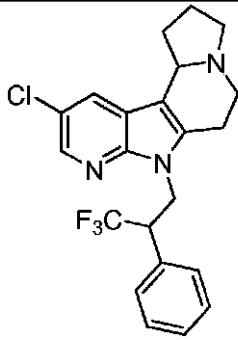
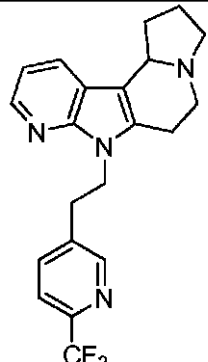
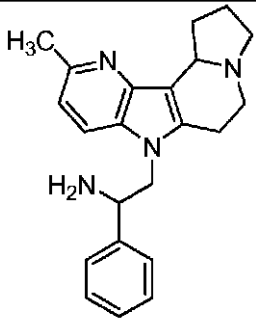
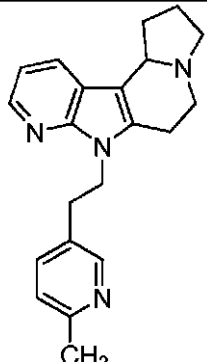
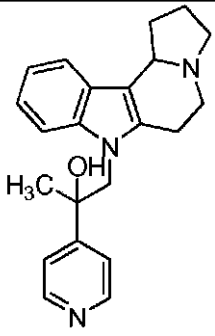
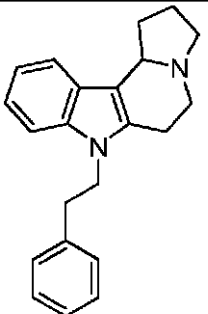
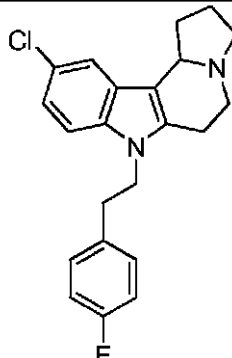
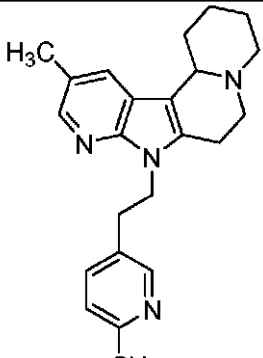
|                                                                                                                         |                                                                                                                         |                                                                                                                          |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  <p>III-357<br/>III-357a, III-357b</p> |  <p>III-358<br/>III-358a, III-358b</p> |  <p>III-359<br/>III-359a, III-359b</p> |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

10

【 0 7 6 2 】

【表 4 - 1】

表4 代表的な本発明の化合物

|                                                                                                                                    |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-1<br/>IV-1a, IV-1b</p>                    |  <p>IV-2<br/>IV-2a, IV-2b</p>  |  <p>IV-3<br/>IV-3a, IV-3b, IV-3c,<br/>IV-3d</p> |  <p>IV-4<br/>IV-4a, IV-4b</p>  |
|  <p>IV-5<br/>IV-5a, IV-5b, IV-5c,<br/>IV-5d</p> |  <p>IV-6<br/>IV-6a, IV-6b</p> |  <p>IV-7<br/>IV-7a, IV-7b</p>                  |  <p>IV-8<br/>IV-8a, IV-8b</p> |

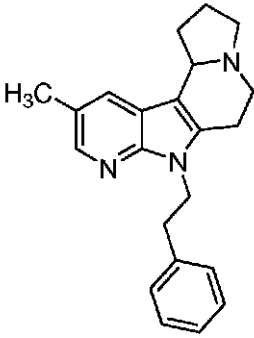
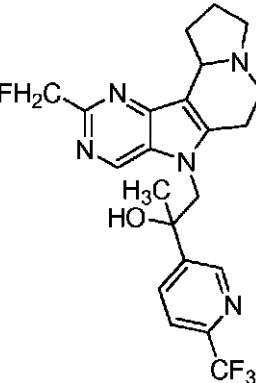
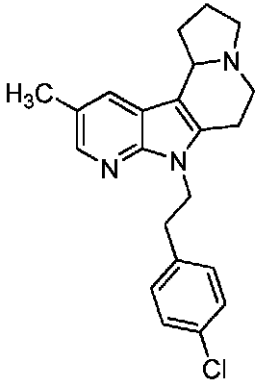
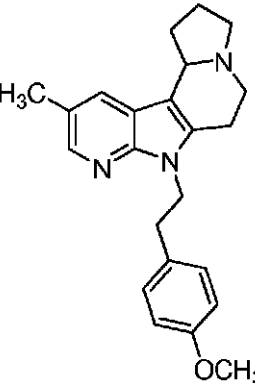
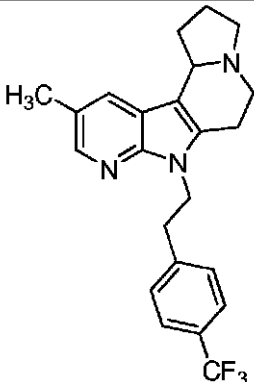
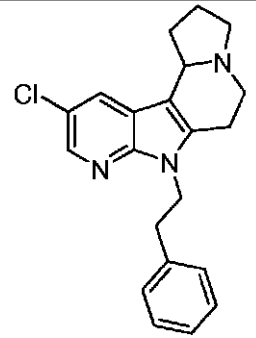
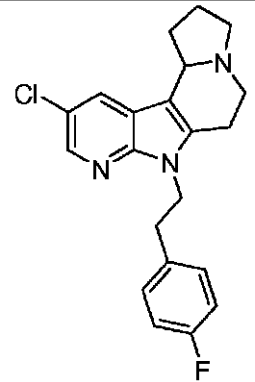
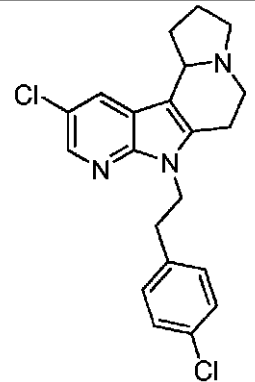
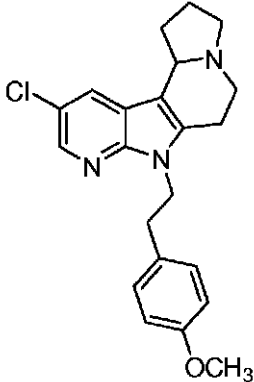
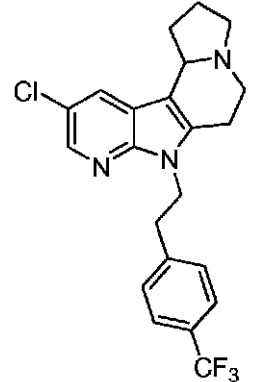
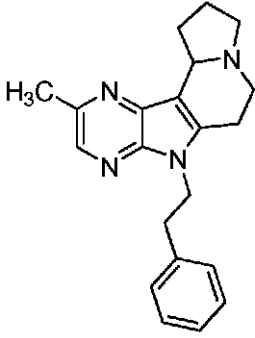
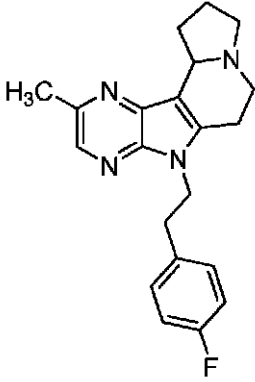
20

30

40

【 0 7 6 3 】

【表 4 - 2】

|                                                                                                                     |                                                                                                                                       |                                                                                                                      |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-9<br/>IV-9a, IV-9b</p>      |  <p>IV-10<br/>IV-10a, IV-10b, IV-10c,<br/>IV-10d</p> |  <p>IV-11<br/>IV-11a, IV-11b</p>   |  <p>IV-12<br/>IV-12a, IV-12b</p>   |
|  <p>IV-13<br/>IV-13a, IV-13b</p>  |  <p>IV-14<br/>IV-14a, IV-14b</p>                    |  <p>IV-15<br/>IV-15a, IV-15b</p>  |  <p>IV-16<br/>IV-16a, IV-16b</p>  |
|  <p>IV-17<br/>IV-17a, IV-17b</p> |  <p>IV-18<br/>IV-18a, IV-18b</p>                   |  <p>IV-19<br/>IV-19a, IV-19b</p> |  <p>IV-20<br/>IV-20a, IV-20b</p> |

【 0 7 6 4 】

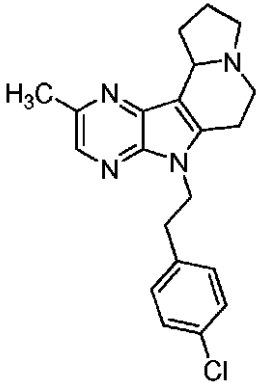
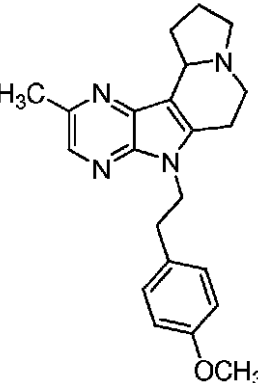
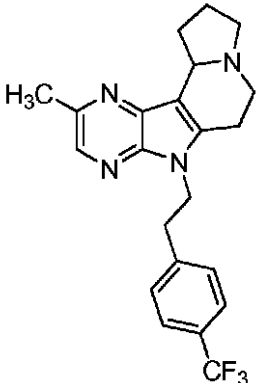
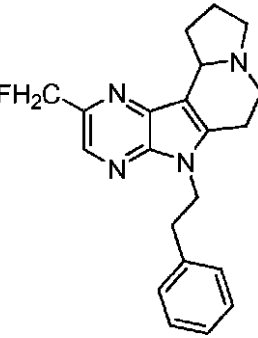
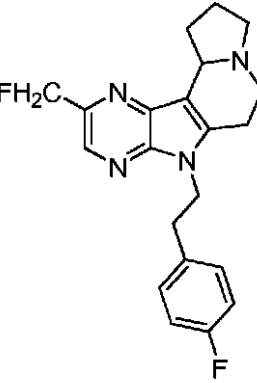
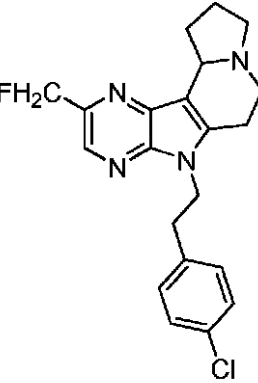
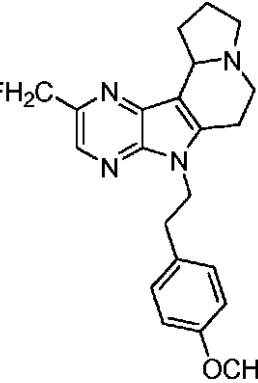
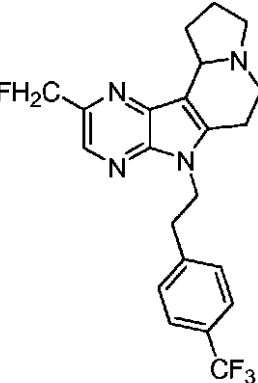
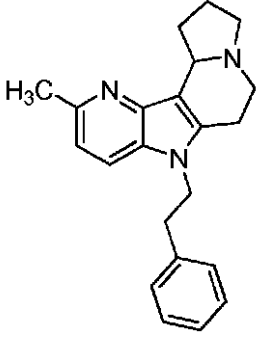
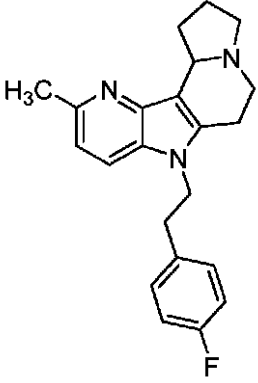
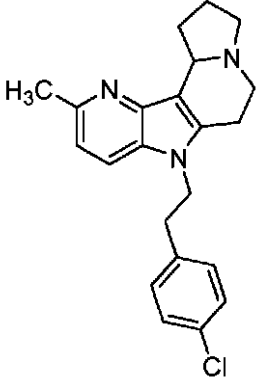
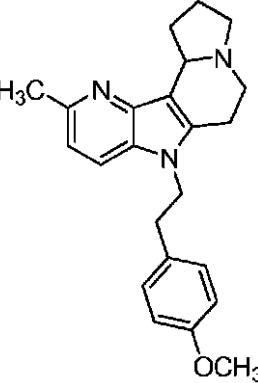
10

20

30

40

【表 4 - 3】

|                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-21<br/>IV-21a, IV-21b</p>   |  <p>IV-22<br/>IV-22a, IV-22b</p>   |  <p>IV-23<br/>IV-23a, IV-23b</p>   |  <p>IV-24<br/>IV-24a, IV-24b</p>   |
|  <p>IV-25<br/>IV-25a, IV-25b</p>  |  <p>IV-26<br/>IV-26a, IV-26b</p>  |  <p>IV-27<br/>IV-27a, IV-27b</p>  |  <p>IV-28<br/>IV-28a, IV-28b</p>  |
|  <p>IV-29<br/>IV-29a, IV-29b</p> |  <p>IV-30<br/>IV-30a, IV-30b</p> |  <p>IV-31<br/>IV-31a, IV-31b</p> |  <p>IV-32<br/>IV-32a, IV-32b</p> |

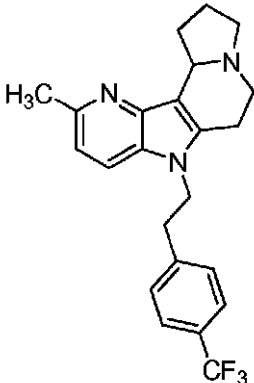
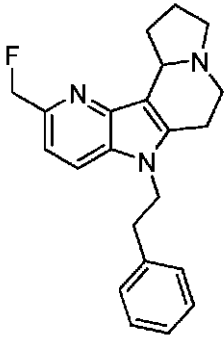
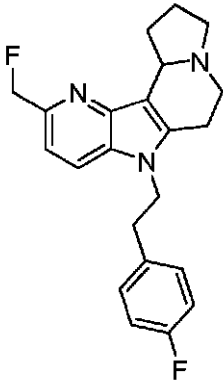
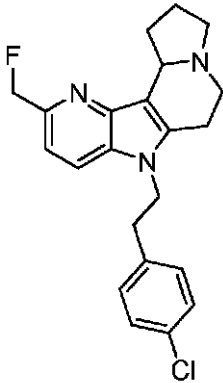
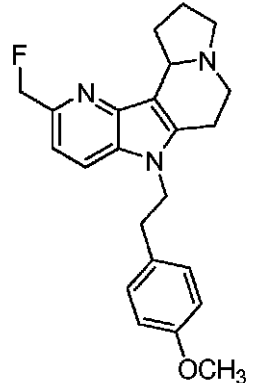
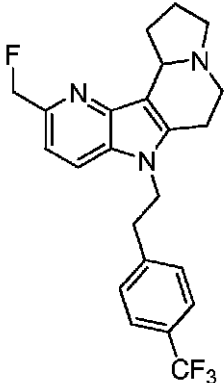
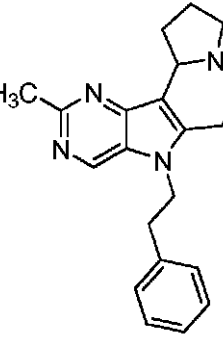
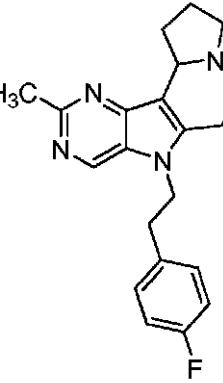
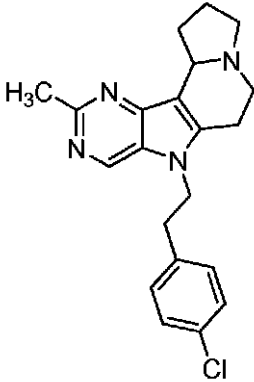
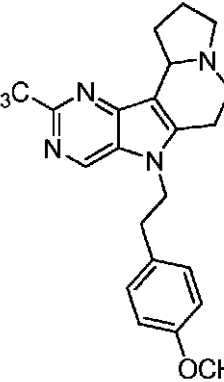
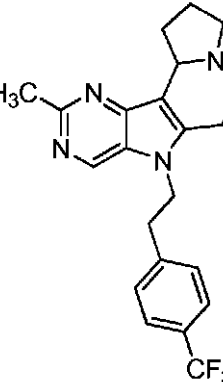
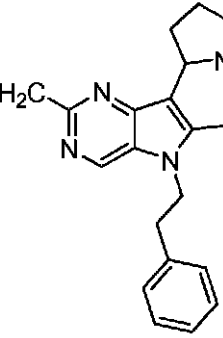
10

20

30

【 0 7 6 5 】

【表 4 - 4】

|                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-33<br/>IV-33a, IV-33b</p>   |  <p>IV-34<br/>IV-34a, IV-34b</p>   |  <p>IV-35<br/>IV-35a, IV-35b</p>   |  <p>IV-36<br/>IV-36a, IV-36b</p>   |
|  <p>IV-37<br/>IV-37a, IV-37b</p>  |  <p>IV-38<br/>IV-38a, IV-38b</p>  |  <p>IV-39<br/>IV-39a, IV-39b</p>  |  <p>IV-40<br/>IV-40a, IV-40b</p>  |
|  <p>IV-41<br/>IV-41a, IV-41b</p> |  <p>IV-42<br/>IV-42a, IV-42b</p> |  <p>IV-43<br/>IV-43a, IV-43b</p> |  <p>IV-44<br/>IV-44a, IV-44b</p> |

10

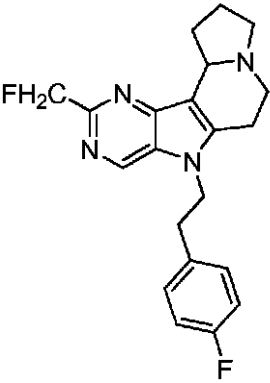
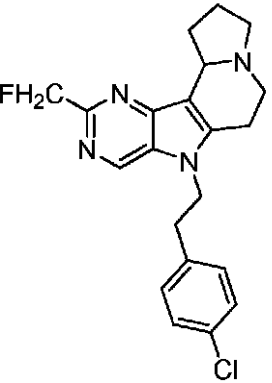
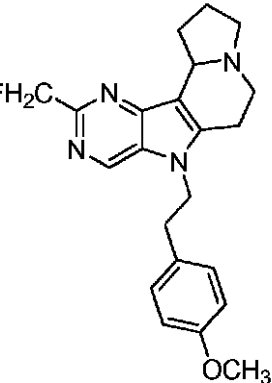
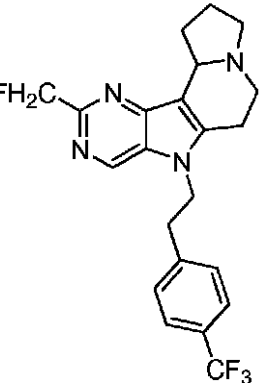
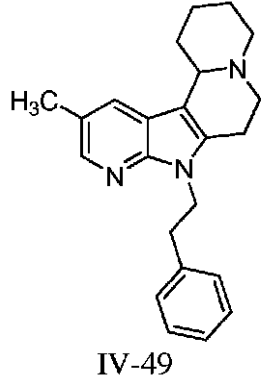
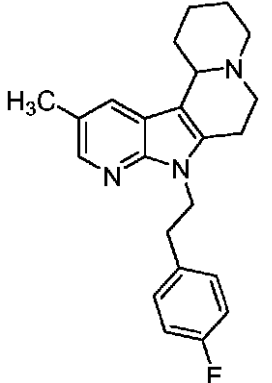
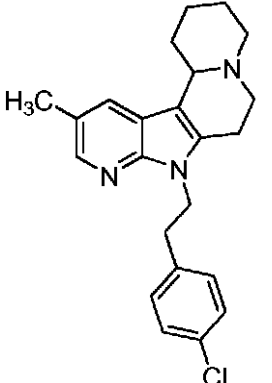
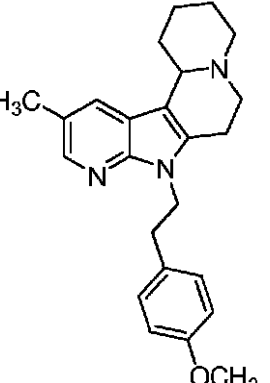
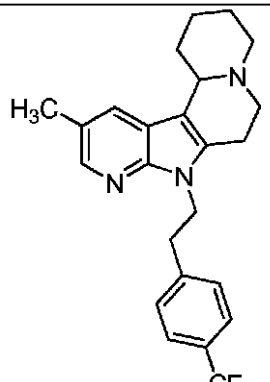
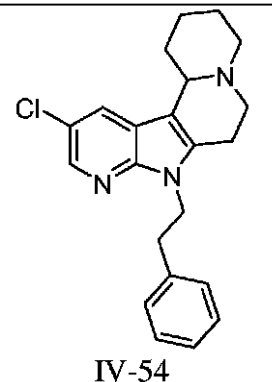
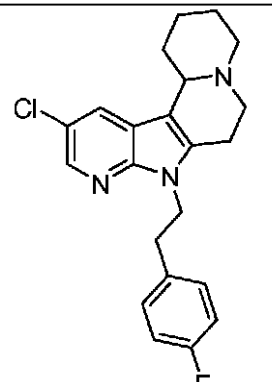
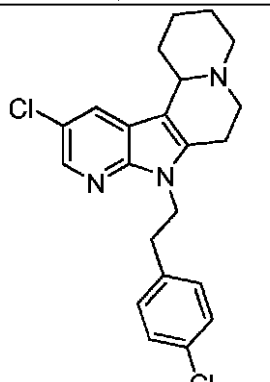
20

30

【 0 7 6 6 】



【表 4 - 5】

|                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-45<br/>IV-45a, IV-45b</p>   |  <p>IV-46<br/>IV-46a, IV-46b</p>   |  <p>IV-47<br/>IV-47a, IV-47b</p>   |  <p>IV-48<br/>IV-48a, IV-48b</p>   |
|  <p>IV-49<br/>IV-49a, IV-49b</p>  |  <p>IV-50<br/>IV-50a, IV-50b</p>  |  <p>IV-51<br/>IV-51a, IV-51b</p>  |  <p>IV-52<br/>IV-52a, IV-52b</p>  |
|  <p>IV-53<br/>IV-53a, IV-53b</p> |  <p>IV-54<br/>IV-54a, IV-54b</p> |  <p>IV-55<br/>IV-55a, IV-55b</p> |  <p>IV-56<br/>IV-56a, IV-56b</p> |

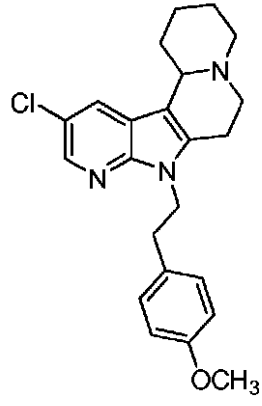
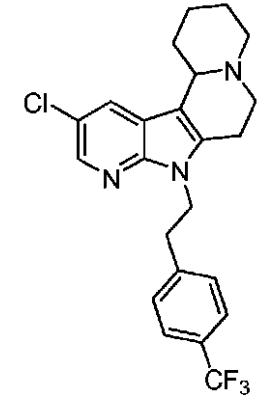
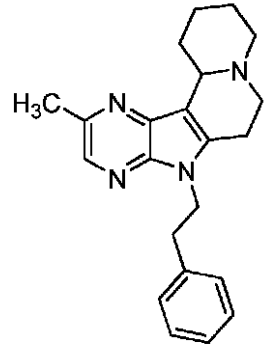
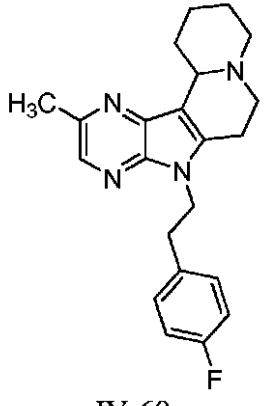
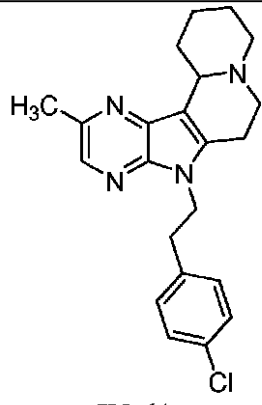
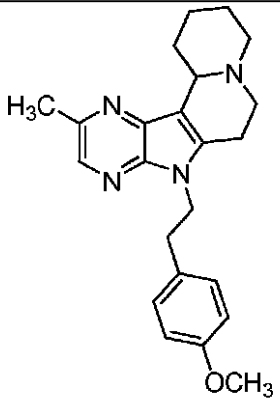
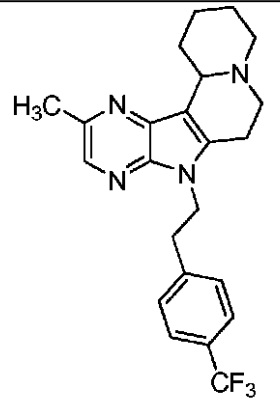
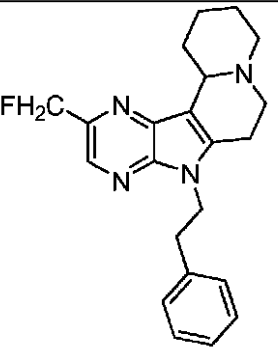
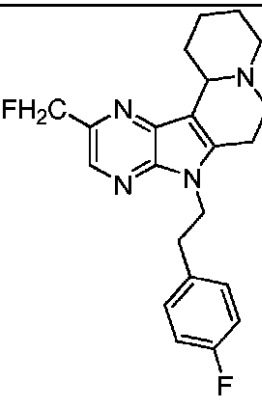
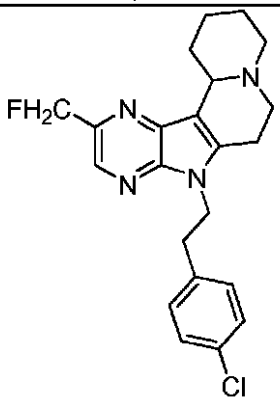
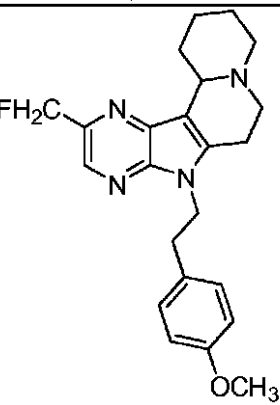
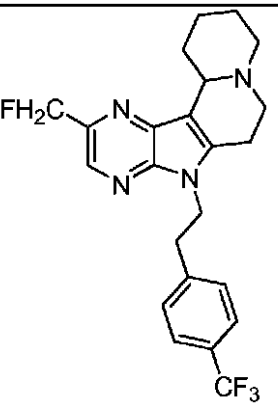
10

20

30

【 0 7 6 7 】

【表 4 - 6】

|                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-57<br/>IV-57a, IV-57b</p>   |  <p>IV-58<br/>IV-58a, IV-58b</p>   |  <p>IV-59<br/>IV-59a, IV-59b</p>   |  <p>IV-60<br/>IV-60a, IV-60b</p>   |
|  <p>IV-61<br/>IV-61a, IV-61b</p>  |  <p>IV-62<br/>IV-62a, IV-62b</p>  |  <p>IV-63<br/>IV-63a, IV-63b</p>  |  <p>IV-64<br/>IV-64a, IV-64b</p>  |
|  <p>IV-65<br/>IV-65a, IV-65b</p> |  <p>IV-66<br/>IV-66a, IV-66b</p> |  <p>IV-67<br/>IV-67a, IV-67b</p> |  <p>IV-68<br/>IV-68a, IV-68b</p> |

【 0 7 6 8 】

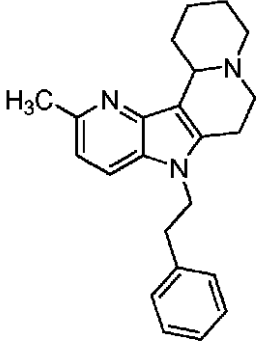
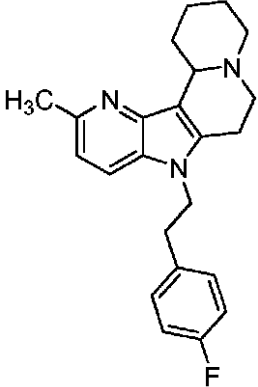
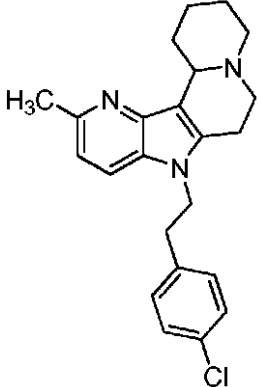
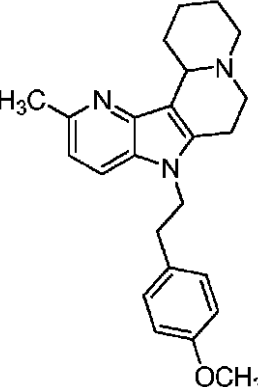
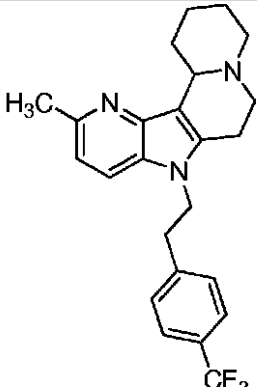
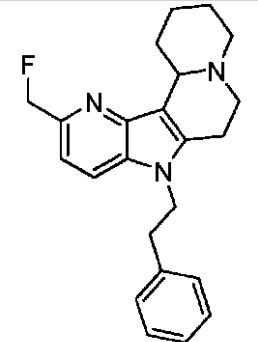
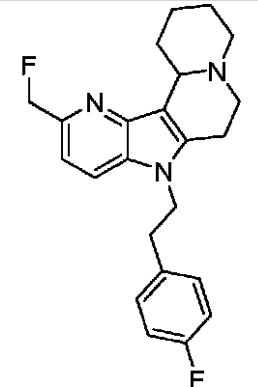
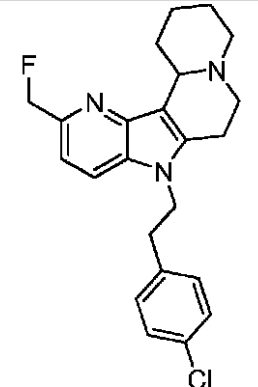
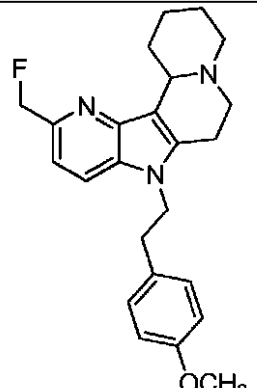
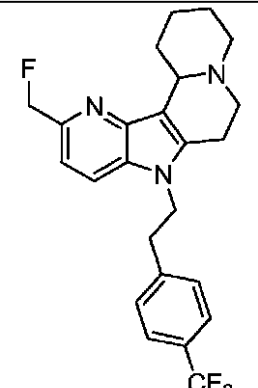
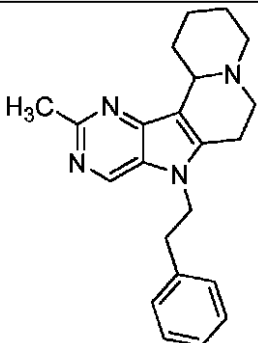
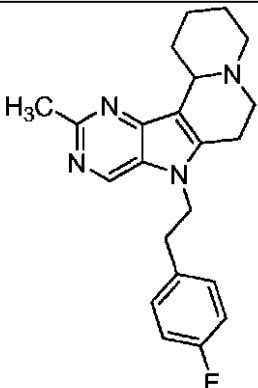
10

20

30

40

【表 4 - 7】

|                                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-69<br/>IV-69a, IV-69b</p>   |  <p>IV-70<br/>IV-70a, IV-70b</p>   |  <p>IV-71<br/>IV-71a, IV-71b</p>   |  <p>IV-72<br/>IV-72a, IV-72b</p>   |
|  <p>IV-73<br/>IV-73a, IV-73b</p>  |  <p>IV-74<br/>IV-74a, IV-74b</p>  |  <p>IV-75<br/>IV-75a, IV-75b</p>  |  <p>IV-76<br/>IV-76a, IV-76b</p>  |
|  <p>IV-77<br/>IV-77a, IV-77b</p> |  <p>IV-78<br/>IV-78a, IV-78b</p> |  <p>IV-79<br/>IV-79a, IV-79b</p> |  <p>IV-80<br/>IV-80a, IV-80b</p> |

【 0 7 6 9 】

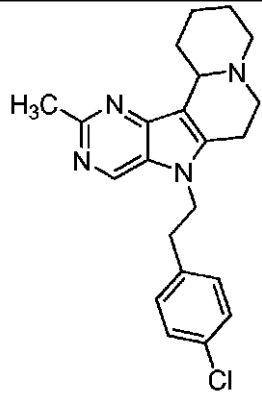
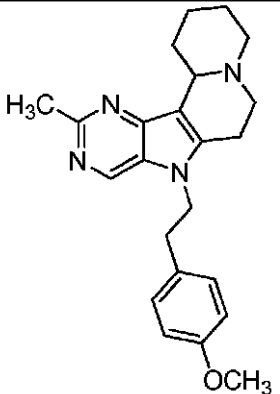
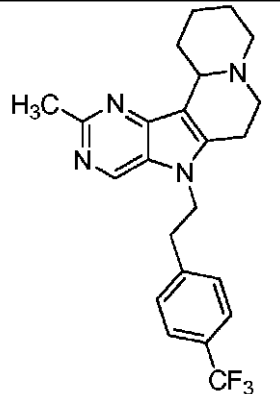
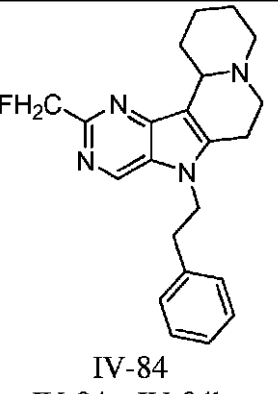
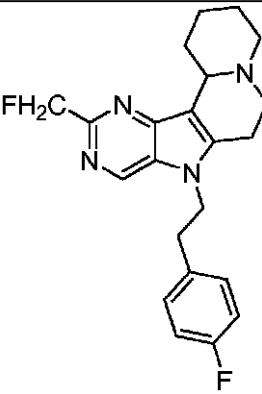
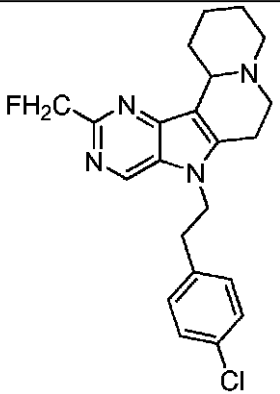
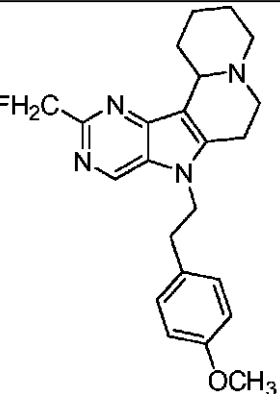
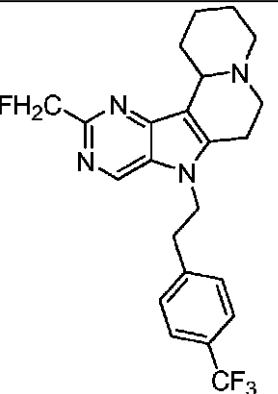
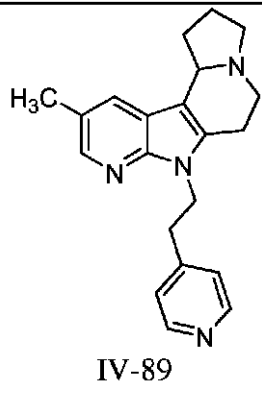
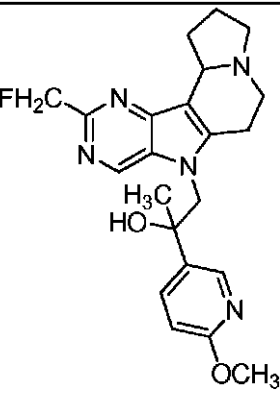
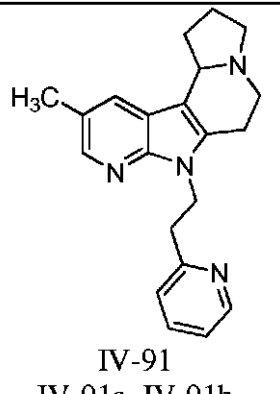
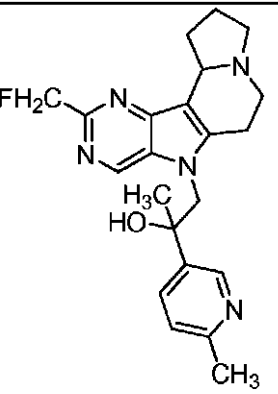
10

20

30

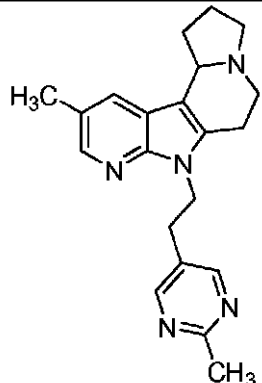
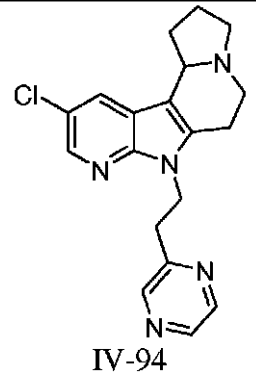
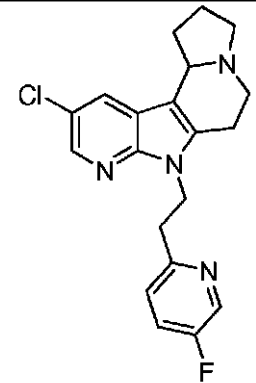
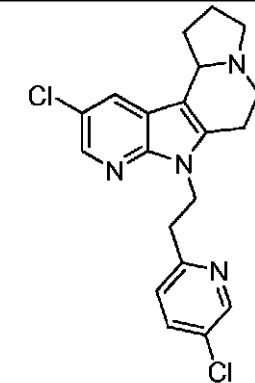
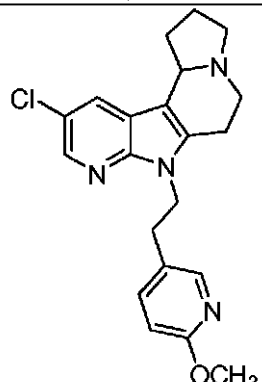
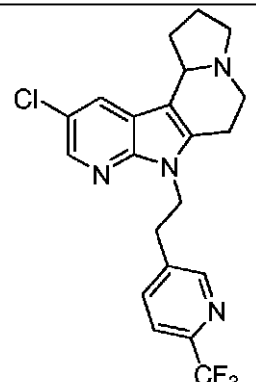
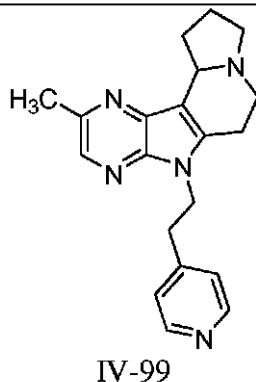
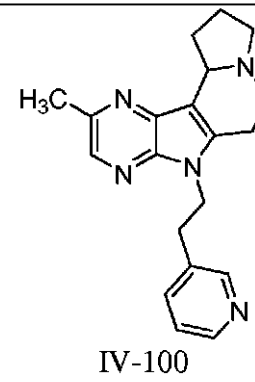
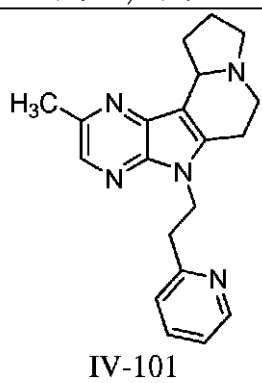
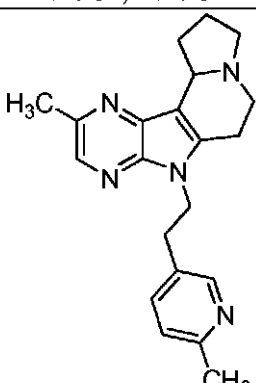
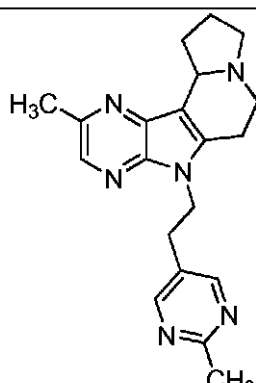
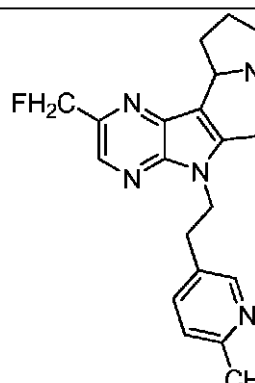
40

【表 4 - 8】

|                                                                                                                     |                                                                                                                                         |                                                                                                                      |                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-81<br/>IV-81a, IV-81b</p>   |  <p>IV-82<br/>IV-82a, IV-82b</p>                       |  <p>IV-83<br/>IV-83a, IV-83b</p>   |  <p>IV-84<br/>IV-84a, IV-84b</p>                       |
|  <p>IV-85<br/>IV-85a, IV-85b</p>  |  <p>IV-86<br/>IV-86a, IV-86b</p>                      |  <p>IV-87<br/>IV-87a, IV-87b</p>  |  <p>IV-88<br/>IV-88a, IV-88b</p>                      |
|  <p>IV-89<br/>IV-89a, IV-89b</p> |  <p>IV-90<br/>IV-90a, IV-90b, IV-90c,<br/>IV-90d</p> |  <p>IV-91<br/>IV-91a, IV-91b</p> |  <p>IV-92<br/>IV-92a, IV-92b, IV-92c,<br/>IV-92d</p> |

【 0 7 7 0 】

【表 4 - 9】

|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-93<br/>IV-93a, IV-93b</p>      |  <p>IV-94<br/>IV-94a, IV-94b</p>      |  <p>IV-95<br/>IV-95a, IV-95b</p>      |  <p>IV-96<br/>IV-96a, IV-96b</p>      |
|  <p>IV-97<br/>IV-97a, IV-97b</p>     |  <p>IV-98<br/>IV-98a, IV-98b</p>     |  <p>IV-99<br/>IV-99a, IV-99b</p>     |  <p>IV-100<br/>IV-100a, IV-100b</p>  |
|  <p>IV-101<br/>IV-101a, IV-101b</p> |  <p>IV-102<br/>IV-102a, IV-102b</p> |  <p>IV-103<br/>IV-103a, IV-103b</p> |  <p>IV-104<br/>IV-104a, IV-104b</p> |

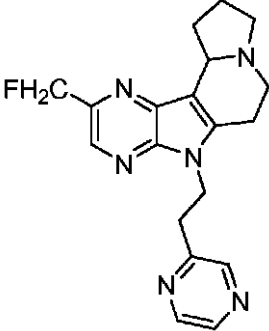
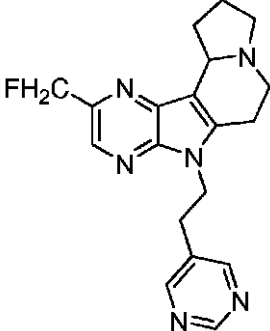
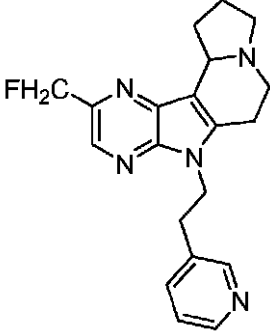
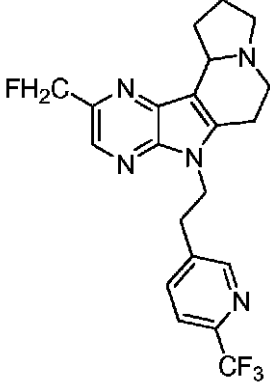
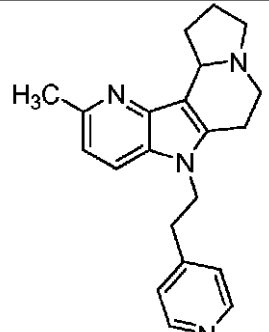
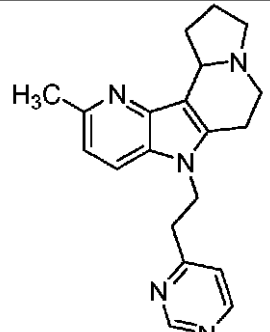
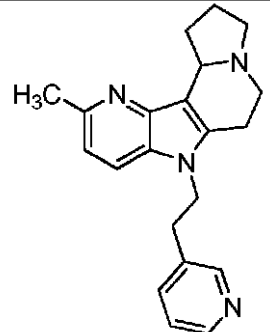
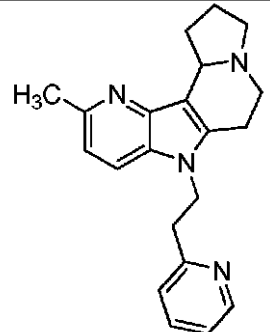
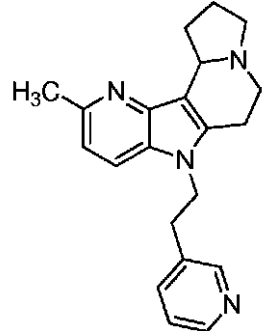
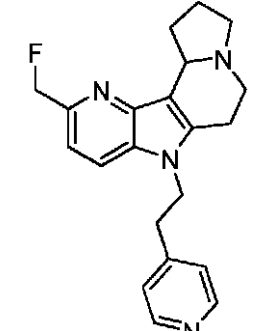
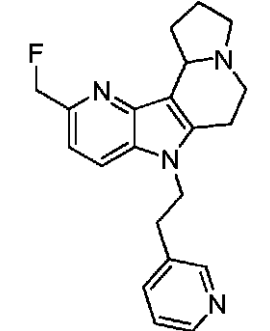
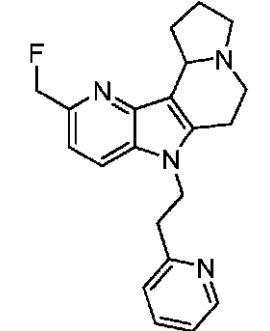
10

20

30

【 0 7 7 1 】

【表 4 - 1 0】

|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-105<br/>IV-105a, IV-105b</p>   |  <p>IV-106<br/>IV-106a, IV-106b</p>   |  <p>IV-107<br/>IV-107a, IV-107b</p>   |  <p>IV-108<br/>IV-108a, IV-108b</p>   |
|  <p>IV-109<br/>IV-109a, IV-109b</p>  |  <p>IV-110<br/>IV-110a, IV-110b</p>  |  <p>IV-111<br/>IV-111a, IV-111b</p>  |  <p>IV-112<br/>IV-112a, IV-112b</p>  |
|  <p>IV-113<br/>IV-113a, IV-113b</p> |  <p>IV-114<br/>IV-114a, IV-114b</p> |  <p>IV-115<br/>IV-115a, IV-115b</p> |  <p>IV-116<br/>IV-116a, IV-116b</p> |

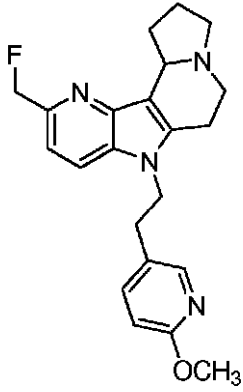
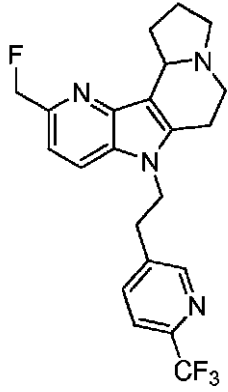
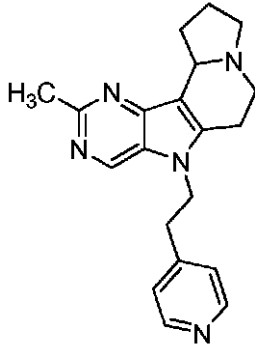
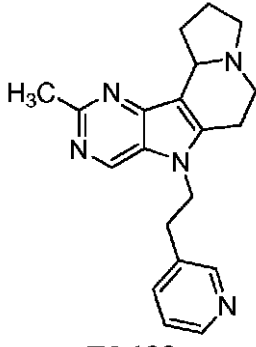
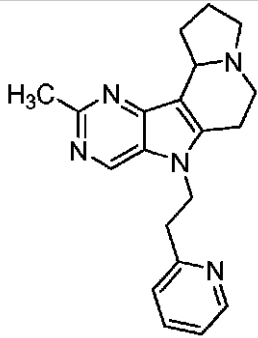
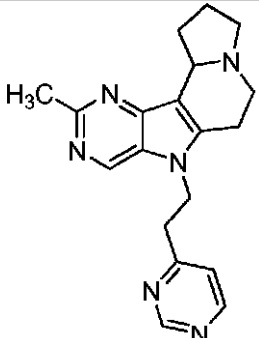
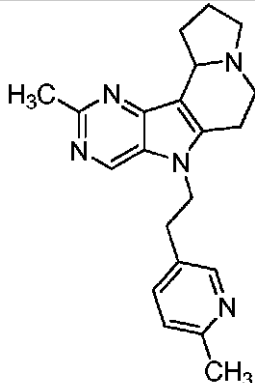
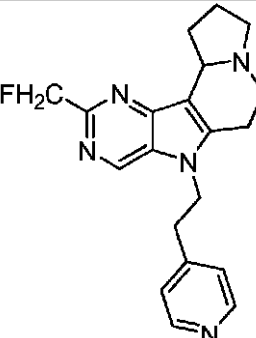
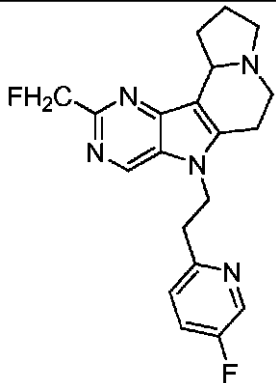
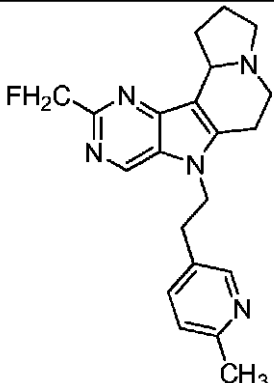
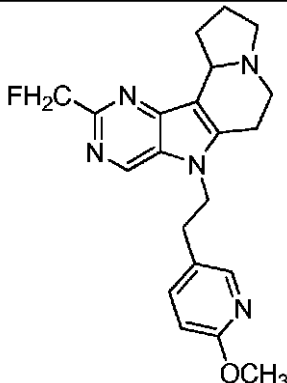
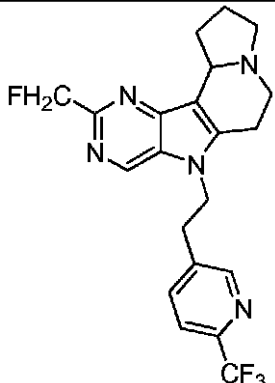
10

20

30

【 0 7 7 2 】

【表 4 - 1 1】

|                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-117<br/>IV-117a, IV-117b</p>   |  <p>IV-118<br/>IV-118a, IV-118b</p>   |  <p>IV-119<br/>IV-119a, IV-119b</p>   |  <p>IV-120<br/>IV-120a, IV-120b</p>   |
|  <p>IV-121<br/>IV-121a, IV-121b</p>  |  <p>IV-122<br/>IV-122a, IV-122b</p>  |  <p>IV-123<br/>IV-123a, IV-123b</p>  |  <p>IV-124<br/>IV-124a, IV-124b</p>  |
|  <p>IV-125<br/>IV-125a, IV-125b</p> |  <p>IV-126<br/>IV-126a, IV-126b</p> |  <p>IV-127<br/>IV-127a, IV-127b</p> |  <p>IV-128<br/>IV-128a, IV-128b</p> |

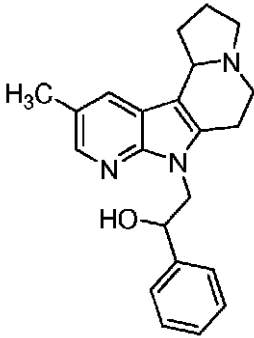
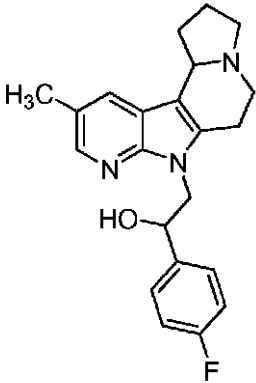
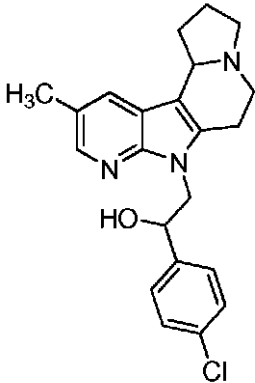
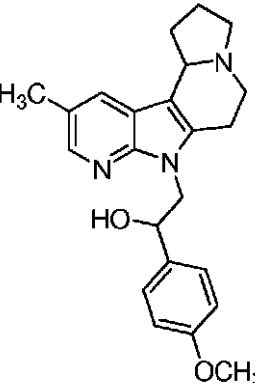
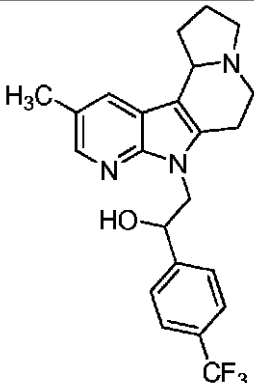
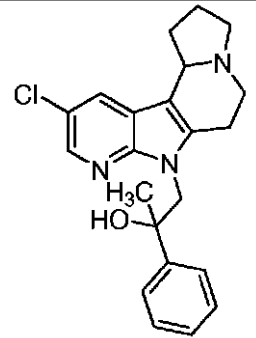
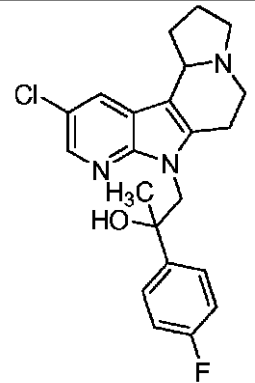
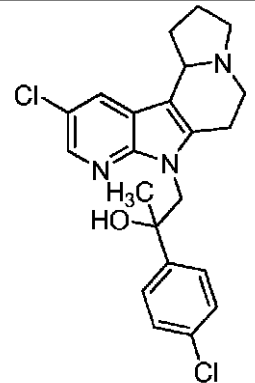
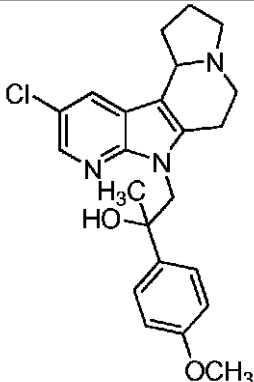
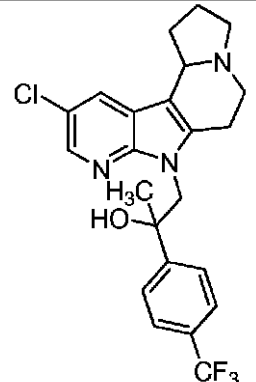
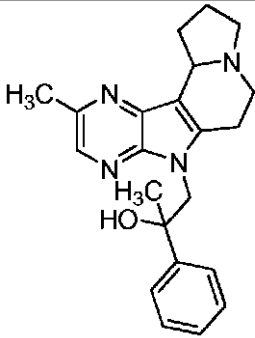
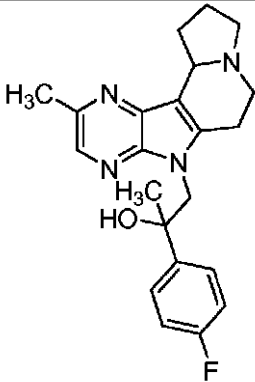
10

20

30

【 0 7 7 3 】

【表 4 - 1 2】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-129<br/>IV-129a, IV-129b, IV-129c, IV-129d</p>   |  <p>IV-130<br/>IV-130a, IV-130b, IV-130c, IV-130d</p>   |  <p>IV-131<br/>IV-131a, IV-131b, IV-131c, IV-131d</p>   |  <p>IV-132<br/>IV-132a, IV-132b, IV-132c, IV-132d</p>   |
|  <p>IV-133<br/>IV-133a, IV-133b, IV-133c, IV-133d</p>  |  <p>IV-134<br/>IV-134a, IV-134b, IV-134c, IV-134d</p>  |  <p>IV-135<br/>IV-135a, IV-135b, IV-135c, IV-135d</p>  |  <p>IV-136<br/>IV-136a, IV-136b, IV-136c, IV-136d</p>  |
|  <p>IV-137<br/>IV-137a, IV-137b, IV-137c, IV-137d</p> |  <p>IV-138<br/>IV-138a, IV-138b, IV-138c, IV-138d</p> |  <p>IV-139<br/>IV-139a, IV-139b, IV-139c, IV-139d</p> |  <p>IV-140<br/>IV-140a, IV-140b, IV-140c, IV-140d</p> |

10

20

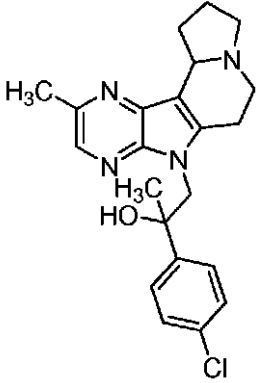
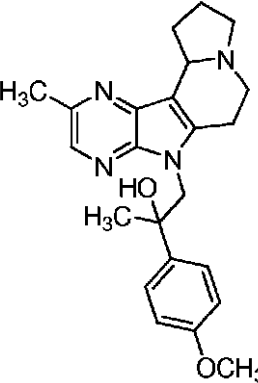
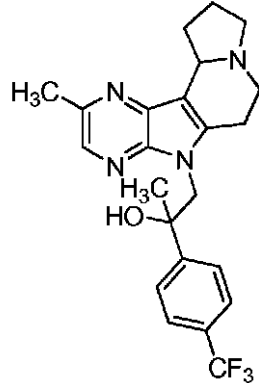
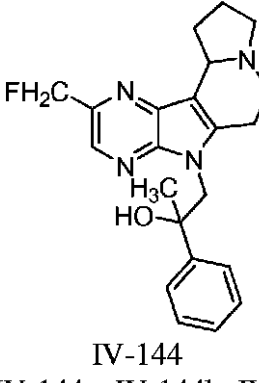
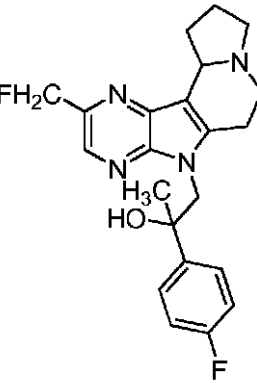
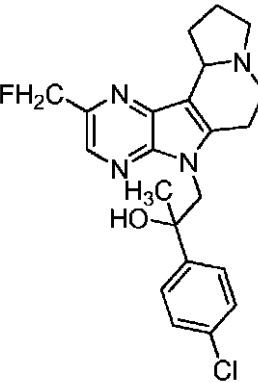
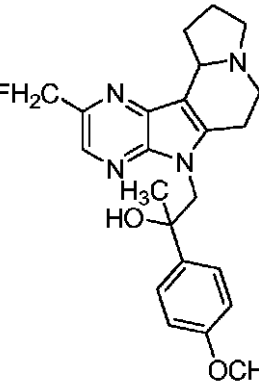
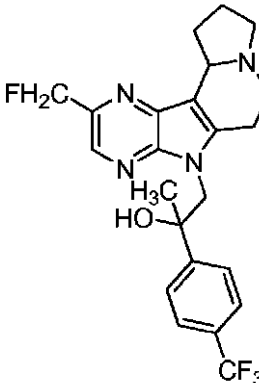
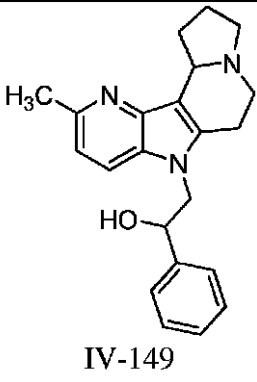
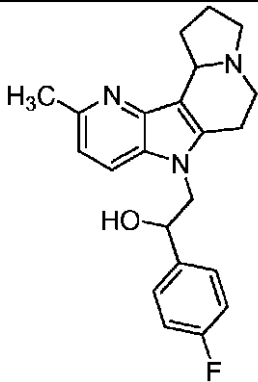
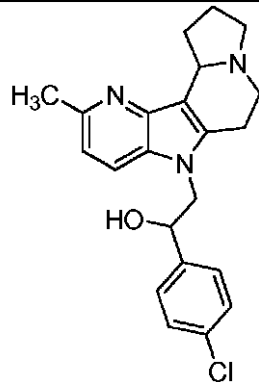
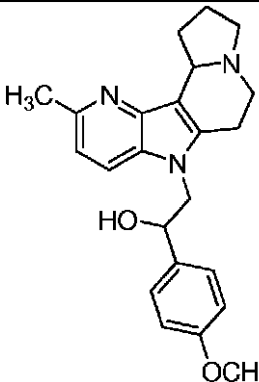
30

40

【 0 7 7 4 】



【表 4 - 1 3】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-141<br/>IV-141a, IV-141b, IV-141c, IV-141d</p>   |  <p>IV-142<br/>IV-142a, IV-142b, IV-142c, IV-142d</p>   |  <p>IV-143<br/>IV-143a, IV-143b, IV-143c, IV-143d</p>   |  <p>IV-144<br/>IV-144a, IV-144b, IV-144c, IV-144d</p>   |
|  <p>IV-145<br/>IV-145a, IV-145b, IV-145c, IV-145d</p>  |  <p>IV-146<br/>IV-146a, IV-146b, IV-146c, IV-146d</p>  |  <p>IV-147<br/>IV-147a, IV-147b, IV-147c, IV-147d</p>  |  <p>IV-148<br/>IV-148a, IV-148b, IV-148c, IV-148d</p>  |
|  <p>IV-149<br/>IV-149a, IV-149b, IV-149c, IV-149d</p> |  <p>IV-150<br/>IV-150a, IV-150b, IV-150c, IV-150d</p> |  <p>IV-151<br/>IV-151a, IV-151b, IV-151c, IV-151d</p> |  <p>IV-152<br/>IV-152a, IV-152b, IV-152c, IV-152d</p> |

10

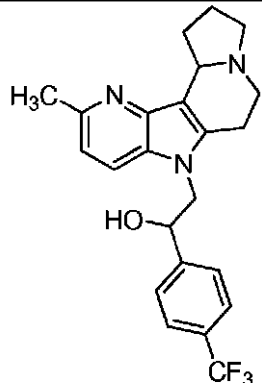
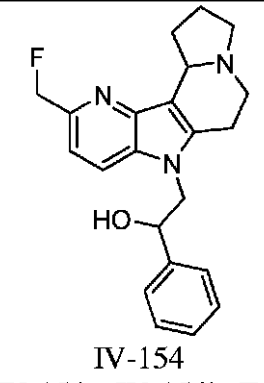
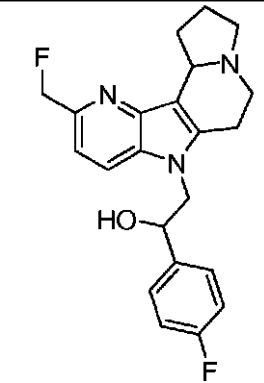
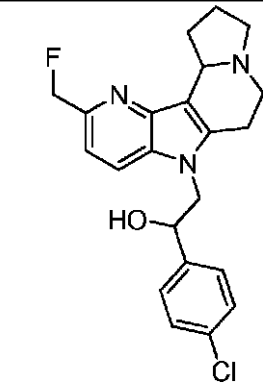
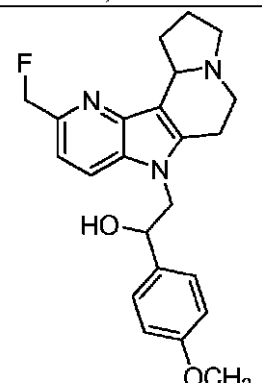
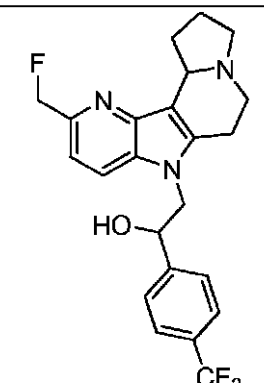
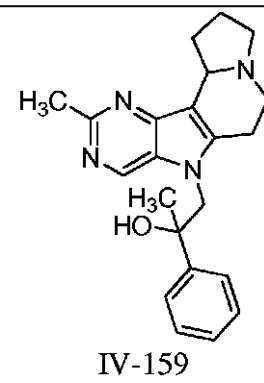
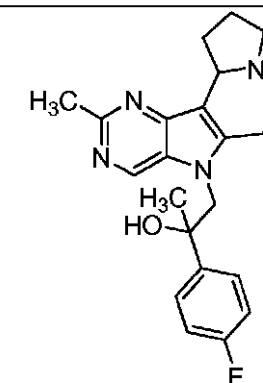
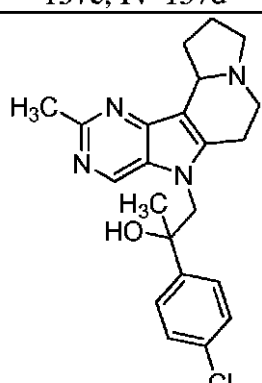
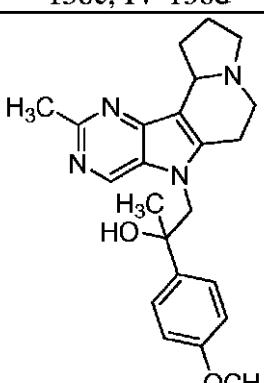
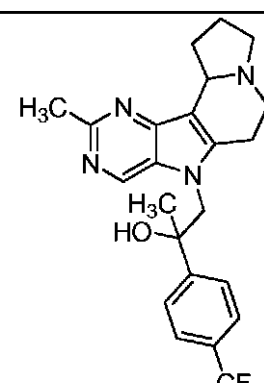
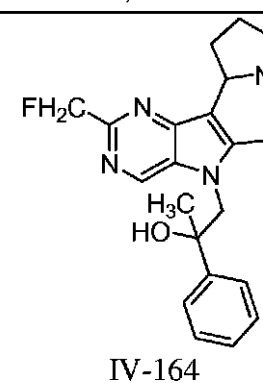
20

30

40

【 0 7 7 5 】

【表 4 - 1 4】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-153<br/>IV-153a, IV-153b, IV-153c, IV-153d</p>   |  <p>IV-154<br/>IV-154a, IV-154b, IV-154c, IV-154d</p>   |  <p>IV-155<br/>IV-155a, IV-155b, IV-155c, IV-155d</p>   |  <p>IV-156<br/>IV-156a, IV-156b, IV-156c, IV-156d</p>   |
|  <p>IV-157<br/>IV-157a, IV-157b, IV-157c, IV-157d</p>  |  <p>IV-158<br/>IV-158a, IV-158b, IV-158c, IV-158d</p>  |  <p>IV-159<br/>IV-159a, IV-159b, IV-159c, IV-159d</p>  |  <p>IV-160<br/>IV-160a, IV-160b, IV-160c, IV-160d</p>  |
|  <p>IV-161<br/>IV-161a, IV-161b, IV-161c, IV-161d</p> |  <p>IV-162<br/>IV-162a, IV-162b, IV-162c, IV-162d</p> |  <p>IV-163<br/>IV-163a, IV-163b, IV-163c, IV-163d</p> |  <p>IV-164<br/>IV-164a, IV-164b, IV-164c, IV-164d</p> |

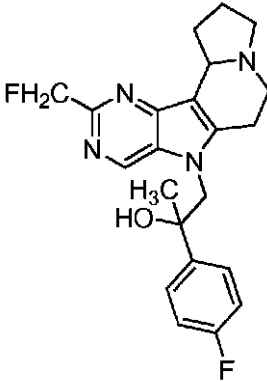
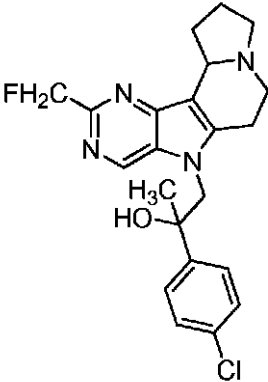
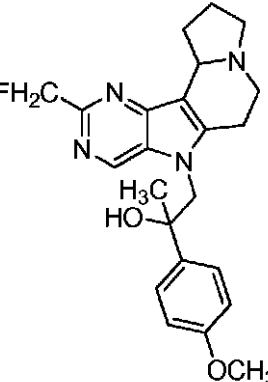
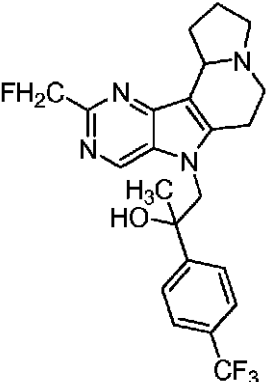
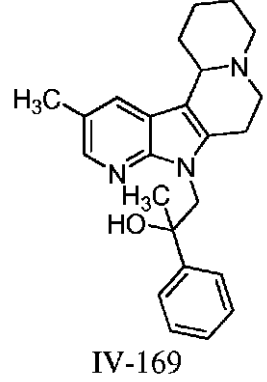
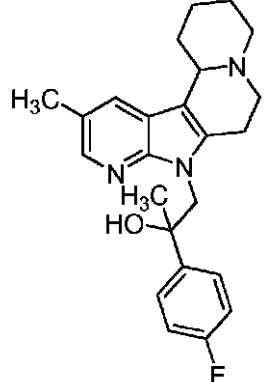
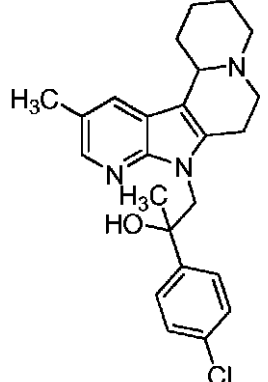
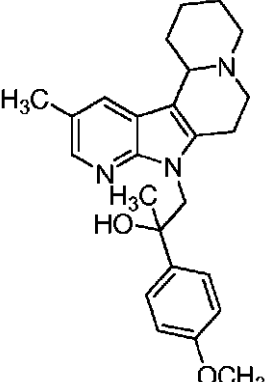
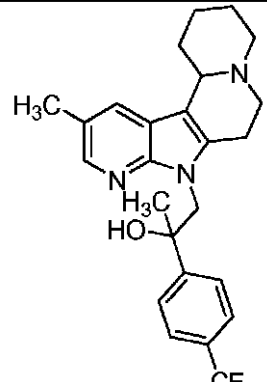
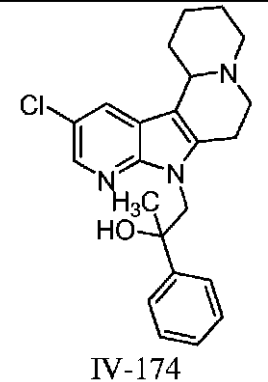
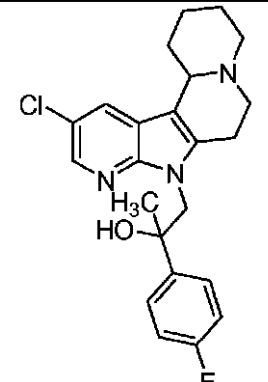
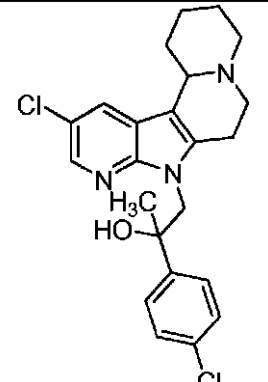
10

20

30

40

【表 4 - 1 5】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-165<br/>IV-165a, IV-165b, IV-165c, IV-165d</p>   |  <p>IV-166<br/>IV-166a, IV-166b, IV-166c, IV-166d</p>   |  <p>IV-167<br/>IV-167a, IV-167b, IV-167c, IV-167d</p>   |  <p>IV-168<br/>IV-168a, IV-168b, IV-168c, IV-168d</p>   |
|  <p>IV-169<br/>IV-169a, IV-169b, IV-169c, IV-169d</p>  |  <p>IV-170<br/>IV-170a, IV-170b, IV-170c, IV-170d</p>  |  <p>IV-171<br/>IV-171a, IV-171b, IV-171c, IV-171d</p>  |  <p>IV-172<br/>IV-172a, IV-172b, IV-172c, IV-172d</p>  |
|  <p>IV-173<br/>IV-173a, IV-173b, IV-173c, IV-173d</p> |  <p>IV-174<br/>IV-174a, IV-174b, IV-174c, IV-174d</p> |  <p>IV-175<br/>IV-175a, IV-175b, IV-175c, IV-175d</p> |  <p>IV-176<br/>IV-176a, IV-176b, IV-176c, IV-176d</p> |

10

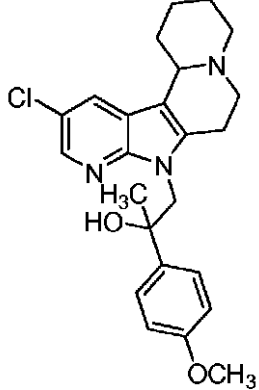
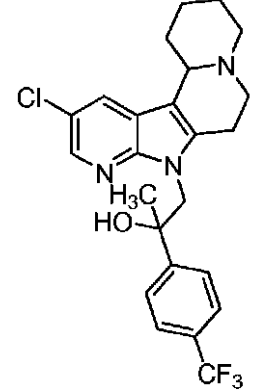
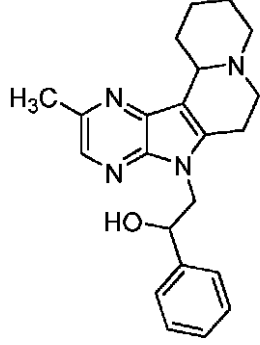
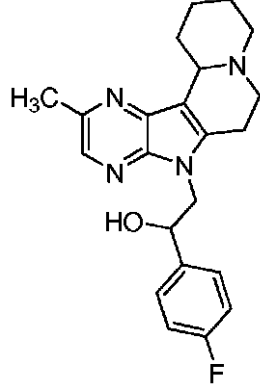
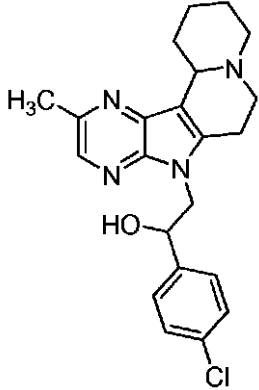
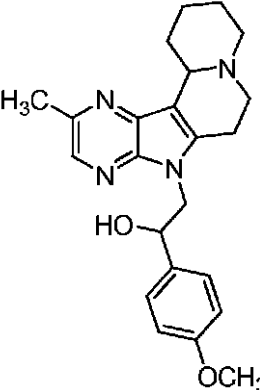
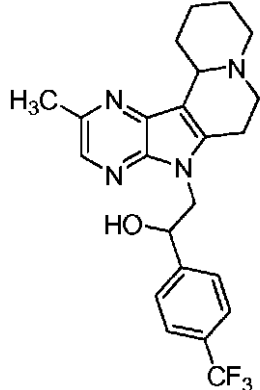
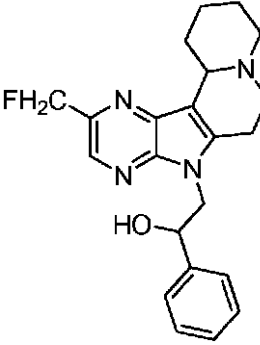
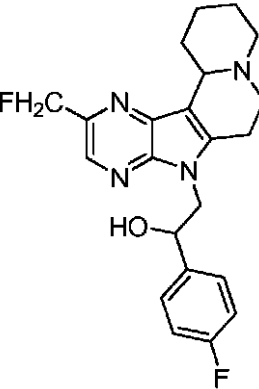
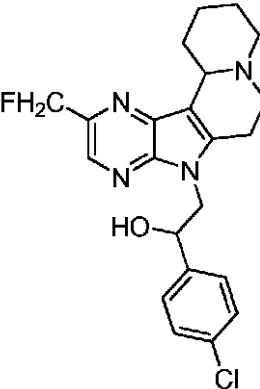
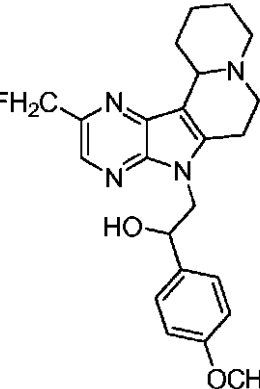
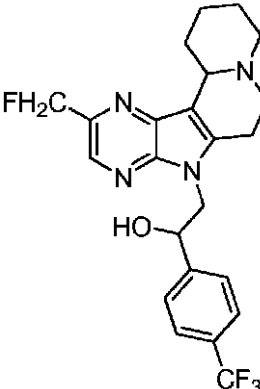
20

30

40

【 0 7 7 7 】

【表 4 - 1 6】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-177<br/>IV-177a, IV-177b, IV-177c, IV-177d</p>   |  <p>IV-178<br/>IV-178a, IV-178b, IV-178c, IV-178d</p>   |  <p>IV-179<br/>IV-179a, IV-179b, IV-179c, IV-179d</p>   |  <p>IV-180<br/>IV-180a, IV-180b, IV-180c, IV-180d</p>   |
|  <p>IV-181<br/>IV-181a, IV-181b, IV-181c, IV-181d</p>  |  <p>IV-182<br/>IV-182a, IV-182b, IV-182c, IV-182d</p>  |  <p>IV-183<br/>IV-183a, IV-183b, IV-183c, IV-183d</p>  |  <p>IV-184<br/>IV-184a, IV-184b, IV-184c, IV-184d</p>  |
|  <p>IV-185<br/>IV-185a, IV-185b, IV-185c, IV-185d</p> |  <p>IV-186<br/>IV-186a, IV-186b, IV-186c, IV-186d</p> |  <p>IV-187<br/>IV-187a, IV-187b, IV-187c, IV-187d</p> |  <p>IV-188<br/>IV-188a, IV-188b, IV-188c, IV-188d</p> |

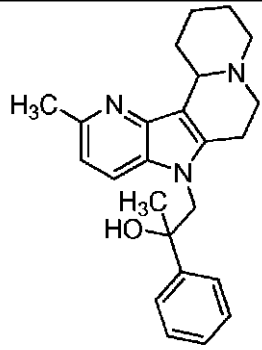
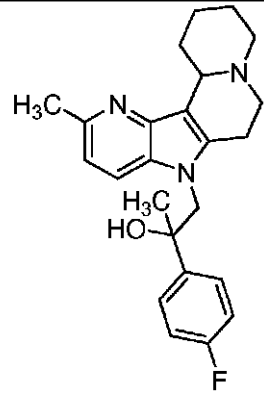
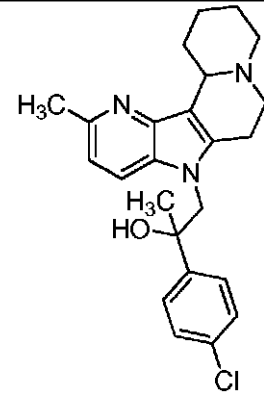
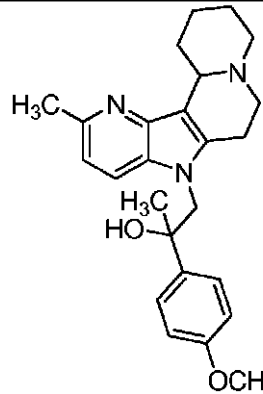
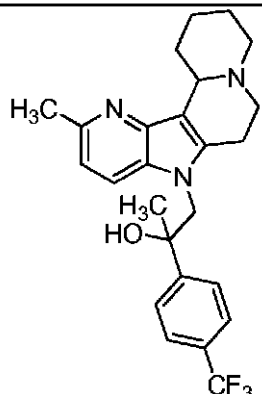
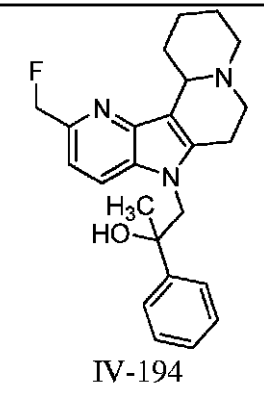
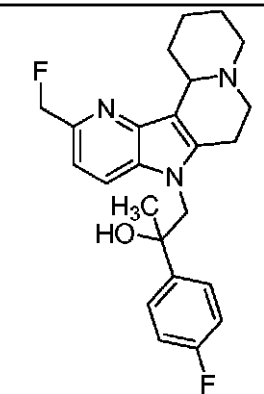
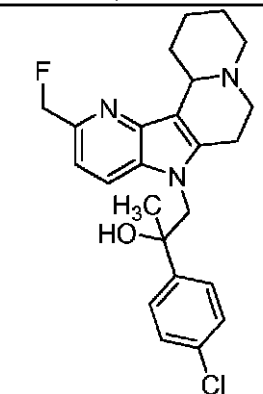
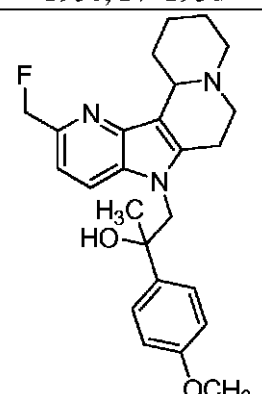
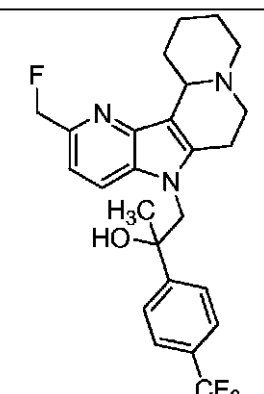
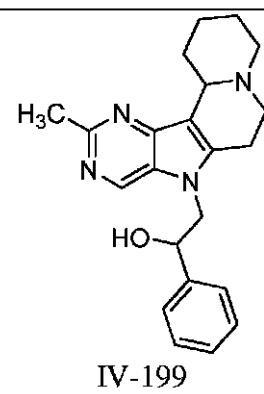
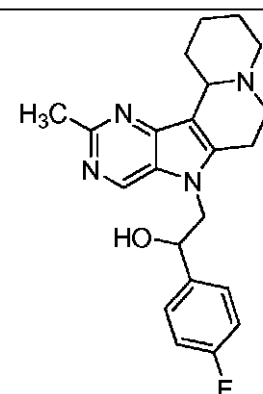
10

20

30

40

【表 4 - 1 7】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-189<br/>IV-189a, IV-189b, IV-189c, IV-189d</p>   |  <p>IV-190<br/>IV-190a, IV-190b, IV-190c, IV-190d</p>   |  <p>IV-191<br/>IV-191a, IV-191b, IV-191c, IV-191d</p>   |  <p>IV-192<br/>IV-192a, IV-192b, IV-192c, IV-192d</p>   |
|  <p>IV-193<br/>IV-193a, IV-193b, IV-193c, IV-193d</p>  |  <p>IV-194<br/>IV-194a, IV-194b, IV-194c, IV-194d</p>  |  <p>IV-195<br/>IV-195a, IV-195b, IV-195c, IV-195d</p>  |  <p>IV-196<br/>IV-196a, IV-196b, IV-196c, IV-196d</p>  |
|  <p>IV-197<br/>IV-197a, IV-197b, IV-197c, IV-197d</p> |  <p>IV-198<br/>IV-198a, IV-198b, IV-198c, IV-198d</p> |  <p>IV-199<br/>IV-199a, IV-199b, IV-199c, IV-199d</p> |  <p>IV-200<br/>IV-200a, IV-200b, IV-200c, IV-200d</p> |

10

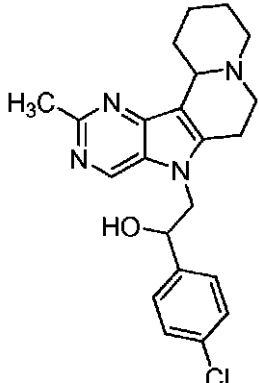
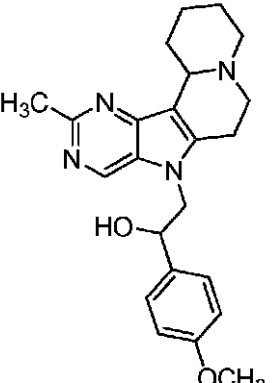
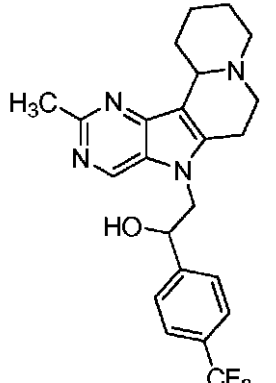
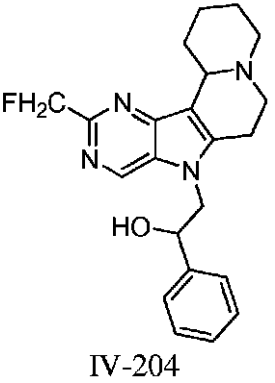
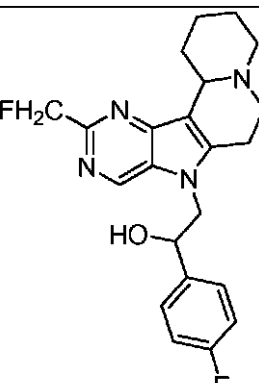
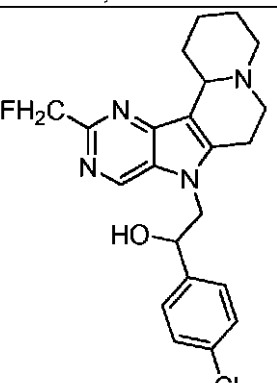
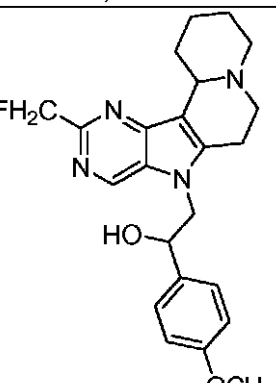
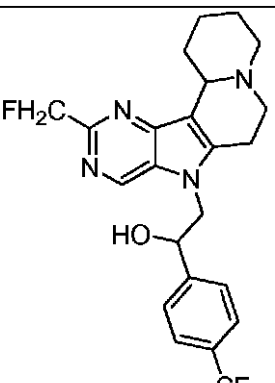
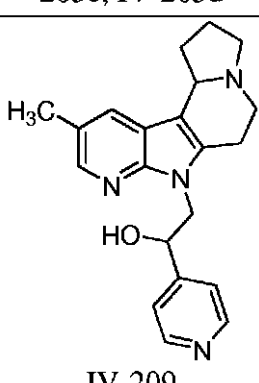
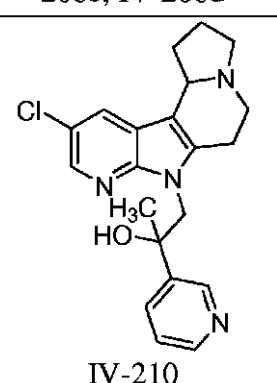
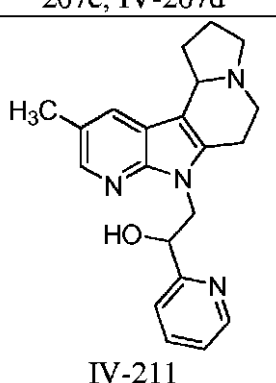
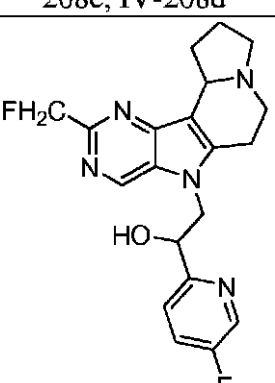
20

30

40

【 0 7 7 9 】

【表 4 - 1 8】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-201<br/>IV-201a, IV-201b, IV-201c, IV-201d</p>   |  <p>IV-202<br/>IV-202a, IV-202b, IV-202c, IV-202d</p>   |  <p>IV-203<br/>IV-203a, IV-203b, IV-203c, IV-203d</p>   |  <p>IV-204<br/>IV-204a, IV-204b, IV-204c, IV-204d</p>   |
|  <p>IV-205<br/>IV-205a, IV-205b, IV-205c, IV-205d</p>  |  <p>IV-206<br/>IV-206a, IV-206b, IV-206c, IV-206d</p>  |  <p>IV-207<br/>IV-207a, IV-207b, IV-207c, IV-207d</p>  |  <p>IV-208<br/>IV-208a, IV-208b, IV-208c, IV-208d</p>  |
|  <p>IV-209<br/>IV-209a, IV-209b, IV-209c, IV-209d</p> |  <p>IV-210<br/>IV-210a, IV-210b, IV-210c, IV-210d</p> |  <p>IV-211<br/>IV-211a, IV-211b, IV-211c, IV-211d</p> |  <p>IV-212<br/>IV-212a, IV-212b, IV-212c, IV-212d</p> |

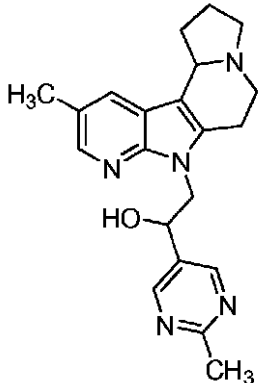
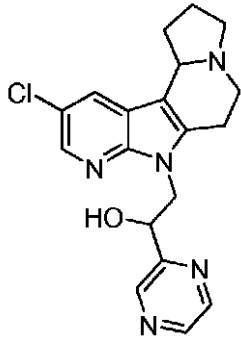
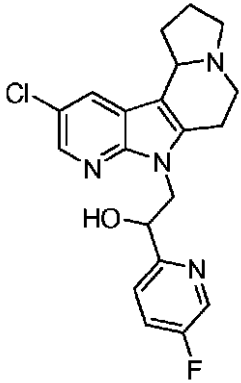
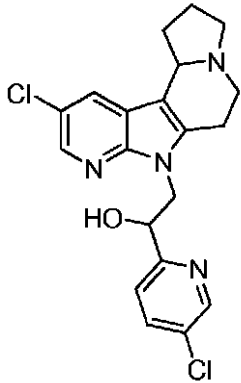
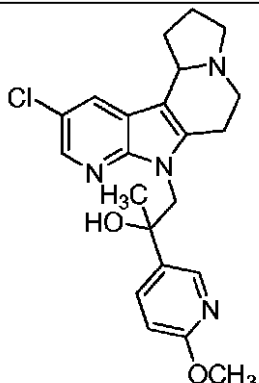
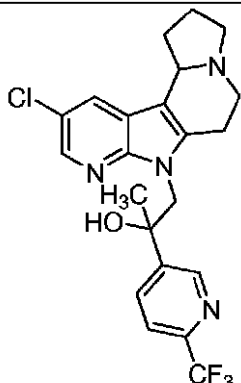
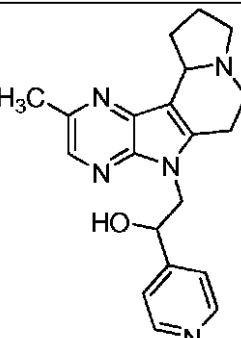
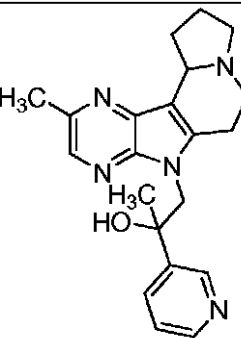
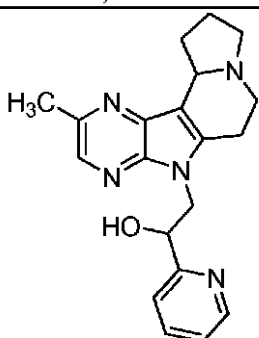
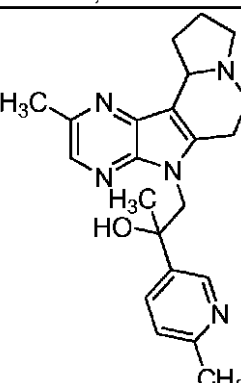
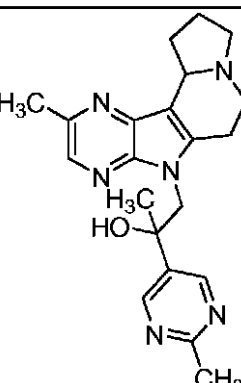
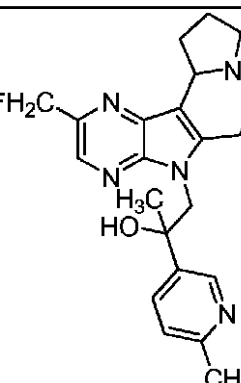
10

20

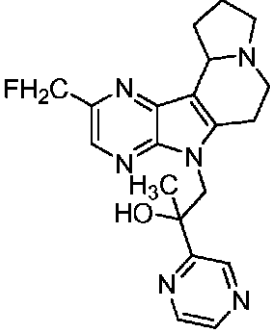
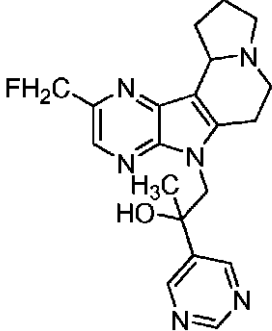
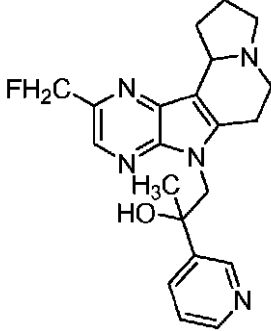
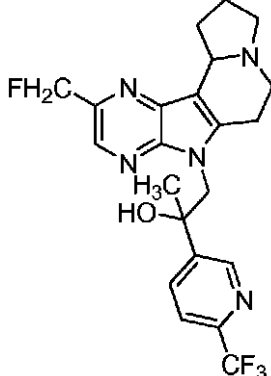
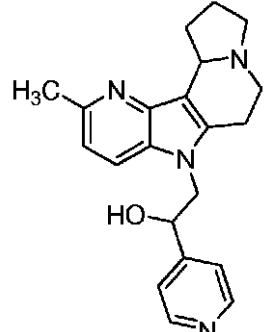
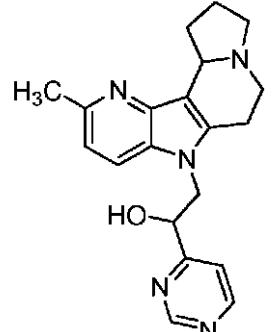
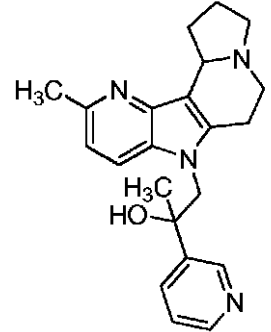
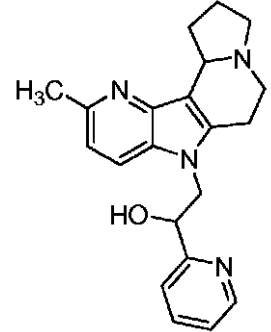
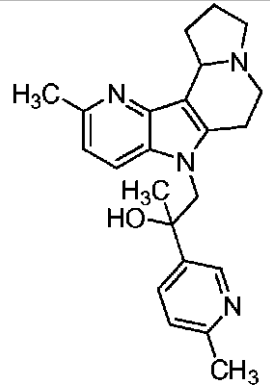
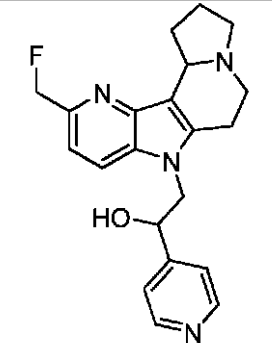
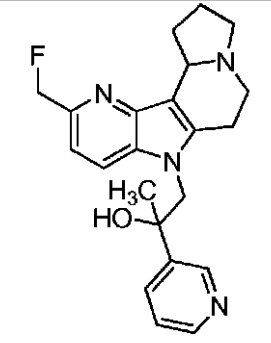
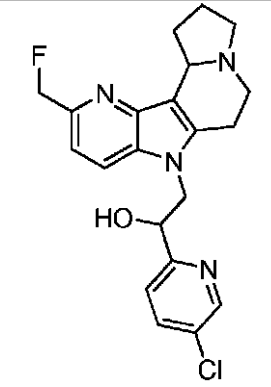
30

40

【表 4 - 1 9】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  <p>IV-213<br/>IV-213a, IV-213b, IV-213c, IV-213d</p>   |  <p>IV-214<br/>IV-214a, IV-214b, IV-214c, IV-214d</p>   |  <p>IV-215<br/>IV-215a, IV-215b, IV-215c, IV-215d</p>   |  <p>IV-216<br/>IV-216a, IV-216b, IV-216c, IV-216d</p>   | 10 |
|  <p>IV-217<br/>IV-217a, IV-217b, IV-217c, IV-217d</p>  |  <p>IV-218<br/>IV-218a, IV-218b, IV-218c, IV-218d</p>  |  <p>IV-219<br/>IV-219a, IV-219b, IV-219c, IV-219d</p>  |  <p>IV-220<br/>IV-220a, IV-220b, IV-220c, IV-220d</p>  | 20 |
|  <p>IV-221<br/>IV-221a, IV-221b, IV-221c, IV-221d</p> |  <p>IV-222<br/>IV-222a, IV-222b, IV-222c, IV-222d</p> |  <p>IV-223<br/>IV-223a, IV-223b, IV-223c, IV-223d</p> |  <p>IV-224<br/>IV-224a, IV-224b, IV-224c, IV-224d</p> | 30 |
|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            | 40 |

【表 4 - 20】

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>IV-225<br/>IV-225a, IV-225b, IV-225c, IV-225d</p>   |  <p>IV-226<br/>IV-226a, IV-226b, IV-226c, IV-226d</p>   |  <p>IV-227<br/>IV-227a, IV-227b, IV-227c, IV-227d</p>   |  <p>IV-228<br/>IV-228a, IV-228b, IV-228c, IV-228d</p>   |
|  <p>IV-229<br/>IV-229a, IV-229b, IV-229c, IV-229d</p>  |  <p>IV-230<br/>IV-230a, IV-230b, IV-230c, IV-230d</p>  |  <p>IV-231<br/>IV-231a, IV-231b, IV-231c, IV-231d</p>  |  <p>IV-232<br/>IV-232a, IV-232b, IV-232c, IV-232d</p>  |
|  <p>IV-233<br/>IV-233a, IV-233b, IV-233c, IV-233d</p> |  <p>IV-234<br/>IV-234a, IV-234b, IV-234c, IV-234d</p> |  <p>IV-235<br/>IV-235a, IV-235b, IV-235c, IV-235d</p> |  <p>IV-236<br/>IV-236a, IV-236b, IV-236c, IV-236d</p> |

10

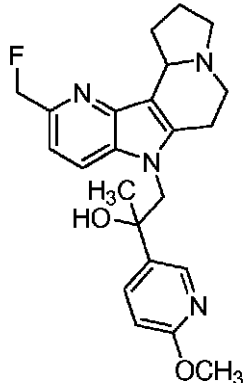
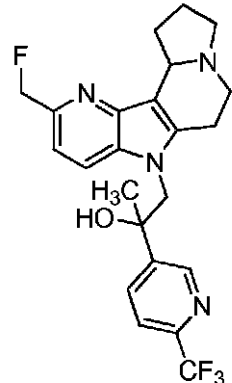
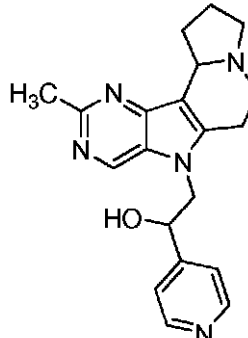
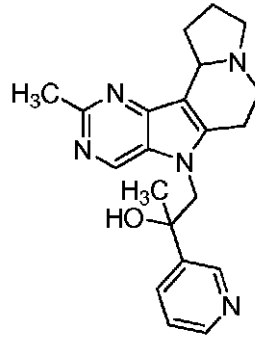
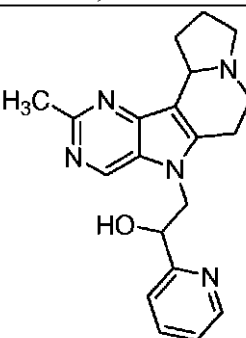
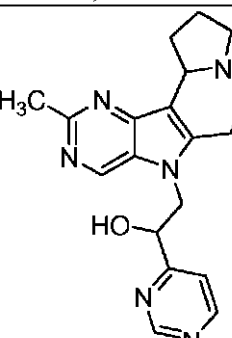
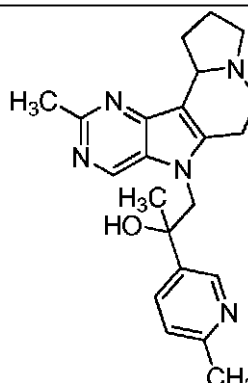
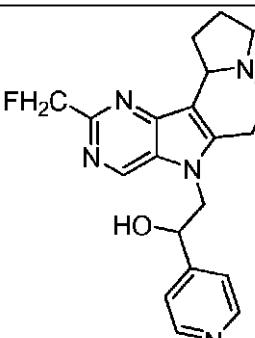
20

30

40



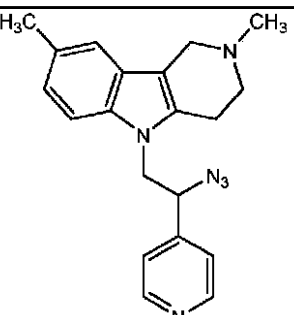
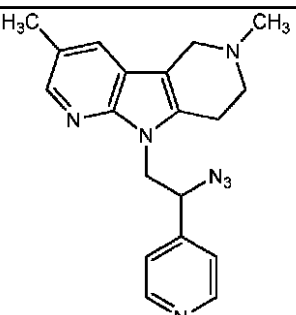
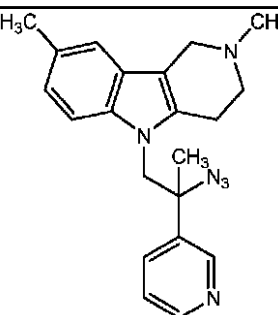
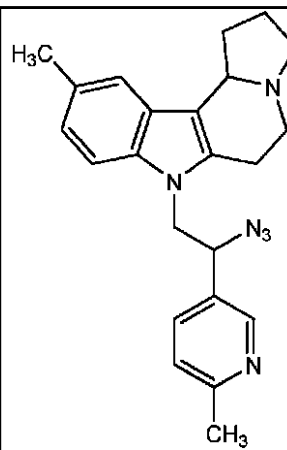
【表 4 - 2 1】

|                                                                                                                                           |                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>IV-237</b><br>IV-237a, IV-237b, IV-237c, IV-237d  | <br><b>IV-238</b><br>IV-238a, IV-238b, IV-238c, IV-238d  | <br><b>IV-239</b><br>IV-239a, IV-239b, IV-239c, IV-239d  | <br><b>IV-240</b><br>IV-240a, IV-240b, IV-240c, IV-240d  |
| <br><b>IV-241</b><br>IV-241a, IV-241b, IV-241c, IV-241d | <br><b>IV-242</b><br>IV-242a, IV-242b, IV-242c, IV-242d | <br><b>IV-243</b><br>IV-243a, IV-243b, IV-243c, IV-243d | <br><b>IV-244</b><br>IV-244a, IV-244b, IV-244c, IV-244d |

【 0 7 8 3 】

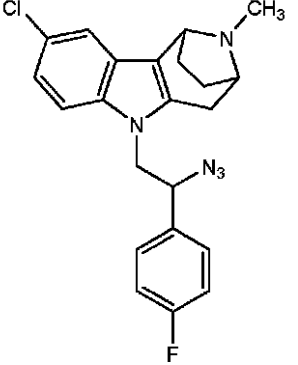
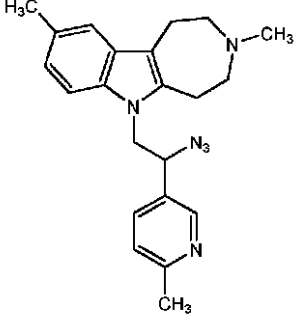
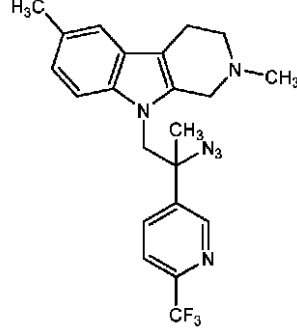
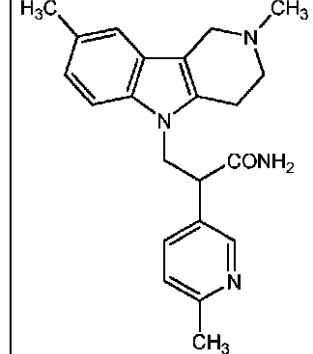
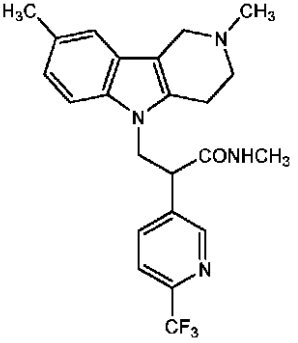
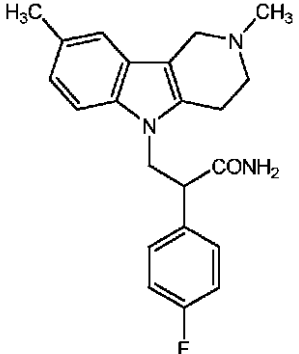
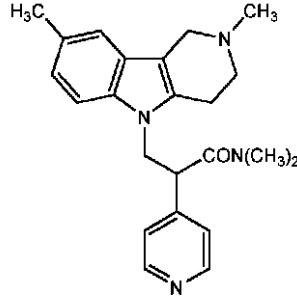
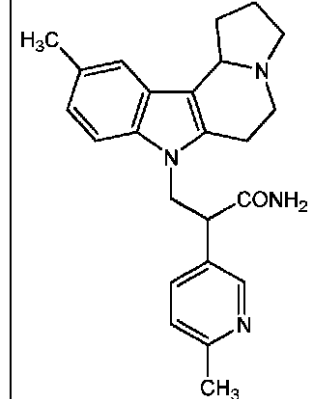
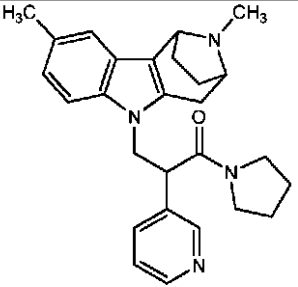
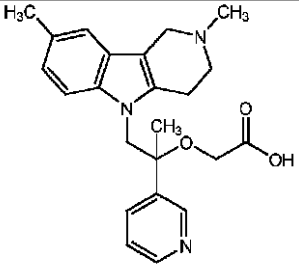
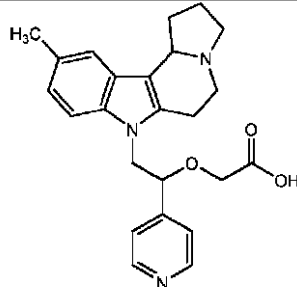
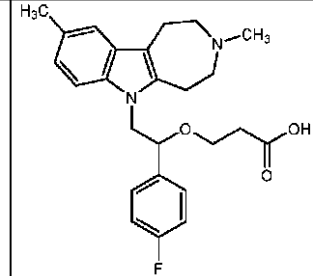
【表 5 - 1】

表5 代表的な本発明の化合物

|                                                                                                                 |                                                                                                                 |                                                                                                                  |                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>V-1</b><br>V-1a, V-1b | <br><b>V-2</b><br>V-2a, V-2b | <br><b>V-3</b><br>V-3a, V-3b | <br><b>V-4</b><br>V-4a, V-4b, V-4c, V-4d |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

【 0 7 8 4 】

【表 5 - 2】

|                                                                                                                                |                                                                                                                  |                                                                                                                                 |                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>V-5<br/>V-5a, V-5b, V-5c, V-5d</p>        |  <p>V-6<br/>V-6a, V-6b</p>      |  <p>V-7<br/>V-7a, V-7b</p>                    |  <p>V-8<br/>V-8a, V-8b</p>                   |
|  <p>V-9<br/>V-9a, V-9b</p>                   |  <p>V-10<br/>V-10a, V-10b</p>  |  <p>V-11<br/>V-11a, V-11b</p>                 |  <p>V-12<br/>V-12a, V-12b, V-12c, V-12d</p> |
|  <p>V-13<br/>V-13a, V-13b, V-13c, V-13d</p> |  <p>V-14<br/>V-14a, V-14b</p> |  <p>V-15<br/>V-15a, V-15b, V-15c, V-15d</p> |  <p>V-16<br/>V-16a, V-16b</p>              |

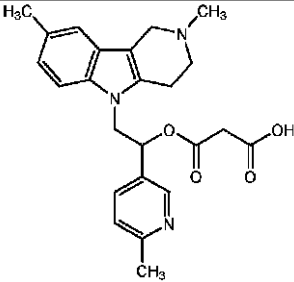
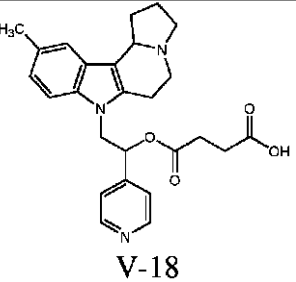
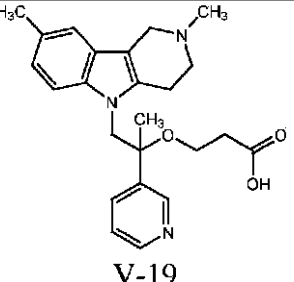
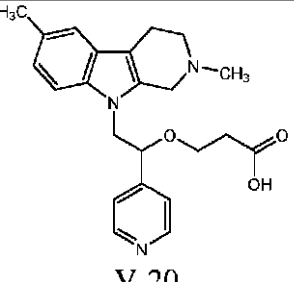
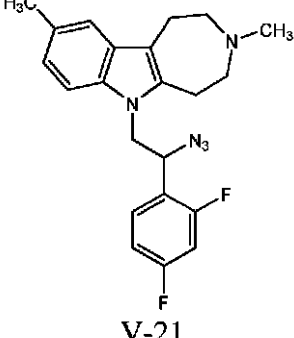
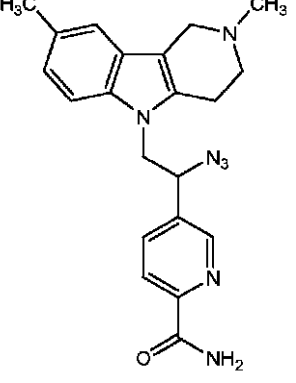
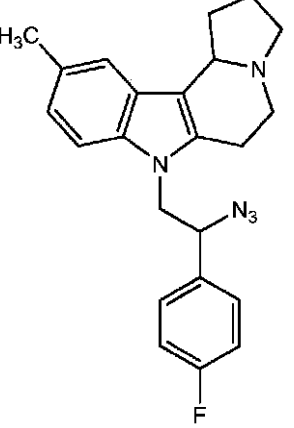
10

20

30

【 0 7 8 5 】

【表 5 - 3】

|                                                                                                                |                                                                                                                                  |                                                                                                                                |                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>V-17<br/>V-17a, V-17b</p> |  <p>V-18<br/>V-18a, V-18b, V-18c,<br/>V-18d</p> |  <p>V-19<br/>V-19a, V-19b</p>                |  <p>V-20<br/>V-20a, V-20b</p> |
|  <p>V-21<br/>V-21a, V-21b</p> |  <p>V-22<br/>V-22a, V-22b</p>                   |  <p>V-23<br/>V-23a, V-23b, V-23c, V-23d</p> |                                                                                                                  |

10

20

## 一般合成法

以下に一般的に記載され、下記の実施例においてより具体的に記載される通り、本発明の化合物は、いくつかの工程によって調製され得る。下記のプロセスの記載において、記号は、示された式において使用されるとき、本明細書において式に関して上で記載した基を表すと理解される。

30

## 【0786】

化合物の特定のエナンチオマーを得ることが望ましい場合、これは、エナンチオマーを分離または分割するための任意の適切な通常の手順を使用して、エナンチオマーの対応する混合物から達成し得る。このように、例えば、ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ化合物と、適当なキラル化合物との反応によって生成され得る。次いで、ジアステレオマーは、任意の好都合な手段によって、例えば、結晶化および所望のエナンチオマーを回収することによって分離し得る。別の分割プロセスにおいて、ラセミ化合物は、キラル高速液体クロマトグラフィーを使用して分離し得る。代わりに、必要に応じて、特定のエナンチオマーは、記載したプロセスの1つにおいて、適当なキラル中間体を使用することによって得てもよい。

40

## 【0787】

所望される場合、クロマトグラフィー、再結晶化および他の通常の手順をまた、中間体もしくは最終生成物に使用して、化合物の特定の異性体を得てもよく、反応の生成物を別の方法で精製してもよい。

## 【0788】

ラセミ化合物のキラル分取HPLC分離のための一般プロトコル

キラル分離のために、試料を、試料の溶解度によってMeOHおよびEtOHに溶解させ、0.22μmのPTFEフィルターを通して濾過した。使用したカラムは、CHIRALPAK-AD; 20\*250mm(10μm)およびCHIRALCEL-ODH; 20

50

\* 250 mm (5  $\mu$ ) であった。分割によって、12 mL/分～17 mL/分の流量を使用した。アルカン、例えば、*n*-ペンタン、ヘキサンおよびヘプタン (40%～95%)、ならびにアルコール、例えば、EtOH、イソプロピルアルコールおよび *t*-ブタノール (5%～60%) を、移動相として使用した。場合によっては、単一のアルコールの代わりに、アルコールの組合せ、すなわち (EtOH+MeOH)、(EtOH+IPA)、(IPA+MeOH)、(*t*-ブタノール+MeOH)、(*t*-ブタノール+EtOH) を使用した。ジエチルアミン (0.3% まで) を、移動相中の調節物質として使用した。

#### 【0789】

実施例 H1：エナンチオマーの混合物として最初に合成された化合物のキラル HPLC 分離および特性決定のための一般法：

エナンチオマーの粗混合物または場合によっては部分的に精製した (順相または逆相 HPLC) 混合物を、分析用キラル HPLC 方法によって分析した。適当な分離が達成されると、より大量の混合物を、化合物番号 138a および 138b について以下に示したように、分取スケールカラムを使用して分離した。分離、それに続くロータリーエバポレーターでの溶媒の除去によって、個々の単一のエナンチオマーの単離を達成した。場合によっては適切な場合には、溶媒の除去の後、試料を凍結乾燥した。単離後、それぞれの個々のエナンチオマーを、分析用 (逆相およびキラル) HPLC、LCMS ならびに NMR によって更に分析した。最終生成物が塩に変換されたとき、それぞれのエナンチオマーについて塩への変換の後、化合物の最終の特性決定を行った。

#### 【0790】

化合物番号 138a および 138b の分析用キラル HPLC

カラム：Chiralcel OD-H；カラム ID：4.6 \* 250 mm (5  $\mu$ )、移動相：ヘキサン：(EtOH：MeOH 80：20) - 93：7、流量：1 mL/min、保持時間：化合物番号 138a - 9.939 min、化合物番号 138b - 13.660 min。

#### 【0791】

化合物番号 138a および 138b のキラル分取データ

カラム：Chiralcel OD-H、カラム ID：20 \* 250 mm (5  $\mu$ )、移動相：ヘキサン：(EtOH：MeOH 80：20) - 95：5、流量：15 mL/min、溶解度：MeOH 中 30 mg/mL。

#### 【0792】

実施例 H2：ジアステレオマーの混合物として最初に合成された化合物のキラル HPLC 分離および特性決定のための一般法：

ジアステレオマーの粗混合物または場合によっては部分的に精製した (順相または逆相 HPLC) 混合物を、分析用キラル HPLC 方法によって分析した。適当な分離が達成されると、より大量の混合物を、化合物番号 II-149a～d について以下に示したように分取スケールカラムを使用して分離した。分離、それに続くロータリーエバポレーターでの溶媒の除去によって、個々の単一のジアステレオマーの単離を達成した。場合によっては適切な場合には、溶媒の除去の後、試料を凍結乾燥した。それぞれの個々のジアステレオマーを単離すると、これらを、分析用 (逆相およびキラル) HPLC、LCMS ならびに NMR によって更に分析した。最終生成物が塩に変換されたとき、それぞれのジアステレオマーについて塩への変換の後、化合物の最終の特性決定を行った。

#### 【0793】

化合物番号 II-149a～d の分析用キラル HPLC データ

カラム：Chiralpak AD-H、カラム ID：4.6 \* 250 mm (5  $\mu$ )、移動相：ヘキサン (0.2% ジエチルアミン)：イソプロパノール - 93：7、流量：1 mL/min、保持時間：化合物番号 II-149a - 15.470 min、化合物番号 II-149b - 19.808 min、化合物番号 II-149c - 33.280 min、化合物番号 II-149d - 39.585 min。

## 【0794】

化合物番号 I I - 1 4 9 a ~ d のキラル分取データ

カラム：Chiral PAK-AD-H。カラム I D：20 \* 250 mm (5 μ)、移動相：ヘキサン (0.2 % ジエチルアミン)：イソプロパノール-93：7、流量：15 mL/min、溶解度：MeOH 中 40 mg/mL。

## 【0795】

下記の略語を、本明細書において使用する。薄層クロマトグラフィー (TLC)；時間 (h)；分 (min)；秒 (sec)；エタノール (EtOH)；ジメチルスルホキシド (DMSO)；N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)；トリフルオロ酢酸 (TFA)；テトラヒドロフラン (THF)；規定 (N)；水性 (aq.)；メタノール (MeOH)；ジクロロメタン (DCM)；酢酸エチル (EtOAc)；保持係数 (Rf)；室温 (RT)。

## 【0796】

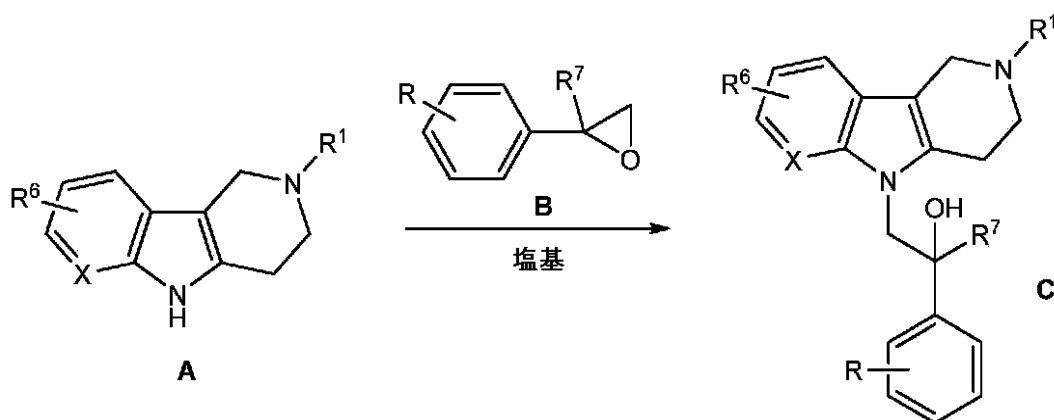
本明細書において詳述する化合物は、刊行された PCT 出願 WO 2009/055828 (例えば、一般法 1 ~ 24 および実施例 1 ~ 325 を参照されたい)、WO 2010/127177 (一般法 1 ~ 3 および実施例 1 ~ 58)、WO 2009/120720 (一般法 1 ~ 15C および実施例 1 ~ 134)、WO 2009/120717 (一般法 1 ~ 17 および実施例 1 ~ 134)、WO 2010/051501 (一般法 1 ~ 10 および実施例 1 ~ 450) ならびに WO 2010/051503 (一般法 1 ~ 15 および実施例 1 ~ 111)、WO 2011/019417 (一般法 1 ~ 9 および実施例 1 ~ 10)、WO 2011/038164 (一般法 1 ~ 19)、WO 2011/038162 (一般法 1 ~ 21 および実施例 1 ~ 6)、WO 2011/038163 (一般法 1 ~ 19 および実施例 1 ~ 49) ならびに WO 2011/038161 (一般法 1 ~ 15B および実施例 1 ~ 22) に記載されている一般法および実施例を参照することによって当業者が調製し得る。上記の PCT 公開公報は、参考としてその全体が本明細書に援用される。一般法および実施例のそれぞれの特定の例を、下記の実施例において提供する。

## 【0797】

一般法 1

## 【0798】

## 【化 74】



本明細書において提供する式 (I) の特定の例において、および上で示した刊行物において同様に記載するように、タイプ C のアルコールは、適当に官能化したカルボリン A を塩基の存在下で官能化エポキシド B で処理することによって調製することができる。この反応に有効な塩基の選択は、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドなど、当業者には明らかであろう。場合によっては、塩基の 1 つもしくは複数は、互換的に使用され得る。例えば、水素化ナトリウムが特に記載されている場合、他の塩

基、例えば、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムエトキシドまたはナトリウムメトキシドが、代用され得る。示した特定の材料への修飾が意図され、例えば、化合物 B が、ヘテロアリール基、例えば、ピリジルであり得る場合、化合物 A は、ピリド [3, 4-b] インドール、アゼピノ [4, 5-b] インドール、およびインドリジノ [7, 8-b] インドールなどの構造を含むことができることが理解される。

#### 【0799】

本発明を限定するためでなく、例示するために、下記の実施例を提供する。

#### 【0800】

本明細書において開示されている全ての参照文献は、参考としてその全体が本明細書に援用される。

#### 【実施例】

#### 【0801】

(実施例 1)

化合物番号 1、1 a および 1 b の調製

水素化ナトリウム (1~3 当量) を、8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (1.0 当量) の DMF 溶液に加え、攪拌しながら 120℃ に 1 時間加熱した。反応混合物を 0℃ に冷却し、4-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (2~7.5 当量) を 5 分かけて滴下添加した。温度を 120℃ に上げ、2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。生成物を 5 から 15% MeOH/EtOAc の濃度勾配を用いるシリカゲル (230~400 メッシュ、1% トリエチルアミン/ヘキサンで不活性化) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、遊離塩基を得た。純粋な化合物をそのシュウ酸塩に変換した。遊離塩基を THF に溶解させ、1 当量のシュウ酸二水和物で処理することにより分析試料を調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, シュウ酸塩) δ (ppm): 8.42 (d, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.50 (q, 2H), 2.95-2.68 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.55 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 1 a および 1 b を得る。

#### 【0802】

(実施例 2)

化合物番号 2、2 a および 2 b の調製

水素化ナトリウム (1~3 当量) を、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (1.0 当量) の DMF 溶液に加え、攪拌しながら 120℃ に 1 時間加熱した。反応混合物を 0℃ に冷却し、4-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (2~7.5 当量) を 5 分かけて滴下添加した。温度を 120℃ に上げ、2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。生成物を 5 から 15% MeOH/EtOAc の濃度勾配を用いるシリカゲル (230~400 メッシュ、1% トリエチルアミン/ヘキサンで不活性化) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、遊離塩基を得た。純粋な化合物をそのシュウ酸塩に変換した。遊離塩基を THF に溶解させ、1 当量のシュウ酸二水和物で処理することにより分析試料を調製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, シュウ酸塩) δ (ppm): 8.38 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.19 (m, 1H).

1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.78 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 2 a および 2 b を得る。

#### 【0803】

(実施例 3)

化合物番号 3、3 a および 3 b の調製

水素化ナトリウム (2.4 g、100 mmol) をヘキサンで洗浄し、真空乾燥した。これに DMF (15 mL) を加え、0 °C に冷却した。次いでこれに 2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (4 g、20 mmol) を加え、混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。次いで 4-オキシラニルーピリジン (2.90 g、23.96 mmol) を DMF (5 mL) に溶解させ、混合物に滴下添加し、次いでこれを室温で終夜攪拌した。反応を TLC によりモニターした。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、EtOAc (3 回) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固形物をヘキサンで洗浄し、EtOH およびエーテルから結晶化した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HCl 塩) δ (ppm): 8.70 (d, 2 H), 7.70 (d, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.20 (m, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 3.20 (m, 4 H), 2.90 (s, 1 H), 2.38 (s, 3 H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 3 a および 3 b を得た。旋光度: 化合物 3 a; (-) 31.32 (c 1、クロロホルム、HPLC 純度 94.1 %); 化合物 3 b、(+) 28.24 (c 1、クロロホルム、HPLC 純度 98.05 %).

#### 【0804】

(実施例 4)

化合物番号 4、4 a、および 4 b の調製

水素化ナトリウム (2.72 g、113.33 mmol) をヘキサンで洗浄し、真空乾燥した。これに DMF (15 mL) を加え、混合物を 0 °C に冷却した。8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (5 g、22.72 mmol) を加え、混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、続いて DMF (5 mL) に溶解させた 4-オキシラニルーピリジン (3.3 g、27.27 mmol) を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応を TLC によりモニターした。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、生成物を EtOAc (3 回) 中に抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固形物をヘキサンで洗浄し、EtOH およびエーテルから結晶化した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, HCl 塩) δ (ppm): 8.80 (d, 2 H), 8.18 (d, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.40 (m, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 4 a および 4 b を得た。旋光度: 化合物 4 a、(+) 47.31 (c 0.58、クロロホルム、HPLC 純度 96.26 %); 化合物 4 b、(-) 43.75 (c 0.55、クロロホルム、HPLC 純度 98.59 %).

#### 【0805】

(実施例 5)

化合物番号 5、5 a および 5 b の調製

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (290 mg、1.4 mmol) の DMF (6 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (38 mg、1.6 mmol) を加え、溶液を 120 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン (400 mg、2.96

mmol) を 5 分間かけて滴下添加した。反応混合物を 120℃で 2 時間攪拌し、氷水 (15 mL) でクエンチし、EtOAc (60 mL) で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (5~15% MeOH/EtOAc) により精製して、1- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル) -2- (ピリジン-3-イル) プロパン-2-オールを得た。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 5a および 5b を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.17 (dd, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). 旋光度: 化合物 5a、(-) 39.27 (c 0.43、クロロホルム、HPLC 純度 99.69%); 化合物 5b、(+) 58.97 (c 0.58、クロロホルム、HPLC 純度 99.49%)。

#### 【0806】

(実施例 6)

化合物番号 6、6a および 6b の調製

2-メチル-8- (トリフルオロメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (1.0 g、3.937 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (472 mg、11.81 mmol) を少しずつ加えた。室温で 15 分間攪拌した後、懸濁液を 0℃に冷却し、4- (オキシラン-2-イル) ピリジン (762 mg、6.299 mmol) を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で終夜攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。有機層を水 (50 mL で 2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体を DCM-ジエチルエーテル中で結晶化して、2- (2-メチル-8- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5- (2H) -イル) -1- (ピリジン-4-イル) エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.59 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.4 (dd, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.74 (bs, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.4 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 6a および 6b を得る。

#### 【0807】

(実施例 7)

化合物番号 7、7a および 7b の調製

クロロカルボリン (500 mg、2.27 mmol) を DMF に溶解させた。NaH (180 mg、4.5 mmol) を室温に加え、10~15 分間攪拌した。ニートのエポキシド (450 mg、3.7 mmol) を室温にて滴下添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌し、反応を LCMS によりモニターした。完結後、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出し、乾燥し、濃縮した。残留物を HPLC により精製した。生成物 465 mg を白色固体として得た (TFA 塩)。TLC: 5% MeOH-DCM、Rf 0.1 が観察された。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.80 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.9 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.25 (bs, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 3.9 (bs, 1H), 3.5 (bs, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.10 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 7a および 7b を得た。旋光度: 化合物 7a、(-) 21.05 (c 0.52、クロロホルム、HPLC 純度 89.7%); 化合物 7b、(+) 6.85 (c 0.69、クロロホルム、HPLC 純度



95.74%)。

#### 【0808】

(実施例8)

化合物番号8、8aおよび8bの調製

2,6-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール(1.0g、5.00mmol)のDMF(20mL)溶液に、水素化ナトリウム(600mg、15mmol)を加え、懸濁液を室温で10分間攪拌した。4-(オキシラン-2-イル)ピリジン(1.21g、10mmol)のDMF(5mL)溶液を反応混合物中にゆっくり加え、これを室温で終夜攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応物を氷冷水(200mL)中にゆっくり注ぎ入れ、EtOAc(200mLで3回)で抽出した。有機層を水(300mLで4回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をヘキサン(15mLで2回)で洗浄し、ジエチルエーテル(50mL)と共に摩砕して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.62(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.02(d, 1H), 5.05(m, 1H), 4.14(dd, 1H), 4.078(dd, 1H), 3.74(d, 1H), 3.37(d, 1H), 2.83(m, 3H), 2.72(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.46(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー8aおよび8bを得た。

#### 【0809】

(実施例9)

化合物番号9、9aおよび9bの調製

2-(2-アリル-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-3-イル-エタノール(1.0g、2.8mmol)をDCMに溶解させ、溶液を窒素で5分間パージした。1,3-ジメチルバルビツール酸(1.34g、8.6mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(66.5mg、0.056mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を飽和炭酸カリウム水溶液で塩基性化し、EtOAc(50mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸カリウム水溶液(20mLで6回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-3-イル-エタノール50mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.47(s, 1H), 8.41(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.19(m, 3H), 7.10(s, 1H), 7.00(d, 1H), 5.0(t, 1H), 4.10 q(d, 2H), 3.92 q(d, 2H), 3.10(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.47(m, 1H), 2.42(s, 3H)。このラセミ体をキラル半分取HPLCにより分離して、エナンチオマー9aおよび9bを得た。

#### 【0810】

(実施例10)

化合物番号10、10aおよび10bの調製

2-(2-アリル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール(4.0g、10.87mmol)をDCM(350mL)に溶解させ、窒素を反応混合物中に10分間パージした。1,3-ジメチルバルビツール酸(5.08g、32.62mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(251mg、0.217mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。出発物質が消費された後、反応混合物を飽和炭酸カリウム(200mL)で希釈し、DCM(100mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製の混合物をMeOH(5mL)およびエーテル(50mL)中で結晶化して、2-(8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5

ーイル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - エタノール 2. 2 g を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8. 58 (d, 2H), 7. 37 (s, 1H), 7. 25 (d, 2H), 7. 23 (d, 1H), 7. 13 (d, 1H), 5. 0 (t, 1H), 4. 15 (d, 2H), 3. 99 (s, 2H), 3. 19 (m, 2H), 2. 81 (m, 1H), 2. 53 (m, 1H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー10aおよび10bを得た。旋光度: 化合物10a、(-) 34. 60 (c 0. 55、クロロホルム、HPLC純度99. 16%) ; 化合物10b、(+) 31. 78 (c 0. 53、クロロホルム、HPLC純度92. 71%)。

# 【0811】

10

(実施例11)

化合物番号11、11aおよび11bの調製

3 - [8 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - イル] - プロピオン酸メチルエステル (200 mg、0. 484 mmol) を乾燥THF (5 mL) に溶解させ、-78℃に冷却した。メチルマグネシウムクロリド (0. 2 mL、1. 93 mmol) を滴下添加し、15分間攪拌し、室温にし、2時間攪拌した。出発物質が消費された後、MeOH (2 mL) を反応物中に加え、次いでこれを濃縮し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (30 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、4 - [8 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 - イル] - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール 50 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8. 48 (d, 2H), 7. 35 (s, 1H), 7. 18 (d, 2H), 7. 16 (d, 1H), 7. 10 (d, 1H), 4. 90 (t, 1H), 4. 05 (m, 2H), 3. 68 (m, 2H), 2. 87 (m, 3H), 2. 79 (m, 2H), 2. 49 (m, 1H), 1. 72 (t, 2H), 1. 24 (s, 6H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー11aおよび11bを得た。旋光度: 化合物11a、(-) 25. 66 (c 0. 56、クロロホルム、HPLC純度96. 42%) ; 化合物11b、(+) 24. 07 (c 0. 56、クロロホルム、HPLC純度98. 39%)。

20

30

# 【0812】

(実施例12)

化合物番号12、12aおよび12bの調製

1 - (6 - アリル - 3 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6, 9 - トリアザ - フルオレン - 9 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - プロパン - 2 - オール (260 mg、0. 680 mmol) をDCM (7 mL) に溶解させ、N<sub>2</sub>を反応混合物中にパージした。1, 3 - ジメチルバルビツール酸 (318 mg、2. 04 mmol) およびPd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg、0. 013 mmol) を加え、混合物を室温で45分間攪拌した。出発物質が消費された後、反応混合物を飽和炭酸カリウムで希釈し、DCM (50 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、1 - (3 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6, 9 - トリアザ - フルオレン - 9 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - プロパン - 2 - オール 100 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8. 51 (d, 2H), 8. 14 (s, 1H), 7. 67 (s, 1H), 7. 33 (d, 2H), 4. 39 (d, 1H), 4. 36 (d, 1H), 3. 93 (q, d, 2H), 3. 16 (m, 2H), 2. 62 (m, 1H), 2. 40 (m, 1H), 1. 57 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー12aおよび12bを得た。旋光度: 化合物12a、(+) 121. 78 (c 0. 53、クロロホルム、HPLC純度97. 32%) ; 化合物12

40

50

b、(−) 118.34 (c 0.54、クロロホルム、HPLC 純度 99.01%)。

【0813】

(実施例 13)

化合物番号 13、13a および 13b の調製

3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(300mg、1.40mmol)をDMF(6mL)中に投入した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(100mg、4.22mmol)に、室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。4-(オキシラン-2-イル)ピリジン(254mg、2.11mmol)のDMF(1mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(3,9-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノールをTFA塩として得た(250mg)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー13aおよび13bを得た。旋光度：化合物13a、(−) 5.03 (c 0.56、クロロホルム、HPLC 純度 99.17%)；化合物13b、(+) 5.70 (c 0.56、クロロホルム、HPLC 純度 99.35%)。

10

【0814】

(実施例 14)

化合物番号 14、14a および 14b の調製

2,6-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(1g、5mmol)をDMF(15mL)に溶解させ、0℃で10分間攪拌した。水素化ナトリウム(600mg、15mmol)を室温で少しずつ加え、10分間攪拌した。3-(2-メチル-オキシラニル)-ピリジン(1.01g、7.5mmol)を同じ温度で滴下添加し、混合物を室温で12時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc(100mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(100mLで4回)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残留物をEtOHおよびエーテル中で結晶化して、1-(2,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン-9-イル)-2-ピリジン-3-イル-プロパン-2-オール375mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.76(d, 1H), 8.55(dd, 1H), 7.703(d, 1H), 7.24(s, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.15(d, 1H), 6.95(d, 1H), 4.13(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.38(dd, 2H), 2.79(q, 2H), 2.74(q, 2H), 2.46(s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.64(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー14aおよび14bを得た。旋光度：化合物14a、(+) 31.28 (c 0.58、クロロホルム、HPLC 純度 96.04%)；化合物14b、(−) 27.23 (c 0.57、クロロホルム、HPLC 純度 96.09%)。

20

30

【0815】

(実施例 15)

化合物番号 15、15a および 15b の調製

9-クロロ-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(300mg、1.27mmol)をDMF(6mL)中に投入した。水素化ナトリウム(50%)(92mg、3.83mmol)を室温で少しずつ加え、混合物を室温で10分間攪拌した。4-(オキシラン-2-イル)ピリジン(232mg、1.9mmol)のDMF(1mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(9-クロロ-3-メ

40

50

チル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6 (1H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノールをTFA塩として得た(230mg)。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TFA塩) δ (ppm): 8.65 (m, 2H), 7.80-7.45 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 4H), 2.92 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー15aおよび15bを得た。

#### 【0816】

(実施例16)

化合物番号16、16aおよび16bの調製

2, 6-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(500mg、2.5mmol)をDMF(20mL)に溶解させ、室温で10分間攪拌した。水素化ナトリウム(180mg、7.5mmol)を室温で少しずつ加え、混合物を10分間攪拌した。2-(2-メチル-オキシラニル)-ピリジン(472mg、3.5mmol)を同じ温度で滴下添加し、室温で12時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc(100mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(100mLで3回)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残留物をヘキサン中で結晶化して、1-(2, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリン-9-イル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン-2-オール115mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.51 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.9 (bs, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.21 (dd, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.42 (d, 6H), 1.63 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー16aおよび16bを得た。旋光度: 化合物16a、(-) 5.77 (c 0.52、クロロホルム、HPLC純度98.11%); 化合物16b、(+) 5.85 (c 0.51、クロロホルム、HPLC純度98.06%)。

#### 【0817】

(実施例17)

化合物番号17、17aおよび17bの調製

6, 8, 8-トリメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-1, 6, 9-トリアザーフルオレン(100mg、0.465mmol)をDMF(2mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(56mg、1.39mmol)を窒素下で少しずつ加えた。4-オキシラニル-ピリジン(113mg、0.933mmol)を室温で滴下添加し、12時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCおよびLCMSでモニターすることにより)、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、EtOAc(25mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を水(10mLで5回)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、1-ピリジン-4-イル-2-(6, 8, 8-トリメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6, 9-トリアザーフルオレン-9-イル)-エタノール15mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.63 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.09 (dd, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.49 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー17aおよび17bを得た。旋光度: 化合物17a、(+) 50.54 (c 0.56、クロロホルム、HPLC純度99.31%); 化合物17b、(-) 51.38 (c 0.55、クロロホルム、HPLC純度95.62%)。

## 【0818】

## (実施例18)

化合物番号18、18aおよび18bの調製

2, 6-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(500mg、2.5mmol)をDMF(5mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(250mg、6.24mmol)を0℃で少しずつ加え、混合物を10分間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)-オキシラン(450mg、3.26mmol)を同じ温度で滴下添加し、室温で12時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水でクエンチした。得られた固体を濾過し、水(100mL)およびヘキサン(100mL)で洗浄し、粗生成物をEtOH:ヘキサン(5:95比)中で結晶化して、2-(2, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリン-9-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-エタノール300mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 7.30(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.05(m, 3H), 7.0(d, 1H), 5.0(t, 1H), 4.05(d, 2H), 3.62(d, 1H), 3.30(d, 1H), 2.80(m, 3H), 2.70(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.44(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー18aおよび18bを得た。旋光度: 化合物18a、(-)6.97(c0.56、クロロホルム、HPLC純度89.35%); 化合物18b、(+)13.03(c0.51、クロロホルム、HPLC純度99.51%)。

10

20

## 【0819】

## (実施例19)

化合物番号19、19aおよび19bの調製

2, 6-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(500mg、2.5mmol)をDMF(10mL)に溶解させ、0℃で10分間攪拌した。水素化ナトリウム(300mg、7.5mmol)を室温で少しずつ加え、10分間攪拌した。4-(2-メチル-オキシラニル)-ピリジン(472mg、3.5mmol)を同じ温度で滴下添加し、室温で4時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc(60mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を水(75mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残留物をEtOHおよびヘキサン中で結晶化して、1-(2, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリン-9-イル)-2-ピリジン-4-イル-プロパン-2-オール175mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.58(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.25(s, 1H), 7.16(d, 1H), 6.92(d, 1H), 4.18-4.0(dd, 2H), 3.50-3.38(dd, 2H), 2.80(m, 2H), 2.70(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.58(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー19aおよび19bを得た。旋光度: 化合物19a、(+)22.35(c0.58、クロロホルム、HPLC純度98.36%); 化合物19b、(-)22.43(c0.55、クロロホルム、HPLC純度99.09%)。

30

40

## 【0820】

## (実施例20)

化合物番号20、20aおよび20bの調製

2, 6-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(1.0g、5.0mmol)をDMF(15mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(600mg、15mmol)を0℃で少しずつ加え、10分間攪拌した。2-(4-メトキシフェニル)-オキシラン(900mg、6.0mmol)を同じ温度で滴下添加し、室温で12時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、セライトベッドを通して濾過した。化合物のケー

50

キが生成され、これをMeOHおよびDCMに溶解させた。これをセライトベッドを通して再度濾過し、濾液を濃縮した。このように得られた固体をエーテルおよびヘキサン中で結晶化して、2-(2,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-β-カルボリン-9-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノール600mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 7.27(m, 3H), 7.24(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.98(d, 2H), 4.98(t, 1H), 4.09(d, 2H), 3.81(s, 3H), 3.67(d, 1H), 3.32(d, 1H), 2.79(m, 3H), 2.7(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.45(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー20aおよび20bを得た。旋光度: 化合物20a、(-)10.20(c0.58、クロロホルム、HPLC純度99.61%); 化合物20b、(+ )10.00(c0.59、クロロホルム、HPLC純度96.54%)。

10

#### 【0821】

(実施例21)

化合物番号21、21aおよび21bの調製

2-(8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-1-(ピリジン-3-イル)エタノール(1.6g)をアセトン(40mL)に溶解させ、続いて炭酸カリウム(2.16g)および2-ブロモエタノール(1.29g)を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸発させた。残留物を水で希釈し、DCMで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.33(d, 1H), 8.24(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.16(m, 2H), 7.11(s, 1H), 6.99(d, 1H), 4.82(dd, 1H), 4.03(dd, 1H), 3.98(dd, 1H), 3.75(d, 1H), 3.70(m, 2H), 3.64(d, 1H), 2.90(m, 3H), 2.74(m, 2H), 2.5(dd, 1H), 2.44(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー21aおよび21bを得た。旋光度: 化合物21a、(-)12.41(c0.56、クロロホルム、HPLC純度97.75%); 化合物21b、(+ )12.71(c0.56、クロロホルム、HPLC純度97.37%)。

20

30

#### 【0822】

(実施例22)

化合物番号22、22aおよび22bの調製

水素化ナトリウム(54mg、2.2mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(7.5mL)に溶解させ、10分間攪拌した。2,6-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール(150mg、0.75mmol)を溶液に加え、10分間攪拌し、続いて2-(オキシラン-2-イル)ピリジン(133mg、1.1mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な標題化合物をTFA塩として得た(27mg)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ(ppm): 10.30-10.10(m, 1H), 8.70-8.55(m, 1H), 7.95-7.50(m, 2H), 7.45-7.05(m, 2H), 7.00-6.75(m, 2H), 4.95-4.70(m, 1H), 4.60-4.40(m, 2H), 4.20-3.60(m, 4H), 3.55-3.35(m, 2H), 3.00(s, 3H), 2.38(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー22aおよび22bを得た。旋光度: 化合物22a、(-)58.57(c0.57、クロロホルム、H

40

50

P L C 純度 98.5%) ; 化合物 22b、(+ ) 31.73 (c 0.52、クロロホルム、H P L C 純度 96.24%) 。

#### 【0823】

(実施例 23)

化合物番号 23、23a および 23b の調製

DMF (5 mL) 中の 2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-8-イル) プロパン-2-オール (942 mg、3.86 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60%、464 mg、11.58 mmol) を加えた。10 分間攪拌した後、反応混合物を 0℃ に冷却し、4-(オキシラン-2-イル) ピリジン (700 mg、5.8 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温に加温し、攪拌を 16 時間続けた。反応の進行を LCMS および NMR によりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をエーテルから結晶化して、2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル) エチル)-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-8-イル) プロパン-2-オール (500 mg) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.37 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 23a および 23b を得た。旋光度: 化合物 23a、(-) 52.54 (c 0.55、クロロホルム、HPLC 純度 95.4%) ; 化合物 23b、(+ ) 29.08 (c 0.56、クロロホルム、HPLC 純度 98.94%) 。

#### 【0824】

(実施例 24)

化合物番号 24、24a および 24b の調製

カルボリン (320 mg、1.49 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (169 mg、4.23 mmol) を加えた。5 分間攪拌した後、3-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (285 mg、2.11 mmol) の DMF 溶液を反応混合物に加え、これを室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残留物につき逆相 HPLC 精製を行った。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 24a および 24b を得た。旋光度: 化合物 24a、(+ ) 25.89 (c 0.58、クロロホルム、HPLC 純度 96.39%) ; 化合物 24b、(-) 26.65 (c 0.56、クロロホルム、HPLC 純度 93.46%) 。

#### 【0825】

(実施例 25)

化合物番号 25、25a および 25b の調製

DCM (1 mL) 中の Boc 保護エステル (75 mg) の氷冷攪拌溶液に、冷却した 20% TFA-DCM 溶液 (5 mL) を加えた。0℃ で 30 分間攪拌した後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、標題化合物を TFA 塩として得た。HPLC によりエナンチオマー 25a および 25b を得た。化合物番号 25a: <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, Di-TFA 塩) δ (ppm): 8.74 (t, 2H), 7.84 (t, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.

4 (m, 1H), 4.66 (m, 3H), 4.32 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.91 (d, 3H). 化合物番号 25b:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , Di-TFA 塩)  $\delta$  (ppm): 8.806 (d, 2H), 8.05 (t, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.66 (m, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 0.88 (d, 3H), 0.59 (d, 3H). 10

# 【0826】

(実施例 26)

化合物番号 26、26a、26b、26c および 26d の調製

DMF (4 mL) 中の 6-アザ-8-メチル四環式カルボリン (320 mg、1.4 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (169 mg、4.2 mmol) を加えた。5 分間攪拌した後、3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン (285 mg、2.14 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製して、標題化合物 (574 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm): 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.26 (d, 2H), 4.14 (t, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.63 (q, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.64 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 26a、26b、26c および 26d を得た。 20

# 【0827】

(実施例 27)

化合物番号 27、27a および 27b の調製

5-(2-アジド-2-(ピリジン-4-イル)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2,8-ジメチル-1H-ピリド [4,3-b] インドール (2.4 g、6.93 mmol) の EtOH-水 (25-2.5 mL) 溶液に、亜鉛末 (1.8 g、27.7 mmol) および塩化アンモニウム (1.5 g、27.74 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 45 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアンモニア水溶液で塩基性化し、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて、2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2,8-ジメチルピリド [4,3-b] インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタンアミン (1.2 g) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm): 8.56 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.65 (q, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 27a および 27b を得た。 40

# 【0828】

(実施例 28)

化合物番号 28、28a および 28b の調製

DMF (5 mL) 中の 6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-2-メチル-1H 50



ーピリド [3, 4-b] インドール (550 mg、2.5 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (300 mg、7.5 mmol) を加えた。5 分間攪拌した後、3-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (506 mg、3.75 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。固体をエーテルから結晶化して、標題化合物 (300 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.68 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.0 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 28a および 28b を得た。旋光度: 化合物 28a、(+ ) 26.78 (c 0.54、クロロホルム、HPLC 純度 98.11%) ; 化合物 28b、(- ) 20.39 (c 0.59、クロロホルム、HPLC 純度 93.42%)。

#### 【0829】

(実施例 29)

化合物番号 29、29a および 29b の調製

DMF (30 mL) 中の化合物 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (1.5 g、7.5 mmol、1 当量) および NaH (252 mg、10.5 mmol、1.4 当量) の混合物を、120℃ に 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、DMF (17 mL) 中の 2-メチル-5-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (2.46 g、16.5 mmol、2.2 当量) を 12 分かけて滴下添加した。温度を再度 120℃ に上げ、3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (5 mL) を加え、EtOAc (700 mL) で希釈し、有機層を水 (100 mL で 3 回) で、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。化合物を EtOAc 中 10~20% MeOH の濃度勾配を用いる 230~400 メッシュシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量: 2.3 g (87%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, シュウ酸塩) δ (ppm): 8.52 (bs, 1H), 7.73-7.71 (d, 1H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.88-6.86 (d, 1H), 4.34 (bs, 2H), 4.24-4.40 (dd, 2H), 3.47 (bs, 2H), 2.98 (bs, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 29a および 29b を得た。

#### 【0830】

(実施例 30)

化合物番号 30、30a および 30b の調製

活性化マグネシウム削り状 (480 mg、20 g/at om) および 2~3 個の結晶のヨウ素を無水条件下で攪拌した。過剰のヨウ素をヒートガンで加熱することにより除去した。マグネシウム削り状は黄色になった。これに 0℃ でジエチルエーテル (15 mL) を加え、15 分間攪拌した (マグネシウムの色が白色になるまで)。これにシクロペンチルブロミド (480 mg、20 g/at om) を一定に攪拌しながら滴下添加した。暗灰色溶液が得られるまで反応混合物を攪拌した。分離フラスコに、無水条件下で THF 中の出発物 2-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル) エタノン (168 mg、5 mmol) を加えた。調製したシクロペンチルマグネシウムブロミドの溶液 (5 mL) を滴下添加した。添加後、混合物を室温にし、室温で 2 時間攪拌した。反応を TLC および NMR によりモニターした。反応物を氷水でクエンチし、生成物を EtOAc 中に抽出した。有機抽出物を濃縮し、溶離液として 0~3% MeOH: DCM を用いるシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（＃１００～２００メッシュ）により残留物を精製した。（注意：所望の化合物は生成しなかったが、ケト基の還元は起こってヒドロキシ化合物が得られた。）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, シュウ酸塩） δ（ppm）： 7.55（m, 3H）, 7.18（m, 3H）, 6.95（d, 1H）, 4.85（s, 1H）, 4.30（m, 2H）, 4.15（m, 2H）, 3.60（m, 2H）, 3.10（m, 3H）, 2.90（s, 3H）, 2.40（s, 3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー３０aおよび３０bを得た。

#### 【０８３１】

（実施例３１）

化合物番号３１、３１aおよび３１bの調製

水素化ナトリウム（１～３当量）を、８-クロロ-２, ３, ４, ５-テトラヒドロ-２-メチル-１H-ピリド〔４, ３-b〕インドール（１.０当量）のDMF溶液に加え、攪拌しながら１２０℃に１時間加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、３-（２-メチルオキシラン-２-イル）ピリジン（２～７.５当量）を５分かけて滴下添加した。温度を１２０℃に上げ、２時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcと水との間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。生成物を５から１５％MeOH/EtOAcの濃度勾配を用いるシリカゲル（２３０～４００メッシュ、１％トリエチルアミン／ヘキサンで不活性化）でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、遊離塩基を得た。純粋な化合物をそのシュウ酸塩に変換した。遊離塩基をTHFに溶解させ、１当量のシュウ酸二水和物で処理することにより分析試料を調製した。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, シュウ酸塩） δ（ppm）： 8.43（s, 1H）, 8.34（d, 1H）, 7.87（d, 1H）, 7.37（s, 1H）, 7.30（m, 1H）, 6.97（m, 1H）, 6.93（d, 1H）, 4.48（m, 2H）, 4.32（m, 2H）, 3.71（m, 2H）, 3.12（s, 3H）, 2.81（m, 2H）, 1.70（s, 3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー３１aおよび３１bを得た。

#### 【０８３２】

（実施例３２）

化合物番号３２、３２aおよび３２bの調製

フラスコに、DMF（１０mL）中の６-クロロ-２-メチル-２, ３, ４, ５-テトラヒドロ-１H-ピリド〔４, ３-b〕インドール（１.０g, 4.5mmol）を仕込み、５分間攪拌した。これに、NaH（ヘキサン中６０％）（２２０mg, 6.8mmol）を加えて室温で１０分間攪拌し、続いて４-（２-メチルオキシラン-２-イル）ピリジン（１.０８g, 9mmol）を加えて室温で１６時間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。混合物を氷水中に注ぎ入れ、濾過した。濾液を水で洗浄し、濃縮した。残留物をエーテルから再結晶化して、純粋な生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, HCl塩） δ（ppm）： 8.70（d, 2H）, 7.90（d, 2H）, 7.40（m, 1H）, 7.0（m, 2H）, 6.0（m, 1H）, 4.80（m, 1H）, 4.60（m, 2H）, 4.25（m, 2H）, 3.80（m, 2H）, 2.90（s, 3H）, 1.60（s, 3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー３２aおよび３２bを得た。

#### 【０８３３】

（実施例３３）

化合物番号３３、３３aおよび３３bの調製

８-クロロ-２, ３, ４, ５-テトラヒドロ-２-メチル-１H-ピリド〔４, ３-b〕インドール（１.３g, 5mmol）をDMF（１０mL）に溶解させ、５分間攪拌した。次いで水素化ナトリウム（７０９mg, 17.7mmol）を窒素下でこれに少しずつ加えた。続いて室温で２-ブチル-２-（４-フルオロフェニル）オキシラン（３.４

g、17.7 mmol)を加え、反応混合物を18時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、生成物をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを溶離液としてDCM中1% MeOHを用いるシリカゲル(#100~200メッシュ)カラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な化合物をシュウ酸塩に変換した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, シュウ酸塩) δ (ppm): 7.30 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.22 (m, 3H), 1.0 (m, 1H), 0.80 (t, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー33aおよび33bを得た。

10

## 【0834】

(実施例34)

化合物番号34、34aおよび34bの調製

2-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン(168 mg、5 mmol)を無水THF(10 mL)に溶解させた。次いでエチルマグネシウムブロミド(1.5 mL、0.0015 mol)を窒素下室温で滴下添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応をLCMSによりモニターした。反応が完結した時点で、水(3 mL)を反応混合物に加え、生成物をEtOAc(3回)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得、これをHPLCにより精製した。純粋な化合物をTFA塩として単離した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.38 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.42 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 0.8 (t, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー34aおよび34bを得た。

20

## 【0835】

(実施例35)

化合物番号35、35aおよび35bの調製

フラスコに、0℃で乾燥DMF(10 mL)中の水素化ナトリウム(0.640 g、50-60%)を仕込み、これに2,8-ジメチル-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(0.8 g)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでDMF(2 mL)に溶解させた4-(2-エチルオキシラン-2-イル)ピリジン(0.834 g)を加え、これを室温で12時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、EtOAc(30 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。粗生成物をジエチルエーテルと共に摩砕して、所望の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, シュウ酸塩) δ (ppm): 8.45 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 0.6 (t, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー35aおよび35bを得た。

40

## 【0836】

(実施例36)

化合物番号36、36a~36dの調製

1-エチル-7-メチル-3,4,5,10-テトラヒドロ-1H-2,5-メタノア

50

ゼピノ [3, 4-b] インドール (1000 mg、4.17 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (500 mg、12.498 mmol) を少しずつ加えた。室温で5分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル) ピリジン (630 mg、5.00 mmol) を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で終夜攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、固形物を濾過した。残留物を水 (10 mL で2回)、ヘキサン (50 mL で2回) で洗浄し、逆相 HPLC により精製して、標題化合物を得た。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 36a および 36b を得た。

#### 【0837】

(実施例 37)

化合物番号 37、37a、37c および 37d の調製

2, 3, 4, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1H-3a, 8, 9-トリアザーシクロペンタ [b] フルオレン (1 g、0.0046 mol) の DMF (20 mL) 溶液に、NaH (60%、0.552 g、0.0138 mol) を少しずつ加え、続いて4-(オキシラン-2-イル) ピリジン (0.709 g、0.0056 mol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物の進行を LCMS によりモニターした。反応混合物を氷水 (300 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL で10回) で、続いてブライン (100 mL で2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相 HPLC により精製して、所望の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.56 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.06 (dd, 1H), 5.16 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.39 (q, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.93 (m, 2H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 37a、37b、37c および 37d を得た。

#### 【0838】

(実施例 38)

化合物番号 38、38a~38h の調製

1, 7-ジメチル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロ-1H-2, 5-メタノアゼピノ [3, 4-b] インドール (1 g、4.42 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、窒素下水素化ナトリウム (530 mg、13.24 mmol) を少しずつ加えた。0℃で10分間攪拌した後、4-オキシラニル-ピリジン (1.07 g、8.84 mmol) を0℃で反応混合物中に滴下添加し、攪拌を室温で12時間続けた。完結後、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、EtOAc (100 mL で2回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL で5回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、生成物 1.2 g を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, ギ酸塩) δ (ppm): 8.42 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.78 (t, 2H), 5.67 (q, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.77 (dd, 1H), 4.4 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.6 (d, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.97 (d, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 38a および 38b を得た。

#### 【0839】

(実施例 39)

化合物番号 39、39a および 39b の調製

2-(2-アリル-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール (740 mg、2.132 mmol) を DCM (40 mL) に溶解させ、窒素で5分間パージした。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 mg、0.0432 mmol) および 1, 3-ジメチルバルビツール酸 (

998 mg、6.397 mmol)を加え、反応混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸カリウム水溶液(20 mL)で希釈し、DCM(20 mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を中性アルミナでのカラムクロマトグラフィー(溶離液DCM中50% MeOH)により精製して、2-(8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール400 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ(ppm): 8.71(d, 2H), 8.04(d, 2H), 7.22(s, 1H), 7.13(d, 1H), 6.94(d, 1H), 5.33(t, 1H), 4.42(m, 4H), 3.63(t, 2H), 3.28 d(t, 1H), 3.22(m 1H), 2.38(s, 3H)。このラセミ体をキラル半分取HPLCにより分離して、エナンチオマー39aおよび39bを得た。

#### 【0840】

(実施例40)

化合物番号40、40aおよび40bの調製

2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(500 mg、1.96 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、N<sub>2</sub>下室温で水素化ナトリウム(60%、236 mg、5.9 mmol)を加えた。10分間撹拌した後、3-(オキシラン-2-イル)ピリジン(356 mg、2.9 mmol)のDMF(1 mL)溶液を反応混合物中に加え、これを室温で16時間撹拌した。反応の進行をTLC、LCMSおよびNMRによりモニターした。完結後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、所望の化合物40aおよび40bを得た。

#### 【0841】

(実施例41)

化合物番号41、41aおよび41bの調製

6-クロロ-2-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]インドール(1.0 g、4.55 mmol)のDMF(20 mL)溶液に、水素化ナトリウム(546 mg、13.65 mmol)を加え、懸濁液を室温で10分間撹拌した。4-(オキシラン-2-イル)ピリジン(1.10 g、9.1 mmol)のDMF(5 mL)溶液を反応混合物中にゆっくり加え、これを室温で終夜撹拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応物を氷冷水(200 mL)中にゆっくり注ぎ入れ、EtOAc(200 mLで3回)で抽出した。有機層を水(300 mLで4回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を、溶離液として7% MeOH-DCMを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた残留物をジエチルエーテル(20 mL)と共に摩砕して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.42-8.58(d, 2H), 7.4(s, 1H), 7.26(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.11(d, 1H), 4.9(dd, 1H), 4.08(dd, 1H), 4.04(dd, 1H), 3.73(d, 1H), 3.48(s, 1H), 3.3(d, 1H), 2.69(m, 1H), 2.68(m, 3H), 2.45(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー41aおよび41bを得た。

#### 【0842】

(実施例42)

化合物番号42、42aおよび42bの調製

1-(2-アリル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-2-ピリミジン-4-イル-プロパン-2-オール(300 mg、0.785 mmol)をDCM(6 mL)に溶解させ、N<sub>2</sub>を反応混合物中に5分

間ページした。1, 3-ジメチルバルビツール酸 (367 mg、2.356 mmol) および Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18 mg、0.0157 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。出発物質が消費された後、反応混合物を飽和炭酸カリウム (50 mL) で希釈し、DCM (40 mLで2回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、1-(8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-2-ピリミジン-4-イル-プロパン-2-オール 97 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 9.13 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.3 (q, 2H), 3.93 (q, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 2.57 (d, 1H), 1.6 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 42a および 42b を得た。

#### 【0843】

##### (実施例 43)

化合物番号 43、43a および 43b の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (1 g、5 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、窒素下 0 °C で水素化ナトリウム (600 mg、15 mmol) を少しずつ加え、10 分間攪拌した。3-オキシラン-ピリジン (908 mg、15.0 mmol) を窒素下で滴下添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。出発物質が完全に転化した後 (TLC および LCMS)、反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、EtOAc (100 mLで2回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mLで5回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製の混合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(2, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリン-9-イル)-1-ピリジン-3-イル-エタノール 290 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 2.79 (m, 3H), 2.703 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 43a および 43b を得た。

#### 【0844】

##### (実施例 44)

化合物番号 44、44a および 44b の調製

水素化ナトリウム (60%) (555 mg、13.88 mmol) を、6-メトキシ-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (1.0 g、4.629 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に少しずつ加え、室温で15分間攪拌し、懸濁液を 0 °C で冷却した。4-(オキシラン-2-イル)ピリジン (896 mg、7.407 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc (50 mLで3回) で抽出し、有機層を水 (50 mLで2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、得られた粗製物を逆相 HPLC により精製して、2-(6-メトキシ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノール (165 mg) をギ酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.60 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.55 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 44a および 44b を

得た。

#### 【0845】

(実施例45)

化合物番号45、45aおよび45bの調製

DMF (8 mL) 中の6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (1 g、4.54 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60%、545 mg、13.6 mmol) を加えた。10分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル) ピリジン (825 mg、6.8 mmol) のDMF (2 mL) 溶液を反応混合物中に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.54 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.04 (dd, 1H), 4.81 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.27 (dd, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.32 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー45aおよび45bを得た。

10

#### 【0846】

(実施例46)

化合物番号47、47a、47b、47cおよび47dの調製

11-メチル-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12c-オクタヒドロインドロ [3, 2-a] キノリジン (800 mg、3.33 mmol) のDMF (12 mL) 溶液に、窒素下室温で水素化ナトリウム (400 mg、13.2 mmol) を加え、20分間攪拌した。4-オキシラニル-ピリジン (685 mg、5.66 mmol) を窒素下で滴下添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。出発物質が完全に転化された後 (TLCおよびLCMS)、反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc (80 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mLで5回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物をEtOH (1 mL) およびエーテル (50 mL) 中で再結晶化して、所望の生成物700 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.53 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.63 (d, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.4 (d, 1H), 1.8 (d, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.5 (m, 2H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー47a、47b、47cおよび47dを得た。

20

30

#### 【0847】

(実施例47)

化合物番号48、48aおよび48bの調製

DMF (8 mL) 中の6-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (1 g、3.77 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60%、452 mg、11.32 mmol) を加えた。10分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル) ピリジン (684 mg、5.66 mmol) のDMF (2 mL) 溶液を反応混合物中に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をDCMに溶解すると、純粋な生成物が白色固体として沈殿した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.57 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.17 (dd, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.34 (dd, 2H), 3.1 (m,

40

50

1 H), 2.85 (m, 1 H), 2.55 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー48aおよび48bを得た。

#### 【0848】

(実施例48)

化合物番号49、49aおよび49bの調製

DMF (2 mL) 中の1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-8-イル)エタノン(80 mg、0.35 mmol)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%、42 mg、1.05 mmol)を加えた。10分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル)ピリジン(62 mg、0.51 mmol)のDMF (1 mL)溶液を反応混合物に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をエーテルで結晶化することにより精製して、1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-8-イル)エタノン(6 mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.5 (d, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 4.78 (t, 1 H), 4.8 (d, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 2.90 (m, 1 H), 2.8 (q, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.6 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー49aおよび49bを得た。

#### 【0849】

(実施例49)

化合物番号51、51aおよび51bの調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(1.0 g、5.0 mmol)をDMF (8 mL)に溶解させた。水素化ナトリウム(600 mg、15 mmol)を窒素下0℃で少しずつ加えた。2-メトキシ-5-オキシラニル-ピリジン(1.130 g、7.5 mmol)をDMF (2 mL)に希釈し、これを窒素雰囲気下で滴下添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。TLCおよびNMRでモニターすることにより出発物質が消費された後、次いで反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc (40 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mLで4回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-エタノール1.0 gを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.11 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 4.98 (t, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.60 (q, 2 H), 2.88 (d, 1 H), 2.78 (m, 2 H), 2.69 (d, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー51aおよび51bを得た。

#### 【0850】

(実施例50)

化合物番号52、52aおよび52bの調製

DMF (5 mL) 中の2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(250 mg、1.25 mmol)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%、150 mg、3.75 mmol)を加えた。10分間攪拌した後、エチル4-(オキシラン-2-イル)ベンゾエート(480 mg、2.5 mmol)のDMF (1 mL)溶液を反応混合物に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基)



$\delta$  (ppm) : 7.28 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー52aおよび52bを得た。

#### 【0851】

(実施例51)

化合物番号53、53aおよび53bの調製

無水DMF中の7-クロロ-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(0.5g、2.265mmol)の攪拌溶液に、室温で水素化ナトリウム(271mg、3当量)を少しずつ加え、続いて4-(オキシラン-2-イル)ピリジン(548mg、4.5mmol)を加えた。反応混合物を12時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これをジエチルエーテルと共に摩砕して、2-(7-クロロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノールを固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基)  $\delta$  (ppm) : 8.53 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.03 (d, 2H), 3.4 (q, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー53aおよび53bを得た。

#### 【0852】

(実施例52)

化合物番号54、54aおよび54bの調製

2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノール(500mg、1.55mmol)およびイソ酪酸(274mg、3.1mmol)のDCM(100mL)溶液に、EDC·HCl(657mg、3.4mmol)、DMAP(19mg、0.16mmol)およびTEA(346mg、3.4mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4%MeOH-DCM)により、続いて逆相精製により精製して、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エチルイソブチレート(310mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基)  $\delta$  (ppm) : 8.53 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 5.98 (t, 1H), 4.4 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.64 (q, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.09 (d, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー54aおよび54bを得た。

#### 【0853】

(実施例53)

化合物番号55、55aおよび55bの調製

3, 6-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-1, 6, 9-トリアザフルオレン(250mg、1.243mmol)をDMF(3mL)に溶解させ、0℃に冷却した。水素化ナトリウム(149mg、3.729mmol)を少しずつ加え、混合物を同じ温度で10分間攪拌した。4-オキシラニル-ピリジン(240mg、1.990

mmol) を DMF (1 mL) に希釈し、0 °C で反応混合物に滴下添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。所望の生成物を LCMS により検出した。反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、EtOAc (25 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(3,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6,9-トリアザフルオレン-9-イル)-1-ピリジン-4-イルエタノール 18 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.48 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 5.06 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.45 (q, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 55a および 55b を得た。

#### 【0854】

(実施例 54)

化合物番号 56、56a および 56b の調製

2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2,8-ジメチルピリド [4,3-b] インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノール (900 mg、4.5 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (540 mg、13.5 mmol) を加えた。室温で 10 分間攪拌した後、3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン-N-オキシドの溶液 (1 g、6.75 mmol) を反応混合物に加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物をエーテルと共に摩砕して、標題化合物を黄色固体として得た (220 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.27 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.331 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 56a および 56b を得た。

#### 【0855】

(実施例 55)

化合物番号 57、57a および 57b の調製

6-クロロ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4,3-b] インドール (1 g、4.5 mmol) を DMF (15 mL) に溶解させ、室温で 5 分間攪拌した。水素化ナトリウム (540 mg、13.5 mmol) を窒素下室温で少しずつ加えた。3-(2-メチル-オキシラン-2-イル)ピリジン (800 mg、5.9 mmol) を DMF (5 mL) に希釈し、同じ温度で滴下添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応を TLC および LCMS によりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷水 (30 mL) でクエンチし、濾過した。残留物を EtOH (1 mL) およびエーテル (40 mL) 中で結晶化し、逆相クロマトグラフィーにより精製して、1-(6-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [4,3-b] インドール-5-イル)-2-ピリジン-3-イル-プロパン-2-オール 620 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.71 b (s, 1H), 7.17 b (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 5.12 b (s, 1H), 4.3 b (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.5 b (s, 2H), 1.53 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 57a および 57b を得た。

## 【0856】

(実施例56)

化合物番号58、58aおよび58bの調製

脱気した2-(6-アリル-3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6, 9-トリアザフルオレン-9-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール(300mg、0.862mmol)および1, 3-ジメチルバルビツール酸(1, 3 dimethyl barbituric acid)(403mg、2.586mmol)のDCM(7mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(20mg、0.0172mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を20%炭酸カリウム水溶液で希釈し、DCM(25mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を20%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、2-(3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6, 9-トリアザフルオレン-9-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.5(d, 2H), 8.03(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.22(d, 2H), 5.14(d, 1H), 4.4(dd, 1H), 4.27(dd, 1H), 3.93(q, 2H), 3.13(m, 2H), 2.54(dd, 1H), 2.42(s, 3H), 2.3(dd, 1H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー58aおよび58bを得た。

10

## 【0857】

(実施例57)

化合物番号59、59aおよび59bの調製

2-メチル-8-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(200mg、0.78mmol)のDMF(3mL)溶液に、N<sub>2</sub>下室温で水素化ナトリウム(60%、94mg、2.3mmol)を加えた。10分間攪拌した後、3-(オキシラン-2-イル)ピリジン(142mg、1.17mmol)のDMF(1mL)溶液を反応混合物中に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLC、LCMSおよびNMRによりモニターした。完結後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、所望の化合物を得た。59a: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.51(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.21(d, 1H), 7.07(t, 1H), 4.94(t, 1H), 4.20(dd, 1H), 4.09(dd, 1H), 3.49(q, 2H), 2.9(d, 1H), 2.76(m, 3H), 2.41(s, 3H)。59b: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.51(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.21(d, 1H), 7.07(t, 1H), 4.94(t, 1H), 4.20(dd, 1H), 4.09(dd, 1H), 3.49(q, 2H), 2.9(d, 1H), 2.76(m, 3H), 2.41(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー59aおよび59bを得た。旋光度: 化合物59a、(-)16.42(c0.54、クロロホルム、HPLC純度99.96%); 化合物59b、(+ )11.20(c0.54、クロロホルム、HPLC純度99.01%)。

30

40

## 【0858】

(実施例58)

化合物番号60の調製

8-クロロ-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(0.2g、0.9mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(1.5mL)溶液に、粉末の水酸化カリウム(0.507g、9.0mmol)を加えた。反応混合

50

物を室温で10分間攪拌した。3-ビニルピリジン(0.3g、2.8mmol)を加え、反応混合物を100℃で18時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLC)、反応混合物を水(15mL)で希釈し、EtOAc(100mLで3回)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液8%MeOH:DCM)により、続いて分取TLCにより精製して、所望の化合物を黄色油状物として得た(0.032g、収率11%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, シュウ酸塩) δ(ppm): 8.4(d, 1H), 8.3(s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.49(d, 1H), 7.26(m, 1H), 7.10(d, 1H), 4.45(m, 4H), 3.5(bs, 2H), 3.0(t, 2H), 2.95(m, 2H), 2.90(s, 3H)。

10

## 【0859】

(実施例59)

化合物番号61の調製

2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(0.1g、0.49mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(0.5mL)溶液に、粉末の水酸化カリウム(0.274g、4.9mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。3-ビニルピリジン(0.26g、2.49mmol)を加え、攪拌を100℃で更に18時間続けた。出発物質が消費された後(TLC)、反応混合物を水(15mL)で希釈し、EtOAc(50mLで3回)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液7%MeOH:DCM)により、続いて分取TLCにより精製して、所望の化合物を黄色油状物として得た(0.040g、収率26%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, シュウ酸塩) δ(ppm): 8.4(s, 1H), 8.3(s, 1H), 7.55(s, 2H), 7.35(d, 1H), 7.25(bs, 1H), 7.2(s, 1H), 4.35(bs, 4H), 3.5(bs, 2H), 3.0(m, 2H), 2.9(m, 5H), 2.45(s, 3H)。

20

## 【0860】

(実施例60)

化合物番号62、62aおよび62bの調製

カルボリン(500mg、2.5mmol)をDMF(5mL)に溶解させた。この溶液に室温でNaH(60%、180mg、4.5mmol)を加え、反応混合物を10~15分間攪拌した。その後3-(オキシラン-2-イル)ピリジン(450mg、3.7mmol)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、反応をLCMSによりモニターした。完結後、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をHPLCにより精製して、生成物420mgを白色固体として得た(TFA塩)。TLC(シリカゲル)5:95MeOH:DCM、Rf0.1が観測された。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.60(d, 2H), 8.20(bs, 1H), 7.85(bs, 1H), 7.20(s, 1H), 7.0(d, 1H), 6.9(d, 1H), 5.2(bs, 1H), 4.8(d, 2H), 4.4(m, 4H), 3.9(bs, 1H), 3.60(bs, 2H), 3.10(s, 3H), 2.40(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー62aおよび62bを得る。

30

40

## 【0861】

(実施例61)

化合物番号63、63aおよび63bの調製

2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール(200mg、0.62mmol)をDCM(10mL)に溶解させ、m-CPPBA(128mg、0.74mmol

50

）をDCMに希釈し、室温で滴下添加した。TLCおよびLCMSでモニターすることにより出発物質が消費された後、反応混合物は完了し、混合物を濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-（2，8-ジメチル-2-オキシ-1，2，3，4-テトラヒドロピリド[4，3-b]インドール-5-イル）-1-ピリジン-4-イル-エタノール120mgを得た。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー63aおよび63bを得た。63a：<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD，TFA塩）δ（ppm）：8.56（d，2H），7.9（t，2H），7.22（s，1H），7.2（d，1H），7.0（d，1H），5.23（dd，1H），5.08（d，1H），5.0（d，1H），4.4（m，2H），4.2（d，2H），3.68（s，3H），3.44（m，1H），3.3（m，1H），2.4（s，3H）。63b：<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD，遊離塩基）δ（ppm）：8.44 d（2H），7.38 d（2H），7.24 d（1H），7.25 s（1H），7.00 d（1H），5.07 t（1H），4.77 d（1H），4.56 d（1H），4.27 m（2H），3.86 t（2H），3.39 m（1H），3.34 s（3H），2.82 d t（1H），2.4 s（3H）。

10

### 【0862】

（実施例62）

化合物番号64、64aおよび64bの調製

2，8-ジメチル-2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4，3-b]インドール（500mg、2.5mmol）をDMF（5mL）に溶解させ、室温で10分間攪拌した。水素化ナトリウム（300mg、7.5mmol）を0℃で少しずつ加え、反応混合物を10分間攪拌した。2-メトキシ-5-（2-メチル-オキシラニル）-ピリジン（566mg、3.75mmol）をDMF（2mL）に希釈し、同じ温度で滴下添加し、12時間攪拌した。出発物質が消費された後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc（30mLで3回）で抽出した。合わせた有機層を水（7x30mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液：DCM中15%MeOH）により精製し、エーテル-ヘキサン中で更に結晶化して、1-（2，8-ジメチル-1，2，3，4-テトラヒドロピリド[4，3-b]インドール-5-イル）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-プロパン-2-オール190mgを得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>，遊離塩基）δ（ppm）：8.22（s，1H），7.5（d，1H），7.1（s，1H），7.0（d，1H），6.83（d，1H），6.5（d，1H），4.1（m，2H），3.91（s，3H），3.5（m，2H），2.63-2.81（m，4H），2.41（s，3H），2.39（s，3H），1.58（s，3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー64aおよび64bを得る。

20

30

### 【0863】

（実施例63）

化合物番号65、65aおよび65bの調製

2-メチル-7-（トリフルオロメチル）-2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4，3-b]インドール（1.0g、3.937mmol）のDMF（5mL）溶液に、0℃でNaH（472mg、11.81mmol）を少しずつ加えた。反応混合物を0℃で15分間攪拌した後、4-（オキシラン-2-イル）ピリジン（714mg、5.90mmol）のDMF（1mL）溶液を同じ温度で反応混合物中に滴下添加し、攪拌を室温で終夜続けた。反応の進行をTLC、LCMSおよびNMRによりモニターした。出発物質が消費された後、氷水を反応混合物に加え、生成物をEtOAc（50mLで3回）で抽出した。有機層を水（50mLで5回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-（2-メチル-7-（トリフルオロメチル）-3，4-ジヒドロ-1H-ピリド[4，3-b]イン

40

50

ドール-5 (2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.54 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.4 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー65aおよび65bを得る。

#### 【0864】

(実施例64)

化合物番号66、66aおよび66bの調製

2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(1.2g、6.0mmol)のDMF(6mL)溶液に、窒素下0℃で水素化ナトリウム(720mg、12mmol)を加え、5分間攪拌した。2-(3,4-ジメトキシフェニル)-オキシラン(2.16g、18mmol)をDMF(2mL)に希釈し、窒素雰囲気下反応混合物に滴下添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCおよびLCMS)、反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、EtOAc(50mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(30mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ、溶離液:DCM中6%MeOH)により精製して、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-エタノール590mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 7.19 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.83 (s, 3H), 4.8 (s, 3H), 3.6 (dd, 2H), 2.68-2.88 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー66aおよび66bを得る。

#### 【0865】

(実施例65)

化合物番号67、67aおよび67bの調製

4-[2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル]-安息香酸エチルエステル(800mg、2.04mmol)のEtOH(5mL)溶液に、水酸化ナトリウム(327mg、8.17mmol、水中5mL)を加え、65℃に加熱した。出発物質が完全に転化された後(TLCおよびLCMS)、EtOHおよび水を減圧下で除去した。粗生成物をHPLCに通して、4-[2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル]-安息香酸600mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 遊離塩基) δ (ppm): 7.79 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.5 b (s, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.71 (d, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.36 s (7H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー67aおよび67bを得る。

#### 【0866】

(実施例66)

化合物番号68の調製

2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(145mg、0.72mmol)のDMF(2mL)溶液に、水素化ナトリウム(87mg、2.1mmol)を加えた。室温で10分間攪拌した後、4-(オキシラン

ー２－イル)ピリジン－N－オキシド(149mg、1.08mmol)の溶液を反応混合物中に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物をエーテルと共に摩砕して、標題化合物(20mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.2(d, 2H), 7.71(d, 2H), 7.25(d, 1H), 6.99(s, 2H), 5.22(s, 2H), 3.64(s, 2H), 2.85(t, 2H), 2.7(t, 2H), 2.56(s, 3H), 2.42(s, 3H)。

# 【0867】

(実施例67)

化合物番号69、69aおよび69bの調製

2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノール(450mg、2.25mmol)のDMF(2mL)溶液に、水素化ナトリウム(270mg、6.75mmol)を加えた。室温で10分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル)ピリジン-N-オキシド(462mg、3.37mmol)の溶液を反応混合物中に加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。また、水層を凍結乾燥させて粗生成物を得、これを逆相HPLC精製した(有機層はケト化合物を有し、水層はヒドロキシ化合物を有した)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 7.83(d, 2H), 7.04(s, 1H), 6.91(m, 4H), 4.72(t, 1H), 4.01(dd, 1H), 3.9(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.46(d, 1H), 3.4(d, 1H), 2.77(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.39(s, 6H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー69aおよび69bを得た。

# 【0868】

(実施例68)

化合物番号70、70a、70b、70cおよび70dの調製

無水THF(10mL)中の1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-8-イル)エタノン(600mg、1.72mmol)の氷冷攪拌溶液に、LAH(163mg、4.3mmol)を少しずつ加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水、15%NaOHおよび再度水を加えることによりクエンチした。反応混合物を濾過し、濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.45(d, 2H), 7.3(d, 1H), 7.19(d, 2H), 7.14(m, 2H), 4.9(m, 2H), 4.09(m, 2H), 3.82(dd, 1H), 3.7(dd, 1H), 3.07(m, 2H), 2.9(m, 1H), 2.7(d, 1H), 2.57(s, 3H), 1.51(d, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー70a、70b、70cおよび70dを得る。

# 【0869】

(実施例69)

化合物番号71、71aおよび71bの調製

2, 4, 4, 8-テトラメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(1.0g、4.385mmol)をDMF(8mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(0.526g、13.15mmol)を窒素下少しずつ加えた。4-オキシラニル-ピリジン(0.9g、7.45mmol)をDMF(2mL)に希釈し、室温で滴下添加し、4時間攪拌した。出発物質が消費された後(TLCおよびLCMSに

よりモニターすることにより)、反応混合物を氷水中に注ぎ入ると、生成物が沈殿し、濾過し、残留物を水およびヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥し、EtOH (10 mL) およびジエチルエーテル (50 mL) 中で結晶化して、1-ピリジン-4-イル-2-(2, 4, 4, 8-テトラメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-エタノール 900 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.62 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.65 b (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー71aおよび71bを得る。

10

## 【0870】

(実施例70)

化合物番号72、72aおよび72bの調製

DCM (6 mL) 中の2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-メチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エタノール (300 mg、0.977 mmol) およびトリエチルアミン (0.18 mL、1.27 mmol) の攪拌溶液に、クロロギ酸エチル (138 mg、1.27 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH-DCM) により精製して、エチル3, 4-ジヒドロ-5-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル) エチル)-8-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-2 (5H)-カルボキシレート (170 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.4 (d, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.0 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.28 (t, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー72aおよび72bを得る。

20

## 【0871】

(実施例71)

化合物番号73、73a~73dの調製

カルボリン (1 g、4.4 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、窒素下室温で水素化ナトリウム (528 mg、13.2 mmol) を加え、5分間攪拌した。4-オキシラニル-ピリジン (803 mg、6.6 mmol) をDMFに希釈し、窒素下で滴下添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が完全に転化した後 (TLCおよびLCMS)、反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、EtOAc (40 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mLで6回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製物をエーテル中のEtOH中で結晶化して、所望の生成物1.2 gを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.59 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー73a~73dを得る。

40

## 【0872】

(実施例72)

化合物番号74、74aおよび74bの調製

10-メチル-2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [3', 2

50



’ : 4, 5] ピロロ [2, 3-g] インドリジン (110 mg、0.484 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、NaH (60.0 mg、1.45 mmol) の DMF (1 mL) 中懸濁液を加えた。室温で5分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (423 mg、1.45 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を反応混合物中に滴下添加し、攪拌を更に2時間続けた。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で3回) で抽出した。有機層を水 (20 mL で3回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得、これを逆相 HPLC により精製して、10-メチル-7-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル)-2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [3', 2' : 4, 5] ピロロ [2, 3-g] インドリジンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, Tri-HCl 塩) δ (ppm) : 8.7 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.8 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.8-4.6 (m, 2H), 3.9-3.7 (m, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.3-2.15 (m, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 74a および 74b を得た。

#### 【0873】

(実施例 73)

化合物番号 75、75a、75b、75c および 75d の調製

2-メチル-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-5H, 6aH-インドロ [2, 3-b] キノリジン (1.0 g、4.16 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、窒素下室温で水素化ナトリウム (500 mg、12.49 mmol) を加え、20分間攪拌した。4-オキシラニル-ピリジン (857 mg、7.08 mmol) を窒素下で滴下添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。出発物質が完全に転化した後 (TLC および LCMS)、反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、EtOAc (80 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL で5回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製物を EtOH (1 mL) およびエーテル (40 mL) 中で結晶化して、所望の生成物 800 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm) : 8.54 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.102 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.81 (d, 1H), 3.26 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.7 (dd, 1H), 2.5 (d, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.89 (d, 1H), 1.81 (d, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.5 (q, 1H), 1.35 (t, 1H)。このラセミ体をキラル半分取 HPLC 分離により分離して、エナンチオマー 75a、75b、75c および 75d を得た。

#### 【0874】

(実施例 74)

化合物番号 76、76a、76b、76c および 76d の調製

7-メチル-2, 3, 5, 10, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ [7, 6-b] インドール (200 mg、0.88 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、NaH (106 mg、2.65 mmol) を加えた。5分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル) ピリジン (161 mg、1.32 mmol) の DMF 溶液を反応混合物中に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残留物を逆相 HPLC により精製して、標題化合物を得た。76a : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm) : 8.6 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.0 (dd, 1H), 4.2 (m, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.7 (s, 2H)

), 2.42 (s, 3H), 2.4 (q, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.62 (m, 2H). 76b :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm) : 8.53 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.0 (d, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (q, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). 76c :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm) : 8.5 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.76 (t, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.67 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (q, 1H), 2.08 (t, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). 76d :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm) : 8.53 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.0 (d, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (q, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.63 (m, 1H).

10

20

## 【0875】

(実施例75)

化合物番号77の調製

5-(2-ブロモシクロペンタ-1-エニル)-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(100mg、0.29mmol)、1H-ピラゾール-4-ボロン酸(75mg、0.580mmol)および炭酸カリウム(120mg、0.87mmol)の1,2-DME(4mL)-水(2mL)溶液を窒素でバージした。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(16mg、0.0147mmol)を加え、反応混合物を90℃で45分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗製物を得、これを逆相HPLCにより精製して、5-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンタ-1-エニル)-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールを得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TFA塩)  $\delta$  (ppm) : 7.38 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.4 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.6-3.0 (m, 5H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 2H)。

30

## 【0876】

(実施例76)

化合物番号78の調製

脱気した3,6-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-1,6,9-トリアザーフルオレン(201mg、1.00mmol)、リン酸カリウム(466mg、2.20mmol)、L-プロリン(19mg、0.10mmol)およびヨウ化銅(23mg、0.20mmol)のDMF(2mL)溶液に、4-(2-ブロモ-1-メチル-ビニル)-ピリジン(424mg、2.00mmol)を加えた。反応混合物を120℃で20時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(10mLで3回)で抽出した。有機層を水(20mLで3回)で、続いてブライン

40

50

(25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて粗製物を得、これを逆相 HPLC により精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 9.0 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (t, 2H), 7.3 (s, 1H), 4.8 (bs, 1H), 4.4 (bs, 1H), 3.9 (bs, 1H), 3.6 (bs, 1H), 3.2 (bs, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

## 【0877】

(実施例 77)

化合物番号 79 の調製

2-アリル-8-メチル-5-(2-(ピリジン-4-イル)ビニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(50 mg、0.151 mmol)を DCM (2 mL) に溶解させ、これを窒素で 15 分間脱気した。これに、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 mg、0.002 mmol) を加え、続いて 1,3-ジメチルバルビツール酸 (71 mg、0.454 mmol) を加えた。反応混合物を窒素により 15 分間再度脱気した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。DCM を真空で蒸発させた。EtOAc (20 mL) を反応混合物に加え、飽和炭酸カリウム溶液 (1 mL で 3 回) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で蒸発させ、逆相 HPLC により精製して、8-メチル-5-(2-(ピリジン-4-イル)ビニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール 2 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基): δ (ppm): 8.45 (d, 2H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)。

## 【0878】

(実施例 78)

化合物番号 80 の調製

脱気したトリフルオロメタンスルホン酸 2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-メチル-ビニルエステル (200 mg、0.515 mmol)、炭酸カリウム (214 mg、1.550 mmol) および 4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (150 mg、0.773 mmol) の DME: 水 (2:1 mL) 溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg、0.025 mmol) を加え、反応混合物を 90 °C で 1.5 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で 2 回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相 HPLC により精製して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 7.3 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

## 【0879】

(実施例 79)

化合物番号 81、81a および 81b の調製

8-イソプロピル-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (1.0 g、4.38 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (526 mg、13.14 mmol) を加え、懸濁液を室温で 10 分間攪拌した。4-(オキシラン-2-イル)ピリジン (1.0 g、8.26 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を滴下添加し、攪拌を終夜続けた。反応の進行を TLC および LCMS に

よりモニターした。反応混合物を氷冷水（200 mL）中に注ぎ入れ、EtOAc（200 mLで3回）で抽出した。有機層を水（300 mLで4回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル（200 mL）と共に摩擦して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基） $\delta$ （ppm）：8.58（d, 2H）, 7.21（d, 2H）, 7.18（d, 2H）, 7.03（d, 1H）, 4.81（t, 1H）, 4.05（d, 2H）, 3.55（dd, 2H）, 3.0（q, 1H）, 2.82（m, 1H）, 2.7（m, 2H）, 2.6（m, 1H）, 2.4（s, 3H）, 1.3（d, 6H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー81aおよび81bを得る。

## 【0880】

10

（実施例80）

化合物番号82、82aおよび82bの調製

2, 6-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール（1.0 g、5.00 mmol）のDMF（10 mL）溶液に、窒素雰囲気下0℃で水素化ナトリウム（600 mg、15 mmol）を加え、10分間攪拌した。4-（オキシラン-2-イル）ピリジン（1.08 g、8.92 mmol）を窒素雰囲気下で滴下添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、EtOAc（100 mLで2回）で抽出した。合わせた有機層を水（50 mLで5回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をジエチルエーテルで結晶化して、2-（2, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル）-1-ピリジン-4-イル-エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基） $\delta$ （ppm）：8.58（d, 2H）, 7.23（m, 3H）, 7.0（t, 1H）, 6.9（d, 1H）, 4.81（t, 1H）, 4.3-4.4（m, 2H）, 3.5（dd, 2H）, 3.0（m, 1H）, 2.8（m, 1H）, 2.75（s, 3H）, 2.7（m, 1H）, 2.6（m, 1H）, 2.43（s, 3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー82aおよび82bを得る。

20

## 【0881】

（実施例81）

30

化合物番号83の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール（2 g、10 mmol）をDMF（20 mL）に溶解させた。得られた溶液を氷水浴中で冷却し、水素化ナトリウム（840 mg、4.2 mmol）を窒素雰囲気下に加えた。2-プロモメチル-2-フェニル[1, 3]ジオキソラン（2.43 g、10 mmol）を加え、反応混合物を100℃で終夜加熱した。水を加え、生成物をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を0~5% MeOH：DCMで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

## 【0882】

（実施例82）

40

化合物番号84、85、86、89、90、90a、90bおよび91を、PCT公開公報WO-2009/055828号（例えば合成手順20、23、87、178および274を参照）に記載されている通りに合成した。

## 【0883】

（実施例83）

化合物番号87および88を、PCT公開公報WO-2009/094668号（例えば合成手順71および72を参照）に記載されている通りに合成した。

## 【0884】

（実施例84）

化合物番号95、95a~b、97および97a~bを、PCT公開公報WO-200

50

9 / 1 2 0 7 2 0 号（例えば合成手順 1 0 9 および 1 1 5 を参照）に記載されている通りに合成した。

【0 8 8 5】

（実施例 8 5）

化合物番号 9 6 および 9 6 a ~ b を、P C T 公開公報 W O - 2 0 0 9 / 1 2 0 7 1 7 号（例えば合成手順 1 3 1 を参照）に記載されている通りに合成した。

【0 8 8 6】

（実施例 8 6）

化合物番号 9 3、9 3 a ~ b、9 8、9 8 a ~ b、1 0 0、1 0 1、1 0 3、1 0 5、1 0 7 および 1 3 2 を、P C T 公開公報 W O - 2 0 1 0 / 0 5 1 5 0 1 号（例えば合成手順 4 5、1 3 1、1 9 9、2 4 1、2 7 3、3 2 9、3 4 1、3 5 4 および 4 0 1 を参照）に記載されている通りに合成した。

10

【0 8 8 7】

（実施例 8 7）

化合物番号 9 2、9 9 および 1 0 6 を、P C T 公開公報 W O - 2 0 1 0 / 0 5 1 5 0 3 号（例えば合成手順 4 1、1 4 7 および 1 6 8 を参照）に記載されている通りに合成した。

【0 8 8 8】

（実施例 8 8）

化合物番号 9 4 を、P C T 公開公報 W O - 2 0 1 0 / 1 2 7 1 7 7 号（例えば合成手順 6 を参照）に記載されている通りに合成した。

20

【0 8 8 9】

（実施例 8 9）

化合物番号 1 0 2 および 1 0 2 a ~ b を、P C T 公開公報 W O - 2 0 1 1 / 0 1 9 4 1 7 号（例えば合成手順 9 を参照）に記載されている通りに合成した。

【0 8 9 0】

（実施例 9 0）

化合物番号 1 0 8 の調製

脱気した [ ( E , Z ) - 1 - ( 2 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール - 5 ( 2 H ) - イル ) プロパー - 1 - エン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート ] ( 5 0 m g 、 0 . 1 2 8 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 1 7 . 8 m g 、 0 . 1 2 8 7 m m o l ) および 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - ボロン酸ピナコールエステル ( 5 3 . 5 m g 、 0 . 2 5 7 4 m m o l ) の D M E - 水 ( 2 m L : 1 m L ) 溶液に、P d ( P P h <sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 7 . 4 m g 、 0 . 0 0 6 4 ) を加え、反応混合物を 2 . 5 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相 H P L C により精製した。<sup>1</sup> H N M R ( C D <sub>3</sub> O D , T F A 塩 ) δ ( p p m ) : 7 . 5 8 ( d , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d , 1 H ) , 7 . 1 8 ( m , 2 H ) , 6 . 9 3 ( s , 1 H ) , 6 . 4 5 ( s , 1 H ) , 4 . 7 8 ( d , 1 H ) , 4 . 3 9 ( d , 1 H ) , 4 . 0 2 ( s , 3 H ) , 3 . 8 6 ( m , 1 H ) , 3 . 5 9 ( m , 1 H ) , 3 . 2 3 ( m , 1 H ) , 3 . 1 8 ( m , 4 H ) , 2 . 4 2 ( s , 3 H ) , 1 . 8 7 ( s , 3 H ) 。

30

40

【0 8 9 1】

（実施例 9 1）

化合物番号 1 0 9 の調製

脱気した [ ( E , Z ) - 1 - ( 2 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール - 5 ( 2 H ) - イル ) プロパー - 1 - エン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート ] ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 5 7 m m o l ) 、 1 - メチルピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル ( 1 0 8 m g 、 0 . 5 1 5 m m o l ) および炭酸カリウム ( 3 6 m g 、 0 . 2 5 7 m m o l ) の D M E - 水 ( 4 : 2 m L ) 溶液に、P d ( P P h <sub>3</sub> )

50

）<sub>4</sub>（15mg、0.0128）を加え、反応混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, TFA塩）δ（ppm）： 7.92（s, 1H）, 7.89（s, 1H）, 7.26（s, 1H）, 7.16（m, 2H）, 6.98（s, 1H）, 4.78（d, 1H）, 4.37（d, 1H）, 3.85（s, 3H）, 3.82（m, 1H）, 3.58（m, 1H）, 3.18（s, 3H）, 3.13（m, 2H）, 2.43（s, 3H）, 1.82（s, 3H）。

# 【0892】

10

（実施例92）

化合物番号110の調製

脱気した〔（E, Z）-1-（2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール-5（2H）-イル）プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート〕（100mg、0.257mmol）、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル（115mg、0.515mmol）および炭酸カリウム（36mg、0.257mmol）のDME-水（4：2mL）溶液に、Pd（PPh<sub>3</sub>）<sub>4</sub>（15mg、0.0128）を加え、反応混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, TFA塩）δ（ppm）： 7.27（s, 1H）, 7.17（m, 2H）, 6.61（s, 1H）, 4.78（d, 1H）, 4.39（d, 1H）, 3.83（m, 1H）, 3.60（m, 1H）, 3.02-3.23（m, 5H）, 2.31-2.60（m, 9H）, 1.81（s, 3H）。

20

# 【0893】

（実施例93）

化合物番号111の調製

〔（E, Z）-1-（2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール-5（2H）-イル）プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート〕（100mg）、炭酸カリウム（36mg）、および2-アセトアミドピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル（135mg）のDME-水（4：2mL）溶液に、Pd（PPh<sub>3</sub>）<sub>4</sub>（15mg）を加え、反応混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, TFA塩）δ（ppm）： 7.91（s, 1H）, 7.68（d, 1H）, 7.58（d, 1H）, 7.21（s, 1H）, 7.10（d, 1H）, 6.98（d, 1H）, 6.91（s, 1H）, 4.61（d, 1H）, 4.30（d, 1H）, 3.71（m, 1H）, 3.40（m, 1H）, 3.07（s, 3H）, 2.90（m, 2H）, 2.38（m, 6H）, 2.16（s, 3H）。

30

40

# 【0894】

（実施例94）

化合物番号112の調製

〔（E, Z）-1-（2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド〔4, 3-b〕インドール-5（2H）-イル）プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート〕（100mg）、炭酸カリウム（36mg）、および2-アセトアミドピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル（135mg）のDME-水（4：2mL）溶液に、Pd（PPh<sub>3</sub>）<sub>4</sub>（15mg）を加え、反応混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽

50

出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (m, 3H), 4.37 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.12 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.0 (s, 3H)。

# 【0895】

(実施例95)

化合物番号113の調製

脱気した[(E, Z)-1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパー-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート](100mg、0.257mmol)、炭酸カリウム(36mg、0.257mmol)およびナフタレン-1-ボロン酸(88mg、0.515mmol)のDME-水(4:2mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0.0128mmol)を加え、反応混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.18 (d, 1H), 7.84-7.98 (m, 2H), 7.51-7.62 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

# 【0896】

(実施例96)

化合物番号114の調製

脱気した5-(2-ブロモシクロペンタ-1-エニル)-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(120mg、0.348mmol)、4-ピリジンボロン酸(85mg、0.69mmol)および炭酸カリウム(144mg、1.04mmol)のDME-水(4:2mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(20mg、0.0174mmol)を加え、反応混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.52 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.92-7.15 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.20 (m, 6H), 2.80-3.00 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (m, 2H)。

# 【0897】

(実施例97)

化合物番号115の調製

脱気した(E, Z)-1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパー-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg、0.257mmol)、炭酸カリウム(110mg、0.77mmol)および1H-ピラゾール-4-ボロン酸(60mg、0.540mmol)のDME-水(2:1mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(20mg、0.017mmol)を加え、反応混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.0 (s, 2H), 7.27 (s, 1

H), 7.0–7.11 (m, 3H), 4.7 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.01–3.22 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

# 【0898】

(実施例98)

化合物番号116の調製

脱気した8-クロロ-5-(2-クロロアリル)-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(200mg、0.680mmol)および炭酸カリウム(281mg、2.039mmol)の1,2-ジメトキシエタノール(2:1)溶液に、ピリジン-4-ボロン酸(167.2mg、1.36mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(53mg、0.045mmol)を加えた。反応混合物を90℃で45分間攪拌した。反応混合物を減圧下で乾固するまで濃縮した。得られた残留物をEtOAc(50mL)に溶解させ、水(20mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.6 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.1 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.6 (s, 3H)。

# 【0899】

(実施例99)

化合物番号117の調製

脱気した5-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルエチニル)-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(60mg、0.188mmol)のMeOH(3mL)溶液に、10%乾燥Pd-C(35mg)およびギ酸アンモニウム(59mg、0.940mmol)を加えた。反応混合物を75℃で1時間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、5-[2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-エチル]-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.3 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.4 (t, 2H), 4.3 (d, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (s, 3H)。

# 【0900】

(実施例100)

化合物番号118の調製

5-エチニル-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(300mg、1.33mmol)、1H-イミダゾール(182mg、2.66mmol)、TBAF・3H<sub>2</sub>O(1.2g、3.80mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(47mg、0.06mmol)の混合物を、85℃で30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc(25mLで3回)で抽出した。有機層を水(25mLで3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を4%MeOH-DCMで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により精製して、5-(1-イミダゾール-1-イル-ビニル)-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール90mgを得た。エタノール性HClで処理することにより、遊離塩基をジ-HCl塩に変換した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, Di-HCl塩) δ(ppm): 9.21 (s, 1H), 7.78 (d, 2H



), 7.38 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.18 (m, 5H), 2.4 (s, 3H)。

# 【0901】

(実施例101)

化合物番号119の調製

2-メチル-7-トリフルオロメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100mg、0.393mmol) のDMF (2mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60mg、1.17mmol) および2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル4-メチルベンゼンスルホネート (300mg、0.98mmol) を加えた。反応混合物に、マイクロ波反応器中90℃で1時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、EtOAc (10mLで3回) で抽出した。有機層を水 (10mLで2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.6 (dd, 2H), 7.28 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.6 (t, 2H), 4.4 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.6 (s, 3H)。

# 【0902】

(実施例102)

化合物番号120の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (200mg、1.00mmol) および2-アミノピリジン (188mg、2.00mmol) のDCM (2mL) 溶液に、粉末のKOH (392mg、7.00mmol) を加え、反応混合物を85℃で2時間撹拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。DCMを減圧下で除去した。水を残留物に加え、EtOAc (50mLで2回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗製物を得、これを逆相HPLCにより精製して、(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イルメチル)-ピリジン-2-イル-アミンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.1 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 6.3 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.26 (bs, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)。

# 【0903】

(実施例103)

化合物番号121の調製

脱気した5-(2-クロロアシル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (150mg、0.547mmol) および炭酸カリウム (226mg、1.64mmol) の1, 2-ジメトキシエタン-水 (2:1) 溶液に、ピリジン-4-ボロン酸 (135mg、1.09mmol) およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (44mg、0.0383mmol) を加えた。反応混合物を90℃で45分間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で乾固するまで濃縮した。得られた残留物をEtOAc (50mL) に溶解させ、水 (20mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCによりTFA塩として精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.8 (d, 2H), 8.2 (d, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.3 (d, 2H), 4.8 (s, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.86 (m, 1H),

3.6 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

#### 【0904】

(実施例104)

化合物番号122の調製

DME (2 mL) および水 (1 mL) 中の脱気した (E, Z) - 1 - (2, 8 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 (2H) - イル) プロパー 1 - エン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (100 mg、0.257 mmol) および炭酸カリウム (110 mg、0.796 mmol) の溶液に、Pd (PPH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg、0.017 mmol) および N - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピコリンアミド (135 mg、0.514 mmol) を加え、反応混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H

NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.9 (s, 1H), 8.1 - 8.21 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.1 (m, 2H), 4.76 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.82 (bs, 1H), 3.6 (bs, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.0 (s, 3H)。

#### 【0905】

(実施例105)

化合物番号124の調製

脱気した3, 6 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - 1, 6, 9 - トリアザーフルオレン (201 mg、1.00 mmol)、リン酸カリウム (466 mg、2.20 mmol)、L - プロリン (19 mg、0.10 mmol) およびヨウ化銅 (23 mg、0.20 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、4 - (2 - ブロモ - 1 - メチル - ビニル) - ピリジン (396 mg、2.00 mmol) を加えた。反応混合物を120℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (10 mLで3回) で抽出した。有機層を水 (20 mLで3回) で、続いてブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて粗製物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.8 (bs, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.4 (bs, 1H), 3.82 (bs, 1H), 3.6 (bs, 1H), 3.21 (bs, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.1 (s, 3H)。

#### 【0906】

(実施例106)

化合物番号125の調製

乾燥DCM (3 mL) 中の (E) - 5 - (2 - (6 - (メトキシメチル) ピリジン - 3 - イル) プロパー 1 - エン - 1 - イル) - 2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール (90 mg、0.249 mmol) の攪拌溶液に、BBR<sub>3</sub> (0.3 mL、1.745 mmol) の乾燥DCM (2 mL) 溶液を - 78℃で滴下添加し、反応混合物を - 78℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、DCM (20 mLで3回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、(E) - (5 - (1 - (2, 8 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 (2H) - イル) プロパー 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノールをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>O

D, TFA 塩)  $\delta$  (ppm): 8.9 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.6 (d, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.1 (bs, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.1 (s, 3H)。

#### 【0907】

(実施例107)

化合物番号126の調製

脱気した(Z)-2, 8-ジメチル-5-(2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)プロパ-1-エン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(271mg、0.742mmol)、5-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピリジン(100mg、0.495)および炭酸カリウム(204mg、1.485mmol)のDME-水(2:1mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40.0mg、0.034mmol)を加え、反応混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, Di-HCl 塩)  $\delta$  (ppm): 9.0 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.82 (bs, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.58 (bs, 1H), 3.2 (bs, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.1 (s, 3H)。

#### 【0908】

(実施例108)

化合物番号127および127a~dの調製

THF(5mL)中の4-ブロモピリジン塩酸塩(1.0g、5.1mmol)の氷冷攪拌懸濁液に、イソプロピルマグネシウムクロリド(THF中2M、5mL、10.3mmol)を加え、反応物を室温で30分間攪拌した。2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)プロパナール(300mg、1.17mmol)のTHF(3mL)溶液を、茶褐色反応混合物中に加え、これを室温で1.5時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした(転化率45%)。反応混合物を0℃に冷却し、冷却した飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし(発泡が止むまで)、水を加え、室温で15分間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を逆相HPLCにより精製した。生成物を更に精製し、キラル分取HPLCによりエナンチオマーを分離した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基)  $\delta$  (ppm): 8.20 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.2 (s, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 2.61 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりジアステレオマー127a~dを得た。

#### 【0909】

(実施例109)

化合物番号128および128a~bの調製

3M HCl水溶液(10mL)中のtert-ブチル9-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)プロピル)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール-2(9H)-カルボキシレート(350mg)の溶液を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSでモニターした。反応混合物を凍結乾燥

し、得られた固体をジエチルエーテル（30 mLで2回）で洗浄し、乾燥して、標題化合物を得た。生成物を更に精製し、キラル分取HPLCによりエナンチオマーを分離した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , HCl塩)  $\delta$  (ppm): 8.67 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.9 (t, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.4 (q, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.8 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー128aおよび128bを得た。

# 【0910】

10

(実施例110)

化合物番号129および129a~dの調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン(100 mg、0.442 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%、53 mg、1.32 mmol)を加えた。5分間攪拌した後、4-オキシラニル-ピリジン(81 mg、0.669 mmol)を0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc(25 mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を水(25 mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して化合物129(90 mg)とし、これをキラル分取HPLCにより分離して、化合物129a、129b、129cおよび129dを得た。化合物129a:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm): 8.58 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.3 (bs, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.3 (d, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.82 (m, 1H). 化合物129b:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm): 8.55 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.0 (d, 1H), 5.0 (t, 1H), 4.3 (bs, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.32 (d, 1H), 3.0 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (m, 1H). 化合物129c:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm): 8.6 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.0 (d, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.9 (t, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.8 (t, 1H), 2.7 (q, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 3H). 化合物129d:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm): 8.58 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.3 (bs, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.3 (d, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.82 (m, 1H).

20

30

40

# 【0911】

(実施例111)

化合物番号130および130a~bの調製

DMF(300 mL)中の2-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノール(50 g、155.76 mmol)の氷冷攪拌溶液に、NaH(60%、12.5 g、312.5 mmol)を加えた。室温で15分間攪拌した後、ピバロイルクロリド(37.38 g、311.5 mmol)を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で1時間攪拌

50

した。反応物をEtOHでクエンチし、氷水で希釈した。生成物をEtOAcで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフィルターカラムに通して過剰のピバロイルクロリドを除去し、標題化合物を黄色固体として得た(22.3 g)。生成物をキラル分取HPLCにより更に精製した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.54(d, 2H), 7.21(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.0(d, 2H), 6.95(d, 1H), 6.0(t, 1H), 4.4(dd, 1H), 4.1(dd, 1H), 3.62(q, 2H), 2.7(m, 3H), 2.52(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.3(m, 1H), 1.19(s, 9H)。

## 【0912】

10

(実施例112)

化合物番号131および131a~bの調製

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(160 mg、0.8 mmol)のDMF(3 mL)溶液に、NaH(60%、96 mg、2.4 mmol)を加えた。室温で5分間攪拌した後、1-メチル-4-(オキシラン-2-イル)-1H-ピラゾール(150 mg、1.2 mmol)を反応混合物中に加え、これを室温で26時間攪拌した。反応の進行をTLC、NMRおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(EtOH-Hex)により精製して、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタノールを得た。生成物をキラルHPLC分離により更に精製した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 7.46(s, 1H), 7.2(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.98(d, 1H), 5.0(t, 1H), 4.2(d, 2H), 3.82(s, 3H), 3.6(s, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 2H), 2.7(m, 1H), 2.5(s, 3H), 2.42(s, 3H)。

20

## 【0913】

(実施例113)

30

化合物番号133および133a~bの調製

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(100 mg、0.5 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、NaH(60 mg、1.5 mmol)を加えた。室温で10分間攪拌した後、3-メチル-4-(オキシラン-2-イル)ピリジン(100 mg、0.75 mmol)のDMF(1 mL)溶液を反応混合物中に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLC、LCMSおよびNMRによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.42(d, 1H), 8.30(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.10(m, 2H), 6.95(d, 1H), 5.10(m, 1H), 4.05(m, 2H), 3.50(s, 2H), 2.95-2.60(m, 4H), 2.42(s, 6H), 2.20(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー133aおよび133bを得た。

40

## 【0914】

(実施例114)

化合物番号134および134a~bの調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6, 7-トリアザーシクロペンタ[c]フルオレン(100 mg、0.44 mmol)、3-ビニルピリジン(185 mg、1.762 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(4

50

25 mg、1.32 mmol) および 50% NaOH 溶液 (6 mL) の混合物を、100 °C で 18 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、9-メチル-6-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-2,3,4,5,6,10c-ヘキサヒドロ-1H-3a,6,7-トリアザシクロペンタ[c]フルオレン (58 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (dd, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.99 (bs, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.84-2.7 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.2 (dd, 1H), 1.9 (m, 4H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 134a および 134b を得た。

#### 【0915】

(実施例 115)

化合物番号 135 および 135a~b の調製

2,3,4,5-テトラヒドロ-2,8-ジメチル-1H-ピリド[4,3-b]インドール (400 mg、1.61 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、NaH (240 mg、6.0 mmol) を加えた。室温で 15 分間攪拌した後、3-クロロ-4-(オキシラン-2-イル)ピリジン (620 mg、4.0 mmol) を反応混合物中に加え、これを室温で 8 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。有機層を水 (50 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をエーテルから結晶化して、標題化合物 (430 mg) を得、これをキラル分取 HPLC により分離して、135a および 135b を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.4 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.7 (bs, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.23 (dd, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

#### 【0916】

(実施例 116)

化合物番号 136 および 136a~b の調製

アザカルボリン (500 mg、2.48 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、NaH (298 mg、7.46 mmol) を加えた。室温で 10 分間攪拌した後、2-(4-フルオロフェニル)オキシラン (515 mg、3.73 mmol) を反応混合物中に加え、これを室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を水で十分に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をエーテルから再結晶化し、キラル分取 HPLC により更に分離して、136a および 136b を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.02 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 6.6 (bs, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.56 (dd, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H)。

#### 【0917】

(実施例 117)

10

20

30

40

50

化合物番号 137 および 137 a ~ b の調製

9-クロロ-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6, 7-トリ  
アザ-シクロペンタ [c] フルオレン (400 mg、1.61 mmol) の DMF (5 m  
L) 溶液に、水素化ナトリウム (195 mg、4.87 mmol) を加えた。室温で 10  
分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル 4-メチルベンゼンスル  
ホネート (1.08 g、3.71 mmol) を反応混合物中に加え、これを室温で 1 時間  
攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を氷水で  
クエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相  
HPLC により精製して、標題化合物を得た。キラル HPLC による分離によりエナンチ  
オマー 133 a および 133 b を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.2 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.7 (s, 1H)  
, 7.1 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.8 (bs, 1H), 3.03 (t, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.  
7 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.38 (m  
, 1H), 2.12 (dd, 1H), 1.8 (m, 4H). キラル HPLC に  
よる分離によりエナンチオマー 137 a および 137 b を得た。

10

#### 【0918】

(実施例 118)

化合物番号 138 および 138 a ~ b の調製

20

ジメチルーアザカルボリン (693 mg、3.4 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に  
、NaH (413 mg、10.3 mmol、60%) を加えた。室温で 10 分間攪拌した  
後、2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキシラン (1.0 g、6.8 mmol)  
を反応混合物中に加え、これを室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC および L  
CMS によりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有  
機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相 H P  
LC を通して精製してラセミ体を得、これをキラル分取 HPLC により分離して、138  
a および 138 b を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm):  
8.01 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 6  
.95 (t, 2H), 4.27 (dd, 2H), 3.62 (d, 1H),  
3.5 (d, 1H), 2.8 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.4  
5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

30

#### 【0919】

(実施例 119)

化合物番号 139 および 139 a ~ b の調製

4-[2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3-b  
] インドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル]-安息香酸エチルエステル (90  
mg、0.229 mmol) の 25% 水酸化アンモニウム溶液 (5 mL) 溶液を 120 °C  
で 1 時間攪拌した。反応の進行を NMR および LCMS によりモニターした。反応混合物  
を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (30 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機  
層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製  
して、4-[2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3  
-b] インドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル]-ベンズアミド (3 mg) を  
得、これをキラル分取 HPLC により分離して、139 a および 139 b を得た。<sup>1</sup>H  
NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 7.18 (t, 2H), 7.  
4 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.0  
3 (t, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.3  
3 (m, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.4  
5 (bs, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.09 (d, 3H), 2.6  
(d, 1H), 2.41 (s, 3H)。

40

50

## 【0920】

(実施例120)

化合物番号140および140a～bの調製

脱気した1-(6-プロモピリジン-3-イル)-2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-エタノール(1g、2.5mmol)のDMF(10mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.173g、0.15mmol)およびシアン化亜鉛(585mg、5.0mmol)を加え、反応混合物を150℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(250mL)で希釈し、濾過した。濾液を水(100mLで3回)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、5-[2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル]-ピリジン-2-カルボニトリル(350mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.55(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.23(d, 1H), 6.93(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.96(m, 1H), 4.11(dd, 2H), 3.29(dd, 2H), 2.95(m, 1H), 2.88(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.5(s, 6H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー140aおよび140bを得た。

10

## 【0921】

(実施例121)

化合物番号141および141a～bの調製

2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール(2.0g、9.04mmol)のDMF(20mL)溶液に、水素化ナトリウム(1.0g、25mmol)を加えた。室温で20分間攪拌した後、N,N-ジメチルカルバモイルクロリド(1.9g、17.7mmol)のDMF(5mL)溶液を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水(400mL)中に注ぎ入れ、EtOAc(200mLで3回)で抽出した。有機層を水(300mLで3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中5～7%MeOH)により精製して、N,N-ジメチル-カルバミン酸2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルエステル(100mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ(ppm): 8.5(d, 2H), 7.34(d, 2H), 7.31(d, 1H), 7.21(s, 1H), 7.00(d, 1H), 5.96(t, 1H), 4.53(dd, 1H), 4.45(dd, 1H), 3.49(t, 2H), 2.98(m, 2H), 2.95(m, 5H), 2.92(s, 3H), 2.77(s, 3H), 2.39(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー141aおよび141bを得た。

30

## 【0922】

(実施例122)

化合物番号142および142a～bの調製

DMF(12mL)中の2,3,4,5-テトラヒドロ-2,8-ジメチル-1H-ピリド[4,3-b]インドール(2.6g、13.24mmol)の氷冷攪拌溶液に、水素化ナトリウム(1.6g、39.72mmol、60%)を加えた。0℃で10分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリル(2.4g、16.55mmol)を反応混合物に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をエーテルから再結晶化し(2.5g)、続いてキラル分離した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,

40

50



遊離塩基)  $\delta$  (ppm) : 7.55 (d, 2H), 1.76 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.1 (dd, 2H), 3.52 (dd, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

#### 【0923】

(実施例123)

化合物番号143および143a~bの調製

8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (290mg、1.31mmol) および水素化ナトリウム (38mg、1.6mmol) のDMF (6mL) 溶液を120℃で1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、2-(トリフルオロメチル)-5-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (400mg、1.97mmol) を反応混合物中に滴下添加し、これを120℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (60mL) と水 (15mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc (20mLで1回) で抽出した。合わせた有機層を水で、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基)  $\delta$  (ppm) : 8.79 (s, 1H), 7.21 (bs, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.42 (bs, 2H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.2 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.56 (t, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー143aおよび143bを得た。

#### 【0924】

(実施例124)

化合物番号144および144a~bの調製

5-[2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル]-ピリジン-2-カルボニトリル (1.5g、4.3mmol) のtert-ブタノール (30mL) 溶液に、粉碎したKOH (728mg、13mmol) を加え、反応混合物を80℃で1時間攪拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。反応混合物を濃縮した。残留物を水 (50mL) で希釈し、EtOAc (100mLで2回) で抽出した。合わせた有機層を水 (100mLで2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製物を逆相HPLCにより精製して、5-[2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル]-ピリジン-2-カルボン酸アミド (200mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基)  $\delta$  (ppm) : 8.45 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.94 (t, 1H), 5.57 (bs, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.78 (bs, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.53 (d, 3H), 2.42 (s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー144aおよび144bを得た。

#### 【0925】

(実施例125)

化合物番号145および145a~bの調製

DMF (10mL) 中のアザジメチル-カルボリン (1.8g、8.9mmol) の氷冷攪拌溶液に、水素化ナトリウム (1.0g、26.86mmol、60%) を加えた。0℃で10分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル) ベンゾニトリル (2.6g、17.9mmol) を反応混合物に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応の進行

をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をEtOHから再結晶化した(825mg)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.03(s, 1H), 7.58(d, 2H), 7.51(s, 1H), 7.39(d, 2H), 7.1(s, 1H), 5.19(m, 1H), 4.4(dd, 1H), 4.26(dd, 1H), 3.55(dd, 2H), 2.75(m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.38(m, 1H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー133aおよび133bを得る。

# 【0926】

10

(実施例126)

化合物番号146および146a～bの調製

1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール(1.0g、2.98mmol)のDMF(10mL)溶液に、水素化ナトリウム(60%、0.36g、8.95mmol)を加えた。室温で10分間攪拌した後、塩化イソブチリル(0.95g、8.95mmol)を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で15分間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。反応混合物を水(5mL)でクエンチし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、EtOAc(50mLで3回)で抽出した。有機層を水(50mLで3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0～6%MeOH-DCM)により精製して、標題化合物(186.3mg)を得、これをキラル分取HPLCにより分割した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.5(dd, 1H), 8.42(s, 1H), 7.24(d, 1H), 7.16(m, 3H), 6.93(d, 1H), 4.26(dd, 2H), 3.65(dd, 2H), 2.7(m, 1H), 2.55(m, 3H), 2.56(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.0(m, 1H), 1.98(s, 3H), 1.1(m, 6H)。

20

# 【0927】

(実施例127)

30

化合物番号147および147a～bの調製

isonicotinic acid(200mg、1.626mmol)のDMF(10mL)溶液に、炭酸カリウム(560mg、4.065mmol)を加え、溶液を80℃で30分間攪拌した。メタンスルホン酸2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルエステル(455mg、1.138mmol)を反応混合物中に少しずつ加え、これを80℃で30分間攪拌した。反応の進行をLCMSおよびTLCによりモニターした。反応混合物を室温に冷却し、水(30mL)で希釈し、EtOAc(50mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を水(50mLで4回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、isonicotinic acid 2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルエステル(30mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.79(d, 2H), 8.58(d, 2H), 7.77(d, 2H), 7.23(d, 1H), 7.18(s, 1H), 7.12(d, 2H), 7.0(d, 1H), 6.24(t, 1H), 4.54(dd, 1H), 4.35(dd, 1H), 3.68(s, 2H), 2.76(t, 2H), 2.61(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.43(m, 1H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー147aおよび147bを得た。

40

# 【0928】

50

## (実施例 128)

化合物番号 148 および 148 a ~ d の調製

8-アザ-10-メチル-2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール(500 mg、2.2 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、水素化ナトリウム(264 mg、6.6 mmol)を加えた。室温で5分間攪拌した後、2-メチル-5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン(656 mg、4.4 mmol)を反応混合物に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して標題化合物を得、これをキラル分取HPLCにより分割した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.48(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.53(s, 1H), 6.98(d, 1H), 4.41(d, 1H), 4.23(d, 1H), 3.22(m, 2H), 3.0(m, 1H), 2.8(m, 2H), 2.6(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.34(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.63(s, 3H), 1.58(m, 1H)。

## 【0929】

## (実施例 129)

化合物番号 149 および 149 a ~ b の調製

5-(2-アジド-2-(ピリジン-3-イル)プロピル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(粗製物)(500 mg、1.4 mmol)をEtOH(4 mL)および水(1 mL)に溶解させた。塩化アンモニウム(243 mg、4.5 mmol)を加え、続いて亜鉛末(293 mg、4.5 mmol)を反応混合物に加え、80℃で1時間加熱した。反応混合物を乾固するまで濃縮し、アンモニア水溶液で塩基性化し、EtOAc(150 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で蒸発させ、逆相HPLCにより精製して、1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-アミン2 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基): δ(ppm): 8.39 s(1H), 8.3 d(1H), 7.72 d(1H), 7.32 t(1H), 7.11 s(1H), 6.91 d(1H), 6.8 d(1H), 4.18 dd(2H), 3.61 dd(2H), 2.7 m(2H), 2.46 s(3H), 2.35 s(3H), 2.26 m(2H)。キラルHPLCによりエナンチオマー149 aおよび149 bを得た。

## 【0930】

## (実施例 130)

化合物番号 150 および 150 a ~ b の調製

2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エチルメタンスルホネート(250 mg、0.62 mmol)のジメチルアミン(3 mL、水中40%)溶液を90℃で16時間攪拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。反応混合物を凍結乾燥し、粗製物を逆相HPLCにより精製した。ラセミ体を、キラル分取HPLCにより光学活性体更に分離した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.4(d, 2H), 7.16(s, 1H), 7.0(d, 1H), 6.96(m, 3H), 4.58(dd, 1H), 4.0(m, 1H), 3.62(d, 1H), 3.58(m, 1H), 3.4(dd, 1H), 2.7(t, 2H), 2.6(t, 2H), 2.42(s, 3H), 2.4(s, 3H), 2.3(s, 6H)。

## 【0931】

## (実施例 131)

10

20

30

40

50

化合物番号 151 および 151 a ~ b の調製

2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エチルメタンスルホネート (250 mg、0.62 mmol) のメチルアミン (3 mL、水中 40%) 溶液を 90 °C で 12 時間攪拌した。反応の進行を LCMS によりモニターした。反応混合物を EtOAc で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相 HPLC により精製して、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-N-メチル-1-(ピリジン-4-イル) エタンアミンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) : δ (ppm) : 8.59 d (2H), 7.3 d (2H), 7.29 d (1H), 7.23 s (1H), 7.03 d (1H), 4.19 m (1H), 4.03 m (2H), 3.66 dd (2H), 2.8 m (3H), 2.6 m (1H), 2.55 s (3H), 2.47 s (3H), 2.18 s (3H)。キラル HPLC によりエナンチオマー 151 a および 151 b を得た。

10

【0932】

(実施例 132)

化合物番号 152 および 152 a ~ b の調製

2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エチルメタンスルホネート (250 mg、0.62 mmol) のピロリジン (2.5 mL) 溶液に、マイクロ波を 90 °C で 1 時間照射した。反応の進行を LCMS によりモニターした。揮発物を減圧下で除去した。残留物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物を逆相 HPLC により精製した。ラセミ体を、キラル分取 HPLC により光学活性体に更に分離した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm) : 8.39 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.97 (m, 3H), 4.6 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 2.7-2.6 (m, 4H), 2.46-2.4 (m, 10H), 1.82 (m, 4H)。

20

【0933】

(実施例 133)

化合物番号 153 および 153 a ~ b の調製

9-(2-アジド-2-(ピリジン-4-イル) エチル)-2, 6-ジメチル-3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール (800 mg、2.3 mmol) のエタノール-水 (9 mL : 1 mL) 溶液に、亜鉛末 (600 mg、9.2 mmol) および塩化アンモニウム (490 mg、9.2 mmol) を加え、反応混合物を 85 °C で 45 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をアンモニア水溶液で塩基性化し、EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物を逆相 HPLC により精製して、2-(2, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] インドール-9(2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エタンアミン (25 mg) を得た。ラセミ体を、キラル分取 HPLC により光学活性体に更に分離できる。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm) : 8.6 (s, 2H), 7.62 (bs, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.8-4.58 (m, 3H), 4.0 (bs, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.6-3.4 (m, 2H), 3.1 (bs, 4H), 2.38 (s, 3H)。

30

40

【0934】

(実施例 134)

化合物番号 154 および 154 a ~ b の調製

6-(2-アジド-2-(ピリジン-4-イル) エチル)-3, 9-ジメチル-1, 2

50

、3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(188 mg、0.522 mmol)のエタノール-水(9 mL:1 mL)溶液に、亜鉛末(135 mg、2.08 mmol)および塩化アンモニウム(110 mg、2.08 mmol)を加え、反応混合物を85℃で45分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をアンモニア水溶液で塩基性化し、EtOAc(50 mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物を逆相HPLCにより精製して、2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタンアミン(45 mg)を得た。ラセミ体を、キラル分取HPLCにより光学活性体に更に分離できる。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.6(d, 2H), 7.6(d, 2H), 7.22(s, 1H), 7.0(s, 1H), 6.9(s, 1H), 4.9(m, 3H), 4.8(m, 1H), 4.7(m, 1H), 3.8-3.6(m, 2H), 3.2(m, 2H), 3.18-2.97(m, 4H), 2.8(bs, 1H), 2.38(s, 3H)。

# 【0935】

(実施例135)

化合物番号155および155a~dの調製

アジド化合物(350 mg、0.940 mmol)をEtOH-水(10 mL:1 mL)に溶解させた。亜鉛末(244 mg、3.763 mmol)および塩化アンモニウム(199 mg、3.763 mmol)を加え、混合物を85℃で45分間加熱した。出発物質が消費された後、反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物をアンモニア水溶液で塩基性化し、EtOAc(70 mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをジエチルエーテル中で結晶化して、所望の生成物150 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基): δ(ppm): 8.55 d(2H), 7.29 d(2H), 7.25 d(1H), 7.2 s(1H), 7.02 d(1H), 4.77 m(2H), 4.49 t(1H), 4.1 m(1H), 4.08 m(2H), 3.51 m(1H), 2.7 dd(1H), 2.46 s(3H), 2.25 s(3H), 2.2 m(1H), 1.86 t(1H), 1.44 t(1H)。キラルHPLCによりエナンチオマー155aおよび155bを得た。

# 【0936】

(実施例136)

化合物番号156および156a~bの調製

5-(2-アジド-2-(ピリジン-4-イル)エチル)-2, 8-ジメチル-6-アザ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(160 mg、0.461 mmol)のEtOH:水(4:0.4 mL)溶液に、亜鉛末(119.8 mg、1.84 mmol)および塩化アンモニウム(99.59 mg、1.84 mmol)を加え、反応混合物を80℃で1時間攪拌した。反応の進行をNMRによりモニターした。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアンモニア水溶液で塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。ラセミ体を、キラル分取HPLCにより光学活性体に更に分離できる。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.8(m, 2H), 8.19(s, 1H), 7.9(m, 2H), 7.7(s, 1H), 5.3(m, 1H), 4.8(m, 2H), 4.63(d, 1H), 4.25(d, 1H), 3.85(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.2(m, 2H), 3.17(s, 3H), 2.4(s, 3H)。

# 【0937】

(実施例137)

化合物番号157および157a~bの調製

5-[1-アミノ-2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-エチル]-ピリジン-2-カルボニトリル(400mg、1.15mmol)のtert-ブタノール(20mL)溶液に、粉碎したKOH(194mg、3.47mmol)を加え、反応混合物を80℃で1時間撹拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。反応混合物を乾固するまで濃縮した。残留物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(100mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、5-[1-アミノ-2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-エチル]-ピリジン-2-カルボン酸アミド(70mg)を得た。ラセミ体を、キラル分取HPLCにより光学活性体に更に分離できる。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.5(s, 1H), 8.2(d, 1H), 7.9(d, 1H), 7.2(m, 2H), 7.0(d, 1H), 5.6(bs, 1H), 4.6(t, 1H), 4.1(d, 2H), 3.7(q, 2H), 2.9(t, 2H), 2.8(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.42(s, 3H)。

## 【0938】

(実施例138)

化合物番号158および158a~bの調製

5-(2-アジド-2-(ピリジン-4-イル)エチル)-8-メチル-6-アザ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(730mg、2.19mmol)のEtOH:H<sub>2</sub>O(15:1.5mL)溶液に、亜鉛末(570mg、8.76mmol)および塩化アンモニウム(473.5mg、8.76mmol)を加え、反応混合物を80℃で1時間撹拌した。反応の進行をNMRによりモニターした。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をアンモニア水溶液で塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。ラセミ体を、キラル分取HPLCにより光学活性体に更に分離できる。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.5(d, 2H), 8.08(s, 1H), 7.5(s, 1H), 7.21(d, 2H), 4.6(t, 1H), 4.3(dd, 1H), 4.2(dd, 1H), 4.0(s, 2H), 3.1(m, 2H), 2.6(d, 1H), 2.4(s, 3H), 2.3(d, 1H)。

## 【0939】

(実施例139)

化合物番号159および159a~bの調製

脱気した4-(1-アジド-2-(6-アザ-2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)エチル)ベンゾニトリル(240mg)のEtOAc:EtOH(7:7mL)溶液に、10%Pd-C(100mg)を加え、室温で撹拌しながら5時間反応混合物中に水素ガスを吹き込んだ。反応の進行をLCMSによりモニターした。反応物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCを通して精製してラセミ体(200mg)を得、これをキラル分取HPLCにより分離した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.05(s, 1H), 7.6(d, 2H), 7.43(m, 3H), 4.6(t, 1H), 4.23(dd, 2H), 3.7(dd, 2H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 2H), 2.6(s, 3H), 2.5(m, 1H), 2.4(s, 3H)。

## 【0940】

(実施例140)

化合物番号160および160a~bの調製

脱気した4-(1-アジド-2-(6-アザ-8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-

10

20

30

40

50

ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H) -イル) エチル) ベンズニトリル (219 mg) の EtOAc : EtOH (7 : 7 mL) 溶液に、10% Pd-C (100 mg) を加え、室温で攪拌しながら5時間反応混合物中に水素ガスを吹き込んだ。反応の進行を LCMS によりモニターした。反応物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相 HPLC を通して精製してラセミ体を得、これをキラル分取 HPLC により分離した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm) : 8.1 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.47 (m, 3H), 4.6 (t, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.21 (bm, 1H), 2.8 (bm, 1H), 2.7-2.6 (m, 2H), 2.6 (s, 3H)。

10

## 【0941】

(実施例 141)

化合物番号 161、161a~d、162、162a~d、163、163a~d、164、164a~d、165、165a~b、166、166a~b、167、167a~b、171 および 171a~b は、試薬として、適切に官能基化された芳香族が結合した (aromatic-tethered) オキシランを用いて、化合物番号 3 および 3a~b と同様の方法で調製できる。化合物番号 173、174、175 および 176 を、試薬として、適切に官能基化された芳香族が結合した (aromatic-tethered) オキシランを用いて、化合物番号 3 および 3a~b と同様の方法で調製した。キラル HPLC により、それぞれ化合物番号 173a~b、174a~b、175a~b および 176a~d を得た。

20

## 【0942】

(実施例 142)

化合物番号 168 および 168a~d の調製

4-[1-ヒドロキシ-2-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6-ジアザシクロペンタ [c] フルオレン-6-イル)-エチル]-ピリジン-2-カルボニトリル (68 mg, 0.18 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、NaOH (21 mg, 0.52 mmol) すなわち 1M NaOH 溶液 0.5 mL を加え、80℃で終夜加熱した。反応を LCMS でモニターした。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これを逆相 HPLC により精製して、純粋な生成物を TFA 塩として得た (8 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) : δ (ppm) : 8.55 t (1H), 7.95 d (1H), 7.61 d (1H), 7.25 s (1H), 7.2 dd (1H), 7.01 dd (1H), 5.16 m (1H), 5.03 m (1H), 4.36 m (2H), 3.61 m (3H), 3.3 m (1H), 2.7 m (2H), 2.4 d (3H), 2.2 m (3H)。キラル HPLC によりジアステレオマー 168a~d を得る。

30

## 【0943】

(実施例 143)

化合物番号 169 および 169a~b の調製

エタノール (4 mL) および 10N NaOH (15 mL) 中の 5-(1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-2-カルボニトリル (1.6 g) の溶液を 100℃で45分間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を凍結乾燥し、逆相 HPLC で精製して、5-(1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-2-カルボン酸を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) : δ (ppm) : 8.6 d (1H), 8.1 s (1H), 8.0 d (1H), 7.19 d (1H), 6.9 d (1H), 6.8 d (1H), 4.7 dd (1H), 4.37 m (2H), 4.3 m (1H), 3.8 m (1H), 3.52 m (2H), 3.15 m (1H), 3.1 s

40

50

(3H), 2.38 s (3H), 1.7 d (3H). キラルHPLCによりエナンチオマー169aおよび169bを得る。

【0944】

(実施例144)

化合物番号170および170a~bの調製

これらの化合物は、出発物質としてエチル5-(1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチネートを用いて、化合物番号67および67a~bと同様の方法で調製できる。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー170a~bを得る。

10

【0945】

(実施例145)

化合物番号177および177a~dの調製

これらの化合物は、出発物質としてエチル4-(1-ヒドロキシ-2-(10-メチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7,8-b]インドール-7(11cH)-イル)エチル)ニコチネートを用いて、化合物番号67および67a~bと同様の方法で調製できる。キラルHPLCによる分離によりジアステレオマー177a~dを得る。

【0946】

(実施例146)

化合物番号178および178a~bの調製

これらの化合物は、出発物質としてエチル3-(1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリネートを用いて、化合物番号67および67a~bと同様の方法で調製できる。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー178a~bを得る。

20

【0947】

(実施例147)

化合物番号179および179a~bの調製

3-(1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソニコチノニトリル(200mg、0.554mmol)をエタノールに溶解させ、水酸化ナトリウムの水溶液を加え、100℃で1時間加熱した。反応をLCMSによりモニターした。反応完結後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を逆相HPLCにより精製した(8mg)。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基): 9.3 s (1H), 8.42 s (1H), 8.3 s (1H), 7.4 d (1H), 7.1 s (1H), 6.8 d (1H), 4.4 s (2H), 4.2 m (2H), 3.58 m (2H), 3.55 m (1H), 3.3 m (1H), 3.1 s (3H), 2.4 s (3H), 1.54 s (3H). キラル分離によりエナンチオマー179aおよび179bを得る。

30

40

【0948】

(実施例148)

化合物番号46および46a~bの調製

これらの化合物は、出発物質としてエチル3-(1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピコリネートを用いて、化合物番号67および67a~bと同様の方法で調製できる。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー46a~bを得る。

【0949】

(実施例149)

化合物番号50および50a~dの調製

50



これらの化合物は、出発物質としてエチル 4-（1-エトキシ-2-（10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール-7（11cH）-イル）エチル）ニコチネートを用いて、化合物番号 67 および 67 a～b と同様の方法で調製できる。キラル HPLC による分離によりジアステレオマー 50 a～d を得る。

#### 【0950】

（実施例 150）

化合物番号 104 および 104 a～b の調製

これらの化合物は、出発物質としてエチル 4-（2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5（2H）-イル）-3-ヒドロキシ-3-（ピリジン-3-イル）ブタノエートを用いて、化合物番号 67 および 67 a～b と同様の方法で調製できる。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 104 a～b を得る。

10

#### 【0951】

（実施例 151）

化合物番号 123 および 123 a～b の調製

これらの化合物は、出発物質としてエチル 5-（1-（2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5（2H）-イル）-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ニコチネートを用いて、化合物番号 67 および 67 a～b と同様の方法で調製できる。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 123 a～b を得る。

20

#### 【0952】

（実施例 152）

化合物番号 180 の調製

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール（200 mg、1 mmol）、4-メチルスチレン（239 mg、2.3 mmol）および NaH（120 mg、油中 60% 分散液、3 mmol）を、DMSO（4 mL）中 120℃ で終夜（16 時間）加熱し、その後メタノールを加え、内容物を乾固するまで濃縮した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（C-18、500 mm×50 mm、移動相 A＝水中 0.05% TFA、B＝アセトニトリル中 0.05% TFA、濃度勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入容量：5 mL）によりおよび／またはメタノール-ジクロロメタン濃度勾配で溶離するシリカゲル（230～400 メッシュ）クロマトグラフィーにより精製して、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-5-（4-メチルフェネチル）-1H-ピリド[4, 3-b]インドール 20 mg（収率 6.2%）をトリフルオロ酢酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, TFA 塩） δ（ppm）： 13.3（bs, 1H）, 7.4-7.0（m, 5H）, 6.80-6.70（d, 2H）, 4.7-4.6（d, 1H）, 4.40-4.22（m, 1H）, 4.20-4.10（m, 1H）, 4.10-4.0（d, 1H）, 3.5-3.4（t, 1H）, 3.20-3.17（t, 1H）, 3.0（t, 2H）, 2.80（s, 3H）, 2.7-2.61（m, 1H）, 2.40（s, 3H）, 2.23（s, 3H）, 2.2-2.1（m, 1H）。

30

40

#### 【0953】

（実施例 153）

化合物番号 181 の調製

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-5-（4-メチルフェネチル）-1H-ピリド[4, 3-b]インドールを、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール（200 mg、1.07 mmol）、4-メチルスチレン（1.41 mL、10.7 mmol）および NaH（250 mg、油中 60% 分散液、6.25 mmol）から DMF（6 mL）中で 200℃ にて 16 時間調製して、精製後、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-5-（4-メチルフェネチル）-1H-

50

ピリド [4, 3-b] インドール 7 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TFA 塩) δ (ppm): 7.45-7.40 (d, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.1-6.9 (d, 2H), 6.8-6.7 (d, 2H), 4.7 (d, 1H), 4.4-4.3 (m, 1H), 4.20-4.03 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.2 (m, 1H)。

#### 【0954】

(実施例 154)

化合物番号 182 の調製

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-5-フェネチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (200 mg、1.07 mmol)、スチレン (1.23 mL、10.65 mmol) および NaH (250 mg、6.25 mmol) から DMF (6 mL) 中で 200 °C にて 16 時間調製し、精製後、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-5-フェネチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール 15 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TFA 塩) δ (ppm): 7.5-7.10 (m, 7H), 6.9-6.8 (m, 2H), 4.6 (d, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.62-3.40 (m, 1H), 3.20-3.0 (m, 3H), 2.9 (s, 3H), 2.7-2.6 (t, 1H), 2.2-2.1 (t, 1H)。

#### 【0955】

(実施例 155)

化合物番号 183 および 183 a ~ b の調製

3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (2.2 g、11 mmol、1 当量)、4-メチルスチレンオキシド (5.8 g、44 mmol、4 当量) および NaH (1.3 g、32.5 mmol、2.95 当量) を、DMF (70 mL) 中 120 °C で 16 時間 (終夜) 加熱した。内容物を MeOH によりクエンチし、蒸発乾固した。得られた粗生成物を EtOAc-ヘキサン濃度勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィー (230~400 メッシュ) により精製して、ラセミ体-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-パートリルエタノール 1.3 g を得た。遊離塩基をエタノール性 HCl で処理することにより、その塩酸塩に変換した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HCl 塩) δ (ppm): 10.30 (s, 1H), 7.42-7.0 (m, 7H), 5.6 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.60-4.55 (d, 1H), 4.30-4.00 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.22-3.10 (d, 1H), 3.00-2.90 (m, 3H), 2.80-2.60 (d, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 183 a および 183 b を得た。

#### 【0956】

(実施例 156)

化合物番号 184 の調製

5-(4-クロロフェネチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (500 mg、2.5 mmol)、4-クロロスチレン (3.18 mL、25 mmol) および NaH (300 mg、7.5 mmol) から DMF (10 mL) 中で 180 °C にて終夜 (16 時間) 調製し、精製後、5-(4-クロロフェネチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール 15 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TFA

10

20

30

40

50

塩)  $\delta$  (ppm) : 7.30–7.08 (m, 5H), 6.85–6.78 (d, 2H), 4.70–4.60 (d, 1H), 4.40–4.20 (m, 1H), 4.20–4.0 (m, 2H), 3.65–3.50 (m, 1H), 3.10–3.00 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.2 (m, 1H)。

## 【0957】

(実施例157)

化合物番号185の調製

1-(8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-メチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)プロパン-2-オール(1当量)を25%硫酸と共に2時間還流した。反応混合物を氷水浴で5℃に冷却した。pHが9~10に達するまで反応混合物にKOH(15%水溶液)を滴下添加した。反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させた。粗生成物をMeOH-EtOAc(0~10%)の濃度勾配を用いるシリカゲル(100~200メッシュ)でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-5-((E)-2-(ピリジン-4-イル)プロパ-1-エニル)-1H-ピリド[4, 3-b]インドールおよび8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-5-(2-(ピリジン-4-イル)アリル)-1H-ピリド[4, 3-b]インドールの混合物を得、これらをHPLCにより分離した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, シュウ酸塩)  $\delta$  (ppm) : 8.60 (d, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

## 【0958】

(実施例158)

化合物番号186の調製

1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパン-2-オール(1当量)を25%硫酸と共に2時間還流した。反応混合物を氷水浴で5℃に冷却した。pHが9~10に達するまで反応混合物にKOH(15%水溶液)を滴下添加した。反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させた。粗生成物をMeOH-EtOAc(0~10%)の濃度勾配を用いるシリカゲル(100~200メッシュ)でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-5-((E)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパ-1-エニル)-1H-ピリド[4, 3-b]インドールおよび2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)アリル)-1H-ピリド[4, 3-b]インドールの混合物を得、これらをHPLCにより分離した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩)  $\delta$  (ppm) : 8.90 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

## 【0959】

(実施例159)

化合物番号187の調製

1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパ-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg、0.257mmol)のDME(4mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15

10

20

30

40

50

mg、0.0128 mmol)を加え、溶液を窒素で5分間パージした。炭酸カリウム(36 mg、0.257 mmol)、水(2 mL)および2-(ジメチルアミノ)-ピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(128 mg、0.515 mmol)を加え、反応混合物を窒素でパージし、45分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.78(s, 2H), 7.31(s, 1H), 7.10(m, 3H), 4.78(d, 1H), 4.38(d, 1H), 3.82(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.38(s, 6H), 3.10(m, 5H), 2.41(s, 3H), 1.97(s, 3H)。

#### 【0960】

(実施例160)

化合物番号188の調製

5-(1-ブロモプロパ-1-エン-2-イル)-2-メチルピリジン(254 mg、1.2 mmol)をDMF(2 mL)に溶解させ、リン酸カリウム(424 mg、2 mmol)、ヨウ化銅(I)(19 mg、0.1 mmol)およびL-プロリン(23 mg、0.2 mmol)を加え、続いて2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 6, 8-トリメチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(214 mg、1 mmol)を加えた。反応混合物を窒素でパージし、140℃で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷水で希釈し、EtOAc(15 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(10 mLで2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を0~6% MeOH:DCMで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により精製した。化合物を逆相HPLCにより更に精製して、生成物37 mgを遊離塩基として得た。エタノール性HClで処理することにより遊離塩基をHCl塩に変換した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, HCl塩) δ(ppm): 8.98(s, 1H), 8.78(d, 1H), 8.0(d, 1H), 7.6(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.82(s, 1H), 4.7(d, 1H), 4.4(d, 1H), 3.82(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.18(m, 5H), 2.90(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.01(s, 3H)。

#### 【0961】

(実施例161)

化合物番号189の調製

脱気した[(E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパ-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート](100 mg、0.257 mmol)のDME(4 mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15 mg、0.0128 mmol)、炭酸カリウム(36 mg、0.257 mmol)、水(2 mL)および3-メチルチオフェン-2-ボロン酸ピナコールエステル(115 mg、0.515 mmol)を加え、続いて窒素でパージした。反応混合物を45分間還流した。この時点で、TLCは出発物質が残っていないことを示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解させ、焼結珪藻を通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、生成物を逆相HPLCにより単離した。<sup>1</sup>H NMR, (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.32(m, 2H), 7.13(m, 2H), 6.97(d, 1H), 6.79(s, 1H), 4.67(d, 1H), 4.40(d, 1H), 3.83(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.14(m, 5H), 2.40(s, 6H), 1.87(s, 3H)。

#### 【0962】

(実施例162)

10

20

30

40

50

## 化合物番号 190 の調製

1, 2-DME (4 mL) および水 (2 mL) 中の脱気した 5-(2-ブロモシクロペンター-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.29 mmol)、5-メチルチオフェン-2-ボロン酸ピナコールエステル (100 mg、0.575 mmol) および炭酸カリウム (120 mg、0.87 mmol) の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C で 45 分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。残留物を逆相 HPLC により精製して、2, 8-ジメチル-5-(2-(5-メチルチオフェン-2-イル)シクロペンター-1-エニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR, (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 7.3 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 5H)。

10

## 【0963】

(実施例 163)

## 化合物番号 191 の調製

1, 2-DME (4 mL) および水 (2 mL) 中の脱気した 5-(2-ブロモシクロペンター-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.29 mmol)、1-メチルインドール-5-ボロン酸ピナコールエステル (149 mg、0.579 mmol) および炭酸カリウム (120 mg、0.87 mmol) の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C で 45 分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を逆相 HPLC により精製して、2, 8-ジメチル-5-(2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)シクロペンター-1-エニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR, (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 7.21-7.38 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (m, 2H)。

20

30

## 【0964】

(実施例 164)

## 化合物番号 192 および 192 a~d の調製

エチル 4-(1-ヒドロキシ-2-(10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ [7, 8-b] インドール-7 (11cH)-イル)エチル)ピコリネート (1 当量) の EtOH 溶液に、水酸化ナトリウム (4 当量、水中) を加え、65 °C に加熱する。出発物質が転化した後 (TLC および LCMS)、EtOH および水を減圧下で除去する。粗生成物を HPLC に通して、標題のラセミ体化合物を得る。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー 192 a~d を得る。

40

## 【0965】

(実施例 165)

## 化合物番号 193 および 193 a~b の調製

脱気した 10-メチル-2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ [7, 8-b] インドール (50 mg、0.22 mmol)、リン酸カリウム (93

50

mg、0.44 mmol)、L-プロリン(2 mg、0.01 mmol)およびヨウ化銅(I)(8 mg、0.04 mmol)のDMF(1 mL)溶液に、5-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-2-メチルピリジン(93 mg、0.44 mmol)を加えた。反応混合物を120℃で18時間撹拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(50 mLで2回)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、10-メチル-7-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパー1-エニル)-2,3,5,6,7,11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ[7,8-b]インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR, (CD<sub>3</sub>OD, ギ酸塩) δ(ppm): 8.65(s, 1H), 8.0(d, 1H), 7.4(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.08(d, 2H), 5.0(t, 1H), 3.6(m, 3H), 3.4(m, 1H), 3.09(q, 2H), 2.85(m, 1H), 2.6(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.2(m, 3H), 2.0(s, 3H)。キラルHPLCによりエナンチオマー193aおよび193bを得た。

#### 【0966】

(実施例166)

化合物番号194および194a~bの調製

脱気した10-メチル-2,3,5,6,7,11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ[7,8-b]インドール(50 mg、0.22 mmol)、リン酸カリウム(93 mg、0.44 mmol)、L-プロリン(2 mg、0.01 mmol)およびヨウ化銅(I)(8 mg、0.04 mmol)のDMF(1 mL)溶液に、1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-4-フルオロベンゼン(95 mg、0.44 mmol)を加えた。反応混合物を120℃で18時間撹拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物をセライトを通して濾過した。濾液を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(50 mLで2回)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、7-(2-(4-フルオロフェニル)プロパー1-エニル)-10-メチル-2,3,5,6,7,11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ[7,8-b]インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR, (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.65(t, 2H), 7.35(s, 1H), 7.19(t, 2H), 7.1(m, 2H), 6.95(s, 1H), 5.1(t, 1H), 3.79(m, 1H), 3.62(m, 2H), 3.41(m, 1H), 3.1(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.28(m, 3H), 1.95(s, 3H)。キラルHPLCによりエナンチオマー194aおよび194bを得た。

#### 【0967】

(実施例167)

化合物番号195および195a~bの調製

この化合物は、オキシラン試薬として5-(2-メチルオキシラン-2-イル)オキサゾールを用いて、化合物番号30および30a~bと同様の方法で調製する。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー195a~bを得る。

#### 【0968】

(実施例168)

化合物番号196および196a~bの調製

DMF(2 mL)中の2,3,4,9-テトラヒドロ-2,6-ジメチル-1H-ピリド[3,4-b]インドール(500 mg、2.5 mmol)の撹拌溶液に、NaH(300 mg、7.5 mmol)を加えた。5分間撹拌した後、2-メチル-5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン(558 mg、3.7 mmol)のDMF(1 mL)溶液を加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。生成物をキラルHPLC分離により更に精製して、エナンチオマー196aおよび196bを得た。<sup>1</sup>H NMR, (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.6 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.8 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H)。

#### 【0969】

(実施例169)

化合物番号197および197a~bの調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン(100mg、0.422mmol)のDMF(1mL)溶液に、水素化ナトリウム(53mg、1.326mmol)を加えた。5分間攪拌した後、トルエン-4-スルホン酸2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-エチルエステル(386mg、1.326mmol)のDMF(1mL)溶液を0℃で滴下添加し、反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc(25mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(20mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、9-メチル-6-[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-エチル]-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレンを得た。<sup>1</sup>H NMR, (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.0 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.4 (d, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (m, 1H)。キラルHPLCによりエナンチオマー197aおよび197bを得た。

#### 【0970】

(実施例170)

化合物番号198および198a~dの調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン(200mg、0.88mmol)のDMF(10mL)溶液に、水素化ナトリウム(96mg、2.6mmol)を加えた。5分間攪拌した後、2-メチル-5-オキシラニル-ピリジン(175mg、1.3mmol)のDMF(1mL)溶液を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で5時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc(25mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(25mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、2-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン-6-イル)-1-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-エタノールを得た。生成物をキラルHPLC分離により更に精製して、エナンチオマー198aおよび198bを得た。エナンチオマー198cおよび198dもこの方法により得られる。<sup>1</sup>H NMR, (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.08 (q, 1H), 4.8 (dt, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (d, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.5 (s

, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.1 (m, 3 H)。

【0971】

(実施例171)

化合物番号199および199a～bの調製

脱気した11-メチル-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12c-オクタヒドロインドロ  
[3, 2-a]キノリジン(100mg、0.41mmol)、ヨウ化銅(I)、L-プロ  
ロリン(9.6mg、0.08mmol)およびリン酸カリウム(176mg、0.83  
mmol)のDMF溶液に、1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-4-フル  
オロベンゼン(107mg、53mmol)を滴下添加し、反応混合物を85℃で終夜攪  
拌した。DMFを減圧下で蒸発させ、残留物を水で希釈し、固体を濾過した。固形物を0  
～5%MeOH-DCMで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(100～200メッ  
シュ)により精製した。生成物を逆相HPLCにより、続いてキラルHPLC分離により  
更に精製して、エナンチオマー199aおよび199bを得た。<sup>1</sup>H NMR, (CDCl  
3, 遊離塩基) δ(ppm): 7.5 (t, 2H), 7.4 (s, 1H)  
, 7.1 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6  
.8 (s, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.0 (m  
, 2H), 2.6 (m, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.05 (m, 1  
H), 2.0 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 3H)。

10

【0972】

(実施例172)

20

化合物番号200～210、212～219および223は、PCT公開公報WO20  
09-055828号に記載した通りに調製した。

【0973】

(実施例173)

化合物番号211、225および231は、PCT公開公報WO2009-12072  
0号に記載した通りに調製した。

【0974】

(実施例174)

化合物番号224および239は、PCT公開公報WO2009-120717号に記  
載した通りに調製した。

30

【0975】

(実施例175)

化合物番号236～237、243、250、252～254、256～259および  
261～268は、PCT公開公報WO2010-051501号に記載した通りに調製  
した。

【0976】

(実施例176)

化合物番号172、221～222、226～230、232～235、238、24  
0～242、244～249および251は、PCT公開公報WO2010-05150  
3号に記載した通りに調製した。

40

【0977】

(実施例177)

化合物番号255および260は、PCT公開公報WO2010-127177号に記  
載した通りに調製した。

【0978】

(実施例178)

化合物番号220および220a～bの調製

この化合物は、オキシラン試薬として4-(2-メチルオキシラン-2-イル)オキサ  
ゾールを用いて、化合物番号30および30a～bと同様の方法で調製する。キラルH  
PLCによる分離によりエナンチオマー220a～bを得る。

50



## 【0979】

(実施例179)

化合物番号269の調製

脱気した2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (0.08 g、0.0004 mol)、カリウム *tert*-ブトキシド (0.112 g、0.001 mol)、(E/Z)-4-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)-2-メトキシピリジン (0.091 g、0.0004 mol) および9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィン) キサンテン (0.023 g、0.0004 mol) のトルエン (3 mL) 溶液に、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (0.0219 g、0.000064 mol) を加え、反応混合物を80℃で30分間照射した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (20 mLで3回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH-DCM) により、続いて分取 TLC により精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, シュウ酸塩) δ (ppm): 8.19 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 4.58 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

10

## 【0980】

(実施例180)

化合物番号270の調製

脱気した1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル) プロパー-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (50 mg、0.129 mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7.4 mg、0.0064 mmol) のDME (2 mL) 溶液に、炭酸カリウム (17.8 mg、0.1287 mmol)、水 (1 mL) およびナフタレン-2-ボロン酸 (44 mg、0.258 mmol) を加え、反応混合物を45分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (10 mL) に溶解させ、EtOAc (25 mLで3回) 中に抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5% MeOH-DCM) により精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.02 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.84 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

20

30

## 【0981】

(実施例181)

化合物番号271の調製

脱気した1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル) プロパー-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (50 mg、0.129 mmol) およびPd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7.4 mg、0.0064 mmol) のDME (2 mL) 溶液に、炭酸カリウム (17.8 mg、0.1287 mmol)、水 (1 mL) およびナフタレン-2-ボロン酸 (44 mg、0.258 mmol) を加え、反応混合物を45分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (10 mL) に溶解させ、EtOAc (25 mLで3回) 中に抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮して粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5% MeOH-DCM) により精製して、所望の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 7.64 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.63 (d,

40

50

2 H), 2.38–2.47 (m, 8 H), 1.84 (s, 3 H)。

【0982】

(実施例182)

化合物番号272および272a～bの調製

8-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)アリル)-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(150 mg、0.423 mmol)および10% Pd/C (10 mg)のMeOH:酢酸(9 mL、10:1)溶液をParr振盪器中室温で50 psiにて18時間水素化した。反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。生成物を更に、逆相HPLCにより、続いてキラルHPLC分離により精製して、エナンチオマー272aおよび272bを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.41–7.43 (m, 2 H), 7.2–6.94 (m, 6 H), 4.62 (m, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 4.06 (m, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.0–2.9 (m, 5 H), 1.45 (m, 3 H)。

【0983】

(実施例183)

化合物番号273の調製

脱気した1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2,8-ジメチルピリド[4,3-b]インドール-5-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(50 mg、0.128 mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(7.4 mg、0.0064 mmol)のDME(2 mL)溶液に、炭酸カリウム(17.8 mg、0.1287 mmol)、水(1 mL)および1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル(53.5 mg、0.2574 mmol)を加え、反応混合物を2.5時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、乾固するまで濃縮した。残留物をEtOAc中に抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.40 (d, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 4.63 (d, 1 H), 4.23 (d, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 2.81 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H)。

【0984】

(実施例184)

化合物番号274および274a～bの調製

6N HCl(10 mL)中の1-(4-アリル-2,4,8-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-プロパン-2-オール(300 mg、0.738 mmol)の溶液を80℃で2時間攪拌した。反応物の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、EtOAc(25 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1% MeOH-DCM)により精製して、4-アリル-5-[2-(4-フルオロフェニル)-プロペニル]-2,4,8-トリメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールを得た。生成物を逆相HPLCにより、続いてキラルHPLC分離により更に精製して、エナンチオマー274aおよび274bを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, HCl塩) δ(ppm): 7.62 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.04 (m, 3 H), 6.78–6.82 (m, 1 H), 5.18 (d, 2 H), 4.78 (d, 1 H), 4.37 (d, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.38 (d, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H)。

## 【0985】

(実施例185)

化合物番号275の調製

脱気した1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg、0.257mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0.0128mmol)のDME(4mL)溶液に、1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル(108mg、0.515mmol)、炭酸カリウム(36mg、0.257mmol)および水(2mL)を加え、反応混合物を45分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.27(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.04(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.46(m, 2H), 4.78(d, 1H), 4.39(d, 1H), 3.90(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.44(m, 1H), 3.08(s, 3H), 2.86(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.21(s, 3H)。

10

## 【0986】

(実施例186)

化合物番号276の調製

脱気した1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg、0.257mmol)のDME(4mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0.0128mmol)、2-フルオロピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(115mg、0.515mmol)、炭酸カリウム(36mg、0.257mmol)および水(2mL)を加え、反応混合物を45分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.79(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.05(d, 1H), 6.93(d, 1H), 6.88(s, 1H), 6.82(d, 1H), 4.62(d, 1H), 4.25(d, 1H), 3.78(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.13(s, 3H), 2.87(m, 2H), 2.38(m, 6H)。

20

30

## 【0987】

(実施例187)

化合物番号277の調製

脱気した1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg、0.257mmol)のDME(4mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0.0128mmol)、5-メチルチオフェン-2-ボロン酸ピナコールエステル(115mg、0.515mmol)、炭酸カリウム(36mg、0.257mmol)および水(2mL)を加え、続いて窒素をパージし、水(2mL)を加え、反応混合物を45分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.25(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.0(d, 1H), 6.82(d, 1H), 6.60(d, 1H), 6.43(s, 1H), 4.76(d, 1H), 4.40(d, 1H), 3.67(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.13(s, 3H), 2.81-2.93(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.20(s, 3H)。

40

## 【0988】

(実施例188)

化合物番号278の調製

脱気した1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b

50

〕インドール-5-イル)プロパー-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (100mg、0.257mmol)のDME(4mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0.0128mmol)、5-メチルチオフェン-2-ボロン酸ピナコールエステル(115mg、0.515mmol)、炭酸カリウム(36mg、0.257mmol)および水(2mL)を加え、反応混合物を45分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.27(s, 1H), 7.09(m, 3H), 6.98(s, 1H), 6.79(s, 1H), 4.78(d, 1H), 4.40(d, 1H), 3.87(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.0-3.20(m, 5H), 2.45(s, 3H), 2.40(s, 3H), 1.89(s, 3H)。

#### 【0989】

(実施例189)

化合物番号279の調製

脱気した1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)プロパー-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (100mg、0.257mmol)のDME(4mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0.0128mmol)、炭酸カリウム(36mg、0.257mmol)、水(2mL)および2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(128mg、0.515mmol)を加えた。反応混合物を45分間還流した。この時点で、TLCは出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解させ、焼結埧埧を通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.98(s, 2H), 7.22(s, 1H), 7.08(d, 1H), 6.99(d, 1H), 6.80(s, 1H), 4.65(d, 1H), 4.31(d, 1H), 3.80(m, 1H), 3.51(m, 1H), 3.01-3.81(m, 11H), 2.40(s, 3H), 2.37(s, 3H)。

#### 【0990】

(実施例190)

化合物番号280の調製

(4-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)フェニル)(メチル)スルファン(132mg、0.55mmol)のDMF(1mL)溶液に、リン酸カリウム(212mg、2mmol)、ヨウ化銅(I)(9.5mg、0.05mmol)、L-プロリン(11.5mg、0.1mmol)および8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(110mg、0.5mmol)を加え、反応混合物を85℃で16時間攪拌した。氷水を反応混合物中に加え、得られた固体を濾過した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~3%MeOH-DCM)により精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, シュウ酸塩) δ(ppm): 7.58(m, 3H), 7.37(d, 2H), 7.21(s, 2H), 7.0(s, 1H), 4.60(s, 2H), 3.76(s, 2H), 3.16(m, 5H), 2.57(s, 3H), 1.97(s, 3H)。

#### 【0991】

(実施例191)

化合物番号281の調製

1-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(150mg、0.55mmol)のDMF(1mL)溶液に、リン酸カリウム(212mg、2mmol)、ヨウ化銅(I)(9.5mg、0.05mmol)、L-プロリン(11.5mg、0.1mmol)および8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(110mg、0.5mmol)を加えた。反応混合物を85℃で16時間攪拌した。氷水を反応混合物中に加え、得られた固体を濾過した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~3%MeOH-DCM)により精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, シュウ酸塩)  
δ(ppm): 8.04(d, 2H), 7.91(d, 2H), 7.58(s, 1H), 7.21(d, 2H), 7.19(s, 1H), 4.57(s, 2H), 3.70(s, 2H), 3.15-3.20(m, 8H), 2.01(s, 3H)。

## 【0992】

(実施例192)

化合物番号282の調製

脱気した(E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg、0.257mmol)のDME(4mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0.0128mmol)、炭酸カリウム(36mg、0.257mmol)、水(2mL)および1H-ベンゾイミダゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル(125mg、0.515mmol)を加えた。反応混合物を45分間還流した。この時点で、TLCは出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解させ、焼結埧を通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩)  
δ(ppm): 9.37(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.16(m, 3H), 4.76(bs, 1H), 4.40(bs, 1H), 3.90(bs, 1H), 3.60(bs, 1H), 3.18(m, 5H), 2.41(s, 3H), 2.07(s, 3H)。

## 【0993】

(実施例193)

化合物番号283の調製

脱気した(E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg)のDME(4mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg)、炭酸カリウム(36mg)、水(1mL)および1-メチルインドール-5-ボロン酸ピナコールエステル(132mg)を加えた。反応混合物を45分間還流した。この時点で、TLCは出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解させ、焼結埧を通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩)  
δ(ppm): 7.80(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.31(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.91(s, 1H), 6.43(d, 1H), 4.73(d, 1H), 4.38(d, 1H), 3.81(s, 4H), 3.60(m, 1H), 3.17(m, 5H), 2.42(s, 3H), 1.98(s, 3H)。

## 【0994】

(実施例194)

化合物番号284の調製

脱気した(E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg)のDME(4mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg)、炭酸カリウム(36mg)、水(1mL)および1-メチルインドール-5-ボロン酸ピナコールエステル(132mg)を加えた。反応混合物を45分間還流した。こ

の時点で、T L Cは出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をE t O A cに溶解させ、焼結坩堝を通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を逆相H P L Cにより精製した。<sup>1</sup> H N M R (C D<sub>3</sub> O D, T F A 塩) δ (p p m) : 7. 3 1 (d, 2 H), 7. 2 0 (s, 1 H), 7. 0 5 (m, 3 H), 6. 8 0 (d, 1 H), 6. 7 6 (s, 1 H), 6. 2 1 (d, 1 H), 4. 5 1 (d, 1 H), 4. 2 0 (d, 1 H), 3. 7 0 (s, 3 H), 3. 5 2 (m, 2 H), 3. 1 9 (m, 2 H), 2. 8 0 (s, 3 H), 2. 4 0 (s, 3 H), 2. 3 8 (s, 3 H)。

## 【0995】

(実施例195)

化合物番号285の調製

脱気した[(E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート](100mg、0. 257mmol)のDME(4mL)溶液に、P d (P P h<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0. 0128mmol)、炭酸カリウム(36mg、0. 257mmol)、水(2mL)および4-メチルチオフェン-2-ボロン酸ピナコールエステル(115mg、0. 515mmol)を加えた。反応混合物を45分間還流した。この時点で、T L Cは出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をE t O A cに溶解させ、焼結坩堝を通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残留物を逆相H P L Cにより精製した。<sup>1</sup> H N M R (C D<sub>3</sub> O D, T F A 塩) δ (p p m) : 7. 3 0 (s, 1 H), 7. 1 8 (s, 1 H), 7. 0 5 (m, 3 H), 6. 9 8 (s, 1 H), 4. 7 1 (d, 1 H), 4. 4 0 (d, 1 H), 3. 8 2 (m, 1 H), 3. 5 7 (m, 1 H), 3. 1 8 (m, 2 H), 3. 1 0 (s, 3 H), 2. 4 1 (s, 3 H), 2. 2 3 (s, 3 H), 1. 8 7 (s, 3 H)。

## 【0996】

(実施例196)

化合物番号286の調製

脱気した[(E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート](100mg、0. 257mmol)のDME(4mL)溶液に、P (P P h<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0. 0128mmol)、炭酸カリウム(36mg、0. 257mmol)、水(2mL)およびナフタレン-1-ボロン酸(88mg、0. 515mmol)を加えた。反応混合物を45分間還流した。この時点で、T L Cは出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をE t O A cに溶解させ、焼結坩堝を通して濾過した。濾液を濃縮し、生成物を逆相H P L Cにより単離した。<sup>1</sup> H N M R (C D<sub>3</sub> O D, T F A 塩) δ (p p m) : 7. 9 2 (d, 1 H), 7. 7 8 (d, 1 H), 7. 6 7 (m, 1 H), 7. 2 9-7. 4 1 (m, 5 H), 7. 1 3 (s, 1 H), 7. 0 (s, 1 H), 6. 9 8 (d, 1 H), 4. 4 0 (d, 1 H), 4. 1 1 (d, 1 H), 3. 5 1 (m, 1 H), 3. 2 1 (m, 1 H), 2. 8 0 (s, 3 H), 2. 7 1 (m, 2 H), 2. 4 2 (s, 3 H), 2. 3 7 (s, 3 H)。

## 【0997】

(実施例197)

化合物番号287の調製

[(E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート](100mg、0. 257mmol)のDME(4mL)溶液に、P d (P P h<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0. 0128mmol)を加え、溶液を窒素で5分間パージした。炭酸カリウム(36mg、0. 257mmol)、水(2mL)および3-メチルチオ

フェン-2-ボロン酸ピナコールエステル (115 mg、0.515 mmol) を加え、続いて窒素でパージした。反応混合物を45分間還流した。この時点で、TLCは出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAcに溶解させ、焼結坩堝を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.21 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。

10

## 【0998】

(実施例198)

化合物番号288および288a~bの調製

5-(2-(4-フルオロフェニル)プロパー1-エニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2,8-ジメチル-1H-ピリド[4,3-b]インドールおよび5-(2-(4-フルオロフェニル)アリル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2,8-ジメチル-1H-ピリド[4,3-b]インドール (1.8 g、5.38 mmol) および10% Pd/C (180 mg) のMeOH-酢酸 (50 mL、10:1) 溶液をParr振盪器中室温で60 psiにて18時間水素化した。反応混合物をセライトベッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc (500 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) で、次いでブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0から50% EtOAc) により精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, シュウ酸塩) δ (ppm): 7.38-7.3 (d, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.07 (bs, 2H), 6.97-6.95 (d, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.78 (bs, 1H), 2.62 (bs, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.14 (bs, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー288a~bを得た。

20

30

## 【0999】

(実施例199)

化合物番号289および289a~bの調製

2,8-ジメチル-5-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパー1-エニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (100 mg) および10% Pd/C (20 mg) のMeOH (5 mL) 溶液をParr振盪器中室温で50 psiにて72時間水素化した。反応の進行をLCMSによりモニターした。反応物をセライトベッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.30 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.30 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー289a~bを得た。

40

## 【1000】

(実施例200)

化合物番号290の調製

[(E, Z)-1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンス

50

ルホネート] (100 mg、0.257 mmol) の DME (4 mL) 溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg、0.0128 mmol) を加え、溶液を窒素で 5 分間パージした。炭酸カリウム (72 mg、0.515 mmol)、水 (2 mL) およびインダゾール 4-ボロン酸・HCl (102 mg、0.515 mmol) を加え、続いて窒素でパージした。反応混合物を 45 分間還流した。この時点で、TLC は出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を EtOAc に溶解させ、焼結埧を通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、生成物を逆相 HPLC により単離した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 7.57 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.0 (s, 2 H), 4.51 (d, 1 H), 4.17 (d, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.60 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H)。

10

# 【1001】

(実施例 201)

化合物番号 291 の調製

[(E, Z)-1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパ-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート] (100 mg、0.257 mmol) の DME (4 mL) 溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg、0.0128 mmol) を加え、溶液を窒素で 5 分間パージした。炭酸カリウム (36 mg、0.257 mmol)、水 (2 mL) および 4-メチルチオフェン-2-ボロン酸ピナコールエステル (115 mg、0.515 mmol) を加え、続いて窒素でパージした。反応混合物を 45 分間還流した。この時点で、TLC は出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を EtOAc に溶解させ、焼結埧を通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、生成物を逆相 HPLC により単離した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 7.23 (s, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.73 (d, 1 H), 4.38 (d, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H)。

20

30

# 【1002】

(実施例 202)

化合物番号 292 の調製

脱気した (E, Z)-1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパ-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (100 mg、0.257 mmol) の DME (2 mL) 溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg、0.017 mmol)、炭酸カリウム (110 mg、0.77 mmol)、水 (1 mL) およびイソキノリン-4-ボロン酸 (89 mg、0.515 mmol) を加えた。反応混合物を 45 分間還流した。この時点で、TLC は出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈した。水層を EtOAc (6 mL で 3 回) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を逆相 HPLC により精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 9.8 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.6 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.38 (dd, 1 H), 8.17 (dd, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.2 (d, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.8 (d, 1 H), 4.41 (d, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H)。

40

50



## 【1003】

(実施例203)

化合物番号293の調製

脱気した(E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドル-5(2H)-イル)プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg、0.257mmol)および炭酸カリウム(110mg、0.796mmol)のDME(2mL)-水(1mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(20mg、0.017mmol)およびチアナフテン-2-ボロン酸(91.4mg、0.514mmol)を加え、続いて窒素でパージした。反応混合物を45分間還流した。この時点で、TLCは出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。水層をEtOAc(6mLで3回)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.78(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.5(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.2-7.3(m, 2H), 7.18(d, 1H), 7.03(d, 1H), 6.78(s, 1H), 4.7(d, 1H), 4.4(d, 1H), 3.7(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.08(s, 3H), 2.8(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.41(s, 3H)。

10

## 【1004】

(実施例204)

化合物番号294の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドル(200mg、1.0mmol)のNMP(1mL)溶液に、粉末のKOH(392mg、7.0mmol)および3-ビニル-ベンゾ[b]チオフェン(320mg、2.0mmol)を加えた。反応混合物を90℃で5時間攪拌した。反応混合物を水(15mL)で希釈し、EtOAc(20mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(25mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%MeOH-DCM)により、続いて逆相HPLCにより精製して、5-(2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-エチル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドルを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 7.82(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.38(m, 2H), 7.2(m, 2H), 7.0(d, 1H), 6.93(s, 1H), 4.3(t, 2H), 3.62(s, 2H), 3.5(s, 3H), 3.21(t, 2H), 2.63(t, 2H), 2.41(m, 5H)。

20

30

## 【1005】

(実施例205)

化合物番号295の調製

3-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)フェニル(メチル)スルファン(300mg、1.2mmol)のDMF(2mL)溶液に、リン酸カリウム(424mg、2mmol)、ヨウ化銅(I)(19mg、0.1mmol)、L-プロリン(23mg、0.2mmol)および8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドル(220mg、1mmol)を加えた。反応混合物を140℃で16時間攪拌した。氷水を反応混合物に加え、EtOAc(15mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(10mLで2回)で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~3%MeOH-DCM)により、続いて逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.57(d, 1H), 7.5(d, 1H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.3(d, 1H), 7.2(m, 2H), 6.97(s, 1H), 4.7(d, 1H), 4.4(d, 1H), 3.82

40

50

(m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.1 (m, 5H), 2.5 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

# 【1006】

(実施例206)

化合物番号296の調製

1-(1-ブロモプロパ-1-エン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼン (297mg、1.1mmol) のDMF (2mL) 溶液に、リン酸カリウム (424mg、2mmol)、ヨウ化銅(I) (19mg、0.1mmol)、L-プロリン (23mg、0.2mmol) および8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (220mg、1mmol) を加え、窒素で2分間バージし、90℃で16時間加熱した。氷水 (5mL) を加え、得られた固体を濾過し、水 (10mLで2回) で洗浄した。溶離液として0~3% MeOH : DCMを用いるシリカカラム (100~200メッシュ) で生成物を精製した。化合物を逆相HPLCを通して更に精製した。収量: 49.26mg (遊離塩基)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.2 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.7 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.4 (s, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (s, 2H), 2.9 (s, 3H), 1.8 (s, 3H)。

# 【1007】

(実施例207)

化合物番号297の調製

MeOH (5mL) 中の2, 8-ジメチル-5-(6-メチル-ピリジン-2-イルエチニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100mg、0.317mmol) の脱気後の攪拌溶液に、Pd/C (35mg、35重量/重量%) を加え、反応混合物をH<sub>2</sub> ガスを用い室温で2時間バージした。反応の進行をTLCおよびNMRによりモニターした。反応物をセライトベッドを通して濾過し、MeOH (5mLで3回) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、2, 8-ジメチル-5-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.2 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.37 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.4 (t, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)。

# 【1008】

(実施例208)

化合物番号298の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100mg、0.5mmol) のNMP (1mL) 溶液に、粉末のKOH (196mg、3.5mmol) およびジメチル-(3-ビニル-フェニル)-アミン (147mg、1.0mmol) を加え、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水 (15mL) で希釈し、EtOAc (25mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (20mLで5回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~3% MeOH-DCM) により精製して、{3-[2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-エチル]-フェニル}-ジメチル-アミンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.0 (d

, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.2 (t, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 2.90 (t, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.80 (m, 4 H), 2.57 (s, 6 H), 2.41 (s, 3 H)。

# 【1009】

(実施例209)

化合物番号299の調製

MeOH (5 mL) 中の2, 8-ジメチル-5-(5-メチル-ピリジン-2-イルエチニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (110 mg、0.349 mmol) の脱気後の攪拌溶液に、Pd/C (40 mg、35 重量/重量%) を加え、反応混合物をH<sub>2</sub> ガスで室温にて2時間パージした。反応の進行をTLC およびNMRによりモニターした。反応物をセライトベッドを通して濾過し、MeOH (5 mL で3回) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、2, 8-ジメチル-5-[2-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.42 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.67 (d, 1 H), 4.5 (t, 2 H), 4.3 (d, 1 H), 3.8 (m, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 3.38 (t, 2 H), 3.1 (m, 5 H), 2.41 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)。

# 【1010】

(実施例210)

化合物番号300の調製

1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) - 水 (2 mL) 中の5-(2-ブロモシクロペンター-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.29 mmol)、3-ピリジニルボロン酸 (71 mg、0.577 mmol) および炭酸カリウム (120 mg、0.87 mmol) の脱気後の攪拌溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で45分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、2, 8-ジメチル-5-(2-(ピリジン-3-イル)シクロペンター-1-エニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.68 (d, 1 H), 8.1 (d, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 7.8 (m, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 6.9-7.1 (m, 2 H), 4.7 (m, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 3.8 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 2.8-3.3 (m, 9 H), 2.22-2.4 (m, 5 H)。

# 【1011】

(実施例211)

化合物番号301の調製

1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) - 水 (2 mL) 中の5-(2-ブロモシクロペンター-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.29 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (81 mg、0.578 mmol) および炭酸カリウム (120 mg、0.87 mmol) の脱気後の攪拌溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で45分間攪拌した。反応混合物を乾固するまで濃縮し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、5-

(2-(4-フルオロフェニル)シクロペンタ-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.3 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.8-6.98 (m, 4H), 4.7 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.9-3.18 (m, 7H), 2.52-2.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (m, 2H)。

#### 【1012】

(実施例212)

化合物番号302の調製

1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) - 水 (2 mL) 中の5-(2-ブロモシクロペンタ-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール (100 mg、0.29 mmol)、3-メチルチオフエン-2-ボロン酸ピナコールエステル (129 mg、0.575 mmol) および炭酸カリウム (120 mg、0.87 mmol) の脱気後の攪拌溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で45分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、2, 8-ジメチル-5-(2-(3-メチルチオフエン-2-イル)シクロペンタ-1-エニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.24 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.0 (dd, 1H), 6.6 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.8-3.17 (m, 7H), 2.6 (t, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (t, 2H), 1.8 (m, 3H)。

#### 【1013】

(実施例213)

化合物番号303の調製

1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) - 水 (2 mL) 中の5-(2-ブロモシクロペンタ-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール (100 mg、0.29 mmol)、2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル (129 mg、0.578 mmol) および炭酸カリウム (120 mg、0.87 mmol) の脱気後の攪拌溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で45分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、5-(2-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)シクロペンタ-1-エニル)-N, N-ジメチルピリミジン-2-アミンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.8 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 6.98-7.1 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.78-3.1 (m, 15H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 2H)。

#### 【1014】

(実施例214)

化合物番号304の調製

1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) - 水 (2 mL) 中の5-(2-ブロモシクロペンタ-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール (100 mg、0.29 mmol)、4-メチルチオフエン-2-ボロン酸ピナコールエステル (129 mg、0.578 mmol) および炭酸カリウム

(120 mg、0.87 mmol) の脱気後の攪拌溶液を窒素でパージし、続いて Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を 90℃ で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製して、2, 8-ジメチル-5-(2-(4-メチルチオフェン-2-イル)シクロペンタ-1-エニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm) : 7.3 (s, 1H), 7.0 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)。

10

## 【1015】

(実施例 215)

化合物番号 305 の調製

5-(2-ブロモシクロペンタ-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.29 mmol)、ベンゾ [b] チエン-2-イルボロン酸 (103 mg、0.578 mmol) および炭酸カリウム (120 mg、0.87 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) - 水 (2 mL) 溶液を窒素でパージし、続いて Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を 90℃ で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製して、5-(2-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)シクロペンタ-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm) : 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.3 (m, 2H)。

20

30

## 【1016】

(実施例 216)

化合物番号 306 の調製

1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) - 水 (2 mL) 混合物中の 5-(2-ブロモシクロペンタ-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.29 mmol)、ナフタレン-1-ボロン酸 (99 mg、0.575 mmol) および炭酸カリウム (120 mg、0.87 mmol) の溶液を窒素でパージし、続いて Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を 90℃ で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製して、2, 8-ジメチル-5-(2-(ナフタレン-1-イル)シクロペンタ-1-エニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (DM SO, TFA 塩) δ (ppm) : 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.1 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.77-3.0 (m, 9H), 2.3 (m, 5H)。

40

## 【1017】

(実施例 217)

50

## 化合物番号 307 の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (150 mg、0.75 mmol) の NMP (1 mL) 溶液に、粉末の KOH (294 mg、5.25 mmol) および 2-メチル-5-ビニル-チオフェン (186 mg、1.50 mmol) を加え、反応混合物を 90 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (25 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% MeOH-DCM) により、続いて逆相 HPLC により精製して、2, 8-ジメチル-5-[2-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-エチル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 7.3 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.3 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.2-4.4 (m, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.2 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.38-2.42 (m, 6H)。

## 【1018】

(実施例 218)

## 化合物番号 308 の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (250 mg、1.25 mmol) の NMP (1 mL) 溶液に、粉末の KOH (490 mg、8.75 mmol) および 3-メチル-2-ビニル-チオフェン (310 mg、2.25 mmol) を加え、反応混合物を 90 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (25 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製して、2, 8-ジメチル-5-[2-(3-メチル-チオフェン-2-イル)-エチル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 7.25 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.3 (t, 2H), 2.42 (bs, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.61 (bs, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H)。

## 【1019】

(実施例 219)

## 化合物番号 309 の調製

1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) および水 (2 mL) 中の 5-(2-ブロモシクロペンター-1-エニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.29 mmol)、1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (81 mg、0.576 mmol) および炭酸カリウム (120 mg、0.87 mmol) の脱気後の攪拌溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17 mg、0.0147 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製して、2, 8-ジメチル-5-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンター-1-エニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 7.32 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.0 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 2H)。

## 【1020】

10

20

30

40

50

## (実施例 220)

## 化合物番号 310 の調製

1-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼン (148 mg、0.55 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、リン酸カリウム (212 mg、2 mmol)、ヨウ化銅 (I) (9.5 mg、0.05 mmol) および L-プロリン (11.5 mg、0.1 mmol) を加えた。窒素をパージすることにより溶液を脱気し、続いて 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 6, 8-トリメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (114.5 mg、0.5 mmol) を加えた。反応混合物を再度窒素で 2 分間パージし、次いで 85℃ で終夜撹拌した。氷水を反応混合物に注ぎ入れ、得られた固体を濾過した。粗生成物を溶離液として 0~3% MeOH:DCM を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物を逆相 HPLC を通して更に精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

## 【1021】

## (実施例 221)

## 化合物番号 311 の調製

脱気した (E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル) プロパー-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (100 mg、0.257 mmol) および炭酸カリウム (110 mg、0.7 mmol) の DME-水 (2:1) 溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg、0.0130 mmol) および 6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリン (100 mg、0.392 mmol) を加え、続いて 5 分間窒素でパージした。反応混合物を 45 分間還流した。この時点で、TLC は出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 9.77 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.44-8.58 (m, 3H), 8.4 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.2 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)。

## 【1022】

## (実施例 222)

## 化合物番号 312 の調製

4-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)ピリジン (238 mg、1.2 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、リン酸カリウム (424 mg、2 mmol)、ヨウ化銅 (I) (19 mg、0.1 mmol)、L-プロリン (23 mg、0.2 mmol) および 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 6, 8-トリメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (214 mg、1 mmol) を加えた。反応混合物を窒素を用いて脱気し、85℃ で終夜撹拌した。氷水 (5 mL) を反応混合物中に加え、得られた固体を濾過した。残留物を水 (10 mL で 2 回) で洗浄し、中性アルミナおよび溶離液として 0~1% MeOH:DCM を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, HCl 塩) δ (ppm): 8.9 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 3.0 (m,

1 H), 2.5 (s, 3 H), 2.4 (s, 3 H), 2.1 (s, 3 H)

。

# 【1023】

(実施例223)

化合物番号313の調製

5-エチニル-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (194 mg、0.866 mmol)、5-ブロモ-イソキノリン (150 mg、0.721 mmol)、TBAF・3H<sub>2</sub>O (680 mg、2.15 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (25 mg、0.035 mmol) の混合物を、85℃で5分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (40 mLで3回) で抽出した。有機層を水 (30 mLで5回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカ (100:200) および0.5% MeOH-DCMを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-イソキノリン-5-イルエチニル-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 9.3 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (dd, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

# 【1024】

(実施例224)

化合物番号314および314a~bの調製

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2, 6-ジメチル-1-フェニル-1H-ピリド [3, 4-b] インドール (100 mg、0.362 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60 mg、1.08 mmol) および2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル4-メチルベンゼンスルホネート (300 mg、1.03 mmol) を加えた。反応混合物に、マイクロ波反応器中90℃で1時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。水層をEtOAc (10 mLで3回) で抽出した。有機層を水 (10 mLで2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。生成物を、逆相HPLCにより、続いてキラルHPLC分離により更に精製して、エナンチオマー314aおよび314bを得る。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.43-7.6 (m, 5H), 7.4 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.18 (t, 1H), 2.9 (bs, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー314a~bを得る。

# 【1025】

(実施例225)

化合物番号315の調製

7-クロロ-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.453 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60 mg、1.359 mmol) および2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル4-メチルベンゼンスルホネート (330 mg、1.1322 mmol) を加えた。反応混合物に、マイクロ波反応器中90℃で1時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。水層をEtOAc (10 mLで3回) で抽出した。有機層を水 (10 mLで2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩)



$\delta$  (ppm): 8.21 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.5 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.1–3.27 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。

## 【1026】

(実施例226)

化合物番号316の調製

5-イソキノリン-5-イルエチニル-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(90mg、0.256mmol)のMeOH(6mL)溶液に、10%乾燥Pd-C(25mg)およびギ酸アンモニウム(81mg、1.282mmol)を加えた。反応混合物を2時間還流し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、5-(2-イソキノリン-5-イル-ビニル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール20mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩)  $\delta$  (ppm): 9.7 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.7 (m, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.9–3.0 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

## 【1027】

(実施例227)

化合物番号317の調製

5-イソキノリン-5-イルエチニル-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(80mg、0.228mmol)のMeOH(5mL)溶液に、10%乾燥Pd-C(80mg)およびギ酸アンモニウム(72mg、1.14mmol)を加えた。反応混合物を4時間還流し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、2, 8-ジメチル-5-[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-イル)-エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール20mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩)  $\delta$  (ppm): 7.21 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.2–4.4 (m, 5H), 3.7 (m, 1H), 3.2 (m, 3H), 3.08 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.6–2.8 (m, 3H), 2.4 (s, 3H)。

## 【1028】

(実施例228)

化合物番号318の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(250mg、1.255mmol)のNMP(1mL)溶液に、粉末のKOH(490mg、8.75mmol)を加えた。5分間攪拌した後、3-メチル-4-ビニル-チオフェン(310mg、2.50mmol)を反応混合物中に加え、これを85℃で16時間攪拌した。反応混合物を水(15mL)で希釈し、EtOAc(20mLで3回)で抽出した。有機層を水(30mLで6回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカ(100:200)および2%MeOH-DCMを用いるカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相HPLCにより精製して、2, 8-ジメチル-5-[2-(4-メチル-チオフェン-3-イル)-エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール1.10mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (

CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.3 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.3 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.0 (m, 4H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。

# 【1029】

(実施例229)

化合物番号319の調製

8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100mg、0.392mmol) のDMF (2mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60mg、1.17mmol) および2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル4-メチルベンゼンスルホネート (300mg、0.98mmol) を加えた。反応混合物に、マイクロ波反応器中90℃で1時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。水層をEtOAc (10mLで3回) で抽出した。有機層を水 (10mLで2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.39 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 5.1 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.43 (t, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.1 (m, 3H), 2.7 (s, 3H)。

# 【1030】

(実施例230)

化合物番号320の調製

脱気した2, 8-ジメチル-5-キノリン-3-イルエチニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (60mg、0.170mmol) のMeOH (5mL) 溶液に、窒素下Pd-C (30mg、50重量/重量%) およびギ酸アンモニウム (54mg、0.857mmol) を加えた。反応混合物を75℃で1時間攪拌し、セライトベッドを通して濾過し、MeOH (10mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、所望の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.6 (s, 2H), 8.02-8.18 (m, 3H), 7.82 (t, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.3 (d, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.4 (t, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.1 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)。

# 【1031】

(実施例231)

化合物番号321の調製

5-エチニル-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (260mg、1.160mmol)、3-ブロモキノリン (200mg、0.961mmol)、TBAF・3H<sub>2</sub>O (1.1g、3.492mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (41mg、0.058mmol) の混合物を、85℃で10分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (30mLで4回) で抽出した。合わせた有機層を水 (30mLで4回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを中性アルミナおよび0.5% MeOH-DCMを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、2, 8-ジメチル-5-キノリン-3-イルエチニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 9.0 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.6 (t, 1H),

7.5 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

# 【1032】

(実施例232)

化合物番号322の調製

7, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100mg、0.392mmol) のDMF (2mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60mg、1.17mmol) および2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル4-メチルベンゼンスルホネート (300mg、0.98mmol) を加えた。反応混合物に、マイクロ波反応器中90℃で1時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。水層をEtOAc (10mLで3回) で抽出した。有機層を水 (10mLで2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 3.1 (s, 3H), 2.7 (s, 3H)。

(実施例233)

化合物番号323の調製

脱気した2, 8-ジメチル-5-キノリン-3-イルエチニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (60mg、0.170mmol) のMeOH (5mL) 溶液に、窒素下Pd-C (30mg、50重量/重量%) およびギ酸アンモニウム (54mg、0.857mmol) を加えた。反応混合物を75℃で1時間攪拌し、セライトベッドを通して濾過し、MeOH (10mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、所望の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.3 (d, 2H), 8.0 (d, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.1 (m, 5H), 2.38 (s, 3H)。

# 【1033】

(実施例234)

化合物番号324の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (200mg、1.0mmol) のDCM (4mL) 溶液に、粉末のKOH (392mg、7.0mmol) およびフェニルアミン (111mg、1.2mmol) を加えた。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。反応混合物を水 (20mL) で希釈し、DCM (20mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (30mLで3回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% MeOH-DCM) により、続いて逆相HPLCにより精製して、(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3-b] インドール-5-イルメチル)-フェニルアミン (20mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 7.4 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.0 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.6 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)。

## 【1034】

(実施例235)

化合物番号325の調製

6, 9-ジクロロ-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0. 392 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60 mg、1. 3 mmol) および 2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (285 mg、0. 980 mmol) を加えた。反応混合物に、マイクロ波反応器中 90 °C で 1 時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、EtOAc (10 mL で 3 回) で抽出した。有機層を水 (10 mL で 2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相 HPLC により精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8. 41 (s, 1H), 8. 18 (d, 1H), 7. 78 (d, 1H), 7. 1 (d, 1H), 7. 06 (d, 1H), 5. 1 (m, 1H), 4. 8 (t, 2H), 4. 6 (m, 1H), 3. 8 (m, 1H), 3. 57 (m, 1H), 3. 22 (m, 4H), 3. 18 (s, 3H), 2. 7 (s, 3H)。

10

## 【1035】

(実施例236)

化合物番号326の調製

EtOH・HCl (3 mL) 中の 3-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H)-イル) プロパンチオアミド (0. 287 g、1. 0 mmol) の攪拌溶液に、2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノン (0. 349 g、1. 5 mmol) を加えた。反応混合物を 82 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を 1N NaOH 溶液で塩基性化し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 7. 8 (d, 2H), 7. 4 (d, 2H), 7. 3 (s, 1H), 7. 2 (m, 2H), 6. 98 (d, 1H), 4. 46 (t, 2H), 3. 6 (s, 2H), 3. 4 (t, 2H), 2. 1-2. 78 (m, 4H), 2. 53 (s, 3H), 2. 4 (s, 3H)。

20

30

## 【1036】

(実施例237)

化合物番号327の調製

脱気した 6-ブロモ-2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (85 mg、0. 215 mmol) および炭酸カリウム (89 mg、0. 642 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン-水 (2:1) 溶液に、3-メチルチオフエン-2-ボロン酸ピナコールエステル (96 mg、0. 428 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17 mg、0. 015 mmol) を加えた。反応混合物を 90 °C で 45 分間攪拌し、乾固するまで濃縮した。残留物を EtOAc (50 mL) に溶解させ、水 (20 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相 HPLC により精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8. 0 (s, 1H), 7. 77 (s, 2H), 7. 47 (s, 1H), 7. 38 (s, 1H), 7. 02 (s, 1H), 6. 9 (s, 1H), 4. 78 (m, 1H), 4. 38 (m, 1H), 4. 1 (bs, 1H), 4. 0 (m, 1H), 3. 9 (bs, 1H), 3. 6 (m, 1H), 3. 1-3. 27 (m, 5H), 2. 8 (t, 2H), 2. 7 (s, 3H), 2. 4 (s, 3H), 1. 99 (s, 3H)。

40

## 【1037】

(実施例238)

50

## 化合物番号 328 の調製

2-ブロモ-5-メチル-ピリジン (250 mg、1.45 mmol)、5-エチニル-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4,3-b] インドール (391 mg、1.74 mmol)、TBAF・3H<sub>2</sub>O (1.374 g、4.36 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (51 mg、0.072 mmol) の混合物を、85℃で10分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc (100 mLで3回) で抽出した。有機層を水 (100 mLで3回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、溶離液-D CM中0.5% MeOH) により精製して、2,8-ジメチル-5-(5-メチル-ピリジン-2-イルエチニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4,3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.6 (s, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

## 【1038】

(実施例 239)

## 化合物番号 329 の調製

DME (2 mL) および水 (1 mL) 中の脱気した2,8-ジメチル-5-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)プロパー1-エン-1-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4,3-b] インドール (276 mg、0.753 mmol)、5-ブロモ-2-プロピルピリジン (100 mg、0.502 mmol) および炭酸カリウム (208 mg、1.507 mmol) の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40.6 mg、0.035 mmol) を加え、続いて窒素でパージした。反応混合物を45分間還流した。この時点で、TLCは出発物質を示さなかった。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。水層をEtOAc (6 mLで3回) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.8 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.83 (bs, 1H), 3.4 (bs, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.0 (t, 3H)。

## 【1039】

(実施例 240)

## 化合物番号 330 の調製

4-ブロモベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.84 mmol)、5-エチニル-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4,3-b] インドール (391 mg、1.0 mmol)、TBAF・3H<sub>2</sub>O (793 mg、2.5 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (29 mg、0.042 mmol) の混合物を、85℃で10分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc (50 mLで3回) で抽出した。有機層を水 (100 mLで3回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗製物を得、これを中性アルミナおよび5% MeOH-D CMを用いるカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相HPLCにより精製して、4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド [4,3-b] インドール-5-イルエチニル)-ベンゼンスルホンアミドを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, HCl塩) δ (ppm): 7.92 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.96 (m, 1H)

), 3.63 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

#### 【1040】

(実施例241)

化合物番号331の調製

DME (2 mL) および水 (1 mL) 中の脱気した (Z)-2, 8-ジメチル-5-(2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)プロパー-1-エン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (140 mg、0.382 mmol)、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (87 mg、0.382 mmol) および炭酸カリウム (158 mg、1.147 mmol) の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg、0.017 mmol) を加え、続いて窒素でバージした。反応混合物を45分間還流した。この時点で、TLCは出発物質を示さなかった。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 9.0 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.82 (bs, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

10

20

#### 【1041】

(実施例242)

化合物番号332の調製

脱気した2, 8-ジメチル-5-ナフタレン-2-イルエチニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (50 mg、0.14 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液に、水酸化パラジウム (25 mg、50 重量/重量%) およびギ酸アンモニウム (45 mg、0.71 mmol) を加えた。反応混合物を80℃で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応物をセライトを通して濾過し、残留物をMeOH (10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗製物を得、これを逆相HPLCにより精製して、2, 8-ジメチル-5-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.26 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.2 (t, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.9 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 2.7 (bs, 2H), 2.6 (bs, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.8 (bs, 4H)。

30

#### 【1042】

(実施例243)

化合物番号333の調製

4-プロモベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.84 mmol)、9-エチニル-2, 6-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (228 mg、1.01 mmol)、TBAF・3H<sub>2</sub>O (801 mg、2.54 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (30 mg、0.042 mmol) の混合物を、85℃で10分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc (25 mLで3回) で抽出した。有機層を水 (30 mLで3回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて粗製物を得、これを逆相HPLCにより精製して、4-(2, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリン-9-イルエチニル)-ベンゼンスルホンアミドを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (

40

50

ppm) : 7.9 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

#### 【1043】

(実施例244)

化合物番号334の調製

5-ブロモ-チオフェン-2-スルホン酸アミド (200mg、0.8mmol)、5-エチニル-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (222mg、0.9mmol)、TBAF・3H<sub>2</sub>O (756mg、2.4mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (28mg、0.04mmol) の混合物を、85℃で10分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc (50mLで3回) で抽出した。有機層を水 (100mLで3回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗製物を得、これを中性アルミナおよび5% MeOH-DCMを用いるカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相HPLCにより精製して、5-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イルエチニル)-チオフェン-2-スルホン酸アミドを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, HCl塩) δ (ppm) : 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

10

20

#### 【1044】

(実施例245)

化合物番号335の調製

脱気した3, 6-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-1, 6, 9-トリアザ-フルオレン (201mg、1.0mmol)、1-(2-ブロモ-1-メチル-ピニル)-4-フルオロベンゼン (279mg、1.3mmol)、リン酸カリウム (530mg、2.5mmol) のDMF (4mL) 溶液に、L-プロリン (28mg、0.25mmol) およびヨウ化第一銅 (47mg、0.25mmol) を加えた。反応混合物を120℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (20mL) で希釈し、EtOAc (20mLで4回) で抽出した。有機層を水 (20mLで5回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて粗製物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、9-[2-(4-フルオロフェニル)-プロペニル]-3, 6-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-1, 6, 9-トリアザ-フルオレンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm) : 8.1 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.07 (t, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.8 (s, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.0 (s, 3H)。

30

#### 【1045】

(実施例246)

化合物番号336および336a~bの調製

8-アザ-10-メチル-2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ [7, 8-b] インドール (227mg、1.0mmol) のDMF (5mL) 溶液に、水素化ナトリウム (120mg、3.0mmol) を加えた。室温で15分間攪拌した後、4-フルオロフェネチル4-メチルベンゼンスルホネート (1.47g、3mmol) を反応混合物中に加え、これを室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc (50mLで3回) で抽出した。有機層を水 (100mLで3回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物 (125mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm) : 8.18

40

50

(s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.82 (m, 4H), 4.86 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.89 (q, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.8 (m, 1H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー336a~bを得る。

#### 【1046】

(実施例247)

化合物番号337および337a~bの調製

この化合物は、オキシラン試薬として2-(2-メチルオキシラン-2-イル)オキサゾールを用いて、化合物番号30および30a~bと同様の方法で調製できる。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー337a~bを得る。

10

#### 【1047】

(実施例248)

化合物番号338および338a~bの調製

DMF (5 mL) 中の2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール (2.5 g、7.78 mmol) の氷冷攪拌溶液に、水素化ナトリウム (373 mg、15.56 mmol) を加えた。20分間攪拌した後、ヘプタノイルクロリド (1.9 g、13.23 mmol) を反応混合物中に加え、これを0℃で30分間攪拌した。反応の進行をLCMSおよびTLCによりモニターした。反応混合物を氷水 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (400 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6% MeOH-DCM)、続いて逆相HPLCにより精製して、ヘプタン酸2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルエステル (20 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.74 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.2 (m, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 3.5 (t, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.15 (m, 3H), 0.86 (t, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー338a~bを得る。

20

30

#### 【1048】

(実施例249)

化合物番号339および339a~bの調製

9-クロロ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4,5-b]インドール (1.0 g、4.27 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、カリウムtert-ブトキシド (717.9 mg、6.41 mmol) を加えた。室温で15分間攪拌した後、2-(3,4-ジフルオロフェニル)オキシラン (1.33 g、8.54 mmol) を反応混合物中に加え、これを室温で3時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得、これをキラル分取HPLCにより分割した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, TFA塩) δ (ppm): 7.62-7.50 (t, 1H), 7.50-7.30 (t, 3H), 7.25-7.00 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H)。

40

50



## 【1049】

(実施例250)

化合物番号340および340a～dの調製

この化合物は、オキシラン試薬として5-(オキシラン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾールを用いて、化合物番号30および30a～bと同様の方法で調製できる。キラルHPLCによる分離によりジアステレオマー340a～dを得る。

## 【1050】

(実施例251)

化合物番号341および341a～dの調製

この化合物は、オキシラン試薬として5-(オキシラン-2-イル)-1H-テトラゾールを用いて、化合物番号30および30a～bと同様の方法で調製できる。キラルHPLCによる分離によりジアステレオマー341a～dを得る。

10

## 【1051】

(実施例252)

化合物番号342および342a～dの調製

この化合物は、オキシラン試薬として2-(オキシラン-2-イル)-1H-イミダゾールを用いて、化合物番号30および30a～bと同様の方法で調製できる。キラルHPLCによる分離によりジアステレオマー342a～dを得る。

## 【1052】

(実施例253)

化合物番号II-270およびII-270a～bの調製

これらの化合物は、カルボリン部分として3,6-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-1,2,6,9-テトラアザフルオレンおよびエポキシドとして4-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジンを用いて、化合物番号55および55a～bと同様の方法で合成できる。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-270a～bを得る。

20

## 【1053】

(実施例254)

化合物番号II-1およびII-1a～bの調製

2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2,8-ジメチルピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタンアミン(500mg、1.56mmol)のDCM(5mL)溶液に、ピリジン(185mg、2.3mmol)を加えた。室温で5分間攪拌した後、塩化アセチル(147.2mg、1.88mmol)のDCM(0.5mL)溶液を反応混合物中に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をエーテルと共に摩砕して、N-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2,8-ジメチルピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エチル)アセトアミド(500mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.42(d, 2H), 7.25(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.92(d, 2H), 6.9(d, 1H), 6.2(d, 1H), 5.3(q, 1H), 4.4(dd, 1H), 4.25(dd, 1H), 3.58(dd, 2H), 2.6(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.3(m, 2H), 2.03(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-1a～bを得た。

30

40

## 【1054】

(実施例255)

化合物番号II-2の調製

粗製の2-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エチルメタンスルホネートを

50

NMP (5 mL) に溶解させ、KOH 粉末 (873 mg、15.5 mmol) を室温で加え、混合物を 80 °C で 14 時間攪拌した。生成物を LCMS により検出した。水を反応混合物に加え、これを EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を 5% MeOH-DCM を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 400 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, ギ酸塩) δ (ppm): 8.55-8.50 (d, 2H), 8.05-8.00 (d, 1H), 7.85-7.80 (d, 1H), 7.65-7.55 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.80-6.75 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

10

## 【1055】

(実施例 256)

化合物番号 II-3 の調製

THF (10 mL) 中の 2-メチル-5-[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-プロペニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-8-カルボン酸メチルエステル (100 mg、0.26 mmol) の冷却 (-70 °C) 攪拌溶液に、LAH (30 mg、0.79 mmol) を少しずつ加え、室温で 4 時間攪拌を続けた。反応混合物を -70 °C に冷却し、水 (0.1 mL)、15% NaOH (0.1 mL) および水 (0.2 mL) でクエンチした。固体を濾過し、濾液を濃縮して粗製物を得、これを逆相 HPLC により精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, ギ酸塩) δ (ppm): 8.67 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.7 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

20

## 【1056】

(実施例 257)

化合物番号 II-4 および II-4a~d の調製

6-(2-アジド-2-ピリジン-4-イル-エチル)-9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザ-シクロペンタ [c] フルオレン (400 mg、1.07 mmol) をエタノール-水 (10 mL: 1 mL) に溶解させた。亜鉛末 (280 mg、4.3 mmol) および塩化アンモニウム (228 mg、4.3 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。出発物質が消費された後、反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して残留物を得た。残留物をアンモニア水溶液で塩基性化し、EtOAc (100 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6-ジアザ-シクロペンタ [c] フルオレン-6-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルアミン 40 mg を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基): δ (ppm): 8.58 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.01 (m, 1H)。キラル HPLC によりラセミ体をジアステレオマー II-4a~d に分離した。

30

40

## 【1057】

(実施例 258)

化合物番号 II-5 および II-5a~d の調製

9-アザ-10-メチル-2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ [7, 8-b] インドール (30 mg、0.13 mmol) の DMF (5 mL) 溶

50

液に、0℃でNaH（16mg、0.4mmol、鉱油中60%分散液）を加え、混合物を10分間攪拌した。3-（2-メチル-オキシラニル）-ピリジン（36mg、0.26mmol）を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応をLCMSによりモニターした。反応混合物をMeOH（1mL）でクエンチし、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物（3.3mg）を遊離塩基として得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基）：δ（ppm）：9.1 & 8.91（s, 1H）, 8.8 & 8.7（s, 1H）, 8.6 & 8.5（d, 1H）, 7.6 & 7.8（d, 1H）, 7.18（s, 2H）, 4.4（dd, 1H）, 4.2（m, 2H）, 3.32（m, 2H）, 2.7（dd, 1H）, 2.66（s, 3H）, 1.99（m, 2H）, 1.9（m, 2H）, 1.76 & 1.67（s, 3H）, 1.6（m, 3H）。キラルHPLCによりラセミ体をジアステレオマーII-5a～dに分離する。

# 【1058】

（実施例259）

化合物番号II-6およびII-6a～dの調製

水中40%ジメチルアミン（30mL）中の6-（2-クロロ-2-ピラジン-2-イル-プロピル）-9-メチル-2,3,4,5,6,10c-ヘキサヒドロ-1H-3a,6-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン（500mg、1.31mmol）を100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温で冷却し、EtOAc（50mLで3回）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、ジメチル-〔1-メチル-2-（9-メチル-1,2,3,4,5,10c-ヘキサヒドロ-3a,6-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-6-イル）-1-ピラジン-2-イル-エチル〕-アミン62mgを得た。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, TFA塩）：δ（ppm）：8.06（s, 1H）, 7.48（s, 1H）, 7.21（s, 1H）, 7.17（d, 1H）, 7.00（d, 1H）, 4.98（t, 1H）, 4.28（d, 2H）, 3.6（m, 3H）, 3.39（m, 2H）, 3.2（m, 1H）, 3.15（s, 6H）, 2.8（m, 1H）, 2.7（m, 1H）, 2.39（s, 3H）, 2.17（m, 3H）。キラルHPLCによりラセミ体をジアステレオマーII-6a～dに分離した。

# 【1059】

（実施例260）

化合物番号II-7およびII-7a～dの調製

水中40%ジメチルアミン（20mL）中のメタンスルホン酸2-（9-メチル-1,2,3,4,5,10c-ヘキサヒドロ-3a,6-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-6-イル）-1-ピラジン-2-イル-エチルエステル（300mg、0.70mmol）を90℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、DCM（50mLで12回）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、ジメチル-〔2-（9-メチル-1,2,3,4,5,10c-ヘキサヒドロ-3a,6-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-6-イル）-1-ピラジン-2-イル-エチル〕-アミン60mgを得た。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, TFA塩）：δ（ppm）：8.1（s, 1H）, 7.4（s, 1H）, 7.1（d, 1H）, 5.1（t, 1H）, 4.42（m, 2H）, 3.6（m, 3H）, 3.2（m, 1H）, 3.17（m, 1H）, 3.15（s, 6H）, 2.85（m, 2H）, 2.63（m, 1H）, 2.42（s, 3H）, 2.3（m, 2H）, 2.15（m, 1H）。キラルHPLCによりラセミ体をジアステレオマーII-7a～dに分離した。

# 【1060】

（実施例261）

化合物番号II-8およびII-8a～bの調製

水中70%エチルアミン(15 mL)中のメタンスルホン酸-2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルエステル(300 mg、0.75 mmol)を100℃で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(100 mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を水(20 mLで2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、[2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチル]-エチルアミン55 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO, TFA塩): δ(ppm): 8.5(d, 2H), 7.3(d, 1H), 7.2(m, 3H), 6.9(d, 1H), 4.7(m, 2H), 4.43(m, 2H), 4.1(d, 1H), 3.3(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.85(d, 6H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.3(s, 3H), 1.22(s, 3H)。キラルHPLCによりラセミ体をエナンチオマーII-8a~bに分離する。

10

## 【1061】

## (実施例262)

化合物番号II-9およびII-9a~bの調製

メタンスルホン酸2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルエステル(240 mg、0.60 mmol)を水中70%シクロペンチルアミン溶液10 mLに溶解させ、100℃で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、シクロペンチル-[2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチル]-アミン11 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基): δ(ppm): 8.51(d, 2H), 7.17(m, 4H), 7.003(d, 1H), 4.16(m, 2H), 4.05(dd, 1H), 3.79(dd, 2H), 2.9(m, 1H), 2.83(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.39(m, 1H), 1.99(s, 2H), 1.7(m, 2H), 1.5(m, 2H), 1.4(m, 1H), 1.9(m, 2H)。キラルHPLCによりラセミ体をエナンチオマーII-9a~bに分離する。

20

30

## 【1062】

## (実施例263)

化合物番号II-10およびII-10a~bの調製

2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルアミン(200 mg、0.62 mmol)をDCM(15 mL)に溶解させ、アセトン(108 mg、1.87 mmol)、酢酸(0.5 mL)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(117 mg、1.87 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物をDCM(300 mL)で希釈し、飽和重炭酸塩溶液(200 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、[2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチル]-イソプロピルアミン120 mgをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩): δ(ppm): 8.52(m, 2H), 7.42 b(s, 2H), 7.30 b(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.02(m, 1H), 4.8(m, 1H), 4.58(m, 2H), 4.23(t, 1H), 3.72(m, 1H), 3.4(m, 3H), 3.13(m, 2H), 2.99(d, 3H), 2.39(s, 3H), 1.43(d, 3H), 1.34(d, 3H)。キラルHPLCによりラセミ体をエナンチオマーII-10a~bに分離する。

40

50

## 【1063】

(実施例264)

化合物番号II-11およびII-11a~bの調製

5-(2-アジド-2-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(1g、2.75mmol)のエタノール-水(40-5mL)溶液に、塩化アンモニウム(590mg、11.02mmol)および亜鉛末(716mg、11.02mmol)を加え、100℃で1時間加熱した。出発物質が完全に転化された後(TLC)、エタノールを減圧下で除去し、更に水50mLを加え、DCM(100mLで3回)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、2-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)エタナミン(730mg)をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩): δ(ppm): 7.27(m, 1H), 7.21(m, 3H), 7.10(m, 3H), 4.60(m, 3H), 4.50(m, 1H), 4.24(m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.04(m, 1H), 2.96(s, 3H), 2.56(m, 1H), 2.41(s, 3H). キラルHPLCによりラセミ体をエナンチオマーII-11a~bに分離する。

10

## 【1064】

(実施例265)

化合物番号II-12およびII-12a~bの調製

メチルアミン(水中40%溶液、5mL)中の2-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)エチルメタンスルホネート(250mg、0.6mmol)を100℃で4時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。水10mLを反応混合物に加え、次いでEtOAc(50mLで2回)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、2-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-N-メチルエタナミン(30mg)をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基): δ(ppm): 7.32(t, 2H), 7.24(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.01(m, 3H), 3.91(m, 2H), 3.65(dd, 2H), 2.80(m, 3H), 2.62(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.14(s, 3H). キラルHPLCによりラセミ体をエナンチオマーII-12a~bに分離した。

20

30

## 【1065】

(実施例266)

化合物番号II-13およびII-13a~bの調製

メタンスルホン酸2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルエステル(300mg、0.75mmol)を水中70%シクロブチルアミン(6mL)に溶解させ、100℃で18時間加熱した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、シクロブチル-[2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチル]-アミン90mgをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩): δ(ppm): 8.6(dd, 2H), 7.63(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.10(d, 1H), 6.99(d, 1H), 4.82(m, 2H), 4.72(m, 1H), 4.6(m, 1H), 4.23(t, 1H), 3.8(m, 2H), 3.5(m, 1H), 3.2(m, 1H), 3.07(d, 3H), 2.7(m, 1H)

40

50

, 2.37 (s, 3H), 2.5 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 2H). キラルHPLCによりラセミ体をエナンチオマーII-13a~bに分離した。

#### 【1066】

(実施例267)

化合物番号II-14およびII-14a~bの調製

2-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドル-5(2H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)エタンアミン(250mg、0.741mmol)、ホルムアルデヒド37~40%溶液(5mL)およびギ酸(0.25mL)を100℃で2時間加熱した。反応が完結した後(TLCおよびLCMS)、反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムにより中和し、DCM(50mLで2回)中に抽出した。合わせた有機層を水(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、2-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドル-5(2H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルエタンアミン250mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基): δ(ppm): 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.02 (t, 2H), 6.88 (m, 3H), 4.56 (dd, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.46 (d, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.3 (s, 6H), 1.9 (m, 1H). キラルHPLCによりラセミ体をエナンチオマーII-14a~bに分離した。

#### 【1067】

(実施例268)

化合物番号II-15およびII-15a~bの調製

1-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドル-5-イル)-2-ピリジン-3-イル-プロパン-2-オール(2.0g、5.97mmol)をDMF(20mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(716mg、17.9mmol)を加え、混合物を室温で20分間攪拌した。無水酢酸(913mg、8.95mmol)を同じ温度で滴下添加し、攪拌を1.5時間続けた。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水250mL中に注ぎ入れ、EtOAc(200mLで3回)で抽出し、水(300mLで3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:DCM中6~8%MeOH)により精製して、酢酸2-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドル-5-イル)-1-メチル-1-ピリジン-3-イル-エチルエステル110mgを得、続いてこれをキラル分離した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ(ppm): 8.38 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.07 (d, 6H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-15a~bを得た。

#### 【1068】

(実施例269)

化合物番号II-16およびII-16a~bの調製

1-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドル-5-イル)-2-ピリジン-3-イル-プロパン-2-オール(5.0g、14.9mmol)をDMF(100mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(1.8g、45mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。ピバロイルクロリド(3g、25

mmol)を同じ温度で滴下添加し、混合物を45分間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水400mL中に注ぎ入れて固体を得、これを濾過した。固体をDCMに溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:DCM中4~6%MeOH)により精製して、2, 2-ジメチル-プロピオン酸2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-メチル-1-ピリジン-3-イル-エチルエステル1.8gを得た。生成物をキラル分取HPLCにより更に精製して、エナンチオマーII-16aおよびII-16bを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基): δ(ppm): 8.55(d, 1H), 8.5(s, 1H), 7.2(d, 1H), 7.18(m, 3H), 6.9(d, 1H), 4.3(dd, 2H), 3.65(d, 1H), 3.52(d, 1H), 2.65(m, 2H), 2.5(m, 2H), 2.5(s, 3H), 2.4(s, 3H), 2.3(d, 1H), 2.0(s, 3H), 2.0(m, 1H), 1.2(s, 9H)。

# 【1069】

(実施例270)

化合物番号II-17およびII-17a~dの調製

11-アザ-10-メチル-2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール(120mg、0.52mmol)のDMF(5mL)溶液に、0℃でNaH(31mg、1.06mmol、鉱油中60%分散液)を加え、反応混合物を10分間攪拌した。3-(2-メチル-オキシラニル)-ピリジン(143mg、1.06mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応をLCMSでモニターした。反応混合物をMeOH(2mL)でクエンチし、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物30mgを遊離塩基として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基): δ(ppm): 8.72 & 8.69(s, 1H), 8.25(t, 1H), 7.62 & 7.6(d, 1H), 7.43(t, 1H), 7.22 & 7.19(m, 1H), 6.86(t, 1H), 4.25(m, 2H), 3.2(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.85(t, 2H), 2.7(m, 1H), 2.626(s, 3H), 2.5(m, 2H), 2.4(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.69 & 1.66(s, 3H)。キラルHPLCによりラセミ体をエナンチオマーII-17a~dに分離する。

# 【1070】

(実施例271)

化合物番号II-18の調製

2, 6, 9-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(100mg、0.466mmol)のDMF(2mL)溶液に、水素化ナトリウム(60mg、1.3mmol)および2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(337.5mg、1.16mmol)を加えた。反応混合物に、マイクロ波反応器中90℃で1時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、EtOAc(10mLで3回)で抽出した。有機層を水(10mLで2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.1(m, 2H), 7.7(d, 1H), 6.6(d, 2H), 4.98(m, 1H), 4.5(m, 1H), 4.4(t, 2H), 3.82(bs, 1H), 3.5(bs, 1H), 3.2(t, 2H), 3.1(m, 5H), 2.65(s, 3H), 2.5(s, 3H), 2.31(s, 3H)。

# 【1071】

(実施例272)

10

20

30

40

50

化合物番号 I I - 1 9 および I I - 1 9 a ~ b の調製

1 - ( 2 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール - 5 - イル ) - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロパン - 2 - オール ( 3 . 3 5 g , 1 0 . 0 m m o l ) 、 イソニコチン酸 ( 1 . 2 3 g , 1 0 m m o l ) 、 D C C ( 5 . 0 g , 2 4 . 0 m m o l ) および D M A P ( 1 . 2 g , 1 0 m m o l ) を D C M ( 3 0 0 m L ) に懸濁させ、得られた混合物を窒素雰囲気下終夜撹拌した。反応を L C M S によりモニターした。反応混合物を濾過して、反応中に生成した N , N - ジシクロヘキシル尿素を除去した。濾液を水 ( 3 0 0 m L で 3 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー ( 中性アルミナ ; 溶離液 : D C M 中 0 . 5 ~ 1 % M e O H ) により精製して、生成物を得た。得られた生成物をジエチルエーテル ( 3 0 m L ) と共に摩砕して、純粋な生成物 ( 4 0 0 m g ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> , 遊離塩基 ) : δ ( p p m ) : 8 . 7 1 ( d , 2 H ) , 8 . 5 8 ( s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( d , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d , 2 H ) , 7 . 3 2 ( d , 1 H ) , 7 . 2 1 ( s , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d , 2 H ) , 6 . 9 7 ( d , 1 H ) , 4 . 4 5 ( d d , 2 H ) , 3 . 6 5 ( d , 1 H ) , 3 . 5 7 ( d , 1 H ) , 2 . 7 ( m , 1 H ) , 2 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 4 9 ( s , 3 H ) , 2 . 4 6 ( s , 3 H ) , 2 . 4 3 ( m , 1 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 2 . 0 1 ( m , 1 H ) . キラル H P L C による分離によりエナンチオマー I I - 1 9 a ~ b を得た。

10

【 1 0 7 2 】

20

( 実施例 2 7 3 )

化合物番号 I I - 2 1 、 I I - 2 3 、 I I - 3 6 、 I I - 5 6 、 I I - 5 7 、 I I - 1 6 0 、 I I - 1 8 8 ~ 2 0 6 、 I I - 2 3 3 、 I I - 2 3 7 および I I - 2 5 4 を P C T 公開公報 W O 2 0 0 9 / 0 5 5 8 2 8 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 1 0 7 および I I - 1 6 4 ~ 1 6 5 を P C T 公開公報 W O 2 0 0 9 / 1 2 0 7 2 0 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 2 0 、 I I - 4 8 ~ 4 9 、 I I - 5 2 ~ 5 5 、 I I - 1 5 6 ~ 1 5 8 および I I - 1 6 1 を P C T 公開公報 W O 2 0 0 9 / 1 2 0 7 1 7 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 4 7 、 I I - 9 5 、 I I - 1 6 2 ~ 1 6 3 および I I - 1 6 6 ~ 1 8 7 を P C T 公開公報 W O 2 0 1 0 / 0 5 1 5 0 1 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 2 2 、 I I - 2 4 ~ 3 5 、 I I - 3 7 ~ 3 8 、 I I - 4 1 ~ 4 6 、 I I - 5 0 ~ 5 1 、 I I - 1 5 5 および I I - 1 5 9 を P C T 公開公報 W O 2 0 1 0 / 0 5 1 5 0 3 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 2 1 9 を P C T 公開公報 W O 2 0 1 0 / 1 2 7 1 7 7 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 2 0 7 ~ 2 0 8 、 I I - 2 1 6 ~ 2 1 8 および I I - 2 2 8 を P C T 公開公報 W O 2 0 1 0 / 0 1 9 4 1 7 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 6 9 を P C T 公開公報 W O 2 0 1 1 / 0 3 8 1 6 3 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 7 9 、 I I - 8 6 、 I I - 2 3 4 ~ 2 3 6 および I I - 2 3 8 ~ 2 3 9 を P C T 公開公報 W O 2 0 1 1 / 0 3 8 1 6 1 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 7 2 ~ 7 4 、 I I - 8 7 および I I - 2 1 4 を P C T 公開公報 W O 2 0 1 1 / 0 3 8 1 6 2 号に記載されている通りに合成した。化合物番号 I I - 6 6 および I I - 8 5 を P C T 公開公報 W O 2 0 1 1 / 0 3 8 1 6 4 号に記載されている通りに合成した。

30

40

【 1 0 7 3 】

( 実施例 2 7 4 )

化合物番号 I I - 3 9 の調製

6 - プロモ - 2 , 8 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ( 1 0 0 m g , 0 . 3 5 9 m m o l ) の D M F ( 2 m L ) 溶液に、水素化ナトリウム ( 5 0 m g , 1 . 0 7 m m o l ) および 2 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート ( 2 6 2 m g , 0 . 8 9 9 m m o l ) を加えた。反応混合物に、マイクロ波反応器中 9 0 ° C で 1 時間照射した。反応混合物を室温に

50



冷却し、水でクエンチし、EtOAc（10 mLで3回）で抽出した。有機層を水（10 mLで2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, TFA塩）δ（ppm）： 8.36（s, 1H）, 8.17（d, 1H）, 7.7（d, 1H）, 7.21（s, 1H）, 7.18（s, 1H）, 4.8（m, 1H）, 4.62（t, 2H）, 4.3（m, 1H）, 3.82（m, 1H）, 3.5（m, 1H）, 3.2（m, 3H）, 3.1（m, 4H）, 2.7（s, 3H）, 2.38（s, 3H）。

#### 【1074】

（実施例275）

10

化合物番号II-40の調製

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4, 4, 8-テトラメチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール（228 mg、1 mmol）およびKOH（448 mg、8 mmol）のNMP溶液を100℃で15分間加熱した。2-（トリフルオロメチル）-5-ビニルピリジン（381 mg、2.2 mmol）を反応混合物中に滴下添加し、45℃で30分間攪拌を続けた。反応混合物を水で希釈し、EtOAc（25 mLで3回）で抽出した。有機抽出物を水（25 mLで3回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で蒸発させて粗製物を得、これを0～5% MeOH-DCMを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相HPLCにより精製して、所望の化合物をTFA塩として得た（41 mg）。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, TFA塩）δ（ppm）： 8.4（s, 1H）, 7.8（d, 1H）, 7.72（d, 1H）, 7.24（d, 2H）, 7.02（d, 1H）, 4.67（d, 1H）, 4.6（t, 2H）, 4.35（d, 1H）, 3.47（d, 1H）, 3.4（d, 1H）, 3.24（t, 2H）, 3.17（s, 3H）, 2.4（s, 3H）, 1.48（s, 3H）, 1.45（s, 3H）。

20

#### 【1075】

（実施例276）

化合物番号II-49およびII-49a～bの調製

水素化ナトリウム（36 mg、1.5 mmol）をTHFに溶解させた。THF中2, 6-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール（100 mg、0.05 mmol）を0℃でNaH溶液に滴下添加し、反応混合物を0.5時間攪拌した。2-（2-フルオロフェニル）オキシラン（103 mg、0.075 mmol）のTHF溶液を反応混合物に滴下添加し、室温で2時間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。反応が完結した後、反応物を氷水でクエンチし、THFを蒸発させ、水層をEtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製の化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物（30 mg）を得、これをエタノール性HCl中で攪拌して、2-（2, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]インドール-9（2H）-イル）-1-（2-フルオロフェニル）エタノール塩酸塩を得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基）δ（ppm）： 7.6（t, 1H）, 7.3（m, 3H）, 7.2（t, 1H）, 7.1（t, 1H）, 7.0（d, 1H）, 5.33（d, 1H）, 4.22（d, 1H）, 3.95（dd, 1H）, 3.8（d, 1H）, 3.5（d, 1H）, 2.8（m, 4H）, 2.5（s, 3H）, 2.4（s, 3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-49a～bを得た。

30

40

#### 【1076】

（実施例277）

化合物番号II-57およびII-57a～bの調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール（1.35 g、6.65 mmol）をDMF（10 mL）に溶解させた。NaH（0.9 g、19.5 mmol）を室温でこれに少しずつ加え、混合物を15分間攪拌した

50

。2-メチル-5-(オキシラン-2-イル)ピリジン(0.9g、6.65mmol)を室温で反応混合物に滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出した。反応混合物をMeOHでクエンチし、乾固するまで濃縮した。水(20mL)を加え、反応混合物をEtOAc(100mLで2回)に抽出し、抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、暗茶褐色油状物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な物質をTFA塩として得た(310mg)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.45(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.19(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.97(d, 1H), 5.0(t, 1H), 4.18(dd, 2H), 3.61(dd, 2H), 2.9(m, 1H), 2.82(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.41(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-57a~bを得た。

10

## 【1077】

(実施例278)

化合物番号II-58およびII-58a~bの調製

1-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-2-ピリジン-4-イル-プロパン-2-オール(350mg、1.0mmol)をDCM(10mL)に溶解させ、メタクロロ過安息香酸(216mg、1.2mmol)をDCMに希釈し、室温で滴下添加した。TLCおよびLCMSでのモニターによる出発物質の消費後、反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製して、1-(2,8-ジメチル-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-2-ピリジン-4-イル-プロパン-2-オール200mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.54(d, 2H), 7.68(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.28(d, 2H), 7.22(s, 1H), 7.10(d, 1H), 6.63(d, 1H), 4.06(d, 2H), 3.28(t, 2H), 2.91(t, 2H), 2.46(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-58a~bを得る。

20

## 【1078】

(実施例279)

化合物番号II-59の調製

脱気した2-アリル-8-メチル-5-[2-(6-メチルピリジン-3-イル)-プロペニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(750mg、2.1mmol)のDCM(7.5mL)溶液に、1,3-ジメチルバルビツール酸(1,3-dimethylbarbutaric acid)(984mg、6.302mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(48mg、0.042mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を25%飽和炭酸カリウムで希釈し、EtOAc(30mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(25mLで2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗製物を得、これを中性アルミナおよび2%MeOH-DCMを用いるカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相HPLCにより精製して、8-メチル-5-[2-(6-メチルピリジン-3-イル)-プロペニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(180mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.92(s, 1H), 8.65(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.36(d, 2H), 7.18(d, 1H), 7.16(d, 1H), 4.50(s, 2H), 3.65(t, 2H), 3.10(t, 2H), 2.80(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.05(s, 3H)。

40

## 【1079】

(実施例280)

50

化合物番号 I I - 6 0 および I I - 6 0 a ~ b の調製

5 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - エチル ) - 2 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール - 8 - カルボン酸メチルエステル ( 1 8 0 m g 、 0 . 4 9 3 m m o l ) の乾燥 T H F ( 1 2 m L ) 溶液に、窒素雰囲気下 L A H ( 5 6 m g 、 1 . 4 7 9 m m o l ) を少しずつ加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を - 7 8 ° C に冷却し、氷水 ( 0 . 6 m L ) 、 1 0 % N a O H ( 0 . 6 m L ) および水 ( 1 . 8 m L ) でクエンチし、固体を濾過した。濾液を濃縮し、残留物を逆相 H P L C により精製して、2 - ( 8 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール - 5 - イル ) - 1 - ピリジン - 4 - イル - エタノールを得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D <sub>3</sub> O D , 遊離塩基) δ ( p p m ) : 8 . 4 ( d , 2 H ) , 7 . 4 ( s , 1 H ) , 7 . 2 7 - 7 . 3 8 ( m , 3 H ) , 7 . 1 8 ( d , 1 H ) , 5 . 1 ( t , 1 H ) , 4 . 6 2 ( s , 2 H ) , 4 . 3 ( d , 2 H ) , 4 . 0 ( d d , 2 H ) , 3 . 2 ( m , 1 H ) , 3 . 1 ( m , 2 H ) , 2 . 7 3 ( m , 1 H ) , 2 . 7 ( s , 3 H ) . キラル H P L C による分離によりエナンチオマー I I - 6 0 a ~ b を得る。

【 1 0 8 0 】

( 実施例 2 8 1 )

化合物番号 I I - 6 1 の調製

脱気した 2 , 4 , 4 , 8 - テトラメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ( 2 2 8 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) 、リン酸カリウム ( 4 6 6 m g 、 2 . 2 0 m m o l ) 、 L - プロリン ( 1 9 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) およびヨウ化銅 ( I ) ( 2 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l ) の D M F ( 2 m L ) 溶液に、5 - ( 1 - ブロモプロパー - 1 - エン - 2 - イル ) - 2 - メチルピリジン ( 4 2 4 m g 、 2 . 0 0 m m o l ) を加え、反応混合物を 1 2 0 ° C で 2 0 時間攪拌した。反応の進行を T L C および L C M S によりモニターした。反応混合物を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 1 0 m L で 3 回 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 2 0 m L で 3 回 ) で、続いてブライン ( 2 5 m L ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて粗製物を得、これを逆相 H P L C により精製した。<sup>1</sup> H N M R ( C D <sub>3</sub> O D , T F A 塩) δ ( p p m ) : 8 . 9 7 ( s , 1 H ) , 8 . 6 6 ( d , 1 H ) , 7 . 9 ( d , 1 H ) , 7 . 4 2 ( s , 1 H ) , 7 . 3 7 ( s , 1 H ) , 7 . 1 ( q , 2 H ) , 4 . 7 ( m , 1 H ) , 4 . 3 7 ( m , 1 H ) , 3 . 5 ( m , 2 H ) , 3 . 2 ( s , 3 H ) , 2 . 8 ( s , 3 H ) , 2 . 4 2 ( s , 3 H ) , 1 . 9 7 ( s , 3 H ) , 1 . 5 ( b s , 6 H ) .

【 1 0 8 1 】

( 実施例 2 8 2 )

化合物番号 I I - 6 2 および I I - 6 2 a ~ b の調製

脱気した 1 - ( 2 - アリル - 8 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール - 5 - イル ) - 2 - ピリジン - 4 - イル - プロパン - 2 - オール ( 3 0 0 m g 、 0 . 7 8 m m o l ) の D C M ( 2 0 m L ) 溶液に、1 , 3 - ジメチルバルビツール酸 ( 3 6 8 m g 、 2 . 3 m m o l ) および P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 1 8 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l ) を加えた。室温で 3 0 分間攪拌した後、反応混合物を D C M で希釈し、飽和炭酸カリウム溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相 H P L C により精製して、1 - ( 8 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール - 5 - イル ) - 2 - ピリジン - 4 - イル - プロパン - 2 - オールを得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D <sub>3</sub> O D , ギ酸塩) δ ( p p m ) : 8 . 4 ( d , 2 H ) , 7 . 4 8 ( d , 2 H ) , 7 . 4 ( s , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d , 1 H ) , 6 . 9 8 ( d , 1 H ) , 4 . 6 ( b s , 1 H ) , 4 . 4 ( s , 2 H ) , 4 . 3 ( m , 2 H ) , 3 . 6 ( m , 2 H ) , 3 . 4 ( m , 2 H ) , 3 . 1 ( m , 2 H ) . キラル H P L C による分離によりエナンチオマー I I - 6 2 a ~ b を得る。

## 【1082】

(実施例283)

化合物番号II-63およびII-63a~bの調製

2-アリル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (1000 mg、4.42 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (526 mg、13.26 mmol) を少しずつ加えた。室温で5分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル) ピリジン (669 mg、5.31 mmol) を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で16時間攪拌した。氷水を反応混合物中に加え、得られた固形物を濾過し、水 (10 mLで2回)、ヘキサン (50 mLで2回) およびエーテルで洗浄して、2-(2-アリル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-メチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.6 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 5.98 (m, 1H), 5.2 (dd, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.6 (dd, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.4 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-63a~bを得る。

10

## 【1083】

(実施例284)

化合物番号II-64およびII-64a~bの調製

2-(8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール (100 mg、0.325 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、炭酸カリウム (135 mg、0.977 mmol) および2-ブロモエタノール (61 mg、0.488 mmol) を加え、反応混合物を60℃で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、2-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル]-1-ピリジン-4-イル-エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, ギ酸塩) δ (ppm): 8.41 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.4 (bs, 2H), 4.3 (d, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.45-3.62 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-64a~bを得る。

20

30

## 【1084】

(実施例285)

化合物番号II-65およびII-65a~bの調製

2-(8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール (200 mg、0.651 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (270 mg、1.953 mmol) およびプロモ-酢酸エチルエステル (163 mg、0.977 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、[5-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-エチル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-2-イル]-酢酸エチルエステル (220 mg) を得た。[5-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-エチル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-2-イル]-酢酸エチルエステル (120 mg、0.305 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に、1N NaOH (3

40

50

mL)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。反応混合物をHCl水溶液で中和した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCM中90%MeOHで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、[5-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-エチル)-8-メチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-2-イル]-酢酸を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, ギ酸塩) δ (ppm): 8.42 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 6.9 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.6 (bs, 1H), 4.57 (bs, 2H), 4.3 (m, 2H), 3.8 (s, 2H), 3.7 (bs, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.3 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー I-65a~bを得る。

10

## 【1085】

(実施例286)

化合物番号 I I-67 および I I-67 a~b の調製

2-メチル-8-トリフルオロメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (1.0g、3.70mmol) のDMF (10mL) 溶液に、窒素下0℃で水素化ナトリウム (445mg、11.12mmol) を加えた。10分間攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル)ピリジン (806g、6.66mmol) を窒素下で滴下添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc (100mLで2回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50mLで5回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、ジエチルエーテル中で再結晶化して、2-(2-メチル-8-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.58 (d, 2H), 7.17-7.21 (m, 4H), 7.0 (d, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.38 (dd, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.18 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー I I-67 a~bを得る。

20

## 【1086】

(実施例287)

化合物番号 I I-68 および I I-68 a~b の調製

8-tert-ブチル-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (1.0g、4.1mmol) のDMF (6mL) 溶液に、窒素下0℃で水素化ナトリウム (495mg、12.3mmol) を加え、10分間攪拌した。4-(オキシラン-2-イル)ピリジン (898mg、7.4mmol) のDMF (2mL) 溶液を室温で反応混合物中に滴下添加し、12時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc (100mLで2回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50mLで5回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をヘキサンで再結晶化して、2-(8-tert-ブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.7 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 4.7 (t, 1H), 4.0 (d, 2H), 3.5 (dd, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.4 (s, 9H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー I I-68 a~bを得る。

40

## 【1087】

(実施例288)

50

## 化合物番号 I I - 7 0 の調製

2 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (2, 4, 4, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 (2 H) - イル) プロパン - 2 - オール (110 mg) の塩化チオニル (2 mL) 溶液を室温で 20 分間攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧下で除去し、残留物に DMF (2 mL) および粉末の KOH (140 mg、0.303 mmol) を加え、続いて 85 °C で 25 分間攪拌した。反応の進行を LCMS によりモニターした。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL で 3 回) で抽出した。有機層を水 (20 mL で 2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて粗製物を得、これを逆相 HPLC により精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.7 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.7 (bs, 1H), 4.4 (bs, 1H), 3.5 (d, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.57 (bs, 6H)。

【1088】

(実施例 289)

## 化合物番号 I I - 7 1 および I I - 7 1 a ~ b の調製

9 - クロロ - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 3 - b] インドール (1 g、4.273 mmol) の DMF 溶液に、0 °C で NaH (512 mg、12.81 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を 0 °C で 15 分間攪拌した後、4 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン (775 mg、6.409 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を同じ温度で混合物中に滴下添加し、室温で終夜攪拌を続けた。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。完結後、氷水を反応混合物に加え、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。有機層を水 (50 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を、溶離液として 10 % MeOH / DCM を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、続いて MeOH およびアセトニトリルでの再結晶化により精製して、2 - (9 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロアゼピノ [4, 3 - b] インドール - 6 (1 H) - イル) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.5 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.85 (dd, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.8 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.85 (m, 2H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 7 1 a ~ b を得る。

【1089】

(実施例 290)

## 化合物番号 I I - 7 5 および I I - 7 5 a ~ b の調製

3 - (3, 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - イル) プロパン - 1 - オール (1000 mg、4.0983 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (491.8 mg、12.25 mmol) を少しずつ加えた。室温で 5 分間攪拌した後、4 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン (620 mg、4.92 mmol) を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で終夜攪拌した。氷水を反応混合物に加え、固形物を濾過し、水 (10 mL で 2 回) およびヘキサン (50 mL で 2 回) で洗浄した。残留物を逆相 HPLC により精製して、3 - (3, 4 - ジヒドロ - 5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) - 8 - メチル - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 2 (5 H) - イル) プロパン - 1 - オールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, ギ酸塩) δ (ppm): 8.43 (bs, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.48 (bs, 2H), 4.2

3 (m, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.6 (bs, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.03 (bs, 2H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-75a~bを得る。

# 【1090】

(実施例291)

化合物番号II-76の調製

DME (2 mL) および水 (1 mL) 中の脱気した (E, Z)-1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H)-イル) プロパー1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (200 mg、0.515 mmol)、4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (225 mg、1.03 mmol) および  $K_2CO_3$  (215 mg、1.55 mmol) の溶液に、 $Pd(PPh_3)_4$  (52 mg、0.045 mmol) を加えた。反応混合物を90℃で45分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて粗製物を得、これを逆相HPLCにより精製して、(E)-2, 8-ジメチル-5-(2-(4-メチルピリジン-3-イル) プロパー1-エン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩)  $\delta$  (ppm): 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.9 (bs, 1H), 3.4 (bs, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.0 (s, 3H)。

# 【1091】

(実施例292)

化合物番号II-77の調製

DME (2 mL) および水 (1 mL) 中の脱気した 2, 8-ジメチル-5-(2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) プロパー1-エン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (200 mg、0.546 mmol)、5-ブロモ-2-エチルピリジン (50 mg、0.273 mmol) および  $K_2CO_3$  (113 mg、0.819 mmol) の溶液に、 $Pd(PPh_3)_4$  (22 mg、0.019 mmol) を加えた。反応混合物を窒素でパージし、45分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (6 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これを逆相HPLCによりTFA塩として精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩)  $\delta$  (ppm): 8.98 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.6 (bs, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.1 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.5 (t, 3H)。

# 【1092】

(実施例293)

化合物番号II-78およびII-78a~bの調製

6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-1, 6, 9-トリアザーフルオレン (1.0 g、0.0053 mol) のDMF (15 mL) 溶液に、NaH (60%, 0.634 g、0.0159 mol) および4-(オキシラン-2-イル) ピリジン (0.807 g、0.0064 mol) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水 (300 mL) でクエン

チし、EtOAc（100mLで3回）で抽出した。合わせた有機層を水（100mLで10回）、ブライン（100mLで2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基） $\delta$ （ppm）： 8.5（d, 2H）, 8.2（d, 1H）, 7.7（d, 1H）, 7.23（d, 2H）, 7.9（m, 1H）, 5.08（m, 1H）, 4.5（d, 1H）, 4.3（d, 1H）, 3.6（dd, 2H）, 2.9（m, 1H）, 2.8（m, 1H）, 2.7（m, 1H）, 2.6（m, 1H）, 2.5（s, 3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-78a～bを得る。

10

## 【1093】

（実施例294）

化合物番号II-80およびII-80a～bの調製

3N HCl（4mL）中の1-（2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-プロパン-2-オール（100mg、0.27mmol）の溶液を100℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、5-〔2-（2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル）-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル〕-ピリジン-2-オールを得た。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基） $\delta$ （ppm）： 7.58（d, 1H）, 7.2（s, 1H）, 7.1（s, 1H）, 7.0（d, 1H）, 6.8（d, 1H）, 6.4（d, 1H）, 4.6（bs, 1H）, 4.17（m, 2H）, 4.0（m, 2H）, 3.1-3.25（m, 2H）, 2.97（m, 1H）, 2.8（s, 3H）, 2.4（s, 3H）, 1.6（s, 3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-80a～bを得る。

20

## 【1094】

（実施例295）

化合物番号II-81およびII-81a～bの調製

5-（2-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-エチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-8-カルボン酸エチルエステル（200mg、0.547mmol）の乾燥THF（10mL）溶液に、窒素下室温でLAH（63mg、1.65mmol）を少しずつ加えた。2時間攪拌した後、反応混合物を水（0.5mL）、NaOH（1mL）でクエンチした。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-（8-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル）-1-ピリジン-4-イル-エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基） $\delta$ （ppm）： 8.41（d, 2H）, 7.42（s, 1H）, 7.39（d, 2H）, 7.3（d, 1H）, 7.19（d, 1H）, 5.08（t, 1H）, 4.66（s, 2H）, 4.4（s, 2H）, 4.3（m, 2H）, 3.5（m, 2H）, 3.2（m, 1H）, 2.9（m, 1H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-81a～bを得る。

30

40

## 【1095】

（実施例296）

化合物番号II-82の調製

5-（2-プロモシクロペンタ-1-エニル）-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール（100mg、0.29mmol）、2-メチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（127mg、0.58mmol）およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（120mg、0.87mmol）を、1, 2-ジメトキシエタン（4mL）および水（2mL）中で

50



混合した。反応混合物を窒素でパージし、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (17 mg、0.0147 mmol) を加え、反応混合物を 90 °C で 45 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水 (20 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製して、2, 8-ジメチル-5-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)シクロペンタ-1-エニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール 26 mg を TFA 塩として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TFA 塩)  $\delta$  (ppm): 8.0 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H), 4.7 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.82-3.2 (m, 9H), 2.61 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (m, 2H)。

# 【1096】

(実施例 297)

化合物番号 II-83 および II-83a~d の調製

2-(8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール (200 mg、0.651 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (270 mg、1.95 mmol) および 1-ブロモプロパン-2-オール (135 mg、0.977 mmol) を加え、反応混合物を 100 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相 HPLC により精製して、1-[5-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-エチル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-2-イル]-プロパン-2-オールを得た。 $^1\text{H}$  NMR, ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm): 8.58 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 5.1 (s, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.2 (d, 3H)。キラル HPLC による分離によりジアステレオマー II-83a~d を得る。

# 【1097】

(実施例 298)

化合物番号 II-84 および II-84a~b の調製

2-(8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール (200 mg、0.651 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (270 mg、1.95 mmol) および 1-クロロ-2-メチル-プロパン-2-オール (105 mg、0.977 mmol) を加え、反応混合物を 100 °C で 12 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、1% MeOH-DCM) により精製して、1-[5-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-エチル)-8-メチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-2-イル]-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 遊離塩基)  $\delta$  (ppm): 8.6 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.9 (bs, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-84a~b を得る。

# 【1098】

## (実施例 299)

化合物番号 I I - 88 および I I - 88 a ~ b の調製

1 - (3, 4 - ビス - アリルオキシ - フェニル) - 2 - (2, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 - イル) - エタノール (500 mg、1.15 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液を窒素で 10 分間パージした。1, 3 - ジメチルバルビツール酸 (903 mg、5.79 mmol) および Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (80 mg、0.069 mmol) を窒素下に加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。出発物質が完全に転化した後 (TLC および LCMS)、MeOH を減圧下で除去した。飽和重炭酸ナトリウム 100 mL を加え、混合物を EtOAc (100 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物を HPLC により精製して、4 - [2 - (2, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 - イル) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - ベンゼン - 1, 2 - ジオール 160 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.8 (t, 1H), 4.21 (m, 3H), 4.05 (d, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.88 (dt, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.5 (dt, 1H), 2.4 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 88 a ~ b を得る。

10

## 【1099】

20

## (実施例 300)

化合物番号 I I - 89 および I I - 89 a ~ b の調製

脱気した 2 - (2 - アリル - 8 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - エタノール (1.0 g、2.7 mmol) の DCM 溶液に、1, 3 - ジメチルバルビツール酸 (1.27 g、8.1 mmol) および Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (63 mg、0.054 mmol) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を飽和炭酸カリウム溶液に溶解させ、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸カリウム (20 mL で 6 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、DCM 中 20% メタノール) により、続いて逆相 HPLC により精製して、2 - (8 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - エタノールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.4 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.1 (t, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.3 (s, 2H), 3.38 - 3.5 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 89 a ~ b を得る。

30

## 【1100】

## (実施例 301)

40

化合物番号 I I - 90 および I I - 90 a ~ b の調製

2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール (300 mg、1.5 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、窒素下水素化ナトリウム (180 mg、4.5 mmol) を加えた。室温で 10 分間攪拌した後、4 - (オキシラン - 2 - イル) キノリン (384 mg、2.25 mmol) を窒素下反応混合物中に滴下添加し、これを室温で 18 時間攪拌した。反応の進行を TLC、LCMS および NMR によりモニターした。反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL で 3 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルで再結晶化して、2 - (2, 8 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 (2H) - イル) - 1 -

50

(キノリン-4-イル) エタノール (140 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.86 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.57 (t, 1H), 4.2 (dd, 1H), 4.1 (dd, 1H), 3.37 (dd, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.71 (bs, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-90a~bを得る。

#### 【1101】

(実施例302)

化合物番号II-91およびII-91a~bの調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (525 mg, 2.6 mmol) のDMF溶液に、0℃で水素化ナトリウム (312 mg, 7.8 mmol) を加えた。溶液を15分間攪拌した後、2-シクロヘキシルオキシラン (500 mg, 3.9 mmol) の溶液を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で終夜攪拌した。反応の進行をTLC、NMRおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で十分に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。エーテルで再結晶化して、所望の生成物 (160 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 7.2 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.8 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.9 (d, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (d, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.22 (m, 5H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-91a~bを得る。

#### 【1102】

(実施例303)

化合物番号II-92およびII-92a~bの調製

3N HCl (8 mL) 中の2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-エタノール (200 mg, 0.569 mmol) の溶液を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLCにより精製して、5-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル) ピリジン-2 (1H)-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.5 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.19-4.37 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.4 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-92a~bを得る。

#### 【1103】

(実施例304)

化合物番号II-93およびII-93a~bの調製

2-(8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エタノール (600 mg, 1.84 mmol) のアセトン (20 mL) 溶液に、2-プロモエタノール (341 mg, 2.76 mmol) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (761 mg, 5.52 mmol) を加え、反応混合物を80℃で4時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精

10

20

30

40

50

製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.41 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (m, 4H), 4.79 (t, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 3.56 (d, 1H), 2.8 (m, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.58 (m, 1H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-93a~bを得た。

#### 【1104】

(実施例305)

化合物番号II-94およびII-94a~bの調製

2-(8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-(ピリジン-3-イル)エタノール(1.0g、3.05mmol)のアセトン(30mL)溶液に、2-ブロモエタノール(758mg、6.12mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.3g、9.43mmol)を加え、反応混合物を80℃で4時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.39 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.1 (dd, 1H), 4.0 (dd, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 2.85 (m, 3H), 2.8 (m, 1H), 2.63 (m, 2H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-94a~bを得た。

#### 【1105】

(実施例306)

化合物番号II-95およびII-95a~dの調製

フェニルマグネシウムブロミド(THF中1M溶液)(6.24mL、6.24mmol)を、THF(40mL)中の2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-プロピオンアルデヒド(400mg、1.56mmol)の攪拌溶液に-70℃で滴下添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌し、EtOAc(75mL)および水(60mL)で希釈した。2層を分離し、水層をEtOAc(75mLで2回)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物(500mg)を分取HPLCにより精製して、2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-フェニル-プロパン-1-オールをTFA塩として得た(65mg)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 7.37 (d, 1H), 7.17 (t, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.11 (t, 1H), 4.37 (t, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.46 (d, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.68 (d, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-95a~dを得る。

#### 【1106】

(実施例307)

化合物番号II-96の調製

1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1h-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2h)-イル)プロパン-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(100mg、0.257mmol)のDME(4mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(15mg、0.0128mmol)を加え、反応混合物をN<sub>2</sub>でパージした。2-フルオロピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(115mg、0.515mmol)、K<sub>2</sub>C

O<sub>3</sub> (36 mg、0.257 mmol) および水 (2 mL) を加え、反応混合物を窒素でパージし、45 分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水に溶解させ、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより、続いて逆相 HPLC により精製して、生成物を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.42 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02–7.21 (m, 4H), 4.78 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.16 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.0 (s, 3H)。

【1107】

10

(実施例 308)

化合物番号 II-97 および II-97a~b の調製

DMF (3 mL) および水 (0.5 mL) 中の 2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-メチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エタノール (200 mg、0.652 mmol) およびナトリウム 2-ブロモエタンスルホネート (164 mg、0.78 mmol) の溶液に、重炭酸ナトリウム (164 mg、1.95 mmol) およびヨウ化カリウム (128 mg、0.78 mmol) を加え、反応混合物を 90 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。水層を HCl 水溶液で中和し、得られた固体を MeOH から再結晶化して、2-(3, 4-ジヒドロ-5-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル) エチル)-8-メチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-2(5H)-イル) エタンスルホン酸を白色固体として得た (80 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.45 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.71 (t, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.0 (d, 1H), 2.4 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-97a~b を得る。

20

【1108】

(実施例 309)

化合物番号 II-98 および II-98a~d の調製

THF (5 mL) 中の 4-ブロモピリジン塩酸塩 (1.0 g、5.1 mmol) の氷冷懸濁液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF 中 2 M、5 mL、10.3 mmol) を加え、反応物を室温で 30 分間攪拌した。2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル) プロパナール (300 mg、1.17 mmol) の THF (3 mL) 溶液を、茶褐色反応混合物中に加え、これを室温で 1.5 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした (転化率 45%)。反応混合物を 0 °C に冷却し、冷却した飽和塩化アンモニウム溶液で (発泡が止むまで) クエンチし、水を加え、室温で 15 分間攪拌し、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を逆相 HPLC により精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.60 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.784 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりジアステレオマー II-98a~d を得る。

40

【1109】

(実施例 310)

化合物番号 II-99 および II-99a~b の調製

6-アザ-2, 8-ジメチルカルボリン (500 mg、2.5 mmol) の DMF (5

50

mL) 溶液に、NaH (60%、300mg、7.5mmol) を加えた。室温で5分間攪拌した後、3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン (506.2mmol、3.75mmol) のDMF (1mL) 溶液を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をエーテルと共に摩砕して、所望の化合物 (150mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.7 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.3 (dd, 2H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-99a~bを得た。

10

## 【1110】

(実施例311)

化合物番号II-100およびII-100a~bの調製

アザージメチルカルボリン (100mg、0.497mmol) を反応ボトルに仕込み、N,N-ジメチルホルムアミド (2mL) を加えた。水素化ナトリウム (鉱油中60%懸濁液) (60mg、1.49mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、2-メチル-5-(オキシラン-2-イル)ピリジン (300mg、2.22mmol) を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応をLCMSによりモニターした。氷水 (5mL) を加え、有機層をEtOAc (15mLで2回) で抽出した。合わせた有機層を水 (5mLで3回) で洗浄し、濃縮した。所望の生成物を逆相クロマトグラフィーを通してラセミ体として精製した (12.92mg)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.42 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.59 (dd, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-100a~bを得た。

20

30

## 【1111】

(実施例312)

化合物番号II-101の調製

2,8-ジメチル-5-(2-ピリジン-4-イルプロペニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [4,3-b] インドール-1-オン (350mg、1.057mmol) を乾燥トルエン (6mL) に溶解させた。メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中3M溶液、1.76mL、5.28mmol) を加え、反応混合物を100℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷水でクエンチし、セライトベッドを通して濾過した。濾液をEtOAc (70mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を中性アルミナでのカラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相HPLCにより精製して、1,1,2,8-テトラメチル-5-(2-ピリジン-4-イルプロペニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4,3-b] インドール 6.5mg をギ酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>3</sub>O, ギ酸塩) δ (ppm): 8.60 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 6H).

40

## 【1112】

50

## (実施例 3 1 3)

化合物番号 I I - 1 0 2 および I I - 1 0 2 a ~ b の調製

メチルカルボリンエチルエステル (500 mg、1.27 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、窒素下室温で LAH (145 mg、3.81 mmol) を加え、1 時間撹拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を水 (0.5 mL)、1 N NaOH (1 mL) および水 (0.5 mL) を加えることによりクエンチした。無機物を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をエーテルと共に摩砕して、標題化合物 (450 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.5 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.64 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 1 0 2 a ~ b を得る。

10

## 【1 1 1 3】

## (実施例 3 1 4)

化合物番号 I I - 1 0 3 の調製

NMP (3 mL) 中の 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-b:4, 5-c'] ジピリジン (200 mg、1.068 mmol) の撹拌溶液に、粉末の KOH (419 mg、7.486 mmol) を加えた。室温で 10 分間撹拌した後、2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン (370 mg、2.14 mmol) を反応混合物に加え、撹拌を更に 3 時間続けた。反応の進行を TLC および NMR によりモニターした。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。有機層を水 (20 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得、これを逆相 HPLC により精製して、6-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-b:4, 5-c'] ジピリジンを TFA 塩として得た (100 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TFA 塩) δ (ppm): 8.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.4 (s, 2H), 3.6 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.6 (s, 2H), 2.5 (s, 3H)。

20

30

## 【1 1 1 4】

## (実施例 3 1 5)

化合物番号 I I - 1 0 4 および I I - 1 0 4 a ~ b の調製

メチルカルボリンエチルエステル (350 mg、0.92 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、窒素下室温で LAH (175 mg、4.6 mmol) を加え、1 時間撹拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を水 (0.5 mL)、1 N NaOH (1 mL) および水 (0.5 mL) を加えることによりクエンチした。無機物を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相 HPLC を通して精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.5 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.0 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.4 (dd, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.64 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 1 0 4 a ~ b を得る。

40

## 【1 1 1 5】

## (実施例 3 1 6)

化合物番号 I I - 1 0 5 および I I - 1 0 5 a ~ b の調製

1-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3-b] イン

50

ドールー５－イル)－２－ピリジン－３－イル－プロパン－２－オール(５００mg、 $1.49\text{mmol}$ )をDCM(１０mL)に溶解させ、 $m$ -クロロ過安息香酸(３８３mg、 $2.24\text{mmol}$ )を加え、混合物を室温で攪拌した。TLCおよびLCMSによりモニターすることにより出発物質が消費された後、反応混合物を濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、１－(２，８－ジメチル－２－オキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピリド[４，３－b]インドール－５－イル)－２－ピリジン－３－イル－プロパン－２－オール１１０mgを得た。 $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>，遊離塩基)  $\delta$ (ppm): 8.7(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.8(d, 1H), 7.4(bs, 1H), 7.27(d, 1H), 7.2(m, 2H), 7.0(d, 1H), 4.79(d, 1H), 4.6(d, 1H), 4.2(d, 1H), 4.05(d, 1H), 3.85(m, 1H), 3.6(m, 1H), 3.4(m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.4(s, 3H), 1.6(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-105a~bを得る。

10

## 【1116】

(実施例317)

化合物番号II-106およびII-106a~bの調製

１－(１－(１－エトキシエチル)－１H-ピラゾール－４－イル)－２－(１，２，３，４－テトラヒドロ－２，８－ジメチルピリド[４，３－b]インドール－５－イル)エタノール(１４７mg、 $0.3848\text{mmol}$ )を１，４－ジオキサン(１５mL)に溶解させ、これに２０％塩化水素水溶液(１５mL)を加えた。混合物を５５℃で１時間加熱した。反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液で中和し、EtOAc(６０mLで３回)で抽出した。合わせた有機層を水(１５mL)で、次いでブライン(３０mLで２回)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製した。収量：３６.６mg(TFA塩)。 $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>，遊離塩基)  $\delta$ (ppm): 7.35(s, 1H), 7.0(s, 1H), 6.9(d, 1H), 6.8(d, 1H), 6.2(s, 1H), 4.9(t, 1H), 4.2(dd, 2H), 3.55(d, 1H), 3.4(d, 1H), 2.8(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.5(s, 3H), 2.39(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-106a~bを得た。

20

30

## 【1117】

(実施例318)

化合物番号II-108およびII-108a~bの調製

ジメチルーアザカルボリン(４００mg、 $1.99\text{mmol}$ )のDMF(５mL)溶液に、NaH(２３９mg、 $5.97\text{mmol}$ 、６０％)を加えた。室温で１０分間攪拌した後、エポキシド(６０６mg、 $2.98\text{mmol}$ )を反応混合物中に加え、これを室温で１６時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をエーテルから再結晶化した(２５０mg)。 $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>，遊離塩基)  $\delta$ (ppm): 8.81(s, 1H), 8.0(m, 2H), 7.6(d, 1H), 7.52(s, 1H), 4.23(q, 2H), 3.6(d, 1H), 3.5(d, 1H), 2.8(m, 1H), 2.72(m, 3H), 2.5(s, 3H), 2.4(m, 1H), 2.4(s, 3H), 1.6(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-108a~bを得た。

40

## 【1118】

(実施例319)

化合物番号II-109およびII-109a~bの調製

６－アザ－８－クロロ－２－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１H-ピリド[

50



4, 3-b] インドール (400 mg、1.8 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、NaH (217 mg、5.42 mmol、60%) を加えた。室温で 10 分間攪拌した後、エポキシド (552 mg、2.71 mmol) を反応混合物中に加え、これを室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をエーテルから再結晶化した (340 mg)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.8 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 4.23 (q, 2H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 2.8 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.6 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-109a~b を得た。

10

## 【1119】

(実施例 320)

化合物番号 II-110 の調製

3, 6-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-b: 4, 5-c'] ジピリジン (201 mg、1.0 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、DMF (1 mL) 中の NaH (128.0 mg、3.24 mmol) の懸濁液を加えた。室温で 5 分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (873 mg、3.0 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を反応混合物中に滴下添加し、攪拌を更に 3 時間続けた。反応の進行を TLC および NMR によりモニターした。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で 3 回) で抽出した。有機層を水 (20 mL で 3 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーおよび 10% MeOH-DCM により精製して、3, 6-ジメチル-9-(2-(6-メチルピリジン-3-イル) エチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-b: 4, 5-c'] ジピリジン (190 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TFA 塩) δ (ppm): 8.2 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 3.6 (s, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.5 (s, 8H), 2.4 (s, 3H)。

20

30

## 【1120】

(実施例 321)

化合物番号 II-111 および II-111a~b の調製

5-[2-(3, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6, 9-トリアザフルオレン-9-イル)-1-ヒドロキシエチル]-ピリジン-2-カルボニトリル (600 mg、1.729 mmol) を tert-ブタノール (12 mL) に溶解させ、粉碎した水酸化カリウム (290 mg、5.187 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。反応を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空下で除去し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (75 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、5-[2-(3, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6, 9-トリアザフルオレン-9-イル)-1-ヒドロキシエチル]-ピリジン-2-カルボン酸アミド 100 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.62 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-111a~b を得る。

40

50

## 【1121】

(実施例322)

化合物番号II-112およびII-112a~dの調製

2, 6-ジメチル-1-フェニル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(300mg、1.08mmol)をDMF(4mL)に溶解させた。水素化ナトリウム(172mg、4.32mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。DMF(1mL)中の3-(2-メチル-オキシラニル)-ピリジン(733mg、5.43mmol)を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で5時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応物を氷でクエンチし、EtOAc(100mLで2回)で抽出した。有機層を水(100mLで2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ、溶離液:DCM中6%MeOH)により精製して、1-(2, 6-ジメチル-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリン-9-イル)-2-ピリジン-3-イル-プロパン-2-オール(ラセミ体)120mgを得、続いてキラル分離した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.25(s, 1H), 8.2(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.4(m, 3H), 7.2(s, 1H), 7.19(m, 3H), 6.65(d, 1H), 6.4(d, 1H), 5.5(s, 1H), 4.0(d, 1H), 3.43(d, 1H), 3.2(m, 1H), 3.0(m, 3H), 2.6(s, 3H), 2.3(s, 3H), 1.6(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-112a~bを得た。

10

20

## 【1122】

(実施例323)

化合物番号II-113およびII-113a~dの調製

2, 6-ジメチル-1-フェニル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(300mg、1.08mmol)をDMF(3mL)に溶解させた。水素化ナトリウム(172mg、4.32mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。DMF(1mL)中の4-オキシラニル-ピリジン(657mg、5.43mmol)を反応混合物中に滴下添加し、これを室温で5時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応物を氷でクエンチし、EtOAc(100mLで2回)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液:DCM中10%MeOH)により精製して、2-(2, 6-ジメチル-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-β-カルボリン-9-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール(M6792、ラセミ体)220mgを得、続いてキラル分離した。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ(ppm): 8.17(d, 2H), 7.35(m, 4H), 7.09(d, 2H), 7.0(m, 3H), 6.9(d, 1H), 4.8(t, 1H), 4.6(s, 1H), 4.08(dd, 1H), 3.45(dd, 1H), 3.0(m, 1H), 2.8(m, 2H), 2.6(m, 1H), 2.4(s, 3H), 2.2(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-113a~bを得た。

30

40

## 【1123】

(実施例324)

化合物番号II-114およびII-114a~bの調製

1-(6-ブロモ-ピリジン-3-イル)-2-(3, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6, 9-トリアザフルオレン-9-イル)-エタノール(2g、4.9mmol)をDMF(20mL)に溶解させ、混合物を窒素でバージした。シアン化亜鉛(1.16g、9.9mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(339mg、0.294mmol)を加え、混合物を150℃で2時間加熱した。反応をLCMSによりモニターした。反応混合物を室温で冷却し、EtOAc(250mL)で希釈し、濾過した。

50

濾液を水（100 mLで3回）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗製物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、5-[2-(3, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6, 9-トリアザ-フルオレン-9-イル)-1-ヒドロキシ-エチル]-ピリジン-2-カルボニトリル100 mgを得た。続いてこれをキラル分離した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.62 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.3 (dd, 1H), 3.55 (dd, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.4 (m, 1H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-114a~bを得た。

10

## 【1124】

(実施例325)

化合物番号II-115およびII-115a~dの調製

化合物番号II-115およびII-115a~dを、出発物質として2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドールを用いて、化合物番号129および129a~d（実施例110）と同様の方法で調製する。

## 【1125】

(実施例326)

化合物番号II-116およびII-116a~bの調製

20

脱気したアザ-アリルシアノアルコール（200 mg、0.53 mmol）および1, 3-ジメチルバルビツール酸（251 mg、1.61 mmol）のDCM（5 mL）溶液に、室温でPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（24 mg、0.020 mmol）を加え、反応混合物を室温で45分間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水で希釈し、有機層を分離した。水層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性化し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 5.2 (dd, 1H), 4.5 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.33 (dd, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.25 (d, 1H), 3.1 (d, 1H), 2.5 (s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-116a~bを得る。

30

## 【1126】

(実施例327)

化合物番号II-117およびII-117a~bの調製

化合物番号II-117およびII-117a~bを、エポキシドとして2-フルオロ-5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジンを用いて、化合物番号5および5a~b（実施例5）と同様の方法で調製する。

## 【1127】

(実施例328)

40

化合物番号II-118およびII-118a~bの調製

DMF（10 mL）中の8-クロロ-2-シクロブチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール（1.0 g、3.84 mmol）の氷冷攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%、462 mg、11.55 mmol）を加えた。10分間攪拌した後、3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン（780 mg、5.77 mmol）を反応混合物中に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc（100 mLで2回）で抽出した。有機層を水（100 mLで5回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物をエーテル：ヘキサン（50：50）から結晶化して、標題化合物（1.0 g）を得た。生成物をキラルHPLCにより更に精製し

50

て、エナンチオマー I I - 1 1 8 a および I I - 1 1 8 b を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, Di-HCl 塩) δ (ppm): 8.7 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 4.7 (d, 1H), 4.4 (dd, 2H), 4.15 (t, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.4 (m, 4H), 1.9 (m, 3H), 1.8 (d, 3H)。

#### 【1128】

(実施例 329)

化合物番号 I I - 1 1 9 の調製

NMP (3 mL) 中の 3, 6-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-b:4, 5-c'] ジピリジン (201 mg、1.0 mmol) の攪拌溶液に、粉末の KOH (392 mg、7.0 mmol) を加えた。室温で 10 分間攪拌した後、2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン (346 mg、2.0 mmol) を反応混合物に加え、攪拌を更に 3 時間続けた。反応の進行を TLC および NMR によりモニターした。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。有機層を水 (20 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得、これを逆相 HPLC により精製して、3, 6-ジメチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-b:4, 5-c'] ジピリジン (80 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, TFA 塩) δ (ppm): 8.38 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.4 (t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.2 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.5 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

#### 【1129】

(実施例 330)

化合物番号 I I - 1 2 0 および I I - 1 2 0 a ~ d の調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザシクロペンタ [c] フルオリン (250 mg、1.10 mmol) を DMF (3 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (221 mg、5.53 mmol) を加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した。DMF (2 mL) 中の 2-(4-フルオロフェニル)-オキシラン (305 mg、2.21 mmol) を反応混合物中に滴下添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応を TLC および LCMS によりモニターした。反応完結後、混合物を氷冷水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を水 (50 mL で 5 回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相 HPLC により、続いてキラル HPLC により精製して、1-(4-フルオロフェニル)-2-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6-ジアザシクロペンタ [c] フルオレン-6-イル)-エタノール 190 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, HCl 塩) δ (ppm): 7.32 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (t, 2H), 7.0 (m, 3H), 5.08 (t, 1H), 4.4 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 1H)。キラル HPLC による分離によりジアステレオマー I I - 1 2 0 a ~ b を得た。

#### 【1130】

(実施例 331)

化合物番号 I I - 1 2 1 および I I - 1 2 1 a ~ d の調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザシクロペンタ [c] フルオレン (150 mg、0.66 mmol) を DMF (2 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (79 mg、1.98 mmol) を加え、混合物を室温で 5

分間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキシラン(201mg、1.32mmol)を反応混合物中に滴下添加し、室温で18時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水(100mL)でクエンチし、EtOAc(100mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を水(100mLで2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをDCM中2%MeOHで溶離するカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、続いてキラルHPLCにより精製して、2-(4-フルオロフェニル)-1-(9-メチル-1,2,3,4,5,10c-ヘキサヒドロ-3a,6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン-6-イル)-プロパン-2-オール77mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.4(m, 2H), 7.2(m, 2H), 7.0(m, 3H), 5.08(t, 1H), 4.3(d, 1H), 4.15(d, 1H), 3.65(m, 1H), 3.5(m, 2H), 3.3(m, 1H), 2.90(m, 2H), 2.7(m, 1H), 2.4(s, 3H), 2.2(m, 3H), 1.62(s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-121a~bを得た。

#### 【1131】

(実施例332)

化合物番号II-122およびII-122a~dの調製

11-アザ-10-メチル-2,3,5,6,7,11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ[7,8-b]インドール(200mg、0.88mmol)のDMF(5mL)溶液に、0℃でNaH(105mg、2.6mmol、鉱油中60%分散液)を加え、反応混合物を10分間攪拌した。4-オキシラニル-ピリジン(213mg、1.76mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応をLCMSでモニターした。反応混合物をMeOH(2mL)でクエンチし、減圧下で濃縮して生成物を得、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物39mgを遊離塩基として得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ(ppm): 8.4(d, 2H), 7.63(d, 1H), 7.29(dd, 2H), 6.95(t, 1H), 5.0(t, 1H), 4.3(m, 3H), 3.21(m, 1H), 2.9(m, 4H), 2.7(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.52(m, 1H), 1.9(m, 3H)。キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-122a~bを得る。

#### 【1132】

(実施例333)

化合物番号II-123およびII-123a~bの調製

9-クロロ-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールおよび7-クロロ-2,8-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールの混合物(2.00g、8.5mmol)をDMF(15mL)に溶解させた。水素化ナトリウム(1.708g、42.71mmol)を、0~10℃で加え、同じ温度で15分間攪拌した。3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン(2.309g、17.08mmol)を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水(100mL)でクエンチし、EtOAc(300mL)で抽出した。有機層を水(100mLで5回)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得た。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(7-クロロ-2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール350mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, HCl塩) δ(ppm): 8.68(m, 3H), 7.95(m, 1H), 7.29(d, 1H), 6.9(m, 1H), 4.68(dd, 1H), 4.38(m, 2H), 4.32(dd, 1H), 3.9(m, 1H), 3.52(m, 2H), 3.2(m, 2H), 2.9(m, 2H), 2.7(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.52(m, 1H), 1.9(m, 3H)。

m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.35 (d, 3H), 1.83 (d, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-123a~bを得た。

### 【1133】

(実施例334)

化合物番号II-124およびII-124a~bの調製

9-クロロ-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールおよび7-クロロ-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドールの混合物 (2.00g、8.5mmol) をDMF (15mL) に溶解させた。水素化ナトリウム (1.708g、42.71mmol) を0~10℃で加え、同じ温度で15分間攪拌し、3-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (2.309g、17.08mmol) を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水 (100mL) でクエンチし、EtOAc (300mL) で抽出した。有機層を水 (100mLで5回) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得た。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(9-クロロ-2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール 35mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.22 (dd, 2H), 3.99 (q, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.66 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-124a~bを得た。

### 【1134】

(実施例335)

化合物番号II-125およびII-125a~dの調製

DMF (20mL) 中の8, 10-ジメチル-2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ [7, 8-b] インドール (700mg、2.92mmol) を0℃で5分間攪拌した。NaH (580mg、14.60mmol) を0℃でゆっくり加えた。10分攪拌した後、4-(オキシラン-2-イル) ピリジン (710mg、5.87mmol) を加え、反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (150mL) に注ぎ入れ、EtOAc (200mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (300mLで6回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して半固体残留物を得、これをヘキサン (20mLで3回) で洗浄した。残留物をエーテル (30mL) 中に懸濁させ、1時間攪拌した。懸濁液を濾過して、2-(8, 10-ジメチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ [7, 8-b] インドール-7(11cH)-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エタノール 200mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, HCl塩) δ (ppm): 8.79 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.22 (dd, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.4 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (m, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-125a~bを得た。

### 【1135】

(実施例336)

化合物番号II-126およびII-126a~bの調製

9-アザ-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (160mg、0.88mmol) をDMF (8mL) に溶解させた。水素化

ナトリウム (63 mg、2.64 mmol) を 0～10℃ で加え、同じ温度で 15 分間攪拌し、DMF (2 mL) 中の 3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン (480 mg、3.55 mmol) を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応を LCMS によりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水 (4 mL) でクエンチし、溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 15 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.33 (dd, 2H), 3.78 (dd, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-126a～b を得る。

#### 【1136】

(実施例 337)

化合物番号 II-127 および II-127a～d の調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン (150 mg、0.66 mmol) を DMF (1 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (47 mg、1.98 mmol) を加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した。3-(2-メチル-オキシラニル)-ピリジン (143 mg、1.06 mmol) を反応混合物中に滴下添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応を TLC および LCMS によりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL で 2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100～200 メッシュ、溶離液: DCM 中 15% MeOH) により精製して、1-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン-6-イル)-2-ピリジン-3-イル-プロパン-2-オール 80 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, HCl 塩) δ (ppm): 8.66 (dd, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (t, 2H), 5.04 (t, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.22 (d, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.16 (m, 3H), 1.8 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-127a～b を得た。

#### 【1137】

(実施例 338)

化合物番号 II-128 および II-128a～d の調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン (200 mg、0.88 mmol) を DMF (3 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (106 mg、2.65 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌した。2-メチル-5-(2-メチル-オキシラニル)-ピリジン (263 mg、1.76 mmol) を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応を TLC および LCMS によりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (60 mL で 2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、1-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン-6-イル)-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-プロパン-2-オール 200 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, HCl 塩) δ (ppm): 8.5 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.03 (t, 1H), 4.38 (dd, 2H),

3.8 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.77 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-128a~bを得た。

#### 【1138】

(実施例339)

化合物番号II-129およびII-129a~bの調製

7-アザ-2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール(160mg、0.88mmol)をDMF(8mL)に溶解させた。水素化ナトリウム(63mg、2.64mmol)を0~10℃で加え、同じ温度で15分間攪拌し、DMF(2mL)中の3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン(480mg、3.55mmol)を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応をLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水(4mL)でクエンチし、溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物3mgを遊離塩基として得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ(ppm): 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.4 (dd, 2H), 3.71 (dd, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-129a~bを得る。

#### 【1139】

(実施例340)

化合物番号II-130およびII-130a~dの調製

DMF(50mL)中の10-クロロ-2,3,5,6,7,11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ[7,8-b]インドール(1.0g、4.06mmol)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%、406mg、10.15mmol)を加えた。10分間攪拌した後、3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン(823mg、6.09mmol)を反応混合物に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc(100mLで2回)で抽出した。有機層を水(100mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して残留物を得、これをエタノール-ヘキサンで結晶化して、1-(10-クロロ-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7,8-b]インドール-7(11cH)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール1.2gを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.70 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.86 (t, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.41 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.7 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-130a~dを得る。

#### 【1140】

(実施例341)

化合物番号II-131およびII-131a~dの調製

9-メチル-2,3,4,5,6,10c-ヘキサヒドロ-1H-3a,6-ジアザシクロペンタ[c]フルオレン(200mg、0.88mmol)をDMF(3mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(106mg、2.65mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。3-オキシラン-ピリジン(214mg、1.76mmol)を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMS



によりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水（20 mL）でクエンチし、EtOAc（30 mLで3回）で抽出した。合わせた有機層を水（60 mLで2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-（9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-6-イル）-1-ピリジン-3-イル-エタノール60 mgをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, TFA塩） δ（ppm）： 8.7（d, 1H）, 8.53（s, 1H）, 8.4（d, 1H）, 7.85（t, 1H）, 7.25（s, 1H）, 7.08（t, 1H）, 6.9（d, 1H）, 5.28（t, 1H）, 5.03（t, 1H）, 4.42（s, 2H）, 3.76（m, 1H）, 3.6（m, 2H）, 3.4（m, 1H）, 3.2（m, 2H）, 2.7（m, 1H）, 2.38（s, 3H）, 2.2（m, 3H）。キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-131a～dを得る。

10

#### 【1141】

（実施例342）

化合物番号II-132およびII-132a～dの調製

1-（2-メトキシ-ピリジン-4-イル）-2-（9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-6-イル）-エタノール（45 mg、0.119 mmol）および47% HBr水溶液（4 mL）を100℃で45分間加熱した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を室温に冷却し、アンモニアで塩基性化し、EtOAc（25 mLで2回）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、4-（2-（2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-10-メチル-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール-7（11cH）-イル）-1-ヒドロキシエチル）ピリジン-2（1H）-オン20 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, TFA塩） δ（ppm）： 7.43（d, 1H）, 7.23（m, 2H）, 7.05（t, 1H）, 6.7（m, 1H）, 6.5（d, 1H）, 4.79（m, 1H）, 4.3（m, 2H）, 3.9（m, 2H）, 3.8（m, 1H）, 3.6（m, 1H）, 3.4（m, 2H）, 3.1（m, 1H）, 2.6（m, 1H）, 2.4（s, 3H）, 2.3（m, 2H）, 1.9（m, 1H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-132a～bを得た。

20

30

#### 【1142】

（実施例343）

化合物番号II-133の調製

DMF（1.5 mL）中の6, 8, 8-トリメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-b:4, 5-c']ジピリジン（75 mg、0.348 mmol）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（42 mg、1.0465 mmol）を加えた。室温で10分間攪拌した後、2-（6-メチルピリジン-3-イル）エチルトリフルオロメタンスルホネート（304 mg、1.046 mmol）のDMF（1.5 mL）溶液を反応混合物に加え、室温で16時間攪拌を続けた。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水で希釈し、EtOAc（25 mLで3回）で抽出した。有機層を水（25 mLで3回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗製物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, TFA塩） δ（ppm）： 8.42（s, 1H）, 8.31（d, 1H）, 7.7（d, 1H）, 7.57（d, 1H）, 7.1（d, 1H）, 7.0（t, 1H）, 4.5（t, 2H）, 3.63（s, 2H）, 3.2（t, 2H）, 2.57（s, 8H）, 1.42（s, 6H）。

40

#### 【1143】

（実施例344）

50

化合物番号 I I - 1 3 4 および I I - 1 3 4 a ~ b の調製

1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール (3 g、14.01 mmol) の DMF (40 mL) 溶液に、0 °C で NaH (2.8 g、70 mmol、鉱油中 60% 分散液) をゆっくり加えた。溶液を 0 °C で 10 分間攪拌した。4-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (3.8 g、2.8 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (300 mL) 中に注ぎ入れ、EtOAc (200 mL で 2 回) で抽出した。有機層を水 (200 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して油状残留物を得、これをシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) および溶離システムとして 10% MeOH-DCM を用いるカラムクロマトグラフィーにより、続いてキラル分取 HPLC により精製して、純粋な生成物 300 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.59 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.23 (dd, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.58 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 1 3 4 a ~ b を得た。

10

【1144】

(実施例 345)

化合物番号 I I - 1 3 5 および I I - 1 3 5 a ~ b の調製

DMF (10 mL) 中の 3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (1 g、4.6 mmol) を室温で 5 分間攪拌した。NaH (60%、933 mg、23.33 mmol) を加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。3-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (1.26 g、9.34 mmol) を反応混合物に加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル: 100 ~ 200 メッシュおよび 10% MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH (1 mL) を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール 600 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.26 (dd, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.63 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 1 3 5 a ~ b を得た。

20

30

【1145】

(実施例 346)

化合物番号 I I - 1 3 6 および I I - 1 3 6 a ~ b の調製

tert-ブタノール (12 mL) 中の 5-(1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H)-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピコリノニトリル (300 mg、0.833 mmol)、粉碎した KOH (140 mg、2.499 mmol) の混合物を、80 °C で 2 時間加熱した。反応を TLC によりモニターした。反応混合物を室温で冷却し、ブライン (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL で 3 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により、続いてキラル HPLC により精製して、5-(1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-2-カルボキサミドを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (s, 1H),

40

50

6.85 (s, 1H), 6.78 bs (NH), 5.48 s (OH), 4.16 (dd, 2H), 3.44 (q, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.6 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-136a~bを得た。

#### 【1146】

(実施例347)

化合物番号II-137およびII-137a~bの調製

これらの化合物を、カルボリン部分として3, 6-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-1, 2, 6, 9-テトラアザフルオレンを用いて、化合物番号55および55a~bと同様の方法で合成した。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-137a~bを得る。

10

#### 【1147】

(実施例348)

化合物番号II-138およびII-138a~dの調製

ベンジル保護縮合カルボリン化合物(70mg、0.16mmol)のMeOH(HPLC等級、70mL)溶液をH-Cube中で水素化に供した。溶媒を減圧下で除去して油状残留物を得、これを分取HPLCにより精製して、所望の化合物3mgを得た。<sup>1</sup>H

NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.67 (s, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.67 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (m, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-138a~dを得る。

20

#### 【1148】

(実施例349)

化合物番号II-139およびII-139a~dの調製

MeOH(10mL)中の2-(10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール-7(11cH)-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール(0.4g、0.69mmol)の懸濁液に、1N HCl(1mL)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、1-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-(10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール-7(11cH)-イル)エタノール11.30mgを得た。<sup>1</sup>H

30

NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 7.44 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.37 (t, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 3H)。

40

#### 【1149】

(実施例350)

化合物番号II-140およびII-140a~dの調製

MeOH(10mL)中の化合物2-(10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール-7(11cH)-イル)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エタノール(400mg、0.69mmol)の攪拌溶液に、0℃で1N HCl(1mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液

50

で塩基性化し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、1-(1H-イミダゾール-5-イル)-2-(10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール-7(11cH)-イル)エタノール(12 mg)をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.18 (t, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.67 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-140a~dを得る。

10

## 【1150】

(実施例351)

化合物番号II-141およびII-141-a~bの調製

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(90 mg、0.466 mmol)のDMF (2 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60%、33 mg、1.44 mmol)を加えた。10分間攪拌した後、メチル5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ニコチネート(1.09 g、12.4 mmol)を反応混合物に加え、これを室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc (100 mLで2回)で抽出した。水層を凍結乾燥し、逆相HPLC精製により精製して、5-(1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸10 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.9 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (d, 2H), 4.67 (dd, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 3.9 (t, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.79 (d, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-141a~bを得る。

20

## 【1151】

(実施例352)

化合物番号II-142およびII-142-a~bの調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(40 mg、0.200 mmol)をDMF (1 mL)に溶解させた。水素化ナトリウム(24 mg、0.600 mmol)を0℃に加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。DMF (1 mL)中の5-(2-メチルオキシラン-2-イル)オキサゾール(35 mg、0.280 mmol)を10分かけて滴下添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。氷冷水を反応混合物に加え、次いでEtOAc (20 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(10 mLで4回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-2-(オキサゾール-5-イル)プロパン-2-オール20 mgをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.9 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-142a~bを得る。

40

## 【1152】

50

## (実施例 353)

化合物番号 I I - 1 4 3 および I I - 1 4 3 a ~ b の調製

t e r t - ブタノール ( t e r t . b u t a n o l ) ( 3 m L ) 中の 2 - ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール - 5 ( 2 H ) - イル ) プロパン - 2 - オール ( 1 0 0 m g , 0 . 2 7 7 m m o l ) および粉砕した水酸化カリウム ( 1 0 6 m g , 1 . 8 9 m m o l ) を、9 0 ° C で 4 時間加熱した。反応混合物を T L C および L C M S によりモニターした。反応混合物を室温で冷却し、ブライン溶液 1 0 0 m L で希釈し、E t O A c ( 1 0 0 m L で 3 回 ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 0 m L で 3 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、3 - ( 1 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 8 - ジメチルピリド [ 4 , 3 - b ] インドール - 5 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン 3 5 m g を T F A 塩として得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D <sub>3</sub> O D , T F A 塩 ) δ ( p p m ) : 7 . 7 9 ( d , 1 H ) , 7 . 3 5 ( m , 2 H ) , 7 . 1 7 ( s , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , 1 H ) , 6 . 3 4 ( t , 1 H ) , 4 . 6 1 ( d , 2 H ) , 4 . 3 ( d , 2 H ) , 3 . 9 ( m , 1 H ) , 3 . 8 ( m , 1 H ) , 3 . 3 6 ( m , 2 H ) , 3 . 1 ( s , 3 H ) , 2 . 3 7 ( s , 3 H ) , 1 . 5 1 ( s , 3 H ) . キラル H P L C による分離によりエナンチオマー I I - 1 4 3 a ~ b を得る。

10

## 【 1 1 5 3 】

20

## (実施例 354)

化合物番号 I I - 1 4 4 の調製

6 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b : 4 , 5 - c ' ] ジピリジン ( 2 0 0 m g , 1 . 0 6 8 m m o l ) の D M F ( 1 m L ) 溶液に、D M F ( 1 m L ) 中の N a H ( 1 2 8 . 0 m g , 3 . 2 4 m m o l ) の懸濁液を加えた。室温で 5 分間攪拌した後、2 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート ( 9 3 2 m g , 3 . 2 0 4 m m o l ) の D M F ( 1 m L ) 溶液を反応混合物中に滴下添加し、攪拌を更に 3 時間続けた。反応の進行を T L C および N M R によりモニターした。反応混合物を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 2 5 m L で 3 回 ) で抽出した。有機層を水 ( 2 0 m L で 3 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を得、これを 1 0 % M e O H - D C M で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、6 - メチル - 9 - ( 2 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) エチル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b : 4 , 5 - c ' ] ジピリジン ( 9 0 m g ) を遊離塩基として得た。エタノール性 H C l で処理することにより遊離塩基を三 H C l 塩に変換した。<sup>1</sup> H N M R ( C D <sub>3</sub> O D , T r i - H C l 塩 ) δ ( p p m ) : 8 . 7 6 ( s , 1 H ) , 8 . 4 0 ( m , 3 H ) , 7 . 8 0 ( d , 1 H ) , 7 . 5 0 ( t , 1 H ) , 4 . 9 0 - 4 . 7 0 ( m , 3 H ) , 4 . 4 2 ( m , 1 H ) , 3 . 9 5 ( m , 1 H ) , 3 . 6 6 ( m , 1 H ) , 3 . 4 2 - 3 . 3 0 ( m , 4 H ) , 3 . 1 5 ( s , 3 H ) , 2 . 7 6 ( s , 3 H ) 。

30

40

## 【 1 1 5 4 】

## (実施例 355)

化合物番号 I I - 1 4 5 および I I - 1 4 5 a ~ b の調製

2 , 8 , 9 - トリメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ( 4 0 0 m g , 1 . 8 6 m m o l ) 、 D M F ( 4 m L ) を 0 ° C に冷却し、水素化ナトリウム ( 2 2 4 m g , 5 . 6 0 m m o l ) を同じ温度で少しずつ加えた。D M F ( 1 m L ) 中の 3 - ( 2 - メチルオキシラン - 2 - イル ) ピリジン ( 5 0 4 m g , 3 . 7 3 m m o l ) を反応混合物に加え、室温で 1 2 時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、E t O A c ( 1 0 0 m L で 3 回 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 5 0 m L で 3 回 ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して

50

粗生成物を得、これをエーテルおよびヘキサンで結晶化して、2-(ピリジン-3-イル)-1-(2, 8, 9-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパン-2-オール400mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 遊離塩基) δ (ppm): 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.11 (dd, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.5 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-145a~bを得る。

#### 【1155】

10

(実施例356)

化合物番号II-146およびII-146a~dの調製

2, 3, 8-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(214mg、1mmol)をDMF(3mL)に溶解させ、NaH(80mg、3.33mmol)を0℃で少しずつ加えた。反応混合物を0℃で15分間攪拌した。3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン(270mg、2mmol)のDMF(2mL)溶液を0℃で滴下添加し、反応混合物を0℃で10分間、および室温で16時間攪拌した。反応が完結していることをLCMSによりモニターした。反応混合物を粉碎した氷上にゆっくり注ぎ入れ、EtOAc(30mLで3回)で抽出した。有機層を水(40mLで7回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、2-(ピリジン-3-イル)-1-(2, 3, 8-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパン-2-オール23mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.15 (dd, 2H), 3.78 (dd, 1H), 3.6 (dd, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (dd, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.14 (d, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-146a~dを得た。

20

30

#### 【1156】

(実施例357)

化合物番号II-147およびII-147a~dの調製

8-クロロ-2, 3-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(500mg、2.13mmol)のDMF(4mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(256mg、6.40mmol)を加え、10分間攪拌した。3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン(432mg、3.20mmol)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc(50mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を水(25mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをn-ヘキサン中で結晶化して、1-(8-クロロ-2, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール350mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.94 (m, 3H), 4.10 (dd, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.07 (d, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-147a~bを得た。

40

#### 【1157】

50

## (実施例 358)

化合物番号 I I - 148 および I I - 148 a ~ b の調製

2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (700 mg、3.5 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウムを加え、10 分間攪拌した。DMF (2 mL) 中の 4-クロロ-3-(2-メチルオキシラン-2-イル) ピリジン (888 mg、5.25 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応を TLC および LCMS によりモニターした。反応完結後、反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル中で結晶化して、所望の化合物 (700 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 9.1 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.71 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 148 a ~ b を得た。

10

## 【1158】

## (実施例 359)

化合物番号 I I - 149 および I I - 149 a ~ d の調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6, 7-トリアザシクロペンタ [c] フルオレン (700 mg、3.0 mmol) を DMF (7 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (360 mg、9.0 mmol) を 0 °C で少しずつ加え、10 分間攪拌した。DMF (3 mL) 中の 2-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-オキシラン (720 mg、4.8 mmol) を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc (100 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (75 mL で 4 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを溶離液として DCM 中 5% MeOH を用いるシリカゲルカラム (100 ~ 200 メッシュ) を通すことにより精製して、2-(4-フルオロフェニル)-1-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6, 7-トリアザシクロペンタ [c] フルオレン-6-イル)-プロパン-2-オール 520 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.02 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 s (OH), 7.37 (t, 2H), 6.93 (t, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.23 (dd, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.6 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりジアステレオマー I I - 149 a ~ d を得た。

20

30

## 【1159】

## (実施例 360)

化合物番号 I I - 150 および I I - 150 a ~ d の調製

2-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エタノール (350 mg、1 mmol)、ホルムアルデヒド (37%、0.89 g、10 mmol) およびギ酸 (922 mg、20 mmol) を 100 °C で 12 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、DCM (25 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を水 (25 mL で 5 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC に供して、2-(9-(ヒドロキシメチル)-2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル) エタノール 25 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.56 (d, 2

40

50

H), 7.29 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.79 (q, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.78 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-150a~dを得た。

#### 【1160】

(実施例361)

化合物番号II-151およびII-151a~dの調製

DMF (5.0 mL) 中の2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-4-オール (500 mg、2.314 mmol) を0℃に冷却した。NaH (0.462 mg、11.57 mmol) を少しずつ加え、5分間攪拌した。3-(2-メチル-オキシラニル)-ピリジン (620 mg、4.629 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、EtOAc (50 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (25 mLで2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗製物900 mgを得、これを逆相HPLCにより精製して、生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.57 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-151a~bを得た。

#### 【1161】

(実施例362)

化合物番号II-152およびII-152a~dの調製

DMF (2.5 mL) 中の1, 2, 8-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (500 mg、2.3 mmol) を0℃で5分間攪拌した。NaH (279 mg、6.97 mmol) を0℃でゆっくり加えた。10分攪拌した後、DMF (2.5 mL) 中の3-(2-メチル-オキシラン-2-イル) ピリジン (630 mg、4.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (50 mLで2回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mLで6回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して半固体残留物を得、これをヘキサン (20 mLで3回) で洗浄して生成物350 mgを得、これをキラル逆相カラムクロマトグラフィーに供した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.16 (dd, 2H), 3.72 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.42 (d, 3H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-152a~dを得た。

#### 【1162】

(実施例363)

化合物番号II-153およびII-153a~bの調製

ホルムアルデヒド (37%、5.69 mL、59.6 mmol) 中の1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール (1 g、2.99 mmol) およびギ酸 (2.25 mL、59.6 mmol) を100℃で24時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を真空下で濃縮して粗生成物を



得、これを分取HPLCに供して、純粋な化合物(100mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.7(s, 1H), 8.5(d, 1H), 7.8(d, 1H), 7.23(m, 1H), 7.15(d, 1H), 6.94(d, 1H), 4.80(q, 2H), 4.19(dd, 2H), 4.17(m, 2H), 3.0(m, 4H), 2.6(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.6(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-153a~bを得る。

#### 【1163】

(実施例364)

化合物番号II-154およびII-154a~bの調製

ホルムアルデヒド(37%、5.69mL、59.6mmol)中の1-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール(1g、2.99mmol)およびギ酸(2.25mL、59.6mmol)を100℃で24時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCに供して、純粋な化合物(100mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.7(s, 1H), 8.42(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.1(s, 1H), 6.9b(s, 2H), 4.7(s, 2H), 4.1(q, 2H), 3.9(s, 2H), 2.9(m, 3H), 2.8(m, 1H), 2.6(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.6(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-154a~bを得る。

#### 【1164】

(実施例365)

化合物番号II-209の調製

DCM(6mL)中の2-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノン(0.1g、0.313mmol)を0℃に冷却し、DAST(0.062mL、0.47mmol)を滴下添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応をLCMSによりモニターした。反応が完結した後、DCM(10mL)を加え、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液でクエンチした。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物を分取HPLCにより精製して、所望の化合物40mgをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.61(d, 2H), 7.15-7.2(m, 3H), 6.83-6.95(m, 2H), 4.5(t, 2H), 3.6(s, 2H), 2.78-2.63(m, 2H), 2.6-2.45(m, 5H), 2.4(s, 3H)。

#### 【1165】

(実施例366)

化合物番号II-210およびII-210a~bの調製

DCM(50mL)中の1-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド(4,3-b)インドール-5-イル)-2-(4-フルロフェニル)-プロパン-2-オール(500mg、1.418mmol)の氷冷攪拌溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(DAST)(0.374mL、2.85mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。DCM層を希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, シュウ酸塩) δ(ppm): 7.45(m, 2H), 7.30(d, 1H), 7.18(m, 3H), 6.90(d, 1H), 4.50(m, 2H), 4.30(s, 2H), 3.40(m, 2H), 3.05(m, 1H), 2.85(s, 3H), 2.78(m, 1H), 2.38(s, 3H), 1.65(d, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナ

ンチオマー I I - 2 1 0 a ~ b を得る。

【1166】

(実施例 3 6 7)

化合物番号 I I - 2 1 1 および I I - 2 1 1 a ~ b の調製

DCM (50 mL) 中の 1 - (8 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - メチルピリド [4, 3 - b] インドール - 5 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - オール (500 mg、1.3 mmol) の氷冷攪拌溶液に、DAST (443 mg、2.6 mmol) を滴下添加し、反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 mL で 3 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相 HPLC で精製して、8 - クロロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロピル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドールを得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, シュウ酸塩) δ (ppm): 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.18 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 1.65 (d, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 2 1 1 a ~ b を得る。

10

【1167】

(実施例 3 6 8)

化合物番号 I I - 2 1 2 および I I - 2 1 2 a ~ b の調製

1 - (2, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロパン - 2 - オール (500 mg、1.492 mmol) を DCM (20 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、DCM (5 mL) 中のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (720 mg、4.477 mmol) を同じ温度で滴下添加し、1 時間攪拌した。反応を TLC および LCMS によりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を飽和重炭酸塩でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を重炭酸塩およびブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、5 - (2 - フルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - 2, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール 60 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.8 (dd, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.75 (d, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I - 2 1 2 a ~ b を得た。

20

30

【1168】

(実施例 3 6 9)

化合物番号 I I - 2 1 3 および I I - 2 1 3 a ~ b の調製

1 - (8 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - b] インドール - 5 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロパン - 2 - オール (700 mg、1.99 mmol) を DCM (70 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。DCM (5 mL) 中のジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (800 mg、4.9 mmol) を同じ温度で滴下添加し、45 分間攪拌した。反応を TLC および LCMS によりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を飽和重炭酸塩でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を水およびブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、[5 - (2 - フルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピル) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 8 - イル] - メタノール 14 mg を得た。<sup>1</sup>

40

50

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.6 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.125 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.3 (m, 2H), 3.6 (q, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.7 (dd, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.75 (d, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-213a~bを得る。

#### 【1169】

(実施例370)

化合物番号II-215の調製

DMF (1.5 mL) 中の6, 8, 8-トリメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-b:4, 5-c']ジピリジン (75 mg、0.348 mmol) の攪拌溶液に、水酸化カリウム (156 mg、2.784 mmol) を加えた。室温で10分間攪拌した後、2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン (181 mg、1.046 mmol) のDMF (1.5 mL) 溶液を反応混合物に加え、攪拌を室温で24時間、次いで80℃で48時間続けた。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (30 mLで3回) で抽出した。有機層を水 (20 mLで2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.48 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 4.6 (m, 3H), 4.3 (m, 1H), 3.5 (d, 2H), 3.38 (bs, 2H), 3.2 (s, 3H), 1.6 (s, 6H)。

#### 【1170】

(実施例371)

化合物番号II-220およびII-220a~bの調製

2, 7, 8-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール (400 mg、1.86 mmol) をDMF (4 mL) に溶解させ、0℃に冷却し、水素化ナトリウム (224 mg、5.60 mmol) を同じ温度で少しずつ加えた。DMF (1 mL) 中の3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン (504 mg、3.73 mmol) を反応混合物に加え、室温で12時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、EtOAc (100 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mLで3回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをエーテルおよびヘキサンを用いて結晶化して、2-(ピリジン-3-イル)-1-(2, 7, 8-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)プロパン-2-オール 400 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 遊離塩基) δ (ppm): 8.60 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.11 (dd, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.5 (s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-220a~bを得る。

#### 【1171】

(実施例372)

化合物番号II-221およびII-221a~bの調製

3-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-2-ピリジン-4-イルプロピオニトリル (50 mg、0.1515 mmol) の無水THF (4 mL) 溶液に、窒素雰囲気下0℃でLiAlH<sub>4</sub> (17 mg、0.4545 mmol) を加えた。添加後、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。反応完結後、水0.5 mL、次いでNaOH溶液0.5 mLを滴下添加して、過剰のLiAlH<sub>4</sub>をクエンチした。反応混合物を蒸発

させ、粗生成物を分取HPLCにより精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.36 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.72 b (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.1 (m, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-221a~bを得る。

#### 【1172】

(実施例373)

化合物番号II-222およびII-222a~bの調製

4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-酪酸メチルエステル(butyric acid methyl ester)(1.5g、3.9mmol)をTHF(50mL)に溶解させ、-78℃に冷却し、tert-ブチルリチウム(ペンタン中16%)(6mL、15.13mmol)を窒素下で滴下添加した。反応混合物を-78℃で90分間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、反応混合物を室温にし、EtOAc(100mLで3回)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗製物6-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-2,2-ジメチル-5-ピリジン-4-イル-ヘキサン-3-オン1.7gを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.41 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 4.25 (dd, 1H), 3.9 (t, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H), 2.87 (m, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.21 s (9H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-222a~bを得る。

#### 【1173】

(実施例374)

化合物番号II-223およびII-223a~bの調製

4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-ブター3-エン酸メチルエステル(100mg、0.266mmol)をMeOH(10mL)に溶解させ、10%乾燥Pd/C(50mg)を加え、水素ガスを反応混合物中に室温で12時間パージした。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これをエーテル-ヘキサン中で再結晶化して、4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-酪酸メチルエステル50mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.47 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (d, 3H), 4.22 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.5 (dd, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.2 (m, 1H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-223a~bを得る。

#### 【1174】

(実施例375)

化合物番号II-224およびII-224a~bの調製

4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-酪酸メチルエステル(300mg、0.

795 mmol) の THF (5 mL) 溶液を、LiAlH<sub>4</sub> (93 mg、2.37 mmol) の THF (10 mL) 溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。出発物質が消費された後、反応混合物を-78℃に冷却した。水0.2 mLおよび15% NaOH溶液0.2 mLを加え、反応混合物を室温にし、THFで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物を溶離液としてDCM中2% MeOHを用いるシリカゲルカラム (100~200メッシュ) を通すことにより精製して、4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-ブタン-1-オール69 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.48 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.7 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.94 (m, 2H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-224a~bを得た。

#### 【1175】

(実施例376)

化合物番号II-225およびII-225a~bの調製

THF中の化合物3-(2,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-4-イル)プロパン酸(250 mg、0.7 mmol)に、LiAlH<sub>4</sub> (81.6 mg、2.1 mmol)を加え、得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応物を0℃でNaOH(0.5 mL)、水(3 mL)によりクエンチし、DCM(25 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCに供して、純粋な化合物(30 mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.41 (d, 2H), 7.28 b (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 4.4 bs (OH), 4.3 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.1 (dd, 1H), 2.7 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 6H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-225a~bを得る。

#### 【1176】

(実施例377)

化合物番号II-226およびII-226a~bの調製

4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-酪酸メチルエステル(400 mg、1.06 mmol)をTHF(20 mL)に溶解させ、メチルマグネシウムクロリド(THF中3M)(2 mL、6.3 mmol)を窒素下で滴下添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。出発物質が消費された後、反応混合物を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、反応混合物をEtOAc(100 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、5-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-2-メチル-4-ピリジン-4-イル-ペンタン-2-オール-2-オール-2-オールの粗製物400 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.43 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.99 (d, 3H), 4.3 (dd, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.9 (dd, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.84 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.3 (dd, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-226a~bを得る。

## 【1177】

(実施例378)

化合物番号II-227およびII-227a~dの調製

6-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-2,2-ジメチル-5-ピリジン-4-イル-ヘキサ-3-オン(400mg、0.99mmol)をMeOH(30mL)に溶解させた。水素化ホウ素ナトリウム(263mg、6.9mmol)を窒素下に加えた。反応混合物を60℃で8時間加熱した。出発物質が消費された後、反応混合物を濃縮し、2N HCl(pH-酸性)を加え、DCM(200mLで2回)で抽出して不純物を除去した。水層を飽和重炭酸塩で塩基性化し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、6-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-2,2-ジメチル-5-ピリジン-4-イル-ヘキサ-3-オール350mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.44(d, 2H), 7.15(s, 1H), 7.0(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.92(d, 2H), 4.25(dd, 1H), 4.0(dd, 1H), 3.64(d, 1H), 3.51(m, 2H), 2.88(dd, 1H), 2.73(t, 1H), 2.58(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.2(m, 1H), 2.02(t, 1H), 1.71(t, 2H), 0.837 s(9H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーII-227a~bを得た。

10

20

## 【1178】

(実施例379)

化合物番号II-229およびII-229a~bの調製

4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-酪酸(175mg、0.482mmol)をDCM(5mL)に溶解させ、塩化アンモニウム(51mg、0.964mmol)、PYBOP(300mg、0.578mmol)およびトリエチルアミン(0.69mL、4.82mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応の進行をLC-MSによりモニターした。反応が完結した後、反応混合物を濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-ブチルアミド45mgをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.6(d, 2H), 7.8(d, 2H), 7.25(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.9(d, 1H), 4.63(t, 1H), 4.5(m, 1H), 4.4(m, 1H), 4.3(dd, 1H), 4.0(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.6(m, 1H), 3.2(m, 1H), 3.1(s, 3H), 3.0(m, 1H), 2.9(m, 2H), 2.4(d, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-229a~bを得る。

30

## 【1179】

(実施例380)

化合物番号II-230およびII-230a~bの調製

4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-酪酸(130mg、0.358mmol)をDCM(5mL)に溶解させ、ジメチルアミン塩酸塩(57mg、0.716mmol)、PYBOP(223mg、0.429mmol)およびトリエチルアミン(0.51mL、3.58mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応の進行をLC-MSによりモニターした。反応が完結した後、反応混合物を濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、4-(2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-b]インドール-5-イル)-N,N-ジメチル-3-ピリ

40

50

ジン-4-イル-ブチルアミド 77 mg を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.56 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.54 (dd, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.1 (s, 6H), 3.0 (d, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (d, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-230a~b を得る。

# 【1180】

(実施例 381)

化合物番号 II-231 および II-231a~b の調製

アンモニア水溶液 10 mL 中のメタンスルホン酸 4-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-ブチルエステル (200 mg、0.468 mmol) を 100℃ で 1 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を乾燥し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、4-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-ブチルアミン 33 mg を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.5 (d, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.08 (d, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.2 (m, 1H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-231a~b を得る。

# 【1181】

(実施例 382)

化合物番号 II-232 および II-232a~b の調製

40% ジメチルアミン水溶液 10 mL 中のメタンスルホン酸 4-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-ブチルエステル (200 mg、0.468 mmol) を 100℃ で 1 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を乾燥し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、[4-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-3-ピリジン-4-イル-ブチル]-ジメチルアミン 170 mg を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.57 (s, 2H), 7.65 (dd, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.26 (t, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.4 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (m, 1H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-232a~b を得る。

# 【1182】

(実施例 383)

化合物番号 II-240 の調製

アザ-メチルカルボリン (50 mg、0.248 mmol)、4-ビニルピリジン (49.6 mg、0.472 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (79.8 mg、0.248 mmol) を、水酸化ナトリウムの 50% 溶液 (2 mL) に仕込み、反応混合物を 95℃ で 1.5 時間加熱した。反応混合物を TLC および LCMS でモニターした

。反応混合物をEtOAc（25 mLで2回）で抽出した。合わせた有機層を水（20 mLで2回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮し、逆相クロマトグラフィーを通して精製した。収量：19.20 mg。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基）δ（ppm）：8.38（d, 2H）, 8.0（s, 1H）, 7.63（s, 1H）, 7.1（d, 2H）, 4.4（t, 2H）, 3.8（s, 2H）, 3.15（t, 2H）, 3.0（t, 2H）, 2.75（t, 2H）, 2.61（s, 3H）, 2.4（s, 3H）。

#### 【1183】

（実施例384）

化合物番号II-241およびII-241a～bの調製

アザールカルボリン（100 mg、0.53 mmol）をDMF（8 mL）に溶解させた。水素化ナトリウム（38 mg、1.59 mmol）を0～10℃で加え、同じ温度で15分間攪拌した。DMF（2 mL）中の4-（オキシラン-2-イル）ピリジン（254 mg、2.12 mmol）を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応をLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水（4 mL）でクエンチし、溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物10 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基）δ（ppm）：8.41（d, 2H）, 8.19（d, 1H）, 7.73（s, 1H）, 7.36（d, 2H）, 7.06（m, 1H）, 5.04（t, 1H）, 4.6（m, 1H）, 4.33（m, 2H）, 3.76（dd, 2H）, 2.9（m, 4H）, 2.5（s, 3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-241a～bを得る。

#### 【1184】

（実施例385）

化合物番号II-242およびII-242a～bの調製

アザールカルボリン（300 mg、1.60 mmol）をDMF（8 mL）に溶解させた。水素化ナトリウム（153 mg、6.4 mmol）を0～10℃で加え、同じ温度で15分間攪拌し、DMF（2 mL）中の4-（オキシラン-2-イル）ピリジン（769 mg、6.41 mmol）を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応をLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水（4 mL）でクエンチし、溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物8 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基）δ（ppm）：8.5（s, 1H）, 8.43（d, 2H）, 8.01（d, 1H）, 7.4（d, 1H）, 7.38（d, 2H）, 5.07（t, 1H）, 4.4（m, 2H）, 3.68（s, 2H）, 3.3（s, 2H）, 2.85（m, 4H）, 2.45（s, 3H）。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-242a～bを得る。

#### 【1185】

（実施例386）

化合物番号II-243およびII-243a～bの調製

5-[2-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6, 7-トリアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-6-イル)-エチル]-ピリジン-2-カルボン酸（400 mg、1.063 mmol）をDCM（15 mL）に溶解させ、0℃で冷却した。塩化オキサリル（669 mg、5.315 mmol）および触媒量のDMFを加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応をLCMSによりモニターした。反応混合物を濃縮し、アンモニア水溶液を0℃で加えた。反応混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、5-[2-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6, 7-トリアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-6-イル)-エチル]-ピリジン-2-カルボン酸アミド2.5 mgをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR TFA：-CD<sub>3</sub>



OD : 8.2 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.0 (t, 1H), 4.6 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 3H), 2.8 (d, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.1 (m, 1H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-243a~bを得る。

#### 【1186】

(実施例387)

化合物番号II-244およびII-244a~bの調製

9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6, 7-トリアザ-シクロペンタ[c]フルオレン(250mg、1.10mmol)、4-ビニルピリジン(347mg、3.30mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(355mg、1.10mmol)をスクリュウキャップボトル中に仕込み、60%水酸化ナトリウム溶液(5mL)を加え、100℃に12時間加熱した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水25mLで希釈し、EtOAc(50mLで2回)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、9-メチル-6-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6, 7-トリアザ-シクロペンタ[c]フルオレン85mgをギ酸塩として得た(生成物はラセミ体であり、これをキラル分取HPLCにより精製して、生成物II-244aおよび生成物II-244bを遊離塩基として得た。)<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.45 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.16 (m, 5H), 2.81 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (m, 1H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-244a~bを得た。

#### 【1187】

(実施例388)

化合物番号II-245およびII-245a~bの調製

50%NaOH溶液(2mL)中のアザ二環式カルボリン(0.2g、0.8mmol)、ビニルピラジン(0.375g、3.5mmol)、およびテトラブチルアンモニウムブロミド(0.855g、2.6mmol)の懸濁液を、100℃で終夜加熱した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、有機層を水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、所望の化合物2.4mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.64 (t, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.03 (t, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (m, 4H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-245a~bを得る。

#### 【1188】

(実施例389)

化合物番号II-246の調製

7, 10-ジクロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(200mg、0.746mmol)のDMF(2mL)溶液に、水素化ナトリウム(90mg、2.25mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(543mg、1.86mmol)を反応混合物に加え、反応混合物を同じ温度で40分間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水でク

10

20

30

40

50

エンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して残留物を得、これを逆相HPLCにより精製して、7, 10-ジクロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル)アゼピノ[4, 5-b]インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR TFA: -CD<sub>3</sub>OD : 8.4 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.0 (q, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.4 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (t, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.7 (s, 3H)。

#### 【1189】

(実施例390)

10

化合物番号II-247の調製

9-ブロモ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(500mg、1.67mmol)のDMF(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(200mg、5.0mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.2g、4.2mmol)を反応混合物に加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、9-ブロモ-6-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-5-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピリド[4, 3-b]インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.39 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.67 (m, 4H), 3.7 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。

20

#### 【1190】

(実施例391)

化合物番号II-248の調製

9-クロロ-6-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(500mg、2.1mmol)のDMF(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(252mg、6.3mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.5g、5.25mmol)を反応混合物に加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、9-クロロ-6-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-5-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピリド[4, 3-b]インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA) δ(ppm): 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.86 (t, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.27 (m, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。

30

40

#### 【1191】

(実施例392)

化合物番号II-249の調製

5, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[3, 4-b]インドール(200mg、0.78mmol)のDMF(2mL)溶液に、水素化ナトリウム(94mg、2.36mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(572

50

mg、1.96 mmol)を反応混合物に加え、同じ温度で40分間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して残留物を得、これを逆相HPLCにより精製して、5, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピリド[3, 4-b]インドールを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.79 (t, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。

10

## 【1192】

(実施例393)

化合物番号II-250の調製

6, 9-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(550 mg、2.42 mmol)のDMF(3.5 mL)溶液に、水素化ナトリウム(300 mg、7.4 mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.8 g、6.1 mmol)を反応混合物に加え、これを同じ温度で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した(540 mg、TFA塩)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 6.7 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。

20

## 【1193】

(実施例394)

化合物番号II-251の調製

6, 9-ジブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(800 mg、2.32 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、水素化ナトリウム(0.279 g、6.9 mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.7 g、5.8 mmol)を反応混合物に加え、これを同じ温度で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した(460 mg、TFA塩)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.2 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

30

40

## 【1194】

(実施例395)

化合物番号II-252の調製

6-ブロモ-9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(500 mg、1.67 mmol)のDMF(4 mL)溶液に、水素化ナトリウム(120 mg、5.0 mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(

50

1. 2 g、4. 19 mmol) を反応混合物に加え、これを同じ温度で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した(279 mg、TFA塩)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8. 43 (s, 1H), 8. 14 (d, 1H), 7. 7 (d, 1H), 7. 35 (d, 1H), 7. 03 (d, 1H), 5. 0 (m, 2H), 4. 6 (m, 2H), 3. 8 (m, 1H), 3. 6 (m, 1H), 3. 27 (t, 2H), 3. 22 (t, 2H), 3. 14 (s, 3H), 2. 7 (s, 3H)。

【1195】

10

(実施例396)

化合物番号II-253の調製

6-クロロ-9-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(500 mg、2. 1 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、水素化ナトリウム(252 mg、6. 3 mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、2-(6-メチルピリジン-3-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホネート(1. 5 g、5. 25 mmol)を反応混合物に加え、これを同じ温度で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を逆相HPLCにより精製した(463 mg、TFA塩)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 8. 42 (s, 1H), 8. 15 (d, 1H), 7. 7 (d, 1H), 7. 1 (dd, 1H), 6. 8 (t, 1H), 4. 8 (m, 2H), 4. 5 (m, 2H), 3. 8 (m, 1H), 3. 6 (m, 1H), 3. 3 (t, 2H), 3. 2 (t, 2H), 3. 1 (s, 3H), 2. 7 (s, 3H)。

20

【1196】

(実施例397)

化合物番号II-255およびII-255a~bの調製

3-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル)プロパンニトリル・二HCl塩(500 mg、1. 19 mmol)をエタノール500 mLに溶解させた。溶液を70 mbarにて70℃で(触媒としてRa/Ni)の条件としてH-Cubeに通した。LCMSにより生成物が生成していることが観察された。溶媒を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-アミノ-3-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-4-イル)プロパン-2-オール(31 mg)をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8. 61 (d, 2H), 7. 42 (d, 2H), 7. 23 (d, 1H), 7. 18 (s, 1H), 6. 95 (d, 1H), 4. 17 (dd, 2H), 3. 68 (q, 2H), 3. 2 (d, 1H), 3. 1 (m, 1H), 2. 76 (m, 3H), 2. 63 (m, 1H), 2. 55 (s, 3H), 2. 43 (s, 3H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-255a~bを得た。

30

40

【1197】

(実施例398)

化合物番号II-256およびII-256a~bの調製

アルコール(2 g、6. 2 mmol)のTHF(150 mL)溶液を-78℃に冷却し、NaH(0. 3 g、12. 4 mmol、鉱油中60%分散液)を加え、反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。アクリル酸メチル(2. 1 g、31. 1 mmol)をゆっくり加え、反応混合物を-78℃で1時間、室温で更に2時間攪拌した。反応混合物を水(60 mL)でクエンチし、EtOAc(60 mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を

50

ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これを中性アルミナおよび溶離液として 1~2% MeOH-DCM システムを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な所望のエステル 0.8 g を得た。エステル (0.2 g、0.49 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液に、室温で 1N LiOH (1 mL) を加え、反応混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で乾固するまで濃縮して粗生成物を得、これを逆相分取 HPLC により精製して、純粋な生成物 108 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA) δ (ppm) : 8.66 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.0 & 6.9 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.4 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-256a~b を得る。

10

## 【1198】

(実施例 399)

化合物番号 II-257 および II-257a~b の調製

20% TFA 水溶液 (2 mL) 中の 2, 8-ジメチル-5-((2-(ピリジン-3-イル)オキシラン-2-イル)メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.3 mmol) の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、EtOAc (30 mL で 2 回) で抽出して、不純物を除去した。水層を凍結乾燥して粗生成物を得、これを逆相 HPLC により精製して、3-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-1, 2-ジオール 5 mg を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA) δ (ppm) : 8.75 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.45 (dd, 2H), 4.3 (t, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.5 (m, 3H), 3.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-257a~b を得る。

20

30

## 【1199】

(実施例 400)

化合物番号 II-258 および II-258a~b の調製

3-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-4-イル)プロパン酸 (20 mg、0.057 mmol) を、窒素下でピリジン (0.5 mL) 中に仕込んだ。DMAP (9.73 mg、0.08 mmol) および (Boc)<sub>2</sub>O (14 mg、0.069 mmol) をそれに加えた。反応混合物を 60℃ で 30 分間攪拌し、室温にした。tert-ブタノール (84.81 mg、1.146 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。1M クエン酸 (5 mL) を加え、次いで反応混合物を DCM (5 mL) で洗浄した。有機層を濃縮し、粗生成物を逆相 HPLC により精製して、tert-ブチル 3-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-4-イル)プロパノエート (15.4 mg、TFA 塩) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm) : 8.49 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.6 (t, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.8 (m, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.13 (d, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.39 s (9H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー II-258a~b を得る。

40

50

## 【1200】

(実施例401)

化合物番号II-259およびII-259a~bの調製

2, 8-ジメチル-5-((2-(ピリジン-4-イル)オキシラン-2-イル)メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(100 mg、0.3 mmol)を、THF中2Mジメチルアミン溶液(5 mL)に加え、反応混合物を60℃で終夜撹拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。溶媒を減圧下で除去して、粗製の油状生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-(ピリジン-4-イル)プロパン-2-オール5 mgをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.58(d, 2H), 7.81(m, 2H), 7.18(d, 1H), 7.05(m, 1H), 6.91(m, 1H), 4.63(m, 1H), 4.51(s, 2H), 4.27(d, 1H), 4.18(m, 2H), 3.58(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.1(s, 6H), 2.89(m, 1H), 2.8(s, 3H), 2.35(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-259a~bを得る。

10

## 【1201】

(実施例402)

化合物番号II-260およびII-260a~bの調製

メタンスルホン酸2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチルエステル(1.0 g、3.5 mmol)を水中70%シクロプロピルアミン(50 mL)に溶解させ、90℃で18時間加熱した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、シクロプロピル-[2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-1-ピリジン-4-イル-エチル]-アミン300 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.52(d, 2H), 7.18(s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.13(d, 2H), 6.99(d, 1H), 4.22(m, 2H), 3.98(dd, 1H), 3.76(d, 1H), 3.70(d, 1H), 2.85(m, 1H), 2.74(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.36(m, 2H), 0.33(m, 2H), 0.23(m, 2H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーII-260a~bを得た。

20

30

## 【1202】

(実施例403)

化合物番号II-261およびII-261a~dの調製

メタンスルホン酸2-(9-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 10c-ヘキサヒドロ-3a, 6-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-6-イル)-1-ピラジン-2-イル-エチルエステル(280 mg、0.65 mmol)をDMF(3 mL)に溶解させ、アジ化ナトリウム(64 mg、0.98 mmol)を加え、90℃で1時間加熱した。反応混合物をLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を室温に冷却し、水(3 mL)で希釈し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、6-(2-アジド-2-ピラジン-2-イル-エチル)-9-メチル-2, 3, 4, 5, 6, 10c-ヘキサヒドロ-1H-3a, 6-ジアザ-シクロペンタ[c]フルオレン60 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.65(d, 1H), 8.60(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.8(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.09(t, 1H), 5.1(m, 1H), 4.8(m, 1H), 4.6(dd, 1H), 4.3(m, 1H), 3.45(m, 3H), 2.97(m, 2H), 2.84(m, 1H).

40

50

2 H), 2.6 (m, 1 H), 2.45 (d, 3 H), 2.2 (m, 1 H), 1.9 m (1 H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー I I-261a~b を得た。

# 【1203】

(実施例 404)

化合物番号 I I-262 および I I-262a~b の調製

濃 HCl (2 mL) 中の 3-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-4-イル) プロパンニトリル (80 mg、0.24 mmol) を、80℃で1時間加熱した。反応混合物を濃縮して残留物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、3-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-4-イル) プロパン酸 5.3 mg を遊離塩基として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.1 (d, 2 H), 7.3 (d, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.8 (d, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.6 (dd, 1 H), 3.4 (m, 3 H), 2.9 (m, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.32 (m, 1 H). キラル HPLC によりエナンチオマー I I-262a および I I-262b を得る。

# 【1204】

(実施例 405)

化合物番号 I I-263 および I I-263a~b の調製

粉砕した KOH (20.36 mg、0.363 mmol) を含む tert-ブタノール (4 mL) の溶液に、3-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-2-ピリジン-4-イル-プロピオニトリル (40 mg、0.121 mmol) を加え、得られた反応混合物を 80℃で90分間撹拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニターした。反応が完結した後、tert-ブタノールを真空下で蒸発させ、得られた反応混合物を分取 HPLC により精製して、所望の化合物 (15 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基): 8.32 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 4.8 (d, 1 H), 3.77 (m, 2 H), 3.39 (t, 2 H), 2.8 (m, 1 H), 2.7 (m, 1 H), 2.5 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.3 (m, 1 H). キラル HPLC によりエナンチオマー I I-263a および I I-263b を得る。

# 【1205】

(実施例 406)

化合物番号 I I-264 および I I-264a~b の調製

2, 8-ジメチル-5-((2-(ピリジン-3-イル) オキシラン-2-イル) メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (100 mg、0.3 mmol) を MeOH (2 mL) およびアンモニア水溶液 (2 mL) に溶解させ、反応混合物を室温で24時間撹拌した。反応の進行を LCMS によりモニターした。揮発物を減圧下で除去して、粗製の油状生成物を得、これを逆相 HPLC により精製して、1-アミノ-3-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5(2H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール 7 mg を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.65 (m, 2 H), 8.43 (dd, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.88 (m, 2 H), 4.67 (d, 1 H), 4.55 (m, 2 H), 4.29 (t, 1 H), 3.90 (m, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 3.5 (m, 2 H), 3.1 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H). キラル HPLC による分離によりエ

ナンチオマー I I - 2 6 4 a ~ b を得る。

【1206】

(実施例407)

化合物番号 I I - 2 6 5 および I I - 2 6 5 a ~ b の調製

2, 8-ジメチル-5-((2-(ピリジン-3-イル)オキシラン-2-イル)メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール(200 mg、0.6 mmol)を、THF中2Mジメチルアミン溶液(5 mL)に加え、反応混合物を40℃で終夜攪拌した。反応の進行をLCMSによりモニターした。溶媒を減圧下で除去して、粗製の油状生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、1-(2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]インドール-5(2H)-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-(ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール50 mgをTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.74(s, 1H), 8.50(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.16(s, 1H), 7.1(d, 1H), 6.97(d, 1H), 4.08(m, 2H), 3.83(dd, 2H), 2.98(m, 4H), 2.74(d, 2H), 2.70(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.98(s, 6H)。キラルHPLCによる分離によりエナンチオマー I I - 2 6 5 a ~ b を得た。

10

【1207】

(実施例408)

化合物 I I I - 1、I I I - 53 および I I I - 223 ~ 224 を PCT 公開公報 WO 2009/055828 号に記載されている通りに合成した。化合物 I I I - 2 ~ 3 を PCT 公開公報 WO 2009/120720 号に記載されている通りに合成した。化合物 I I I - 4 ~ 9 を PCT 公開公報 WO 2009/120717 号に記載されている通りに合成した。化合物 I I I - 10 ~ 46、I I I - 209 ~ 220 および I I I - 320 ~ 352 を PCT 公開公報 WO 2010/051503 号に記載されている通りに合成した。化合物 I I I - 47 ~ 51 を PCT 公開公報 WO 2010/127177 号に記載されている通りに合成した。化合物 I I I - 52 および I I I - 225 ~ 253 を PCT 公開公報 WO 2010/019417 号に記載されている通りに合成した。化合物 I I I - 54 ~ 58、I I I - 353 ~ 355 および I I I - 357 を PCT 公開公報 WO 2011/038163 号に記載されている通りに合成した。化合物 I I I - 59 ~ 61、I I I - 356 および I I I - 358 ~ 361 を PCT 公開公報 WO 2011/038161 号に記載されている通りに合成した。化合物 I I I - 62 ~ 98、I I I - 187 ~ 197 および I I I - 256 ~ 258 を PCT 公開公報 WO 2011/038162 号に記載されている通りに合成した。化合物 I I I - 99 ~ 138、I I I - 198 ~ 208、I I I - 221 および I I I - 289 ~ 319 を PCT 公開公報 WO 2011/038164 号に記載されている通りに合成した。

20

30

【1208】

(実施例409)

化合物 I V - 2、I V - 4 ~ 7 および I V - 10 を PCT 公開公報 WO 2011/038161 号に記載されている通りに合成した。化合物 I V - 1、I V - 3、I V - 9、I V - 11 - 92、I V - 94 ~ 208 および I V - 211 ~ 244 は、以下の実施例 410 ~ 412 におよび PCT 公開公報 WO 2011/038161 号に共に記載されている条件と同様の条件を用いて合成できる。

40

【1209】

(実施例410)

化合物番号 I V - 8 および I V - 8 a ~ b の調製

10-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-4a, 7, 8-トリアザベンゾ[c]フルオレン(150 mg、0.622 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(75 mg、1.86 mmol)およびトルエン-

50



4-スルホン酸2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-エチルエステル(544mg、1.86mmol)のDMF(2mL)溶液を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニターした。反応混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、EtOAc(50mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を水(25mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、化合物8(140mg)を得た。この生成物をキラル分取HPLCにより更に精製して、化合物8aおよび8bを得た。化合物8a：<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.21(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.6(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.0(d, 1H), 4.3(m, 2H), 3.28(d, 1H), 3.08(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.54(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.5(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.4(s, 3H), 2.3(d, 1H), 1.9(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.5(q, 2H)。化合物8b：<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 8.21(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.6(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.0(d, 1H), 4.3(m, 2H), 3.28(d, 1H), 3.08(m, 1H), 3.0(m, 4H), 2.54(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.5(m, 1H), 2.4(m, 1H), 2.4(s, 3H), 2.3(d, 1H), 1.9(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.5(q, 2H)。

## 【1210】

(実施例411)

化合物番号IV-209およびIV-209a~dの調製

9-メチル-2,3,4,5,6,10c-ヘキサヒドロ-1H-3a,6,7-トリアザ-シクロペンタ[c]フルオレン(600mg、2.643mmol)をDMF(18mL)に溶解させ、0℃に冷却した。カリウムtert-ブトキシド(444mg、3.964mmol)を加え、5分間攪拌した。DMF(3mL)中の4-オキシラニル-ピリジン(639mg、5.286mmol)を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で12時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水(100mL)でクエンチし、EtOAc(100mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を水(70mLで4回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(9-メチル-1,2,3,4,5,10c-ヘキサヒドロ-3a,6,7-トリアザ-シクロペンタ[c]フルオレン-6-イル)-1-ピリジン-4-イル-エタノール400mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, HCl塩) δ(ppm): 8.8(d, 2H), 8.2(d, 2H), 8.1(s, 1H), 7.9(s, 1H), 5.38(m, 1H), 5.09(t, 1H), 4.68(dd, 2H), 4.4(m, 1H), 3.75(m, 4H), 3.43(m, 2H), 2.7(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.2(m, 3H)。キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーIV-209a~dを得た。

## 【1211】

(実施例412)

化合物番号IV-210およびIV-210a~dの調製

クロロアザカルボリン(500mg、2.02mmol)をDMF(8mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(404mg、10.12mmol)を0~10℃で加え、同じ温度で15分間攪拌した。3-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジン(546g、4.04mmol)を反応混合物中に滴下添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニターした。出発物質が消費された後、反応混合物を氷冷水(100mL)でクエンチし、EtOAc(200mL)で抽出した。有機層を水(50mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物

を得、これをジエチルエーテルを用いる結晶化により精製して、生成物 200 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, HCl 塩): 8.8 (s, 1H), 8.6 (d, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.4 (d, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 1.83 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりジアステレオマー I V-210 a ~ d を得た。

#### 【1212】

(実施例 413)

化合物番号 V-4 から V-13、V-16 から V-17 および V-19 から V-20 は、以下の実施例 414 ~ 422 に記載する条件と同様の条件を用いて合成できる。

#### 【1213】

(実施例 414)

化合物番号 V-1 および V-1 a ~ b の調製

2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 8-ジメチルピリド [4, 3-b] インドール-5-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エチルメタンスルホネート (900 mg、2.18 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (212.5 mg、3.2 mmol) を加え、反応混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、5-(2-アジド-2-(ピリジン-4-イル)エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 8-ジメチル-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (650 mg) を得た。得られたラセミ体をキラル分取 HPLC により精製し分割した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.8 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)。

#### 【1214】

(実施例 415)

化合物番号 V-2 および V-2 a ~ b の調製

2-(2, 8-ジメチル-6-アザ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エチルメタンスルホネート (300 mg、0.724 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (70.65 mg、1.08 mmol) を加え、反応混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。反応の進行を NMR によりモニターした。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を十分に水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、9-(2-アジド-2-(ピリジン-4-イル)エチル)-3, 6-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-b:4, 5-c'] ジピリジン (160 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ (ppm): 8.6 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.62 (dd, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). キラル HPLC による分離によりエナンチオマー V-2 a ~ b を得た。

#### 【1215】

(実施例 416)

化合物番号 V-3 および V-3 a ~ b の調製

5-(2-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)プロピル)-2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール (粗製物) (700

10

20

30

40

50

mg) を DMF (4 mL) に溶解させた。アジ化ナトリウム (975 mg、15 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で塩基性化し、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を水 (50 mL で 6 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で蒸発させて粗生成物を得、これを逆相 HPLC により精製して、5- (2-アジド-2- (ピリジン-3-イル) プロピル) -2, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール 1 mg を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm): 8.56 (m, 2H), 8.11 (dd, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。キラル HPLC による分離によりエナンチオマー V-3a~b を得る。

#### 【1216】

(実施例 417)

化合物番号 V-14 および V-14a~b の調製

1- (2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H)-イル)-2- (ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール (200 mg、0.597 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (412 mg、2.98 mmol) を加えた。室温で 5 分間攪拌した後、エチルブロモアセテート (200 mg、1.19 mmol) を反応混合物中に加え、これを室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を LCMS によりモニターした。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。水層を濃縮し、残留物を逆相 HPLC により精製して、2- ( (1- (2, 8-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール-5 (2H)-イル)-2- (ピリジン-3-イル) プロパン-2-イル) オキシ) 酢酸 (80 mg) を得た。得られたラセミ体をキラル分取 HPLC により精製し分割した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.5 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。

#### 【1217】

(実施例 418)

化合物番号 V-15 および V-15a~d の調製

2N LiOH 溶液 (5 mL) 中のエチル 2- (2- (10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ [7, 8-b] インドール-7 (11cH)-イル)-1- (ピリジン-4-イル) エトキシ) アセテート (170 mg、0.392 mmol) を室温で 3 時間攪拌した。所望の生成物を LCMS により検出した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2- (2- (10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ [7, 8-b] インドール-7 (11cH)-イル)-1- (ピリジン-4-イル) エトキシ) 酢酸 (13 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ (ppm): 8.45 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.6 (s, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.81 (d, 1H), 3.7 (t, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.09 (m, 1H)。キラル HPLC による分離

によりジアステレオマーV-15a~dを得る。

# 【1218】

(実施例419)

化合物番号V-18およびV-18a~dの調製

2-(10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール-7(11cH)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノール(350mg、1mmol)、コハク酸(118mg、1mmol)およびジメチルアミノピリジン(122mg、1mmol)をDCM(20mL)中で室温にて攪拌した。DCM(20mL)中のジシクロヘキシルカルボジイミド(206mg、1.6mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、4-(2-(10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール-7(11cH)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エトキシ)-4-オキソブタン酸(96mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ(ppm): 8.46(d, 2H), 7.33(d, 2H), 7.27(d, 1H), 7.23(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.07(t, 1H), 4.8(t, 2H), 4.5(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.45(m, 1H), 3.0(q, 2H), 2.7(m, 1H), 2.54(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.37(m, 1H), 2.1(m, 4H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーV-18a~dを得た。

10

20

# 【1219】

(実施例420)

化合物番号V-21およびV-21a~bの調製

メシレート化合物(2g、4.46mmol)のDMF(25mL)溶液に、アジ化ナトリウム(435mg、6.69mmol)を加え、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。反応の進行をNMRによりモニターした。反応混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(150mLで2回)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、6-(2-アジド-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エチル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(1.6g)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) δ(ppm): 7.4(q, 1H), 7.2(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.01(d, 1H), 6.99(d, 1H), 6.92(d, 1H), 5.13(dd, 1H), 4.26(dd, 1H), 4.2(dd, 1H), 2.9(d, 1H), 2.93(m, 2H), 2.8(m, 1H), 2.83(m, 4H), 2.5(s, 3H), 2.46(s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーV-21a~bを得る。

30

# 【1220】

(実施例421)

化合物番号V-22およびV-22a~bの調製

メタンスルホン酸1-(6-カルバモイル-ピリジン-3-イル)-2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-エチルエステル(300mg、0.678mmol)をDMF(5mL)に溶解させ、アジ化ナトリウム(88mg、1.357mmol)を加え、混合物を100℃で1時間加熱した。反応混合物をLCMSによりモニターした。反応完結後、反応混合物を室温に冷却し、水(15mL)で希釈し、EtOAc(30mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を水(40mLで4回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して、5-[1-アジド-2-(2, 8-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド[4, 3-b]インドール-5-イル)-エチル]-ピリジン-2-カルボン酸アミド(135mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 8.6(dd, 1H), 8.1(

40

50

t, 1H), 7.9 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 5.3 (t, 1H), 4.7 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.4 (dd, 2H), 4.3 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.1 (d, 3H), 2.4 (s, 3H). キラルHPLCによる分離によりエナンチオマーV-22a~bを得る。

#### 【1221】

(実施例422)

化合物番号V-23およびV-23a~dの調製

1-(4-フルオロフェニル)-2-(10-メチル-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール-7(11cH)-イル)エチルメタン  
スルホネート(400mg、0.9mmol)およびアジ化ナトリウム(88mg、1.3mmol)のジメチルホルムアミド(10mL)溶液を室温で18時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(100mL)で希釈し、EtOAc(100mL)で抽出した。有機層を水(50mLで5回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これを逆相HPLCにより精製して、7-(2-アジド-2-(4-フルオロフェニル)エチル)-10-メチル-2, 3, 5, 6, 7, 11c-ヘキサヒドロ-1H-インドリジノ[7, 8-b]インドール(25mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 遊離塩基) δ(ppm): 7.32 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.0 (m, 1H). キラルHPLCによる分離によりジアステレオマーV-23a~dを得る。

#### 【1222】

(実施例423)

化合物II-266~II-269およびII-271~II-299は、本明細書に記載されている他の化合物と類似の様式で、および上記の一般法に一覧表示されているPCT公開公報を参照することにより合成することができる。

#### 【1223】

実施例B1: アドレナリン作動性受容体に結合する本発明の化合物の能力の決定

アドレナリン作動性 $\alpha_2B$

放射性リガンド結合アッセイにおいて、本発明の化合物の活性を評価するために、改変したTris-HCl緩衝液(50mMのTris-HCl、pH7.4、12.5mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのEDTA、0.2%BSA)中のチャイニーズハムスター卵巣(CHO)K1細胞において発現しているヒト組換えアドレナリン作動性 $\alpha_2B$ 受容体を使用した(Uhlen, S.ら、Eur. J. Pharmacol. 343巻(1号):93頁、1998年)。本発明の化合物を、2.5nMの[3H]ラウオルシンと共に25℃にて60分間インキュベートした。非特異的結合を、10 $\mu$ Mのプラゾシンの存在下で推定した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターを計数し、特異的に結合した[3H]ラウオルシンを決定した。1%DMSOをビヒクルとして使用して、化合物を1 $\mu$ M以下でスクリーニングした。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて試験し、特異的結合の阻害パーセントを決定した。生化学的アッセイ結果を、表B1において特異的結合の阻害パーセントとして示す。

#### 【1224】

アドレナリン作動性 $\alpha_2A$

放射性リガンド結合アッセイにおいて、本発明の化合物の活性を評価するために、改変したTris-HCl緩衝液(50mMのTris-HCl、pH7.4、12.5mMのMgCl<sub>2</sub>、2mMのEDTA)中の昆虫Sf9細胞において発現しているヒト組換え

アドレナリン作動性  $\alpha_2 A$  受容体を使用した (Uhlen, S. ら、J. Pharmacol. Exp. Ther.、271 巻：1558 頁、1994 年)。本発明の化合物を、1 nM の [ $^3H$ ] MK-912 と共に 25℃ で 60 分間インキュベートした。MK 912 は、(2S-trans)-1, 3, 4, 5', 6, 6', 7, 12b-オクタヒドロ-1', 3'-ジメチル-スピロ[2H-ベンゾフロ[2, 3-a]キノリジン-2, 4'-(1'H)-ピリミジン]-2'-(3'H)-オン塩酸塩である。非特異的結合を、10  $\mu$ M の WB-4101 (2-(2, 6-ジメトキシフェノキシエチル)アミノメチル-1, 4-ベンゾジオキサン塩酸塩) の存在下で推定した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターを計数し、特異的に結合した [ $^3H$ ] MK-912 を決定した。1% DMSO をビヒクルとして使用して、化合物を 1  $\mu$ M 以下でスクリーニングした。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて試験し、特異的結合の阻害パーセントを決定した。生化学的アッセイ結果を、表 B1 において特異的結合の阻害パーセントとして示す。

10

**【1225】**アドレナリン作動性  $\alpha_{1B}$ 

放射性リガンド結合アッセイにおいて、本発明の化合物の活性を評価するために、改変した Tris-HCl 緩衝液 (50 mM の Tris-HCl 緩衝液、pH 7.4、0.5 mM の EDTA) 中の Wistar 系ラット肝臓から得たラットアドレナリン作動性  $\alpha_{1B}$  受容体を使用した (Garcia-S'ainz, J. ら、Biochem. Biophys. Res. Commun.、186 巻：760 頁、1992 年; Michel, A. ら、Br. J. Pharmacol.、98 巻：883 頁、1989 年)。本発明の化合物を、0.25 nM の [ $^3H$ ] プラゾシンと共に 25℃ で 60 分間インキュベートした。非特異的結合を、10  $\mu$ M のフェントラミンの存在下で推定した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターを計数し、特異的に結合した [ $^3H$ ] プラゾシンを決定した。1% DMSO をビヒクルとして使用して、化合物を 1  $\mu$ M 以下でスクリーニングした。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて試験し、特異的結合の阻害パーセントを決定した。生化学的アッセイ結果を、表 B1 において特異的結合の阻害パーセントとして示す。

20

**【1226】**アドレナリン作動性  $\alpha_{1D}$ 

放射性リガンド結合アッセイにおいて、本発明の化合物の活性を評価するために、50 mM の Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中のヒト胎児腎 (HEK-293) 細胞において発現しているヒト組換えアドレナリン作動性  $\alpha_{1D}$  受容体を使用した (Kenny, B. ら、Br. J. Pharmacol.、115 巻 (6 号)：981 頁、1995 年)。化合物を、0.6 nM の [ $^3H$ ] プラゾシンと共に 25℃ で 60 分間インキュベートした。非特異的結合を、10  $\mu$ M のフェントラミンの存在下で推定した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターを計数し、特異的に結合した [ $^3H$ ] プラゾシンを決定した。1% DMSO をビヒクルとして使用して、化合物を 1  $\mu$ M 以下でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を、表 B1 において特異的結合の阻害パーセントとして示す。

30

40

【表 B 1 - 1】

表B1: 本発明の化合物によるアミン作動性Gタンパク質共役受容体へのリガンド結合の阻害百分率

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |                 |                | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |                     |
|-------|--------------------------|---------------|-----------------|----------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$   | $\alpha_{2B}$  | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$       |
| 1     | 32                       | 16            | 6               | 74             | -                         | -             | -             | -                   |
| 2     | 27,28                    | 13            | 4,19            | 95             | -                         | -             | -             | 75                  |
| 3     | 51,54                    | 12            | 12,37           | 100,103        | 24                        | -             | 4             | 99                  |
| 3a    | 12,44                    | -             | 16              | 62             | 18                        | -             | -             | 26,30               |
| 3b    | 50,55,<br>57,61          | 18            | 21,22,<br>23,25 | -              | 27,32,<br>34              | -             | 1             | 100,101,<br>102,112 |
| 4     | 51,60                    | 12            | 12,41           | 101            | -                         | -             | -             | 106                 |
| 4a    | 52,57                    | -             | 19,24           | 104            | 25                        | -             | 5             | 99,103              |
| 4b    | 58                       | -             | 7               | -              | -                         | -             | -             | 46                  |
| 5     | 14,21                    | 4             | 13              | 96             | -                         | -             | -             | 100                 |
| 5a    | 18                       | -             | 0               | 57             | -                         | -             | -             | 29,38               |
| 5b    | 23,30,<br>33             | 1             | 18,21,<br>22    | 82,100,<br>107 | 10,11,<br>15              | -             | 4,6,15        | 81,86,<br>90,100    |
| 6     | 8                        | -             | 2               | -              | -                         | -             | -             | 62                  |
| 7     | 35                       | -             | 16              | -              | -                         | -             | -             | 59                  |
| 7a    | 28                       | -             | 1               | -              | -                         | -             | -             | 59                  |
| 7b    | 37                       | -             | 25              | -              | -                         | -             | -             | 74                  |
| 8     | 58                       | -             | 23              | -              | -                         | -             | -             | 61                  |
| 8a    | 39                       | -             | 15              | -              | -                         | -             | -             | 22                  |
| 8b    | 61,63                    | -             | 8,12            | 78             | 24                        | -             | -             | 49                  |
| 9     | 5                        | -             | -4              | -              | -                         | -             | -             | 36                  |
| 9a    | 11                       | -             | 4               | -              | -                         | -             | -             | 23                  |

【 1 2 2 7 】

10

20

30

【表 B 1 - 2】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 9b    | 10                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 50            |
| 10a   | 30                       | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 34            |
| 10b   | 28                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 91            |
| 11a   | 16                       | -             | -6            | -             | -                         | -             | -             | 28            |
| 11b   | 18                       | -             | 13            | -             | -                         | -             | -             | 64            |
| 12a   | 23                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 24            |
| 12b   | 8                        | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 21            |
| 13    | 83                       | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 92            |
| 13a   | 75                       | -             | -2            | -             | -                         | -             | -             | 37            |
| 13b   | 91                       | -             | -2,21         | -             | 68                        | -             | -             | 100,102       |
| 14a   | 43,44                    | -             | 8,26          | -             | 17                        | -             | -             | 97,98         |
| 14b   | 25                       | -             | -6            | -             | -                         | -             | -             | 14            |
| 15    | 93                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 93            |
| 15a   | 81                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 65            |
| 15b   | 89,93                    | -             | 21,24         | -             | 73                        | -             | -             | 103           |
| 16a   | 47                       | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 33            |
| 16b   | 16                       | -             | 2             | -             | -                         | -             | -             | 2             |
| 17    | 18                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 37            |
| 17a   | 13                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 32            |
| 17b   | 16                       | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 20            |
| 18a   | 55                       | -             | 50            | -             | -                         | -             | -             | 54            |
| 18b   | 87                       | -             | 32            | -             | -                         | -             | -             | 61            |
| 19a   | 75                       | -             | 21            | -             | -                         | -             | -             | 75            |
| 19b   | 62                       | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 27            |
| 20a   | 67                       | -             | 29            | -             | -                         | -             | -             | 28            |
| 20b   | 94                       | -             | 28            | -             | -                         | -             | -             | 36            |
| 21a   | 5                        | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | -2            |
| 21b   | -2                       | -             | -3            | -             | -                         | -             | -             | 1             |
| 22a   | 19                       | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 22            |
| 22b   | 9                        | -             | 0             | -             | -                         | -             | -             | 30            |
| 23a   | -20                      | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 6             |
| 23b   | 4                        | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | -3            |
| 24a   | 8                        | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 63            |
| 24b   | 8                        | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 29            |
| 25a   | 4                        | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 54            |
| 25b   | 12                       | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 75            |
| 26a   | 52,61                    | -             | 23,33         | -             | 32                        | -             | 14            | 101,107       |
| 26b   | 15                       | -             | 12            | 100           | -                         | -             | -             | 75,88         |
| 26c   | 1                        | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 1,7           |
| 26d   | -2                       | -             | 0             | -             | -                         | -             | -             | 6,11          |

【 1 2 2 8 】



【表 B 1 - 3】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 27a   | 59,64                    | -             | 2,11          | 94            | 34                        | -             | -             | 76,83         |
| 27b   | 6,16                     | -             | 0,18          | 48            | -                         | -             | -             | 30,36         |
| 28a   | 41                       | -             | 28            | -             | -                         | -             | -             | 96            |
| 28b   | 20                       | -             | 24            | -             | -                         | -             | -             | 37            |
| 29    | 24                       | 1             | 10            | 100           | -                         | -             | -             | -             |
| 29a   | 32,38                    | -             | 35,39         | -             | 19                        | -             | 16            | 98,100        |
| 29b   | 14                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 46            |
| 30    | 86                       | 49            | 63            | 91            | -                         | -             | -             | -             |
| 30a   | 57                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 79            |
| 30b   | 89,91                    | -             | 74,75         | -             | 68                        | -             | 42            | 100,102       |
| 31a   | 25,28                    | -             | 19,27         | -             | 16                        | -             | 11            | 93,97         |
| 31b   | 3                        | -             | 14            | -             | -                         | -             | -             | 36            |
| 32    | 12                       | 7             | 28            | 86            | -                         | -             | -             | -             |
| 33a   | -2                       | 23            | 26            | -3            | -                         | -             | -             | -             |
| 33b   | 0                        | 14            | -7            | 2             | -                         | -             | -             | -             |
| 34    | 30                       | 2             | 28            | 38            | -                         | -             | -             | -             |
| 34a   | 11                       | 19            | 29            | 20            | -                         | -             | -             | -             |
| 34b   | -2                       | 13            | 3             | 1             | -                         | -             | -             | -             |
| 35a   | 9                        | 6             | 20            | 62            | -                         | -             | -             | -             |
| 35b   | 5                        | -13           | 12            | 47            | -                         | -             | -             | -             |
| 36a   | 14                       | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 33            |
| 36b   | 11                       | -             | 0             | -             | -                         | -             | -             | -1            |
| 37a   | -5                       | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 2             |
| 37b   | -10                      | -             | -20           | -             | -                         | -             | -             | -3            |
| 37c   | 2                        | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 0             |
| 37d   | 2                        | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | -3            |
| 38    | 20                       | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 56            |
| 38a   | 11                       | -             | 14            | -             | -                         | -             | -             | 35            |
| 38b   | 20                       | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 17            |
| 39    | 25                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 89            |
| 39a   | 38,33                    | -             | 13,15         | 92            | 9                         | -             | 5             | 86            |
| 39b   | 24                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 28            |
| 40a   | 2                        | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 27            |
| 40b   | -2                       | -             | 13            | -             | -                         | -             | -             | 29            |
| 41    | 57                       | -             | 24            | -             | -                         | -             | -             | 45            |
| 41a   | 43                       | -             | -9            | -             | -                         | -             | -             | 14            |
| 41b   | 50                       | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 50            |
| 42a   | 15                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 29            |
| 42b   | 19                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 34            |
| 43    | 21                       | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 24            |

【 1 2 2 9 】

【表 B 1 - 4】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 43a   | 33                       | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 51            |
| 43b   | 46                       | -             | 13            | -             | -                         | -             | -             | 27            |
| 44    | -3                       | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 56            |
| 44a   | 12                       | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 33            |
| 44b   | 18                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 75            |
| 45a   | 23                       | -             | -4            | -             | -                         | -             | -             | 54            |
| 45b   | 24                       | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 96            |
| 47a   | 58                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 40            |
| 47b   | 70                       | -             | 41            | -             | -                         | -             | -             | 119           |
| 47c   | 6                        | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 53            |
| 47d   | 5                        | -             | -3            | -             | -                         | -             | -             | 30            |
| 48a   | 16                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 58            |
| 48b   | 14                       | -             | 17            | -             | -                         | -             | -             | 86            |
| 49a   | 4                        | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 18            |
| 49b   | 5                        | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 19            |
| 51    | 43                       | -             | 20            | -             | -                         | -             | -             | 82            |
| 51a   | 8                        | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 21            |
| 51b   | 36                       | -             | 26            | -             | -                         | -             | -             | 90            |
| 52a   | 9                        | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 21            |
| 52b   | 73                       | -             | 29            | -             | -                         | -             | -             | 93            |
| 53a   | 12                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 37            |
| 53b   | 14                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 85            |
| 54a   | 39                       | -             | 30            | -             | -                         | -             | -             | 105           |
| 54b   | 71                       | -             | 66            | -             | -                         | -             | -             | 106           |
| 55    | 37                       | -             | 13            | -             | -                         | -             | -             | 63            |
| 55a   | 28                       | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 14            |
| 55b   | 57                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 67            |
| 56a   | 1                        | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 20            |
| 56b   | 6                        | -             | 17            | -             | -                         | -             | -             | 28            |
| 57a   | 3                        | -             | 22            | -             | -                         | -             | -             | 16            |
| 57b   | 9                        | -             | 24            | -             | -                         | -             | -             | 84            |
| 58    | 21                       | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 26            |
| 58a   | 7                        | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 5             |
| 58b   | 24                       | -             | 0             | -             | -                         | -             | -             | 39            |
| 59a   | 11                       | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 15            |
| 59b   | 7                        | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 31            |
| 60    | 65                       | 35            | 26            | 93            | -                         | -             | -             | 66            |
| 61    | 60                       | 37            | 30            | 85,94         | 28                        | 14            | -             | 65,80         |
| 62    | 16                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 76            |
| 63a   | 10                       | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 83            |

【表 B 1 - 5】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 63b   | -5                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 41            |
| 64    | 25                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 62            |
| 65    | -13                      | -             | -3            | -             | -                         | -             | -             | 64            |
| 66    | 48                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 69            |
| 67    | 12                       | -             | -7            | -             | -                         | -             | -             | 17            |
| 68    | 2                        | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 4             |
| 69a   | 4                        | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 10            |
| 69b   | 8                        | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 19            |
| 70    | 8                        | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 26            |
| 71    | 11                       | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 9             |
| 72    | 6                        | -             | -2            | -             | -                         | -             | -             | 12            |
| 73    | 17                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 61            |
| 74    | 81                       | 57            | 6             | 104           | -                         | -             | -             | -             |
| 74a   | 91,96                    | 61            | 22,27         | 101           | 81                        | 42            | -             | 93            |
| 74b   | 28                       | -             | 14            | -             | -                         | -             | -             | 27            |
| 75a   | 61                       | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 77            |
| 75b   | 16                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 43            |
| 75c   | 59                       | -             | -2            | -             | -                         | -             | -             | 11            |
| 75d   | 26                       | -             | 49            | -             | -                         | -             | -             | 102           |
| 76a   | 78                       | -             | 21            | -             | -                         | -             | -             | 92            |
| 76b   | 71                       | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 34            |
| 76c   | 33                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 35            |
| 76d   | 51                       | -             | 40            | -             | -                         | -             | -             | 91            |
| 77    | 5,6                      | 10            | -1,22         | 91            | -                         | -             | -             | 84            |
| 78    | 11,12                    | 22            | -7,18         | 87            | -                         | -             | -             | 67            |
| 79    | 34                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 77            |
| 80    | 49                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 81            |
| 81    | 25                       | -             | 26            | -             | -                         | -             | -             | 96            |
| 82    | 16                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 79            |
| 83    | 9,15                     | 13            | 21,29         | 78            | -                         | -             | -             | 63            |
| 84    | 69                       | 36            | 27            | 84            | -                         | -             | -             | -             |
| 85    | 26                       | 17            | 12            | 60            | -3                        | -             | -             | 40            |
| 86    | 62                       | 62            | 27            | 77            | -                         | -             | -             | -             |
| 87    | 5                        | 24            | 14            | 66            | -                         | -             | -             | -             |
| 88    | 10                       | 36            | 2             | 90            | -                         | -             | -             | -             |
| 89    | 79                       | 68            | 23            | 57,79         | -                         | -             | -             | 25            |
| 90    | 57                       | 20            | 22            | 91            | -                         | -             | -             | -             |
| 90a   | 74                       | -             | 71            | -             | -                         | -             | -             | 97            |
| 90b   | 81                       | -             | 82            | -             | -                         | -             | -             | 97            |
| 91    | 52,53,                   | 25,30,        | 5             | 82,83,        | 25,28,                    | 7,11,         | 6             | 53,56         |

【 1 2 3 1 】

【表 B 1 - 6】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
|       | 58                       | 32            |               | 87            | 32                        | 21            |               |               |
| 92    | 77                       | 46            | 30            | 77            | -                         | -             | -             | -             |
| 93    | 25                       | 6             | 21            | 87            | -                         | -             | -             | -             |
| 93a   | 37                       | -             | 25,36         | -             | 13                        | -             | 14            | 63,102        |
| 93b   | 1                        | -             | -5            | -             | -                         | -             | -             | 26            |
| 94    | 40                       | 10            | 11            | 66            | -                         | -             | -             | -             |
| 95    | 52                       | 29            | 9             | 105           | -                         | -             | -             | -             |
| 96    | 25                       | 3             | 29            | 71            | -                         | -             | -             | -             |
| 97    | 3                        | -7            | -12           | 88            | -                         | -             | -             | -             |
| 98    | 81,83                    | 31,35         | 26,32         | 96,103        | -                         | -             | -             | -             |
| 99    | 69                       | 34            | 29            | 85            | -                         | -             | -             | -             |
| 100   | 73                       | 47            | 20            | 72            | -                         | -             | -             | -             |
| 101   | 61,79                    | 45,48         | 14,15         | 63,76         | -                         | -             | -             | -             |
| 102   | 40                       | 21            | 21            | 77            | -                         | -             | -             | -             |
| 103   | 49                       | 20            | 19            | 80            | -                         | -             | -             | -             |
| 105   | 57                       | 36            | 14            | 68            | -                         | -             | -             | -             |
| 106   | 65                       | 45            | 6             | 79            | -                         | -             | -             | -             |
| 107   | 56                       | 63            | 10            | 85            | -                         | -             | -             | -             |
| 108   | 42                       | 21            | 20            | 88            | -                         | -             | -             | -             |
| 109   | 13                       | 21            | 25            | 69            | -                         | -             | -             | -             |
| 110   | 5                        | 35            | 27            | 62            | -                         | -             | -             | -             |
| 111   | 56                       | 77            | 0             | 65            | -                         | -             | -             | -             |
| 112   | 44                       | 40            | 26            | 79            | -                         | -             | -             | -             |
| 113   | 12                       | 3             | 29            | 87            | -                         | -             | -             | -             |
| 114   | 15                       | 15            | 21            | 58,71         | -                         | -             | -             | 42            |
| 115   | 19                       | 24            | 21            | 94            | -                         | -             | -             | -             |
| 116   | 23                       | 26            | 22            | 75            | -                         | -             | -             | -             |
| 117   | 59                       | -             | 18            | 68            | -                         | -             | -             | -             |
| 118   | 35                       | 7             | 19            | 60            | -                         | -             | -             | -             |
| 119   | 14                       | -6            | 14            | 60            | -                         | -             | -             | -             |
| 120   | 21,22                    | 14,26         | 45,48         | 55,70         | 4                         | 3             | 25            | 39            |
| 121   | 6                        | 44            | 16            | 88            | -                         | -             | -             | -             |
| 122   | 51                       | 84            | 13            | 96            | -                         | -             | -             | -             |
| 124   | 19                       | 12            | -2            | 63            | -                         | -             | -             | -             |
| 125   | -3                       | 1             | -4            | 68            | -                         | -             | -             | -             |
| 126   | 30                       | 46            | 12            | 82            | -                         | -             | -             | -             |
| 127a  | 26                       | -             | 9             | 74            | -                         | -             | -             | 43            |
| 127b  | 13                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 1             |
| 128a  | 37,45                    | -             | 31,34         | 104           | 14                        |               | 9             | 97,100        |
| 128b  | 45                       | -             | 22            | -             | -                         | -             | -             | 54            |

【 1 2 3 2 】

【表 B 1 - 7】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 129a  | 73                       | -             | 46            | -             | -                         | -             | -             | 86            |
| 129b  | 69                       | -             | 55            | -             | -                         | -             | -             | 89            |
| 129c  | 94,96                    | -             | 29,35         | -             | 86                        | -             | 14            | 100           |
| 129d  | 94,99                    | -             | 90,96         | -             | 93                        | -             | 87            | 97,104        |
| 130a  | 66,68                    | -             | 82,89         | 107           | 32                        | -             | 56            | 100,104       |
| 130b  | 8,11                     | -             | 31,44         | 93            | 2                         | -             | 13            | 89,92         |
| 131a  | 24                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 30            |
| 131b  | 36                       | -             | 11            | 90            | -                         | -             | -             | 53,63         |
| 132   | 28                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 91            |
| 133a  | 57                       | -             | 13            | -             | -                         | -             | -             | 52            |
| 133b  | 40,42                    | -             | 34,39         | 94            | 16                        |               | 27            | 87,88         |
| 134a  | 27                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 42            |
| 134b  | 93,95                    | -             | 23,29         | -             | 78                        | -             | -             | 102,103       |
| 135a  | 60                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 42            |
| 135b  | 30                       | -             | 22            | -             | -                         | -             | -             | 68            |
| 136a  | 54                       | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 34            |
| 136b  | 90                       | -             | 21            | -             | -                         | -             | -             | 69            |
| 137a  | 94                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 104           |
| 137b  | 23                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 30            |
| 138a  | 61                       | -             | -8            | -             | -                         | -             | -             | 63            |
| 138b  | 22                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 25            |
| 139   | 72                       | -             | -2            | 87            | 46                        | -             | -             | 59,83         |
| 139a  | 17                       | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 88,101        |
| 139b  | 11                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 59            |
| 140   | 37                       | -             | -2            | -             | -                         | -             | -             | 49            |
| 140a  | 59                       | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 76            |
| 140b  | 18                       | -             | 3             |               |                           |               |               | 52            |
| 141   | 23                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 76            |
| 141a  | 25                       | -             | -5            | -             |                           |               |               | 70            |
| 141b  | 28                       | -             | 19            | -             |                           |               |               | 79,86         |
| 142a  | 68                       | -             | 19            | 95            | -                         | -             | -             | 71            |
| 142b  | 83                       | -             | 63            | -             | -                         | -             | -             | 99            |
| 143a  | 43                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 77            |
| 143b  | 17                       | -             | 0             | -             | -                         | -             | -             | 49            |
| 144a  | 57                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 40            |
| 144b  | 53,60,66                 | -             | 3,4           | 100,102       | 28,36                     | -             | -             | 83,85,87      |
| 145   | 49                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 61            |
| 146a  | 41                       | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 37            |
| 146b  | 11                       | -             | 21            | -             | -                         | -             | -             | 63            |
| 147   | 7                        | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 91,102        |

【 1 2 3 3 】

【表 B 1 - 8】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 147a  | 33                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 72            |
| 147b  | 82                       | -             | 36            | -             | -                         | -             | -             | 93            |
| 148a  | 23                       | -             | -5            | -             | -                         | -             | -             | 52            |
| 148b  | 71,74                    | -             | 37            | 106           | 35                        | -             | -             | 105           |
| 148c  | 6                        | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 16            |
| 148d  | 19                       | -             | -11           | -             | -                         | -             | -             | 11            |
| 149a  | 12                       | -             | -4            | -             | -                         | -             | -             | 16            |
| 149b  | 16                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 32            |
| 150a  | 16                       | -             | 16            | 100           | -                         | -             | -             | 88,96         |
| 150b  | 7                        | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 9             |
| 151a  | 11                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 93            |
| 151b  | 9                        | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 37            |
| 152a  | 20                       | -             | 17            | -             | -                         | -             | -             | 20            |
| 152b  | 7                        | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 19            |
| 153   | 17                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 17            |
| 154   | 86                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 58            |
| 154a  | 39                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 31            |
| 154b  | 95                       | -             | 5             | 95            | 80                        | -             | -             | 80,83         |
| 155   | 15                       | -             | 14            | -             | -                         | -             | -             | 36            |
| 155a  | 9                        | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 10            |
| 155b  | 1                        | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 5             |
| 156   | 21                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 6             |
| 157   | 57                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 43            |
| 158   | 8                        | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 43            |
| 159a  | -2                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 37            |
| 159b  | 53                       | -             | -12           | -             | -                         | -             | -             | 52            |
| 160a  | 35                       | -             | -12           | -             | -                         | -             | -             | 43            |
| 160b  | 65                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 41            |
| 168   | 23                       | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 32            |
| 169   | 2                        | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 20            |
| 172a  | 54                       | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 65            |
| 172b  | 92                       | -             | 46            | -             | -                         | -             | -             | 93            |
| 173a  | 5                        | -             | 15            | 82            | -                         | -             | -             | 61,68         |
| 173b  | 8                        | -             | -2            | -             | -                         | -             | -             | 28            |
| 174a  | 13                       | -             | 22            | 86            | -                         | -             | -             | 62,71         |
| 174b  | 11                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 15            |
| 175a  | 11                       | -             | 11            | 90            | -                         | -             | -             | 69,73         |
| 175b  | 4                        | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 4             |
| 176a  | 79                       | -             | 32            | 105           | 52                        | -             | -             | 93,98,100     |
| 176b  | 41                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 67            |

【 1 2 3 4 】

【表 B 1 - 9】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 179   | 6                        | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 8             |
| 180   | 87                       | 74            | 95            | 99            | 70                        | -             | -             | 91            |
| 181   | 30                       | 32            | 89            | 92            | -4                        | -             | -             | 70            |
| 182   | 29                       | 16            | 69            | 91            | 13                        | -             | -             | 83            |
| 183   | 71                       | 36            | 93            | 80            | 50                        | -             | -             | 68            |
| 183a  | 77                       | -             | 56            | -             | -                         | -             | -             | 82            |
| 183b  | 93                       | -             | 93,97         | -             | -                         | -             | 84            | 98            |
| 184   | -                        | -             | 93            | -             | 60                        | 24            | -             | 95            |
| 185   | 86                       | 58            | 62            | 94,97         | 63                        | 47            | 37            | 73,77         |
| 186   | 53,55                    | 51,55         | 54,72         | 100,101       | 24                        | 31            | 53            | 94,97         |
| 187   | 71                       | 83            | 63,84         | 84,98         | -                         | -             | 41            | 78            |
| 188   | 60                       | 48            | 66,90         | 105           | -                         | -             | 35            | -             |
| 189   | 31,55                    | 16            | 81,86         | 104,107       | 26                        | -             | 71            | 96            |
| 190   | 14,15                    | 31            | 70,89         | 84,99         | 9                         | -             | 49            | 88            |
| 191   | 10,20                    | 43            | 89,98         | 89,99         | 2                         | -             | 85            | 84            |
| 193   | 93                       | 88            | 77            | 103           | -                         | -             | -             | -             |
| 193a  | 89                       | -             | 85            | -             | -                         | -             | -             | 98            |
| 193b  | 91                       | -             | 83            | -             | -                         | -             | -             | 104           |
| 194a  | 100                      | -             | 98            | -             | -                         | -             | -             | 106           |
| 194b  | 100                      | -             | 94            | -             | -                         | -             | -             | 103           |
| 196a  | 54.6                     | -             | 58,71         | -             | 30                        | -             | 37            | 93,103        |
| 196b  | 37                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | -2            |
| 197a  | 82                       | -             | 31            | -             | -                         | -             | -             | 81            |
| 197b  | 96                       | -             | 56,77         | -             | 89                        | -             | 50            | 101,105       |
| 198a  | 24                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 47            |
| 198b  | 84                       | -             | 44            | -             | -                         | -             | -             | 103           |
| 199a  | 82                       | -             | 96            | -             | -                         | -             | -             | 94            |
| 199b  | 88                       | -             | 61            | -             | -                         | -             | -             | 27            |
| 200   | 83                       | 69            | 92            | -             | 63                        | -             | 81            | -             |
| 201   | 50                       | 18            | 67            | 36            | 22                        | -             | -             | 16            |
| 202   | 52                       | 52            | 92            | 22            | 29                        | -             | -             | 7             |
| 203   | 71                       | 47            | 88            | 41            | 37                        | -             | -             | 23            |
| 203a  | 76                       | -             | 71            | -             | -                         | -             | -             | 36            |
| 203b  | 47                       | -             | 31            | -             | -                         | -             | -             | 24            |
| 204   | -                        | -             | 87            | 107           | -                         | -             | -             | -             |
| 205   | -                        | -             | 69            | 70            | -                         | -             | -             | -             |
| 206   | -                        | -             | 86            | 102           | 46                        | 42            | -             | -             |
| 207   | -                        | -             | 90            | 106           | 49                        | 39            | -             | -             |
| 208   | -                        | -             | 101           | 97            | 60                        | 41            | -             | -             |
| 209   | -                        | -             | 80            | 84            | -                         | -             | -             | -             |

【 1 2 3 5 】

【表 B 1 - 1 0】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 210   | -                        | -             | 88            | 63            | -                         | -             | -             | -             |
| 211   | -                        | -             | 88            | 108           | 63                        | 44            | -             | -             |
| 212   | -                        | -             | 66            | 64            | -                         | -             | -             | -             |
| 213   | -                        | -             | 98            | 68,97         | 53                        | 53            | -             | 26            |
| 214   | 18                       | -             | 58,64         | 80            | -                         | -             | 37            | 48            |
| 215   | -                        | -             | 97            | 102           | -                         | -             | -             | -             |
| 216   | 65                       | -             | 76,98         | 103,106       | 34,47                     | 38            | 58            | 98            |
| 217   | 62                       | -             | 74            | 102           | -                         | -             | -             | -             |
| 218   | -                        | -             | -             | -             | 79                        | 60            | 85            | 110           |
| 219   | -                        | -             | -             | -             | -                         | 3             | 69            | -             |
| 221   | 65                       | 16            | 56            | 80            | -                         | -             | -             | -             |
| 222   | 95                       | 101           | 96            | 104           | -                         | -             | -             | -             |
| 223   | 21                       | -             | 69            | -             | -                         | -             | -             | 47            |
| 224   | 70                       | 26            | 52            | 69            | -                         | -             | -             | -             |
| 225   | 27                       | 12            | 75            | 80            | -                         | -             | -             | -             |
| 226   | 88                       | 48            | 85            | 83            | -                         | -             | -             | -             |
| 227   | 21                       | -2            | 66            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 228   | 64                       | 19            | 77            | 42            | -                         | -             | -             | -             |
| 229   | 17                       | 8             | 53            | 90            | -                         | -             | -             | -             |
| 230   | 94                       | 58            | 87            | 93            | -                         | -             | -             | -             |
| 231   | 48                       | 26            | 65            | 87            | -                         | -             | -             | -             |
| 232   | 87                       | 43            | 87            | 102           | -                         | -             | -             | -             |
| 233   | 73                       | 28            | 80            | 103           | -                         | -             | -             | -             |
| 235   | 48                       | 11            | 80            | 96            | -                         | -             | -             | -             |
| 236   | 94                       | 85            | 99            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 237   | 80                       | 52            | 98            | 99            | -                         | -             | -             | -             |
| 238   | 67                       | 25            | 94            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 239   | 19                       | -11           | 52            | 30            | -                         | -             | -             | -             |
| 240   | 74,75                    | 44,47         | 82,87         | 83,97         | -                         | -             | -             | -             |
| 241   | 81,82                    | 47,49         | 75,78         | 91,93         | -                         | -             | -             | -             |
| 242   | 53                       | 37            | 50            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 243   | 58                       | 45            | 90,98         | 105           | -                         | -             | 73            | -             |
| 244   | 78                       | 42            | 76            | 99            | -                         | -             | -             | -             |
| 245   | 69                       | 35            | 65            | 96            | -                         | -             | -             | -             |
| 246   | 82                       | 68            | 86            | 101           | -                         | -             | -             | -             |
| 247   | 95                       | 81            | 96            | 89            | -                         | -             | -             | -             |
| 248   | 76                       | 31            | 90            | 95            | -                         | -             | -             | -             |
| 249   | 95                       | 82            | 98            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 250   | 37                       | 22            | 62            | 105           | -                         | -             | -             | -             |
| 251   | 89                       | 53            | 85            | 101           | -                         | -             | -             | -             |

10

20

30

40



【表 B 1 - 1 1】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 252   | 36                       | 13            | 66            | 52            | -                         | -             | -             | -             |
| 253   | 54,55                    | 18,24         | 44,64         | 64,86         | -                         | -             | -             | -             |
| 254a  | 75                       | 36            | 58            | 85            | -                         | -             | -             | -             |
| 254b  | 63                       | 22            | 57            | 79            | -                         | -             | -             | -             |
| 255   | 55                       | 43            | 63            | 96            | -                         | -             | -             | -             |
| 256   | 47                       | 23            | 55            | 58            | -                         | -             | -             | -             |
| 257   | 51                       | 24            | 84            | 100           | -                         | -             | -             | -             |
| 258   | 93                       | 74            | 94            | 99            | -                         | -             | -             | -             |
| 259   | 71                       | 53            | 82            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 260   | 45                       | 26            | 54            | 92            | -                         | -             | -             | -             |
| 261   | 50                       | 30            | 84            | 84            | -                         | -             | -             | -             |
| 262   | 52                       | 35            | 87            | 74            | -                         | -             | -             | -             |
| 263   | 1                        | 6             | 61            | 54            | -                         | -             | -             | -             |
| 264   | 79                       | 46            | 81            | 82            | -                         | -             | -             | -             |
| 265   | 50                       | 30            | 67            | 70            | -                         | -             | -             | -             |
| 266   | 63                       | 72            | 62            | 92            | -                         | -             | -             | -             |
| 267   | 7                        | 26            | 63            | 85            | -                         | -             | -             | -             |
| 268   | 57                       | 39            | 90            | 94            | -                         | -             | -             | -             |
| 269   | 36                       | 44            | 61            | 83            | -                         | -             | -             | -             |
| 270   | 50                       | 66            | 96            | 76            | -                         | -             | -             | -             |
| 271   | 65                       | 83            | 97            | 71            | -                         | -             | -             | -             |
| 272a  | 27                       | 12            | 33            | -10           | -                         | -             | -             | -             |
| 272b  | 30                       | 36            | 68            | 72            | -                         | -             | -             | -             |
| 273   | 88                       | 71            | 67            | 89            | -                         | -             | -             | -             |
| 274   | 28                       | 25            | 68            | 27            | -                         | -             | -             | -             |
| 275   | 75                       | 61            | 51            | 94            | -                         | -             | -             | -             |
| 276   | 86                       | 81            | 71            | 101           | -                         | -             | -             | -             |
| 277   | 71                       | 84            | 98            | 97            | -                         | -             | -             | -             |
| 278   | 62                       | 44            | 93            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 279   | 79                       | 93            | 90            | 92            | -                         | -             | -             | -             |
| 280   | 76                       | 65            | 97            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 281   | 67                       | 47            | 72            | 90            | -                         | -             | -             | -             |
| 282   | 33                       | 30            | 75            | 101           | -                         | -             | -             | -             |
| 283   | 63                       | 46            | 90            | 89            | -                         | -             | -             | -             |
| 284   | 83                       | 81            | 97            | 76            | -                         | -             | -             | -             |
| 285   | 63                       | 71            | 98            | 97            | -                         | -             | -             | -             |
| 286   | 26                       | 19            | 80            | 60            | -                         | -             | -             | -             |
| 287   | 81                       | 69            | 99            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 288a  | 89                       | 88            | 98            | 104           | -                         | -             | -             | -             |
| 288b  | 39                       | 17            | 67            | 84            | -                         | -             | -             | -             |

【 1 2 3 7 】

【表 B 1 - 1 2】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 289a  | 51                       | 57            | 60            | 90            | -                         | -             | -             | -             |
| 289b  | 12                       | -2            | 53            | 54            | -                         | -             | -             | -             |
| 290   | 90                       | 79            | 80            | 96            | -                         | -             | -             | -             |
| 291   | 88                       | 85            | 102           | 105           | -                         | -             | -             | -             |
| 292   | 13                       | 23            | 58            | 104           | -                         | -             | -             | -             |
| 293   | 73                       | 82            | 96            | 93            | -                         | -             | -             | -             |
| 294   | 76                       | 39            | 94            | 41            | -                         | -             | -             | -             |
| 295   | 15                       | 7             | 69            | 79            | -                         | -             | -             | -             |
| 296   | 20                       | 33            | 60            | 70            | -                         | -             | -             | -             |
| 297   | 69                       | 36            | 50            | 46            | -                         | -             | -             | -             |
| 298   | 60                       | 17            | 54            | 51            | -                         | -             | -             | -             |
| 299   | 78                       | 47            | 52            | 54            | -                         | -             | -             | -             |
| 300   | 14                       | 29            | 67            | 86            | -                         | -             | -             | -             |
| 301   | 29                       | 36            | 87            | 84            | -                         | -             | -             | -             |
| 302   | 23                       | 17            | 81            | 35            | -                         | -             | -             | -             |
| 303   | 16                       | 51            | 62            | 71            | -                         | -             | -             | -             |
| 304   | 15                       | 27            | 79            | 81            | -                         | -             | -             | -             |
| 305   | 20                       | 41            | 93            | 79            | -                         | -             | -             | -             |
| 306   | 18                       | 12            | 78            | 14            | -                         | -             | -             | -             |
| 307   | 93                       | 81            | 93            | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| 308   | 79                       | 56            | 86            | 97            | -                         | -             | -             | -             |
| 309   | 23                       | 40            | 57            | 37            | -                         | -             | -             | -             |
| 310   | 63                       | 47            | 69            | 87            | -                         | -             | -             | -             |
| 311   | 87                       | 79            | 91            | 97            | -                         | -             | -             | -             |
| 312   | 71                       | 50            | 56            | 93            | -                         | -             | -             | -             |
| 313   | 92                       | 53            | 73            | 73            | -                         | -             | -             | -             |
| 314   | 92                       | 71            | 91            | 50            | -                         | -             | -             | -             |
| 315   | 4                        | 3             | 59            | 48            | -                         | -             | -             | -             |
| 316   | 93                       | 81            | 90            | 45            | -                         | -             | -             | -             |
| 317   | 89                       | 71            | 61            | 7             | -                         | -             | -             | -             |
| 318   | 94                       | 60            | 95            | 103           | -                         | -             | -             | -             |
| 319   | 13                       | 8             | 63            | 4             | -                         | -             | -             | -             |
| 320   | 61                       | 56            | 66            | 18            | -                         | -             | -             | -             |
| 321   | 94                       | 66            | 59            | 90            | -                         | -             | -             | -             |
| 322   | 59                       | 22            | 58            | 49            | -                         | -             | -             | -             |
| 323   | 85                       | 69            | 92            | 95            | -                         | -             | -             | -             |
| 324   | 63                       | 31            | 67            | 99            | -                         | -             | -             | -             |
| 325   | -1                       | 1             | 81,84         | -6            | -                         | -             | 53            | -             |
| 326   | 33                       | 35            | 51            | 93            | -                         | -             | -             | -             |
| 327   | -5                       | 4             | 58            | -4            | -                         | -             | -             | -             |

【 1 2 3 8 】

【表 B 1 - 1 3】

| 化合物番号  | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|--------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|        | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| 328    | 95                       | 80            | 76            | 93            | -                         | -             | -             | -             |
| 329    | 68                       | 78            | 60            | 104           | -                         | -             | -             | -             |
| 330    | 98                       | 72            | 58            | 99            | -                         | -             | -             | -             |
| 331    | 53                       | 70            | 53            | 99            | -                         | -             | -             | -             |
| 332    | 41                       | 51            | 94            | 86            | -                         | -             | -             | -             |
| 333    | 65                       | 16            | 52            | 88            | -                         | -             | -             | -             |
| 334    | 91                       | 72            | 55            | 82            | -                         | -             | -             | -             |
| 335    | 82                       | 73            | 60            | 99            | -                         | -             | -             | -             |
| 336    | 98                       | -             | 66            | -             | -                         | -             | -             | 104           |
| 338    | 16                       | -             | 60            | -             | -                         | -             | -             | 102           |
| 339a   | 13                       | -             | 37            | -             | -                         | -             | -             | 86            |
| 339b   | 10                       | -             | 64            | -             | -                         | -             | -             | 87            |
| II-1a  | 6                        | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 14            |
| II-1b  | -7                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 32            |
| II-2   | 74                       | -             | 49            | -             | -                         | -             | -             | 96            |
| II-4a  | 72                       | -             | 35            | -             | -                         | -             | -             | 79            |
| II-4b  | 98                       | -             | 57            | -             | -                         | -             | -             | 100           |
| II-5   | 2                        | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 4             |
| II-6a  | 66                       | -             | 45            | -             | -                         | -             | -             | 85            |
| II-6b  | 91                       | -             | 81            | -             | -                         | -             | -             | 102           |
| II-7   | 95                       | -             | 52            | -             | -                         | -             | -             | 100           |
| II-8   | 6                        | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 70            |
| II-9   | 30                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 78            |
| II-10  | 7                        | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 47            |
| II-11  | 63                       | -             | 25            | -             | -                         | -             | -             | 70            |
| II-11a | 9                        | -             | 22            | -             | -                         | -             | -             | 53            |
| II-11b | 76                       | -             | 43            | -             | -                         | -             | -             | 89            |
| II-12  | 18                       | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 65            |
| II-12a | 26                       | -             | 25            | -             | -                         | -             | -             | 89            |
| II-12b | 11                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 65            |
| II-13  | 9                        | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 73            |
| II-14a | 30                       | -             | 34            | -             | -                         | -             | -             | 88            |
| II-14b | 8                        | -             | 17            | -             | -                         | -             | -             | 33            |
| II-15a | 61                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 47            |
| II-15b | 5                        | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 40            |
| II-16a | 20                       | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 39            |
| II-16b | 32,46                    | -             | 32            | 88            | 16                        | -             | -             | 65,73         |
| II-17  | 8                        | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 7             |
| II-18  | -7                       | -9            | 14            | -15           | -                         | -             | -             | -             |
| II-19  | 8                        | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 21            |

【 1 2 3 9】

【表 B 1 - 1 4】

| 化合物番号  | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|--------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|        | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| II-39  | 16                       | 13            | 27            | -14           | -                         | -             | -             | -             |
| II-40  |                          | -             | -             | 36            | -                         | -             | -             | -             |
| II-48  | 27                       | 8             | 26            | 0             | -                         | -             | -             | -             |
| II-49a | 47                       | -             | 34            | -             | -                         | -             | -             | 43            |
| II-49b | 69                       | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 50            |
| II-56  | 54                       | 11            | 31            | 78            | -                         | -             | -             | -             |
| II-57a | 20                       | -             | 22            | -             | -                         | -             | -             | 38            |
| II-57b | 31                       | -             | 31            | -             | -                         | -             | -             | 45            |
| II-58  | 16                       | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 58            |
| II-60  | 11                       | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 54            |
| II-61  | -                        | -             | -             | 47            | -                         | -             | -             | -             |
| II-62  | 14                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 37            |
| II-63  | 55                       | -             | 39            | -             | -                         | -             | -             | 90            |
| II-64  | 23                       | -             | -3            | -             | -                         | -             | -             | 54            |
| II-65  | 10                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 25            |
| II-66  | 27                       | -             | 0             | -             | -                         | -             | -             | 46            |
| II-67  | 7                        | -             | -11           | -             | -                         | -             | -             | 43            |
| II-68  | 12                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 17            |
| II-69  | 45                       | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 14            |
| II-70  | -                        | -             | -             | 34            | -                         | -             | -             | -             |
| II-71  | 3                        | -             | -3            | -             | -                         | -             | -             | 11            |
| II-72  | 30                       | -             | 25            | -             | -                         | -             | -             | 47            |
| II-73  | 34                       | -             | 28            | -             | -                         | -             | -             | 33            |
| II-74  | 11                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 18            |
| II-75  | 8                        | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 35            |
| II-76  | -                        | -             | -             | 103           | -                         | -             | -             | -             |
| II-77  | 54                       | 66            | 43            | 108           | -                         | -             | -             | -             |
| II-78  | -11                      | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | -9            |
| II-79  | 7                        | -             | 0             | -             | -                         | -             | -             | 59            |
| II-80  | 4                        | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 9             |
| II-81  | -1                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | -9            |
| II-82  | 13                       | 23            | 45            | 48,53         | -                         | -             | -             | 35            |
| II-83  | 12                       | -             | 2             | -             | -                         | -             | -             | 24            |
| II-84  | 2                        | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | -11           |
| II-85  | -7                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | -2            |
| II-86  | 44                       | -             | 27            | -             | -                         | -             | -             | 35            |
| II-87  | 11                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 24            |
| II-88  | 68                       | -             | -2            | -             | -                         | -             | -             | 48            |
| II-89  | 13                       | -             | -5            | -             | -                         | -             | -             | 35            |
| II-90  | 62                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 55            |

【 1 2 4 0】

【表 B 1 - 1 5】

| 化合物番号   | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|---------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|         | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| II-91   | 16                       | -             | -2            | -             | -                         | -             | -             | 25            |
| II-92   | 13                       | -             | 0             | -             | -                         | -             | -             | 25            |
| II-93a  | 6                        | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 24            |
| II-93b  | 18                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 56            |
| II-94a  | 10                       | -             | 0             | -             | -                         | -             | -             | 8             |
| II-94b  | 7                        | -             | -5            | -             | -                         | -             | -             | 24            |
| II-95a  | 32                       | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 53            |
| II-95b  | -1                       | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 12            |
| II-96   | 39                       | 31            | 49            | 95            | -                         | -             | -             | -             |
| II-97   | -4                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 24            |
| II-98a  | 33                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 10            |
| II-98b  | 10                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 5             |
| II-99a  | 12                       | -             | 24            | -             | -                         | -             | -             | 49            |
| II-99b  | 5                        | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 7             |
| II-100a | 10                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 12            |
| II-100b | 24                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 1             |
| II-102  | 2                        | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 49            |
| II-103  | 1                        | 8             | -5            | 35            | -                         | -             | -             | -             |
| II-104  | 3                        | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 21            |
| II-105  | 5                        | -             | 7,18          | 27            | -                         | -             | -             | 5,30          |
| II-106a | 25                       | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 20            |
| II-106b | 31                       | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 36            |
| II-108a | 13                       | -             | -2            | -             | -                         | -             | -             | 27            |
| II-108b | -2                       | -             | -6            | -             | -                         | -             | -             | 11            |
| II-109a | 27                       | -             | 2             | -             | -                         | -             | -             | 41            |
| II-109b | 5                        | -             | -10           | -             | -                         | -             | -             | 2             |
| II-110  | 25,36                    | 17            | 1,2           | 47            | -                         | -             | -             | 11            |
| II-111  | 42                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 35            |
| II-112a | 5                        | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 36            |
| II-112b | 10                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 31            |
| II-113a | 9                        | -             | -3            | -             | -                         | -             | -             | 39            |
| II-113b | 5                        | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 38            |
| II-114a | 45                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 40            |
| II-114b | 7                        | -             | -5            | -             | -                         | -             | -             | 40            |
| II-116  | 4                        | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 43            |
| II-118a | 18                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 27            |
| II-118b | 11                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | -3            |
| II-119  | 23                       | 53            | -4            | 27            | -                         | -             | -             | -             |
| II-120a | 99                       | -             | 65            | -             | -                         | -             | -             | 101           |
| II-120b | 100                      | -             | 98            | -             | -                         | -             | -             | 98            |

【 1 2 4 1 】

【表 B 1 - 1 6】

| 化合物番号   | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|---------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|         | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| II-121a | 97,98                    | -             | 91,92         | -             | 90                        | -             | 65            | 103,104       |
| II-121b | 93,96                    | -             | 80,85         | -             | 77                        | -             | 54            | 100,103       |
| II-122  | -2                       | -             | -10           | -             | -                         | -             | -             | 47            |
| II-123a | 41                       | -             | 16            | -             | -                         | -             | -             | 62            |
| II-123b | 61                       | -             | 75            | -             | -                         | -             | -             | 93            |
| II-124a | -2                       | -             | 23            | -             | -                         | -             | -             | 26            |
| II-124b | 10                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 18            |
| II-125a | 92                       | -             | 62            | -             | -                         | -             | -             | 100           |
| II-125b | 97,102                   | -             | 97,98         | -             | 89                        | -             | 89            | 103,106       |
| II-125c | 42                       | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 67            |
| II-125d | 64                       | -             | 71            | -             | -                         | -             | -             | 88            |
| II-126  | -4                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 4             |
| II-127a | 83                       | -             | 79            | -             | -                         | -             | -             | 105           |
| II-127b | 65                       | -             | 54            | -             | -                         | -             | -             | 104           |
| II-128a | 61                       | -             | 34            | -             | -                         | -             | -             | 97            |
| II-128b | 84,86                    | -             | 74,77         | -             | 56                        | -             | 50            | 102,106       |
| II-129  | 2                        | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 1             |
| II-130  | 43                       | -             | 41            | -             | -                         | -             | -             | 97            |
| II-130a | 92                       | -             | 86            | -             | -                         | -             | -             | 103           |
| II-130b | 3                        | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 33            |
| II-131  | 90                       | -             | 85            | -             | -                         | -             | -             | 103           |
| II-132a | 33                       | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 40            |
| II-132b | 68                       | -             | 22            | -             | -                         | -             | -             | 70            |
| II-133  | -                        | -             | -             | -5            | -                         | -             | -             | -             |
| II-134a | 86                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 89            |
| II-134b | 65                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 79            |
| II-135a | 48                       | -             | -3            | -             | -                         | -             | -             | 34            |
| II-135b | 60,70                    | -             | 40            | 105           | 26                        | -             | -             | 103,105       |
| II-136a | 60                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 36            |
| II-136b | 31                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 32            |
| II-138  | 57                       | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 77            |
| II-139  | 34                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 72            |
| II-140  | 53                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 72            |
| II-141  | 7                        | -             | -2            | -             | -                         | -             | -             | 22            |
| II-142  | 5                        | -             | -4            | -             | -                         | -             | -             | 23            |
| II-143  | 13                       | -             | -3            | -             | -                         | -             | -             | 22            |
| II-146a | 23                       | -             | 47            | -             | -                         | -             | -             | 102           |
| II-146b | 13                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 43            |
| II-146c | 17                       | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 42            |
| II-146d | 13                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 16            |

【 1 2 4 2 】

【表 B 1 - 1 7】

| 化合物番号   | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|---------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|         | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| II-147a | 32                       | -             | 57            | -             | -                         | -             | -             | 102           |
| II-147b | 20                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 66            |
| II-147c | 7                        | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 38            |
| II-147d | 10                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 13            |
| II-148  | 21                       | -             | 27            | -             | -                         | -             | -             | 93            |
| II-149a | 90                       | -             | 53            | -             | -                         | -             | -             | 104           |
| II-149b | 59                       | -             | 27            | -             | -                         | -             | -             | 96            |
| II-149c | 49                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 41            |
| II-149d | 41                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 44            |
| II-150  | 14                       | -             | 5             | -             | -                         | -             | -             | 30            |
| II-151a | 11                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 27            |
| II-151b | 13                       | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 78            |
| II-152a | 19                       | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | 93            |
| II-152b | 2                        | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 61            |
| II-152c | 6                        | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 14            |
| II-152d | 5                        | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 9             |
| II-153  | 2                        | -             | 2             | -             | -                         | -             | -             | 7             |
| II-154  | 2                        | -             | 11            | -             | -                         | -             | -             | 73            |
| II-160  | 7,14                     | 15            | 17,37         | 35            | -                         | -             | -             | 39            |
| II-161  | 7                        | 2             | 7             | 13            | -                         | -             | -             | -             |
| II-163  | 66                       | 28            | 41            | 86            | -                         | -             | -             | -             |
| II-164  | 12                       | 0             | 15            | 40            | -                         | -             | -             | -             |
| II-171  | 95                       | 55            | 96            | 94            | -                         | -             | -             | -             |
| II-187  | 54                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 27            |
| II-212  | 29                       | -             | 19            | -             | -                         | -             | -             | 73            |
| II-213  | -3                       | -             | 12            | -             | -                         | -             | -             | 11            |
| II-215  | -                        | -             | -             | -5            | -                         | -             | -             | -             |
| II-221  | -1                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 0             |
| II-222  | 19                       | -             | 26            | -             | -                         | -             | -             | 99            |
| II-223  | 9                        | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 88            |
| II-224  | 13                       | -             | 22            | -             | -                         | -             | -             | 68            |
| II-225  | 9                        | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 8             |
| II-226  | 15                       | -             | 4             | -             | -                         | -             | -             | 40            |
| II-227a | 25                       | -             | 15            | -             | -                         | -             | -             | 86            |
| II-227b | 8                        | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 18            |
| II-227c | 20                       | -             | 24            | -             | -                         | -             | -             | 94            |
| II-227d | 12                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 26            |
| II-228  | -2                       | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 10            |
| II-229  | 3                        | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 12            |
| II-230  | -2                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 22            |

【 1 2 4 3 】

【表 B 1 - 1 8】

| 化合物番号   | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|---------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|         | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| II-231  | 11                       | -             | 9             | -             | -                         | -             | -             | -2            |
| II-232  | 3                        | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 28            |
| II-234  | -8                       | -1            | 7             | 33            | -                         | -             | -             | -             |
| II-235  | 58                       | 28            | 3             | 45            | -                         | -             | -             | -             |
| II-236  | -                        | -             | -             | -4            | -                         | -             | -             | -             |
| II-238  | -                        | -             | -             | 98            | -                         | -             | -             | -             |
| II-239  | -                        | -             | -             | 17            | -                         | -             | -             | -             |
| II-240  | 57                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 53            |
| II-241  | 5                        | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | -1            |
| II-242  | 4                        | -             | 2             | -             | -                         | -             | -             | 3             |
| II-243  | 91,93                    | -             | 19            | 82            | 79                        | -             | -             | 58,61         |
| II-244a | 95                       | -             | 22            | -             | -                         | -             | -             | 102           |
| II-244b | 12                       | -             | 2             | -             | -                         | -             | -             | 16            |
| II-245  | 27                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 44            |
| II-246  | -2                       | -             | 47            | -             | -                         | -             | -             | 5             |
| II-247  | 3                        | -             | 83            | -             | -                         | -             | -             | 19            |
| II-248  | 4                        | -             | 88            | -             | -                         | -             | -             | 5             |
| II-249  | 6                        | -             | 74            | -             | -                         | -             | -             | 4             |
| II-250  | -5                       | -             | 57            | -             | -                         | -             | -             | 6             |
| II-251  | -7                       | -             | 81            | -             | -                         | -             | -             | -4            |
| II-252  | -1                       | -             | 91            | -             | -                         | -             | -             | 1             |
| II-253  | 9                        | -             | 54            | -             | -                         | -             | -             | 16            |
| II-261  | 71                       | -             | 70            | -             | -                         | -             | -             | 103           |
| II-262  | 3                        | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 11            |
| II-263  | 2                        | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 10            |
| IV-2    | -                        | -             | -             | 50            | -                         | -             | -             | -             |
| IV-4    | 2                        | 15            | -3            | 56            | -                         | -             | -             | -             |
| IV-8a   | 49                       | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 4             |
| IV-8b   | 5                        | -             | 22            | -             | -                         | -             | -             | 3             |
| IV-93a  | 7                        | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 52            |
| IV-93b  | 65                       | -             | -1            | -             | -                         | -             | -             | 44            |
| IV-209a | 89                       | -             | 6             | -             | -                         | -             | -             | 72            |
| IV-209b | 11                       | -             | 10            | -             | -                         | -             | -             | 13            |
| IV-209c | 98                       | -             | 59            | -             | -                         | -             | -             | 102           |
| IV-209d | 54                       | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 79            |
| IV-210a | 70,75                    | -             | 37            | -             | 43                        | -             | -             | 101,103       |
| IV-210b | 10                       | -             | 8             | -             | -                         | -             | -             | 29            |
| IV-210c | -4                       | -             | 1             | -             | -                         | -             | -             | 10            |
| IV-210d | 19                       | -             | 13            | -             | -                         | -             | -             | 87            |
| V-1     | 15                       | -             | 35            | -             | -                         | -             | -             | 102           |

【 1 2 4 4 】



【表 B 1 - 1 9】

| 化合物番号 | アドレナリン作動性 (0.1 $\mu$ M)* |               |               |               | アドレナリン作動性 (0.03 $\mu$ M)* |               |               |               |
|-------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
|       | $\alpha_{1B}$            | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | $\alpha_{1B}$             | $\alpha_{1D}$ | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ |
| V-1a  | 20                       | -             | 36            | -             | -                         | -             | -             | 88            |
| V-1b  | 57                       | -             | 29            | -             | -                         | -             | -             | 102           |
| V-2   | 49                       | -             | 2             | -             | -                         | -             | -             | 61            |
| V-3   | 22                       | -             | 40            | -             | -                         | -             | -             | 71            |
| V-14a | 0                        | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 7             |
| V-14b | 2                        | -             | 3             | -             | -                         | -             | -             | 0             |
| V-15  | 4                        | -             | 7             | -             | -                         | -             | -             | 20            |
| V-18a | 78                       | -             | 13            | -             | -                         | -             | -             | 57            |
| V-18b | 95                       | -             | 57            | -             | -                         | -             | -             | 98            |
| V-21a | 68                       | -             | 62            | -             | -                         | -             | -             | 98            |
| V-21b | 34                       | -             | 43            | -             | -                         | -             | -             | 93            |
| V-22  | 28                       | -             | 18            | -             | -                         | -             | -             | 90            |
| V-23  | 94                       | -             | 109           | -             | -                         | -             | -             | 105           |

10

【1 2 4 5】

\*示されている場合、いくつかの化合物を、繰返しアッセイにおいて試験した（各データポイントを示す）。

20

【表 B 2 - 1】

表B2:本発明の化合物のKi値

| 化合物番号 | $\alpha_{2B}$ (nM) | $\alpha_{2A}$ (nM) | $\alpha_{1B}$ (nM) | $\alpha_{1D}$ (nM) |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 3     | 0.64               | 0.26               | -                  | -                  |
| 3a    | 27.41              | -                  | -                  | -                  |
| 3b    | 0.26, 0.28, 0.46   | 139, 166, 222      | 51                 | 258                |
| 4a    | 0.64               | 176                | -                  | -                  |
| 5a    | 35                 | -                  | -                  | -                  |
| 5b    | 0.95, 1.06, 4.53   | 152, 192, 195      | 184                | -                  |
| 8b    | 11.65              | 2104               | -                  | -                  |
| 13b   | 0.62               | 199                | -                  | -                  |
| 14a   | 1.92               | 123                | -                  | -                  |
| 15b   | 0.64               | 112                | -                  | -                  |
| 26a   | 0.56               | 113                | -                  | -                  |
| 26b   | 3.06               | -                  | -                  | -                  |
| 27a   | 4.32               | 1101               | -                  | -                  |
| 27b   | 43.43              | 3713               | -                  | -                  |
| 29a   | 1.09               | 77.23              | -                  | -                  |
| 30b   | 1.13               | 14.25              | -                  | -                  |
| 31a   | 1.58               | 167                | -                  | -                  |
| 39a   | 2.50               | 1659               | -                  | -                  |
| 74a   | 1.42               | 234                | 4.72               | -                  |
| 60    | 5.84               | -                  | -                  | -                  |
| 61    | 5.89               | -                  | -                  | -                  |
| 89    | 32                 | -                  | -                  | -                  |
| 91    | 9.84, 10.68, 11.97 | -                  | -                  | -                  |
| 93a   | 1.14               | 90.50              | -                  | -                  |
| 114   | 17.38              | -                  | -                  | -                  |

30

40

50

【 1 2 4 6 】

【表 B 2 - 2 】

| 化合物番号  | $\alpha_{2B}$ (nM) | $\alpha_{2A}$ (nM) | $\alpha_{1B}$ (nM) | $\alpha_{1D}$ (nM) |
|--------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 120    | 20.52              | 65.83              | -                  | -                  |
| 127a   | 15.14              | -                  | -                  | -                  |
| 128a   | 0.97               | 98.62              | -                  | -                  |
| 129c   | 0.77               | 88.55              | -                  | -                  |
| 129d   | 0.35               | 1.87               | -                  | -                  |
| 130a   | 1.66               | 6.91               | -                  | -                  |
| 130b   | 2.52               | 72.60              | -                  | -                  |
| 131b   | 7.95               | -                  | -                  | -                  |
| 133b   | 2.42               | 59.45              | -                  | -                  |
| 134b   | 0.43               | 102                | -                  | -                  |
| 139a   | 2.36               | -                  | -                  | -                  |
| 139    | 8.12               | 390                | -                  | -                  |
| 141b   | 3.44               | -                  | -                  | -                  |
| 144b   | 1.70, 2.36         | -                  | -                  | -                  |
| 148b   | 0.43               | -                  | -                  | -                  |
| 147    | 1.49               | -                  | -                  | -                  |
| 150a   | 1.57               | -                  | -                  | -                  |
| 154b   | 3.33               | -                  | -                  | -                  |
| 173a   | 8.77               | -                  | -                  | -                  |
| 174a   | 7.91               | -                  | -                  | -                  |
| 175a   | 4.42               | -                  | -                  | -                  |
| 176a   | 0.53               | -                  | -                  | -                  |
| 183b   | -                  | 2.72               | -                  | -                  |
| 184    | -                  | 184                | -                  | -                  |
| 185    | 3.80               | 20.97              | -                  | -                  |
| 186    | 0.52               | 11.04              | -                  | -                  |
| 187    | 4.43               | 17.89              | -                  | -                  |
| 189    | 0.86               | 2.86               | -                  | -                  |
| 190    | 2.26               | 12.83              | -                  | -                  |
| 191    | 3.23               | 2.10               | -                  | -                  |
| 196a   | 1.83               | 16.80              | -                  | -                  |
| 197b   | 0.78               | 11.90              | -                  | -                  |
| 200    | -                  | 1.63, 3.21         | -                  | -                  |
| 204    | -                  | 2.48               | -                  | -                  |
| 206    | -                  | 1.12, 6.79         | -                  | -                  |
| 207    | -                  | 1.16               | -                  | -                  |
| 213    | 26.30              | -                  | -                  | -                  |
| 214    | 12.91              | 22.67              | -                  | -                  |
| 216    | 0.95               | 9.59               | -                  | -                  |
| 243    | -                  | 3.86               | -                  | -                  |
| 325    | 206                | 9.88               | -                  | -                  |
| II-16b | 5.58               | -                  | -                  | -                  |
| II-82  | 26.76              | -                  | -                  | -                  |
| II-105 | 152                | -                  | -                  | -                  |

10

20

30

40

【 1 2 4 7 】

【表 B 2 - 3】

| 化合物番号   | $\alpha_{2B}$ (nM) | $\alpha_{2A}$ (nM) | $\alpha_{1B}$ (nM) | $\alpha_{1D}$ (nM) |
|---------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| II-121a | -                  | 4.52               | -                  | -                  |
| II-121b | 0.22               | 9.18               | -                  | -                  |
| II-125b | 0.16               | 1.21               | -                  | -                  |
| II-128b | 0.49               | 13.07              | -                  | -                  |
| II-135b | 0.53               | -                  | -                  | -                  |
| II-243  | 9.44               | -                  | -                  | -                  |
| IV-210a | 0.33               | -                  | -                  | -                  |
| V-1     | 0.51               | -                  | -                  | -                  |

10

## 【1 2 4 8】

実施例 B 2、エクオリンおよび GTP $\gamma$ S 機能アッセイを使用した、組換えアドレナリン作動性  $\alpha_{1B}$ 、アドレナリン作動性  $\alpha_{2A}$ 、アドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$  およびアドレナリン作動性  $\alpha_{1D}$  受容体に対する機能活性

エクオリン機能アッセイによって、ヒト組換えアドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$ 、アドレナリン作動性  $\alpha_{2A}$ 、アドレナリン作動性  $\alpha_{1B}$  またはアドレナリン作動性  $\alpha_{1D}$  に対する、および GTP $\gamma$ S アッセイによって、ヒト組換えアドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$  受容体に対する本発明の化合物の機能活性を研究するために、アドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$ 、アドレナリン作動性  $\alpha_{2A}$ 、アドレナリン作動性  $\alpha_{1B}$  またはアドレナリン作動性  $\alpha_{1D}$  組換え受容体、ミトコンドリアのアポエクオリンおよび G $\alpha$  16 を発現している CHO-K1 細胞系を、エクオリンアッセイのために使用した。組換え  $\alpha_{2B}$  受容体を発現している CHO-K1 細胞系を増幅させ、GTP $\gamma$ S アッセイのために使用する膜を調製した。

20

## 【1 2 4 9】

下記の参照アゴニストを、アゴニストモードの参照リガンドとして、およびアンタゴニストモードの、阻害することが必要とされるアゴニストとしての両方で使用した。

## 【1 2 5 0】

## 【表 6】

| アッセイ      | $\alpha_{1B}$ (aeq) | $\alpha_{1D}$ (aeq) | $\alpha_{2A}$ (aeq) | $\alpha_{2B}$ (aeq) | $\alpha_{2B}$ (GTP $\gamma$ S) |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| アゴニストリガンド | シラゾリン               | シラゾリン               | UK 14304            | オキシメタゾリン            | グアンファシン                        |

30

エクオリンアッセイ手順：エクオリンアドレナリン作動性  $\alpha_{1B}$  (FAST-008A) (図 5)、アドレナリン作動性  $\alpha_{2A}$  (FAST-006A) (図 3) またはアドレナリン作動性  $\alpha_{2B}$  (FAST-007A) (図 1、2、3、6) 細胞を、抗生物質を有さない培地中で試験日前の 18 時間増殖させた。次いで、これらの細胞を、PBS-EDTA (5 mM の EDTA) による穏やかなフラッシングによって剥離し、遠心分離によって回収し、「アッセイ緩衝液」(DMEM/HAM の F12、HEPES + 0.1% BSA を有し、プロテアーゼ非含有) に再懸濁させた。細胞を、セレンテラジン h (Molecular Probes) と共に室温で少なくとも 4 時間インキュベートした。本発明の化合物を試験する前に、参照化合物による用量反応曲線を作成した。 $\alpha_{1B}$  参照アゴニストおよびアンタゴニストは、それぞれ、シラゾリンおよびキナゾリン (quinazoline) であった。 $\alpha_{2A}$  参照アゴニストおよびアンタゴニストは、それぞれ、UK 14,304 およびラウオルシンであった。 $\alpha_{2B}$  参照アゴニストおよびアンタゴニストは、それぞれ、オキシメタゾリンおよびラウオルシンであった。

40

## 【1 2 5 1】

アゴニスト試験のために、50  $\mu$ L の細胞懸濁液を、96 ウェルプレート中に蒔いた 50  $\mu$ L の試験化合物または参照アゴニスト上に注入した。このように得られた発光を、Hamamatsu Functional Drug Screening System 6000 (FDSS 6000) を使用して記録した。アンタゴニスト試験のために、最

50

初の注射後の15分間のインキュベーションに続いて、その $EC_{80}$ に相当する濃度の $100\mu L$ の参照アゴニストを、 $100\mu L$ の細胞懸濁液および試験化合物の混合物上に注入した。このように得られた発光を、アゴニスト試験で使用したものと同一照度計を使用して記録した。プレートに亘る、および異なる実験に亘る、記録した発光を標準化するために（「100%シグナル」の決定）、ウェルのいくつかは、 $100\mu M$ のジギトニンまたは飽和濃度のATP（ $20\mu M$ ）を含有した。プレートはまた、試験の検証の間に得た $EC_{80}$ と等しい濃度で参照アゴニストを含有した。

#### 【1252】

試験化合物のアゴニスト活性は、その $EC_{100}$ 濃度における参照アゴニストの活性の百分率として表した。試験化合物のアンタゴニスト活性は、その $EC_{80}$ 濃度における参照アゴニスト活性の阻害の百分率として表した。

10

#### 【1253】

化合物を、下記のナノモル濃度で、二連で、ヒトアドレナリン作動性 $\alpha_{1B}$ （FAST-008A）、アドレナリン作動性 $\alpha_{2A}$ （FAST-006A）またはアドレナリン作動性 $\alpha_{2B}$ （FAST-007A）においてアゴニストおよびアンタゴニスト活性について試験した。アゴニスト（nM）：0.3、1、3、10、30、100、300、1000、3000、10000；アンタゴニスト（nM）：0.15、0.5、1.5、5、15、50、150、500、1500、5000。

#### 【1254】

GTP $\gamma$ Sアッセイ手順：手順を、下記によって行った。アッセイ緩衝液[20mMのHEPES、pH7.4；100mMのNaCl、 $10\mu g/mL$ のサポニン、1mMのMgCl<sub>2</sub>]；膜[組換えCHO-K1-アドレナリン作動性 $\alpha_{2B}$ 膜抽出物、氷上で解凍し、アッセイ緩衝液で希釈し、 $10\mu g$ /ウェルとし、氷上で保持する]；GDP[アッセイ緩衝液で希釈し、 $3\mu M$ の最終濃度を得る]；ビーズ[PVT-WGA（Amersham、RPNQ0001）、アッセイ緩衝液中で0.5mg/ウェルに希釈]；GTP $\gamma$ <sup>35</sup>S[(PerkinElmer NEG030X)、アッセイ緩衝液中で希釈し、0.1nMの最終濃度を得る]；リガンド[グアンファシン（Tocris、1030）（参照アゴニストとして）、およびラウオルシン（Tocris、891）（参照アンタゴニストとして）、アッセイ緩衝液中で希釈]。膜をGDPと混合（容量：容量）し、氷上で少なくとも15分間インキュベートした。反応を開始する直前に、並行して、GTP $\gamma$ [<sup>35</sup>S]を、ビーズと混合（容量：容量）した。

20

30

#### 【1255】

アゴニスト試験については、下記の試薬を、Optiplate（Perkin Elmer）のウェル中に連続的に加えた。50 $\mu L$ の試験または参照リガンド、20 $\mu L$ の膜：GDPミックス、10 $\mu L$ のアッセイ緩衝液および20 $\mu L$ のGTP $\gamma$ [<sup>35</sup>S]：ビーズミックス。アンタゴニスト試験については、下記の試薬を、Optiplate（Perkin Elmer）のウェル中に連続的に加えた。50 $\mu L$ の試験または参照リガンド、20 $\mu L$ の膜：GDPミックス、次いで室温での15分間のインキュベーション後、10 $\mu L$ のヒストリカル $EC_{80}$ 濃度の参照リガンド、および20 $\mu L$ のGTP $\gamma$ [<sup>35</sup>S]：ビーズミックス。

40

#### 【1256】

プレートをトップシールで覆い、オービタルシェーカー上で2分間混合し、次いで室温で1時間インキュベートした。次いで、プレートを2000rpmで10分間遠心分離し、室温で4時間インキュベートし、Perkin Elmer TopCountリーダーによって1分間/ウェルで計数した。

#### 【1257】

化合物を、ヒトアドレナリン作動性 $\alpha_{2B}$ 受容体（FAST-007G）において、下記のナノモル濃度で、二連で、アンタゴニスト活性について試験した（図4）。アゴニストおよびアンタゴニスト（nM）：0.3、1、3、10、30、100、300、1000、3000、10000。

50

## 【1258】

## インバースアゴニスト活性

S P A 3 5 S - G T P g S および放射性リガンド結合実験を、Euroscreen 膜調製物で行った。化合物を、G T P g 3 5 S 結合機能アッセイ (F A S T - 0 0 6 G) を使用して、用量反応および二連で、ヒトアドレナリン作動性  $\alpha_2 A$  受容体においてインバースアゴニスト活性について試験した。図 28 に示すように、化合物 129d は、アドレナリン作動性  $\alpha_2 A$  受容体へのインバースアゴニスト活性を示した。

## 【1259】

## 実施例 B3 細胞培養および細胞生存能アッセイ

10% FBS を補充した DMEM / F12 培地中で培養した SH-SY5Y 細胞を、96 ウェルマイクロプレート中で 150,000 細胞 /  $\text{cm}^2$  にて播種した。24 時間後、細胞を FBS から枯渇させ、実験前に培養液中に 24 時間保持した。次いで、細胞を、ビヒクルまたは本発明の化合物の存在下で、4-Br-A23187 (2  $\mu\text{M}$ )、過酸化水素 (300  $\mu\text{M}$ ) またはミトコンドリア毒素ロテノン (25  $\mu\text{M}$ ) で 24 時間処理した。細胞毒性検出 Kit Plus (Roche, Mannheim, Germany) によって、細胞死を LDH 放出の測定によって決定した。細胞毒性検出 Kit Plus (Roche, Mannheim, Germany) によって、細胞が MTS テトラゾリウム (MTS) を代謝する能力を測定することによって細胞生存能を決定した。MTS の低減を、Cell Titer 96 (登録商標) Aqueous One Solution 細胞増殖アッセイ (Promega Corporation, Madison, WI, USA) によって評価する。DMSO をビヒクルとして使用して、化合物を 10 nM でスクリーニングした。過酸化水素を用いる実験についてのアッセイ結果を、未処理細胞 (対照)、過酸化水素処理細胞 (ビヒクル)、およびビヒクルに正規化した本発明の化合物で処理した細胞と過酸化水素とのコインキュベーションの LDH 放出 (細胞死) として示す (図 17A)。このアッセイは、ミトコンドリア機能障害によって媒介される細胞死から保護する試験化合物の能力を評価する。アッセイにおいて、カルシウムイオノフォア 4-Br-A23187 を使用して、細胞を負荷し、カルシウムレベルをミトコンドリアにおいて上昇させ、これによって脱分極および細胞死をもたらす。試験化合物を、4-Br-A23187 による負荷に反応して細胞死を防止するそれらの能力について評価する。

## 【表 B3】

表B3:本発明の化合物の相対的細胞死保護

| 化合物番号       | 相対的細胞死保護 | SE   | p値      |
|-------------|----------|------|---------|
| 対照          | 43.78    | 2.72 | <0.0001 |
| ビヒクル        | 100      | 0    | -       |
| ディメボン (DMB) | 91.15    | 2.07 | 0.0128  |
| 3b          | 86.70    | 1.55 | 0.0033  |
| 39a         | 82.94    | 2.11 | 0.0013  |
| 4a          | 81.64    | 2.06 | 0.0009  |
| 5b          | 73.73    | 2.55 | 0.0005  |

## 【1260】

Br-A23187 を用いる実験のアッセイ結果を、未処理細胞 (対照)、4-Br-A23187 処理細胞 (ビヒクル)、および本発明の化合物で処理した細胞と Br-A23187 とのコインキュベーション、および対照として 10  $\mu\text{M}$  の p-トリフルオロメトキシフェニルヒドラゾン (FCCP) (30 分間) 使用についての MTS の低減能力 (細胞生存能) として示す (図 17B)。

## 【表 B 4】

表B4:本発明の化合物の相対的細胞生存能保護

| 化合物番号           | 相対的細胞死保護 | SE       | p値      |
|-----------------|----------|----------|---------|
| 対照              | 0.3945   | 0.04025  | --      |
| ビヒクル            | 0.23688  | 0.00966  | 0.0034  |
| ディメボン (DMB)     | 0.35375  | 0.02209  | ns.     |
| 39 <sup>a</sup> | 0.36     | 0.00668  | ns.     |
| 4 <sup>a</sup>  | 0.34625  | 0.01367  | ns.     |
| 5b              | 0.37475  | 0.01533  | ns.     |
| 3b              | 0.36725  | 0.0224   | ns.     |
| FCCP            | 0.1035   | 2.89E-04 | <0.0001 |

10

## 【1261】

実施例 B 4、細胞培養および細胞生存能アッセイ

細胞培養。ドキシサイクリン (doxycycline) 誘発性野生型  $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -syn) 遺伝子を安定的にトランスフェクトされた SH-SY5Y 細胞を、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ ( $\beta$ -gal) 遺伝子を過剰発現している対照 SH-SY5Y 細胞 (L. Stefanis, Division of Basic Neurosciences, Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, Athens, Greece からのギフト) と併せて、Vekrellis らによって記載されているように培養する。(Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Stefanis L. (2009 年), Inducible over-expression of  $\alpha$ -syn in human neuronal cells leads to caspase-dependent non-apoptotic death. J Neurochem, 109 巻、1348~1362 頁)。この方法に従って、細胞を培養し、RPMI 1640、250  $\mu$ g/mL の G418 および 50  $\mu$ g/mL のハイグロマイシン B を補充した 10% ウシ胎仔血清中で保持する。 $\alpha$ -syn の発現を、ドキシサイクリン (2  $\mu$ g/mL) を有するストック培養液中で停止させる。実験手順のために、細胞を (4~8  $\times 10^4$  細胞/cm<sup>2</sup>) で蒔き、ドキシサイクリンの非存在下および 20  $\mu$ M のオールトランスレチノイン酸 (RA) (Sigma, St Louis, MO, USA) の存在下で分化させる。

20

30

## 【1262】

生存能アッセイ：細胞を、96 ウェルプレート中で培養する。24 時間後、細胞を、ドキシサイクリンの非存在下で RA ならびに本発明の化合物 (0.1 nM および 10 nM) で処理する。7 日後、RA および薬物を有する培地を、完全に置き換える。壊死細胞から培地への乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の放出によって、および MTS テトラゾリウム (MTS) を代謝する細胞の能力を培養液中で 14 日後に測定することによって、細胞生存能を測定する。LDH 漏出を、細胞毒性検出 Kit Plus (Roche, Mannheim, Germany) によって評価し、MTS の低減を、Cell Titer 96 (登録商標) Aqueous One Solution 細胞増殖アッセイ (Promega Corporation, Madison, WI, USA) によって評価する。

40

## 【1263】

$\alpha$ -syn 過剰発現を伴う実験についてのアッセイ結果を、対照細胞 (+dox)、 $\alpha$ -syn を過剰発現している細胞 (-dox)、および 0.1 nM (図 18A) または 10 nM (図 18B) の本発明の化合物と共にインキュベートした  $\alpha$ -syn を過剰発現している細胞の MTS の低減能力 (細胞生存能) として示す。

## 【表 B 5】

表B5: 0. 1nMでの本発明の化合物の相対的細胞生存能保護(図17A)

| 化合物番号      | 相対的細胞生存能保護 | SE   | p 値    |
|------------|------------|------|--------|
| +dox(対照)   | 100        | 2.32 |        |
| -dox       | 61.46      | 2.42 |        |
| ディメボン(DMB) | 70.53      | 1.74 | 0.0125 |
| 3b         | 70.84      | 1.25 | 0.0007 |
| 39a        | 72.53      | 3.07 | 0.0177 |
| 4a         | 73.39      | 2.41 | 0.0058 |
| 5b         | 76.52      | 3.24 | 0.0039 |

10

## 【1 2 6 4】

## 【表 B 6】

表B6: 10nMでの本発明の化合物の相対的細胞生存能保護(図17B)

| 化合物番号    | 相対的細胞生存能保護 | SE   | p 値     |
|----------|------------|------|---------|
| +dox(対照) | 100        | 2.32 |         |
| -dox     | 61.46      | 2.42 |         |
| DMB      | 85.70      | 3.10 | <0.0001 |
| Cpd3b    | 78.32      | 2.54 | 0.0007  |
| Cpd39a   | 80.85      | 3.48 | 0.001   |
| Cpd4a    | 77.46      | 2.28 | 0.0007  |
| Cpd5b    | 85.29      | 3.92 | 0.0004  |

20

## 【1 2 6 5】

α-シヌクレインおよびα-シヌクレイン凝集物の免疫プロット法: α-シヌクレインを安定的に発現している細胞を、6ウェルプレート中でウェル毎に $4 \times 10^4$ 細胞/cm<sup>2</sup>細胞の密度で培養する。細胞を分化させ、プレーティングの24時間後、doxの非存在下で本発明の化合物で10nMにて処理する。7日後、RAを含有する新たに調製した培地中で薬物処理を繰り返す。14日後、細胞を、冷たいPBSで2回洗浄し、1%Triton X-100、20mMのHEPES、150mMのNaCl、10%グリセロール、1mMのEGTA、1.5mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのPMSF (pH7.4)、および1×プロテアーゼ阻害剤混合物(Roche、Mannheim、Germany)を含有する溶解緩衝液中で溶解する。ライセートをホモジナイズし、4回の連続的凍結-融解サイクルに供し、膜を崩壊させる。Triton可溶性画分およびtriton不溶性ペレットを、4℃にて30分間の100,000×gでの超遠心分離によって得る。それぞれの画分におけるタンパク質の濃度を、BCAアッセイ(Thermo Scientific)によって決定する。総画分、可溶性画分およびtriton不溶性画分からの試料を、1×試料緩衝液(20mMのTris、1%グリセロール、180mMのβ-メルカプトエタノール、0.003%ブロモフェノールブルー、および2%SDS、pH6.8)中で沸騰させ、12%SDS-PAGEゲル上に充填し、ポリニフッ化ビニリデン(PVDF)膜(0.2μm孔のimmobilon Biorad)に移す。膜を、5%乳を含有する1×TBS-Tween(20mMのTris、pH7.4、150mMのNaCl、および0.2%Tween20)中で1時間ブロックし、下記の一次抗体と共にブロッキング溶液中で、示した希釈度で4℃にて一晩インキュベートする。モノクローナル抗-α-シヌクレインα-syn-1(1:1000; BD Transduction Laboratories)(Perrin, R. J., Payton, J. E., Barnett, D. H., Wraight, C. L., Woods, W. S., Ye, L. およびGeorge, J. M. (2003年)、Epito

30

40

50

pe mapping and specificity of the anti- $\alpha$ -synuclein monoclonal antibody Syn-1 in mouse brain and cultured cell lines. *Neurosci Lett*, 349 巻、133~135 頁)、およびモノクローナルビメンチン (1:1000; BD Pharmingen)。一次抗体を、HRP に共役した二次抗マウス抗体 (1:5000) で検出する。

#### 【1266】

RNA の単離および RT-定量的 PCR (RT-qPCR) :  $\alpha$ -syn を安定的に過剰発現している SH-SY5Y 細胞を、本発明の化合物 (10 nM) で処理する。これらの細胞、および化合物で処理されていない対照細胞からの総 RNA を、E. Z. N. A RNA 抽出キット (OMEGA Biotek、Norcross、GA) を使用して抽出する。1  $\mu$ g の RNA を、M-Mulv リバーストランスクリプターゼ酵素 (Promega Corporation、Madison、WI、USA) を使用して cDNA に逆転写する。ヒト  $\alpha$ -シヌクレインのための TAQMAN プローブ (Hs00240906\_M1) および TAQMAN master Mix (Applied Biosystems) および Mx3005 プリアルタイム PCR システム (Agilent Technologies Inc.、Santa Clara、CA) を使用して、cDNA 鋳型の RT-qPCR を行う。アルファチューブリン mRNA のレベルを使用して、試料間の総 RNA の量を正規化する。倍率変化を、(Pfaffl, M. W. (2001 年)、A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*, 29 巻、e45) によって記載されたように計算する。

#### 【1267】

実施例 B5  $\alpha_2$  B の薬理学：高血圧症の自然発症高血圧ラット (SHR) モデルにおける研究：

概ね 3 カ月の月齢および概ね 250 グラムの体重の雄性自然発症高血圧ラット (SHR) を利用した。ラットのための標準的実験動物用飼料、および逆浸透 (RO) 水への自由なアクセスを許した。動物の収容、実験方法および処分を含めたこの作業の全ての態様は、Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press、Washington, D. C.、1996 年) に全体的に従って行った。

#### 【1268】

動物をベントバルビタールナトリウム (50 mg/kg、IP) で麻酔した。左頸動脈 (化合物を経口的 (PO) または皮下 (SC) に投与するとき) ; ならびに左頸動脈および大腿動脈の両方 (化合物を静脈内 (i. v.) に投与するとき) を、ポリウレタンチューブ (長さ 12 cm; PU-40、カタログ番号 BB520-40、Scientific Commodities、Inc.) と連結されたポリエチレンカテーテル (長さ 38 cm; PE60、Portex、Ltd.) でカニユーレ処置し、ポリウレタンチューブは皮膚下を貫通させ、うなじにおいて外に出した。動脈カニユーレを、スィベルシステムを介して圧力トランスデューサーに連結し、平均動脈圧および心拍数の連続記録の間に自由に歩き回ることを可能とした。動物は、回復の間に食物および水を自由に利用できるようにして個々に収容した。翌日、動脈カニユーレを、Statham (P23xL) 圧力トランスデューサーを介して、NEC/San-Ei 増幅器、ならびに直接の平均動脈圧および心拍数測定のためのデータ収集および分析システム (Power Lab 8/SP) に連結した。

#### 【1269】

無菌食塩水に溶解させた試験化合物を、皮下 (SC) もしくは経口的 (PO)、または 2 分の静脈内 (i. v.) ボーラス投与、または 30 分毎の化合物投与の漸増用量で投与したが、2 分に亘り送達した各用量およびその強度を、それぞれの図に示す。内部標準フェントラミンを経口胃管栄養法によって与えた。対照群は、ビヒクルを単独で投与された



。直前（－１０分および－５分）、ならびに投与後１５分、３０分、１時間、１．５時間、２時間、２．５時間、３時間、３．５時間、および４時間で、収縮期血圧値を記録した。

#### 【１２７０】

本発明の特定の化合物は、ＳＣ経路またはＰＯで投与されたときに、１５分から２．５時間までにかけて収縮期血圧を著しく低下させ、４時間の研究期間に亘って作用はまだ明確であった（図７を参照されたい）。更に、化合物３は、４時間の研究期間に亘って収縮期血圧の用量依存的な低下と関連した（図８）。例示するように、化合物３ｂ（図９）および化合物１３ｂ（図１０）は、ＳＨＲラットにおける収縮期血圧を低下させた。 $\alpha_{2B}$  および  $\alpha_{1B}$  の混合阻害剤である化合物４１ａは、ＳＨＲラットにおいて血圧を著しく低下させた（図１０）。化合物１４４ｂを２分のｉ．ｖ．ボラスで試験したとき、収縮期血圧の著しい低減が見出された（図１９）。化合物２７ａ、化合物１７６ａおよび化合物２６ａを漸増用量で試験し（３０分毎に、１ｍｇ／ｋｇ／ｉｖ、３ｍｇ／ｋｇ／ｉｖ、１０ｍｇ／ｋｇ／ｉｖおよび３０ｍｇ／ｋｇ／ｉｖ）、これらの収縮期血圧低下作用はロバストであった（それぞれ、図２０、図２１、および図２２）。収縮期血圧が低下するとき、化合物２７ａは、心拍数に対して中立的作用を有したが、これは末梢作用を示唆する（データは示さず）。

#### 【１２７１】

実施例Ｂ６  $\alpha_{2B}$  の薬理学：健康なイヌおよび高血圧症のデキシメドミジン（ＤＥＸ）誘発ビーグル犬モデルにおける研究

これらの研究は、急性および慢性モードの両方で行った。

#### 【１２７２】

予備的な定性的心電図／ＥＣＧ、臨床病理学および身体検査の後、両方の性別の概ね１０ｋｇの体重の４匹の成体ビーグル犬を急性研究のために選択した。試験施設に到着すると、イヌを計量し、１週間順化させた。Lab Diet 認可イヌ用飼料＃５００７（P M I N u t r i t i o n I n t e r n a t i o n a l I n c）を、絶食期間の間を除いて、全てのイヌに自由に与えた。イヌにペントバルビタールナトリウム麻酔下で、圧力トランスデューサーを備えた遠隔測定トランスミッターを外科的に埋め込んだ。トランスミッターアセンブリーを内部に固定し、液体で満たされたカテーテルを適当な動脈中に入れた。

#### 【１２７３】

急性研究において、異なる用量での試験化合物３ｂおよび５ｂ（化合物３ｂについては表Ｂ７で、そして化合物５ｂについては表Ｂ８で、投与の順序を提供する）を、静脈内デキシメドミジン（５μｇ／ｋｇ）負荷の３０分前に、経口胃管栄養法によって投与した。デキシメドミジン投与を、末梢静脈内ラインを従前に配置することによって可能とした。同じ４匹のイヌに、処理の間に少なくとも３日の洗い流し期間を置いて、下記の表において述べる順番で４つの処理全てを施した。

#### 【表Ｂ７】

表Ｂ７： 化合物３ｂについての急性投与の順序

| 化合物 3b-30 分<br>前処理(mg/kg, p.o.) | デキシメドミジン負荷<br>(μg/kg, i.v.) | イヌの数 |
|---------------------------------|-----------------------------|------|
| 18                              | 0                           | 4    |
| 18                              | 5                           | 4    |
| 6                               | 5                           | 4    |
| 2                               | 5                           | 4    |

#### 【１２７４】

10

20

30

40

## 【表 B 8】

表B8: 化合物5bについての急性投与の順序

| 化合物 5b-30 分<br>前処理(mg/kg, p.o.) | デキスメドミジン負荷<br>( $\mu$ g/kg, i.v.) | イヌの数 |
|---------------------------------|-----------------------------------|------|
| 0                               | 5                                 | 4    |
| 2                               | 5                                 | 4    |
| 6                               | 5                                 | 4    |
| 18                              | 5                                 | 4    |
| 2                               | 0                                 | 4    |
| 6                               | 0                                 | 4    |
| 18                              | 0                                 | 4    |

10

## 【1 2 7 5】

化合物 4 1 a による別の急性研究において、4 匹の健康なイヌに経口胃管栄養法によって 6 m g / k g の用量で試験剤を投与し、血圧を 4 時間モニターした。

## 【1 2 7 6】

慢性研究モードのために（表 B 9 を参照されたい）、3 種の用量の試験化合物 3 b を、経口胃管栄養法によって、1 日目に 1 回、次いで 2 ～ 1 4 日目に 2 回 / 日、最後に 1 5 日目に 1 回投与した。デキスメドミジンを、－ 4 日目に投与して血圧を誘発することにおけるその有効性をチェックし、2 日目、7 日目および 1 4 日目の化合物 3 b またはビヒクルの朝の投与に続いて 1 度投与した。1 日目、2 日目、7 日目、1 4 日目および 1 5 日目の朝の投与の 1 時間前および 4 時間後に、血圧および心拍数データを集め、適当なデータ比較を可能とした。曝露の決定のために、血液の一定分量を朝の投与の 4 時間後に保存した。

20

## 【表 B 9】

表B9: 化合物3bについての慢性投与の順序および試験デザイン

| 化合物 3b-30 分<br>前処理(mg/kg, p.o.)、<br>14 日間の b.i.d. レジメン |    | デキスメドミジン負荷<br>( $\mu$ g/kg, i.v.) |       |                 |                  | イヌの数 |  |
|--------------------------------------------------------|----|-----------------------------------|-------|-----------------|------------------|------|--|
| 0                                                      |    | 5                                 |       |                 |                  | 6    |  |
| 6                                                      |    | 5                                 |       |                 |                  | 6    |  |
| 18                                                     |    | 5                                 |       |                 |                  | 6    |  |
| 化合物の<br>投与                                             | 日  |                                   |       |                 |                  |      |  |
|                                                        | －4 | 1                                 | 2     | 7               | 14               | 15   |  |
|                                                        | －  | 午前                                | 午前/午後 | 2 日目から<br>午前/午後 | 14 日目まで<br>午前/午後 | 午前   |  |
| DEX*                                                   | 午前 | －                                 | 午前    | 午前              | 午前               | －    |  |

30

\*化合物3bの午前の投与の30分後にDEXを投与

40

## 【1 2 7 7】

急性および慢性研究の両方において、投与前にイヌを秤量した。動物をスリングに丁寧に拘束しながら、各用量の試験化合物での心血管の評価を集めた。用量投与の少なくとも 1 時間前から、安定的なベースラインデータ収集の少なくとも 3 0 分後までイヌをスリングに入れた。試験化合物投与に続いてイヌを連続的に 3 ～ 4 時間モニターし、5 分の瓶に要約した。収縮期血圧を集めた。データは、図に示すように平均  $\pm$  S E M または平均として報告した。

## 【1 2 7 8】

急性研究において、化合物 3 b の経口投与は、急性モードで試験した健康なイヌおよび

50

デキスメドミジン誘発イヌの両方において、収縮期血圧を用量依存的に低下させた。デキスメドミジン誘発イヌについてのデータを、図 1 1 において示す。化合物 5 b はまた、試験した健康なイヌおよびデキスメドミジン誘発（図 1 3）イヌの両方において、収縮期血圧を用量依存的に低下させた（図 1 2）。 $\alpha_{2B}$  および  $\alpha_{1B}$  の混合阻害剤である化合物 4 1 a は、4 匹の健康なイヌの全てにおいて収縮期血圧（図 1 4）についてロバストで持続性のある低下をもたらし、心拍数に対する僅かな減少または中立的作用を伴うが、予想される上昇は伴わなかった（すなわち、血圧が低下するとき代償性頻拍を遮断し、これは末梢の作用機序を示唆する）。いくつかの心血管パラメーターおよび体温に対する化合物 4 1 a の作用はまた、同じクラス（A 1 B）の市販されている薬物であるプラゾシンのそれと同程度である。

10

#### 【1 2 7 9】

慢性研究において、化合物 3 b の経口投与は、健康なイヌにおいて 1 日目および 1 5 日目に、ならびにデキスメドミジン誘発イヌにおいて 1 5 日間の研究の 2 日目、7 日目および 1 4 日目に、収縮期血圧を用量依存的に低下した。健康なイヌにおける 1 日目の、およびデキスメドミジン誘発イヌにおける 2 日目の収縮期血圧に対するデータを、それぞれ、図 1 5 および図 1 6 に示す。

#### 【1 2 8 0】

アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  および  $\alpha_{2A}$  混合阻害剤の薬理学—高血圧症の自然発症高血圧ラット（SHR）モデルにおける研究：アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  の選択的アンタゴニストについての投与レジメンと同様に、混合阻害剤（例えば、化合物 1 2 9 d）を、SHR ラットに経口的（PO）または静脈内（i. v. ボーラスもしくは漸増用量）投与した。化合物 1 2 9 d を経口または i. v. ボーラスまたは i. v. 漸増用量で試験したとき、収縮期血圧に対するその作用は、頻拍についてロバストであり（図 2 3、図 2 4 および図 2 5 を参照されたい）、これは、アドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2A}$  アンタゴニストおよび／またはインバースアゴニスト活性もまた示すアドレナリン作動性受容体  $\alpha_{2B}$  アンタゴニストである化合物が、代謝症候群もまた患っている高血圧症を有する個体において血圧を低下させるのに有用であり得ることの絶好の例である。

20

#### 【1 2 8 1】

実施例 B 7、意識のあるウサギにおける血圧に対する化合物 3 d の末梢および中枢作用  
方法：これらの研究のために、両方の性別の 4 匹の成体ニュージーランド白ウサギを選択した。Australian code of Practice for the Care and use of Animals for Scientific Purposes に従って実験を行い、Alfred Hospital、Baker IDI、Melbourne、Australia の動物実験委員会の承認を求めた。意識のあるウサギに、耳翼辺縁静脈に静脈内カテーテルを、または適切な記録計に連結した圧力トランスデューサーに接続している大槽内カテーテルによって中枢に（centrally）埋め込んだ。化合物 3 b の末梢作用を明らかにするために、2 セットの急性研究をウサギにおいて行った。第 1 のセットの研究において、0 mg/kg（ビヒクルとしてリンゲルのロック溶液）から開始する、0. 1 mg/kg、0. 3 mg/kg、1 mg/kg、3. 2 mg/kg および 1 0 mg/kg の漸増量による用量反応研究のために、化合物 3 b をウサギの静脈内に投与し、各用量は別々の日に試験した。第 2 のセットの研究において、3 mg/kg で単回静脈内ボーラス用量を与え、経時的研究を行った。両方の研究において、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および拡張期血圧を記録した。第 2 のセットの研究において、データ収集を 3 時間行った。心拍数（HR）をアルゴリズムを使用して電子的に導き出し、パルス間隔から HR を決定した。別々のセットの研究において、クロニジン（陽性対照）を試験し、投与レジメンを含めた全ての実験手順は化合物 3 d による研究のそれと同一であった。

30

40

#### 【1 2 8 2】

結果：化合物 3 d への平均動脈圧反応は、漸増量による用量反応研究において用量依存的である（図 2 6、第 1 のパネル）。化合物 3 b は、1 0 mg/kg の用量で -1 1. 6

50

mmHg の最大動脈血の低下をもたらした。この作用は拡張期血圧に対する作用と同様であり、収縮期血圧に対する作用を超える（図 26、第 2 および第 3 のパネル）。血圧の最大低下の 80 % を生じさせた用量は、3 mg / kg である。血圧の低下は、頻拍と関連する（図 26、第 4 のパネル）。クロニジンは、血圧が逆戻りする前に、動脈圧の最大低下（-6 mmHg）を生じさせた（図 26、第 1 のパネル）。3 mg / kg での単一のボーラス用量の経時的研究において、化合物 3 b は、相対的に -6 mmHg の動脈圧の低下を生じさせ、これは 90 分から 180 分まで安定的であり、作用の逆転は示さない（図 27、第 1 のパネル）。同一の作用は、収縮期血圧および拡張期血圧で見られた（図 27、第 2 および第 3 のパネル）。これらの知見は、化合物 3 b が血圧、最も顕著に平均動脈圧を用量依存的に低下させ、これらの作用が、静脈内に投与したときに 3 時間安定的であることを示唆する。

10

#### 【1283】

化合物を静脈内に投与したときの化合物 3 b の血圧および心拍数に対する作用を研究することに加えて、脳の第四脳室中に直接入れた、化合物を送達するカニューレによる脳への直接の化合物の注入後に、化合物 3 b の血圧および心拍数作用もまた測定する。いくつかの用量を、直接の脳への注入に続いて、心血管作用について試験する。静脈内および心室への注入後の血圧作用の比較は、化合物がその心血管活性を脳において発揮するかどうかを決定する。

#### 【1284】

化合物 3 b の血圧作用の長い持続期間は、利尿および／または脈管性間隙から脈管外隙への液体の移動に起因し得る血液量の低減を示唆する。血液量を低減させる薬剤はヘマトクリットを増加させるはずであるので、これを、ヘマトクリットに対する化合物 3 b および他の  $\alpha_2$  B アンタゴニストの作用を測定することによって更に研究する。腎機能に対する  $\alpha_2$  B アンタゴニストの作用の特性決定はまた、Burke らによって記載された方法を使用して尿量、尿中ナトリウムおよび尿中カリウムを測定することによって研究する（Effects of chronic sympatho-inhibition on renal excretory function in renovascular hypertension, Sandra L. Burke, Roger G. Evans および Geoffrey A. Head, Journal of Hypertens, 29 巻：945～952 頁（2011 年））。

20

#### 【1285】

##### 実施例 B8、ヒト臨床試験

化合物を、現在の療法によってそれらの血圧の目標値に達しなかった高血圧患者の臨床試験において研究する。標的患者集団は、少なくとも 3 種の異なる血圧剤の使用にも関わらずそれらの血圧の目標値に達しなかった難治性高血圧症を有する患者である。研究は、対応するプラセボ化合物に対して活性化合物を比較し、主目的は、活性化合物とプラセボとの間のベースラインから研究の終わりまでの平均血圧の変化を比較することである。

#### 【1286】

全体に亘る全ての参照文献、例えば、刊行物、特許、特許出願および刊行された特許出願は、参考としてその全体が本明細書に援用される。

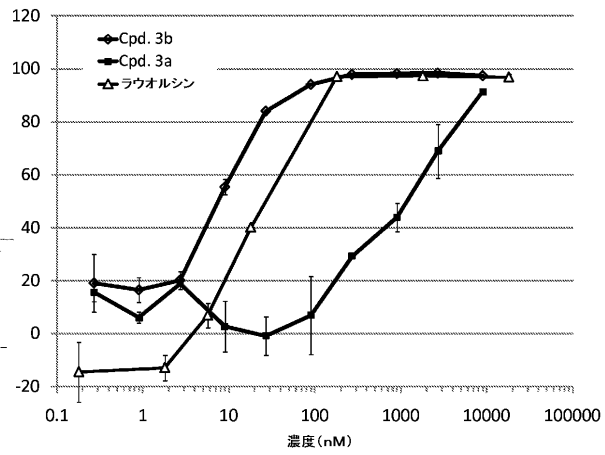
40

#### 【1287】

上記の発明を、理解を明確化する目的で例示および一例として少し詳しく記載したきたが、特定の軽微な変更および修飾が行われることは当業者には明らかである。したがって、記載および実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

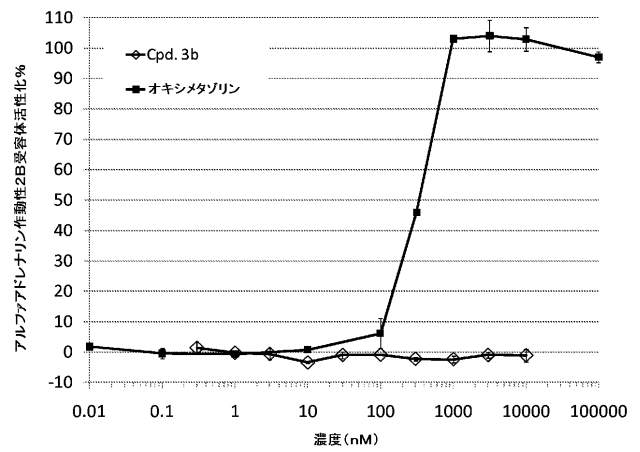
【図 1】

Figure 1



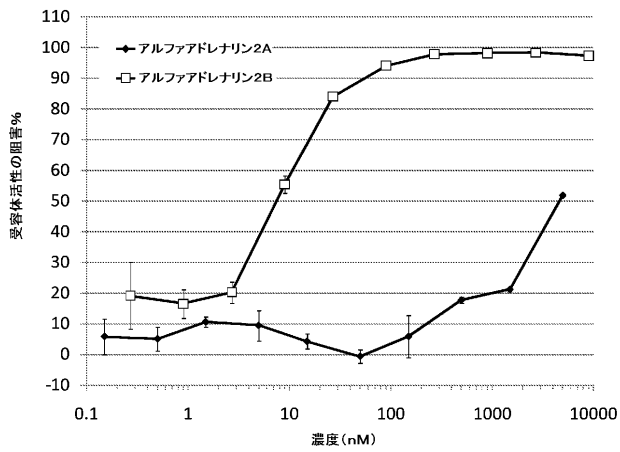
【図 2】

Figure 2



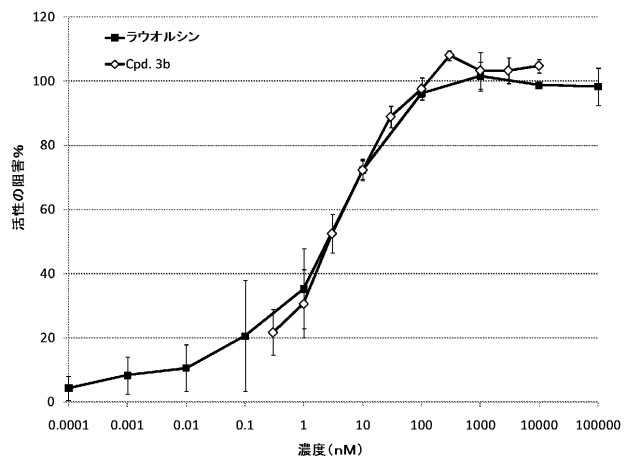
【図 3】

Figure 3



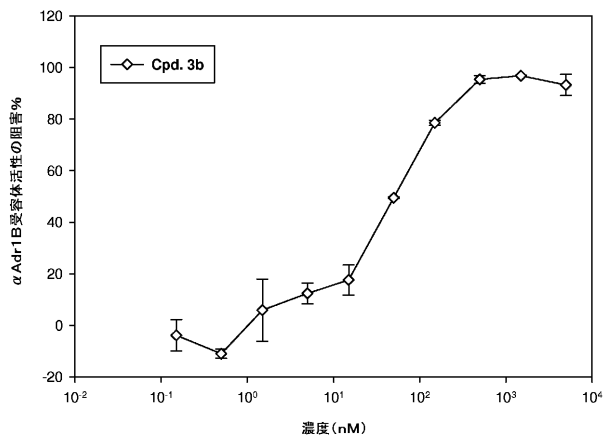
【図 4】

Figure 4



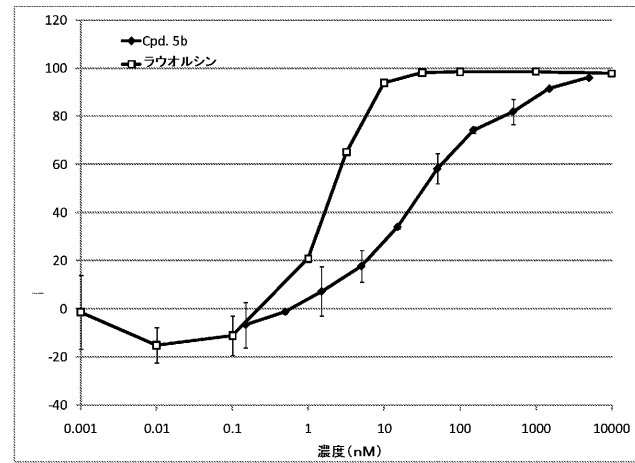
【図 5】

Figure 5



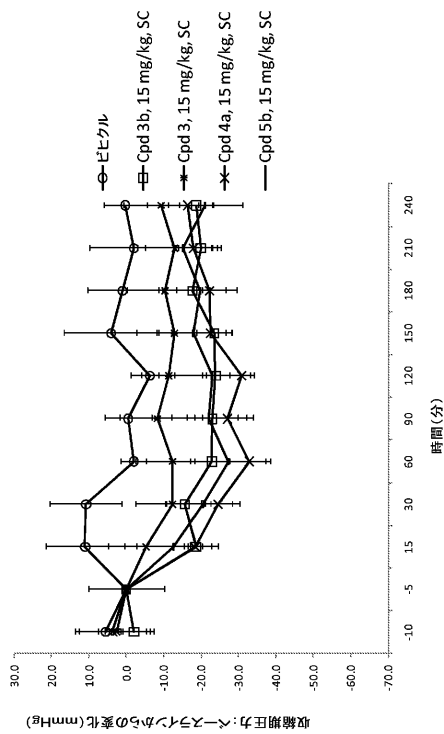
【図 6】

Figure 6



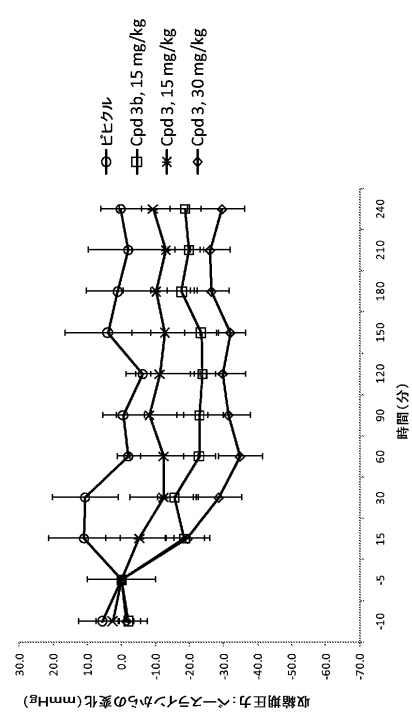
【図 7】

Figure 7



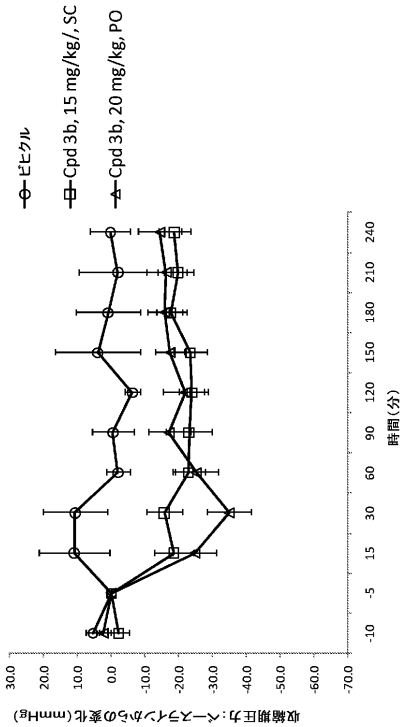
【図 8】

Figure 8



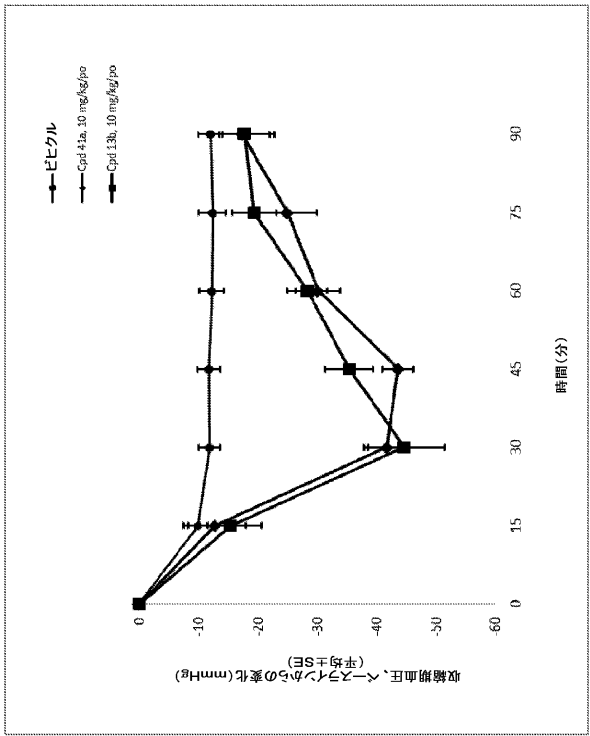
【 図 9 】

Figure 9



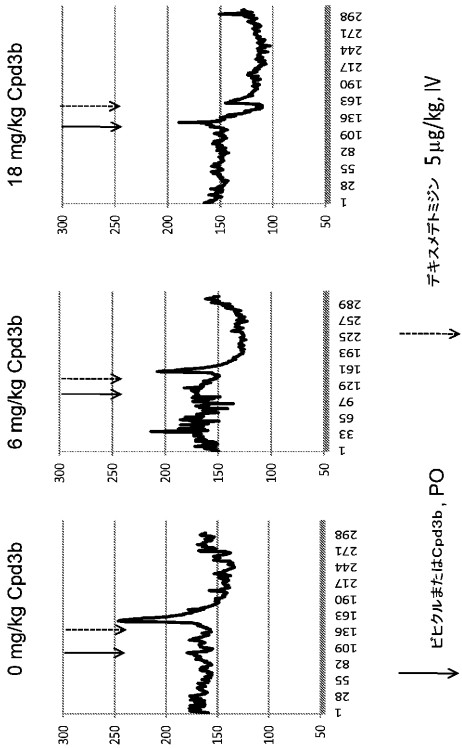
【 図 1 0 】

Figure 10



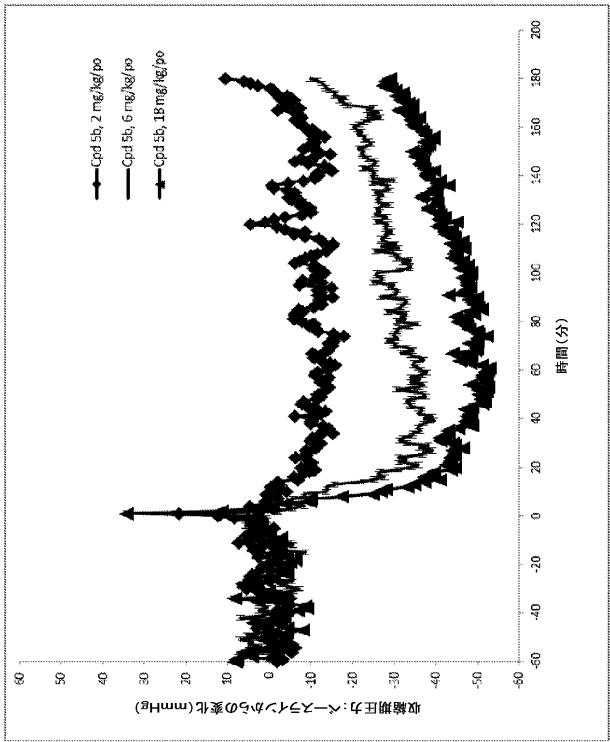
【 図 1 1 】

Figure 11



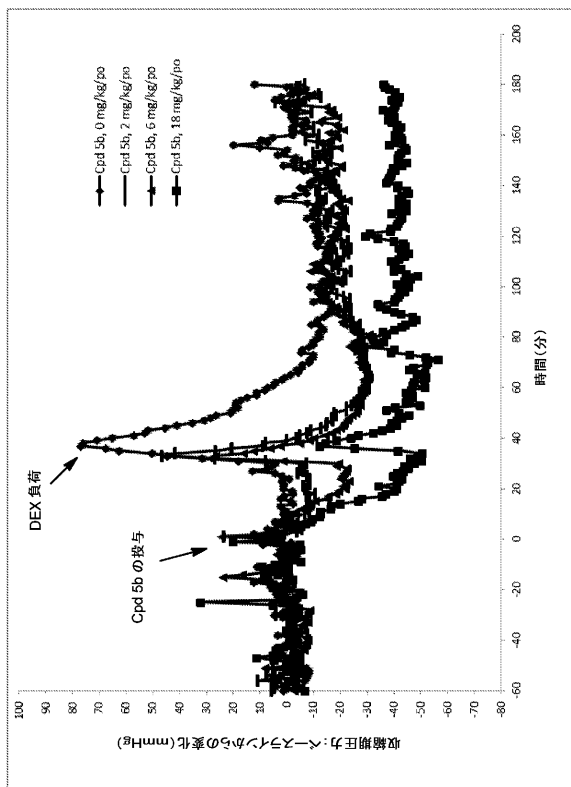
【 図 1 2 】

Figure 12



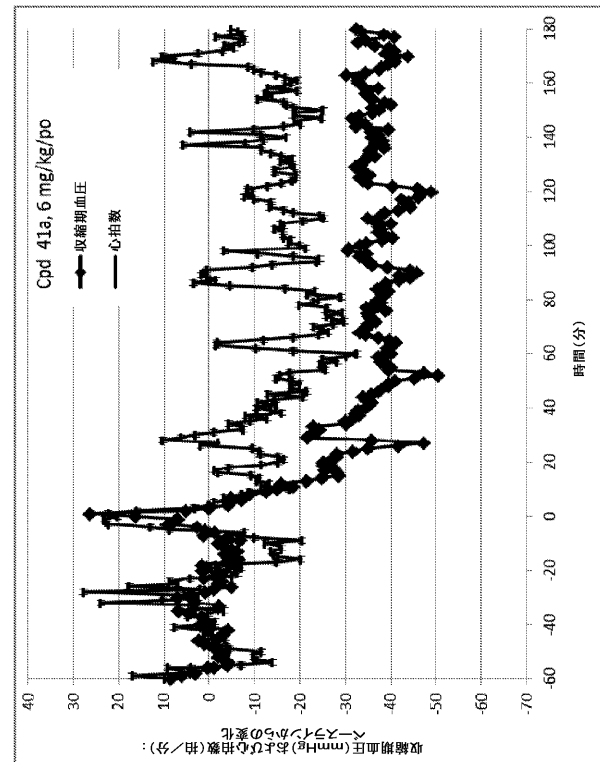
【図 13】

Figure 13



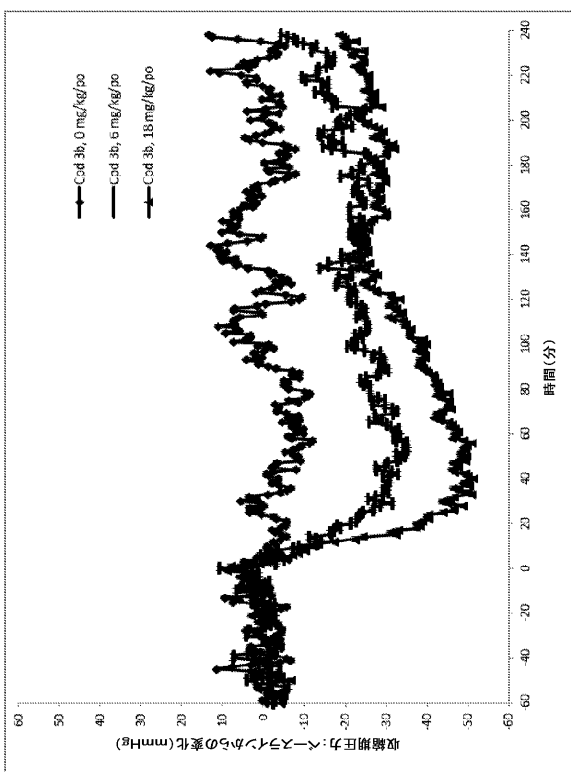
【図 14】

Figure 14



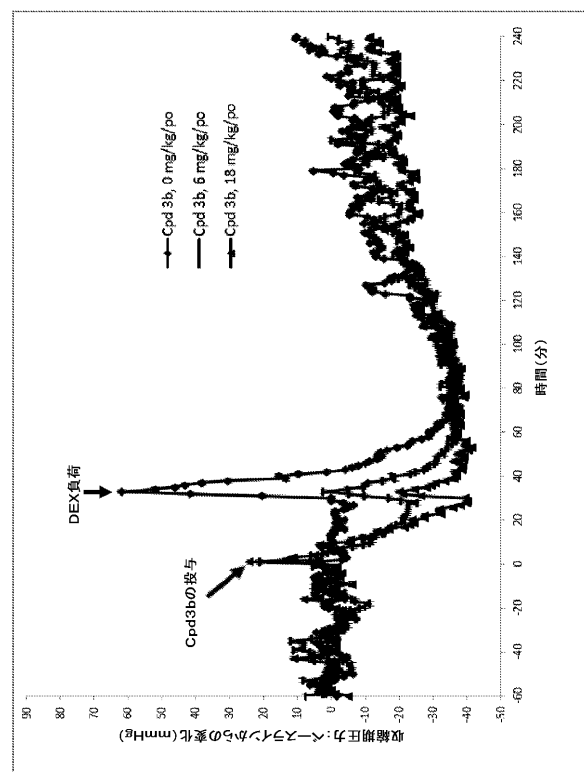
【図 15】

Figure 15



【図 16】

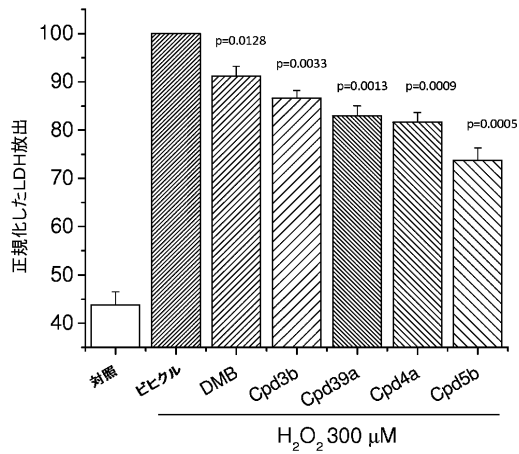
Figure 16:





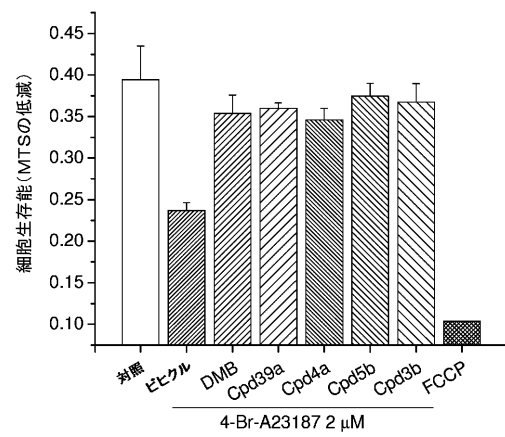
【図 17 A】

Figure 17A



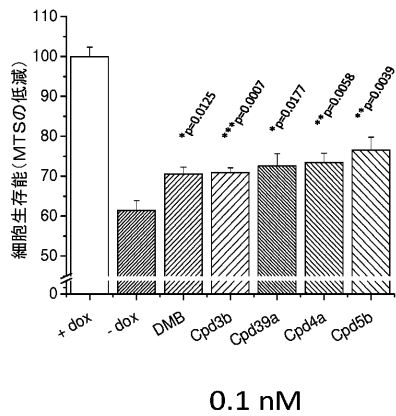
【図 17 B】

Figure 17B



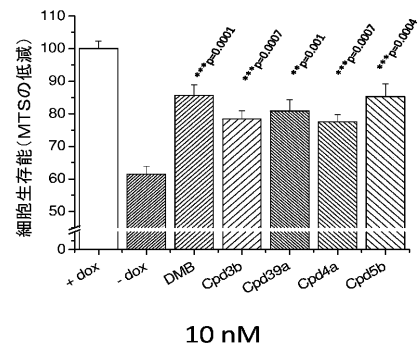
【図 18 A】

Figure 18A



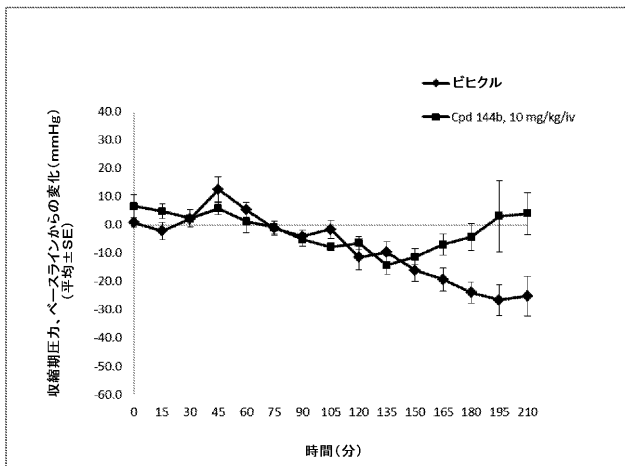
【図 18 B】

Figure 18B



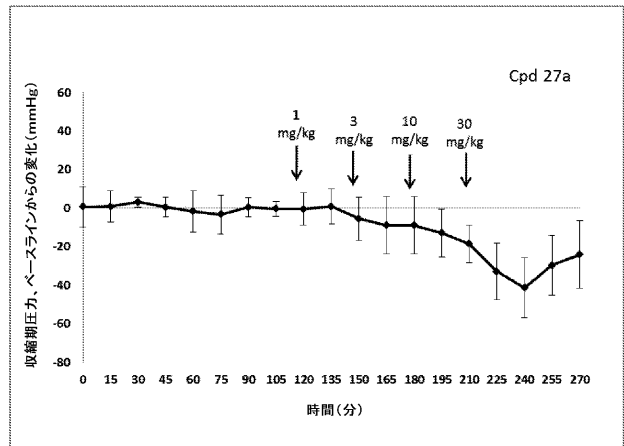
【図 19】

Figure 19



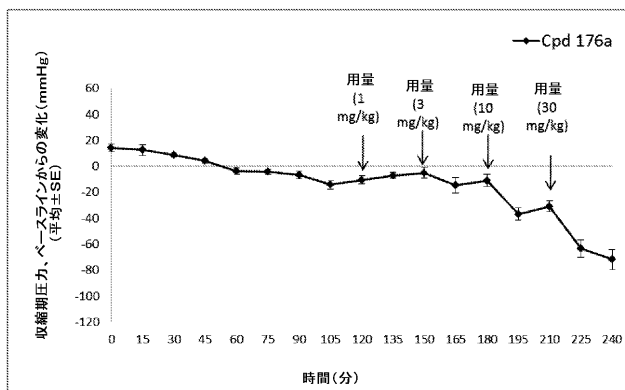
【図 20】

Figure 20



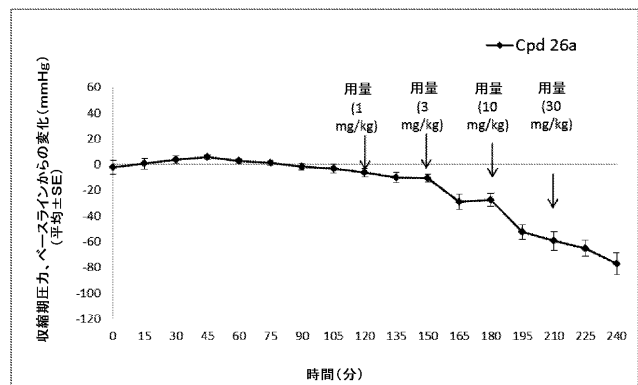
【図 21】

Figure 21



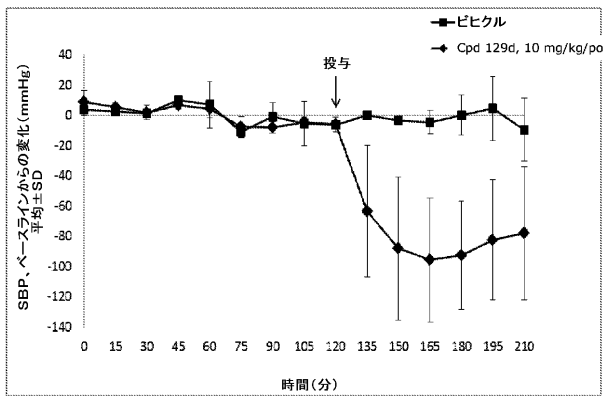
【図 22】

Figure 22



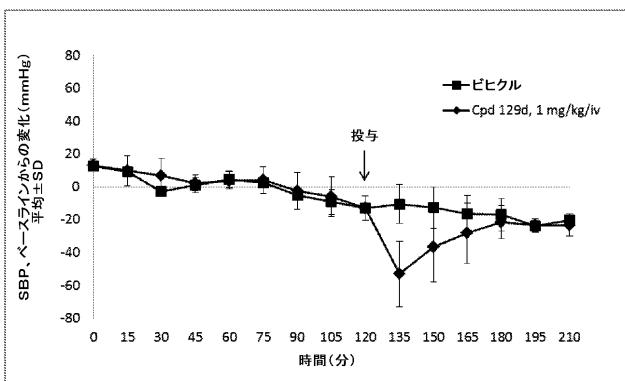
【図 23】

Figure 23



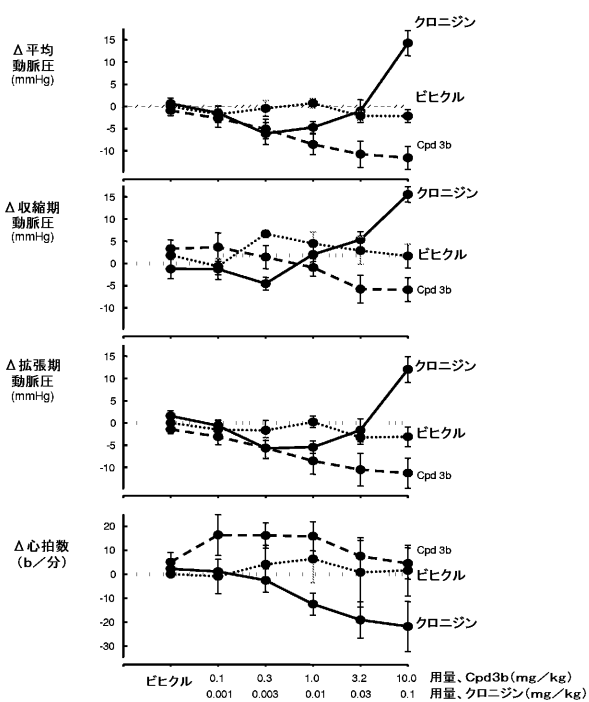
【図 24】

Figure 24



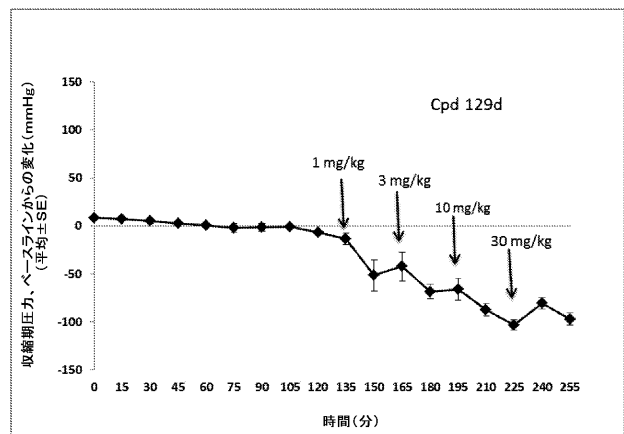
【図 26】

Figure 26



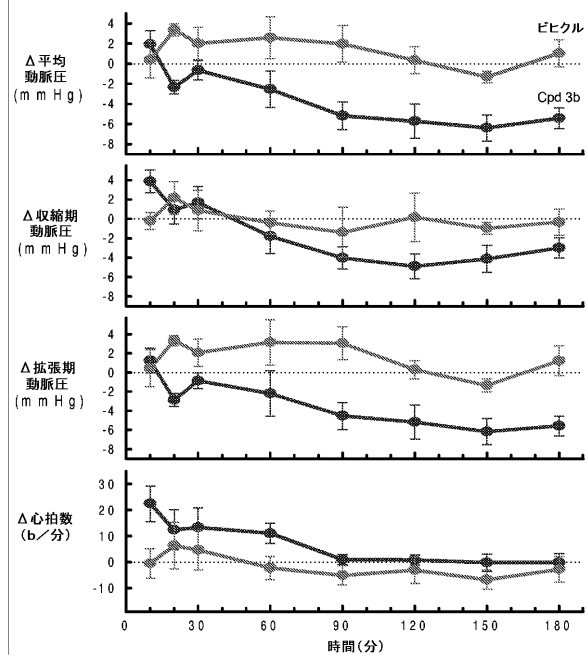
【図 25】

Figure 25



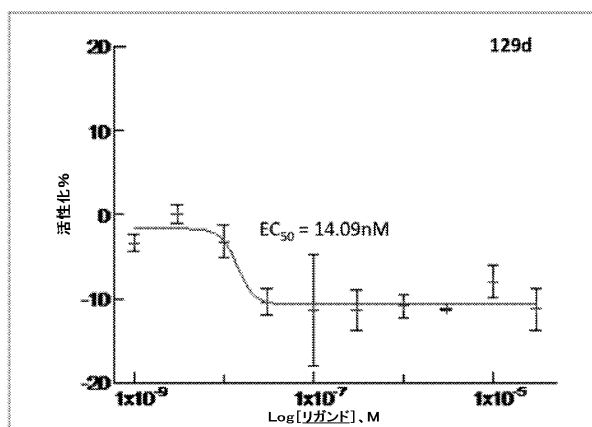
【図 27】

Figure 27



## 【図 28】

Figure 28



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2012/025755

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A61K 31/55 (2012.01)<br>USPC - 514/215<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC(8) - A61K 31/55, 31/405, 31/4353; A61P 25/00, 25/18 (2012.01)<br>USPC - 514/215; 540/580; 546/85, 87<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>PatBase, Google Scholar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                     |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                     |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No.                                                                               |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 2010/0152163 A1 (HUNG et al) 17 June 2010 (17.06.2010) entire document                                                                                                                                                                                                                  | 1-6, 8-12, 14-18                                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 2007/0015746 A1 (MARTIN et al) 18 January 2007 (18.01.2007) entire document                                                                                                                                                                                                             | 1-6, 8-12, 14-18                                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 2003/0225058 A1 (FRANK et al) 04 December 2003 (04.12.2003) entire document                                                                                                                                                                                                             | 1-6, 8-12, 14-18                                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2010/051501 A1 (HUNG et al) 06 May 2010 (06.05.2010) entire document<br>This document can be viewed by entering the doc number at the following url:<br><a href="http://worldwide.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP">http://worldwide.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP</a> | 1-6, 8-12, 14-18                                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2009/005771 A1 (BACHURIN et al) 08 January 2009 (08.01.2009) entire document                                                                                                                                                                                                            | 1-6, 8-12, 14-18                                                                                    |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                     |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                     |
| Date of the actual completion of the international search<br>18 May 2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Date of mailing of the international search report<br><b>31 MAY 2012</b>                            |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Authorized officer:<br>Blaine R. Copenheaver<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-1774 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/025755

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 111-114  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claims 111-114 are unsearchable under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because the claims are drawn to a compound selected from the group consisting of Compound 6, 9-12, 14, 16-21, 23-28, 39-42, 44-59, 63-72, 75-82, 104, 108-131, 133-171, 173-179, 187-193, 195-198, 220, 269-271, 273-287, 290-38, 340-343, II-1, to II-265, III-1 to III-368, IV-1, IV-3, IV-8 to IV-224, or V-1 to V-23, or a salt thereof and these compounds are not defined as claimed.
  
3. ☒ Claims Nos.: 7, 13, 19-110  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               | F I             | テーマコード (参考) |
|---------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/55 (2006.01)   | C 0 7 D 471/22  | C S P       |
| A 6 1 K 31/439 (2006.01)  | A 6 1 K 31/55   |             |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K 31/439  |             |
| A 6 1 K 31/4725 (2006.01) | A 6 1 K 31/506  |             |
| A 6 1 K 31/4709 (2006.01) | A 6 1 K 31/4725 |             |
| C 0 7 D 487/04 (2006.01)  | A 6 1 K 31/4709 |             |
| C 0 7 D 471/18 (2006.01)  | C 0 7 D 487/04  | 1 5 0       |
| A 6 1 K 31/4375 (2006.01) | C 0 7 D 471/18  |             |
| A 6 1 K 31/497 (2006.01)  | A 6 1 K 31/4375 |             |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01)  | A 6 1 K 31/497  |             |
| A 6 1 K 31/4985 (2006.01) | A 6 1 K 31/519  |             |
| A 6 1 P 9/12 (2006.01)    | A 6 1 K 31/4985 |             |
| A 6 1 P 9/04 (2006.01)    | A 6 1 P 9/12    |             |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01)    | A 6 1 P 9/04    |             |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01)    | A 6 1 P 9/10    | 1 0 3       |
| A 6 1 P 9/06 (2006.01)    | A 6 1 P 9/00    |             |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01)   | A 6 1 P 9/06    |             |
| A 6 1 P 7/10 (2006.01)    | A 6 1 P 9/10    |             |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   | A 6 1 P 13/12   |             |
|                           | A 6 1 P 7/10    |             |
|                           | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1       |

- (31)優先権主張番号 61/529,816  
 (32)優先日 平成23年8月31日(2011.8.31)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/469,664  
 (32)優先日 平成23年3月30日(2011.3.30)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/444,659  
 (32)優先日 平成23年2月18日(2011.2.18)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/562,927  
 (32)優先日 平成23年11月22日(2011.11.22)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/562,938  
 (32)優先日 平成23年11月22日(2011.11.22)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 プロッター, アンドリュー アッシャー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94301, パロ アルト, ノース カリフォルニア ア  
ベニュー 185

(72)発明者 チャクラヴァーティ, サーヴァジット  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040, マウンテン ビュー, ミラモンテ アベニュー  
1888

(72)発明者 ジェイン, ラジェンドラ パラシュマル  
インド国 411 057 プーネ, ワカド, パーク ストリート フェイズ 2, サファ  
イア パーク, イー-202

(72)発明者 グリーン, マイケル ジョン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94019, ハーフ ムーン ベイ, バルボア ブルバード  
400

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC10 DD10 EE02 FF01 FF02 GG01 GG02  
HH04  
4C065 AA03 AA05 AA09 AA18 BB04 BB09 CC03 CC09 DD02 DD03  
EE02 EE03 EE04 HH01 HH09 JJ01 KK02 KK09 LL01 LL02  
PP03 PP04 PP06 PP09 PP10 PP12 PP14 PP16 PP18 PP19  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB11 MA01 MA04 NA14 ZA36  
ZA38 ZA40 ZA42 ZA81 ZC42