

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5382799号
(P5382799)

(45) 発行日 平成26年1月8日 (2014.1.8)

(24) 登録日 平成25年10月11日 (2013.10.11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14 C S P

C O 7 D 471/10 (2006.01)

C O 7 D 471/10 1 O 1

C O 7 D 498/10 (2006.01)

C O 7 D 471/10 1 O 2

C O 7 D 513/10 (2006.01)

C O 7 D 498/10 Z

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C O 7 D 513/10

請求項の数 24 (全 191 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-515476 (P2009-515476)
 (86) (22) 出願日 平成19年6月13日 (2007.6.13)
 (65) 公表番号 特表2009-539997 (P2009-539997A)
 (43) 公表日 平成21年11月19日 (2009.11.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/013896
 (87) 国際公開番号 W02007/146349
 (87) 国際公開日 平成19年12月21日 (2007.12.21)
 審査請求日 平成22年5月26日 (2010.5.26)
 (31) 優先権主張番号 60/813,178
 (32) 優先日 平成18年6月13日 (2006.6.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

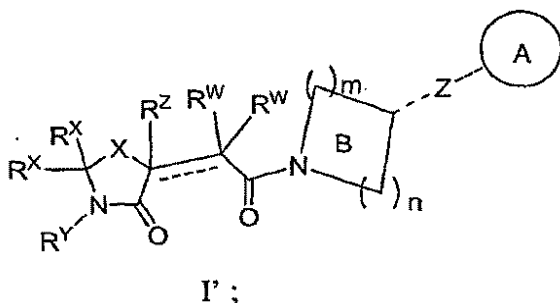
(54) 【発明の名称】 CGRP受容体アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I' の化合物：

【化 26】



[式中、

Xは、Sであり；

Zは、存在するか、または非存在であり；

ここで、

Zが存在する場合は、環Aは単結合により環Bに結合しており；

Zが非存在の場合は、環Aは環Bとともにスピロ環系を形成し；

環Aは、フェニルまたは4員から7員の複素環もしくはヘテロアリアル環、または10

員から14員の2環式ヘテロアリール環もしくは複素環であり、ここで前記複素環またはヘテロアリール環は、O、N、またはSから選択される1から4個のヘテロ原子を有し；式中、環Aは、5個までの R^1 置換基で場合により置換されており；

mは、1から3であり；

nは、1から3であり；但し、 $m+n \leq 4$ であり；

R^Y は、アリール、ヘテロアリール、環状脂肪族、C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族、ヘテロシクリル-C1-C6脂肪族または環状脂肪族-C1-C6脂肪族であり；ここで、 R^Y は5個までの R^2 置換基で場合により置換されており；

R^X は、水素、アリール、ヘテロアリール、C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族であり、ここで、 R^X は、5個までの R^3 置換基で場合により置換されており；

10

または2つの R^X は、それらが結合している炭素原子と一緒に3員から9員の単環式、9員から14員の2環式、または12員から14員の3環式のアリール、ヘテロアリールまたは複素環の環系を形成し、ここで各ヘテロアリール環または複素環は、O、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；ここで2つの R^X により形成される前記環系は、5個までの R^4 置換基で場合により置換されており；

R^Z は、水素、CN、C1-C6脂肪族、ハロ-C1-C6脂肪族、O-C1-C6脂肪族、O-(ハロ-C1-C6脂肪族)、ハロゲン、アリール-C1-C6脂肪族、またはヘテロアリール-C1-C6脂肪族であり；

20

【化114】

は、単結合であり；

各 R^W は、独立して、水素、ハロ、オキソ、C1-C6脂肪族、ハロ-C1-C6脂肪族、-O-C1-C6脂肪族、-O-(ハロ-C1-C6脂肪族)、アリール、アリール-C1-C6脂肪族、C3-C7環状脂肪族であり；または、

2つの R^W は、一緒になって場合により置換されたC3-C7環状脂肪族または複素環を形成し、ここで前記複素環は、O、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；ここで2つの R^W で形成される前記の環は、5個までの R^5 置換基で場合により置換されており；

30

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のそれぞれは、独立してQ- R^M であり；

式中、Qは結合であるか、またはQの2つまでの非隣接したメチレン単位が、場合により、独立してCO、CO₂、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S、またはNRにより置換されているC1-C6脂肪族鎖であり；

式中、 R^M のそれぞれは、独立してR'、ハロゲン、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、C(O)C(O)R'、またはC(O)CH₂C(O)R'から独立して選択され；

40

式中、Rのそれぞれは、水素または場合により0から5個の R^K のそれぞれにより置換されたC₁₋₆脂肪族基であり； R^K のそれぞれは、-R^V、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR^V、-SR^V、-N(R^V)₂、-NR^VCOR^V、-NR^VCON(R^V)₂、-NR^VCO₂R^V、-COR^V、-CO₂R^V、-OCOR^V、-CON(R^V)₂、-C(=N-CN)、-OCON(R^V)₂、-SOR^V、-SO₂R^V、-SO₂N(R^V)₂、-NR^VSO₂R^V、-NR^VSO₂N(R^V)₂、-COCOR^V、-COCH₂COR^V、-OP(O)(OR^V)₂、-P(O)(OR^V)₂、-OP(O)₂OR^V、-P(O)₂OR^V、-PO(R^V)₂、または-OPO(R^V)₂から独立して選択され、ここで、 R^V は水素または非置換のC₁₋₆脂肪族であり；および

50

式中、 R' のそれぞれは、水素、0 から 5 個の R^{M1} のそれぞれにより場合により置換された C_{1-6} 脂肪族基であり； R^{M1} のそれぞれは、 $-R^T$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^T$ 、 $-SR^T$ 、 $-N(R^T)_2$ 、 $-NR^T COR^T$ 、 $-NR^T CON(R^T)_2$ 、 $-NR^T CO_2 R^T$ 、 $-COR^T$ 、 $-CO_2 R^T$ 、 $-OCOR^T$ 、 $-CON(R^T)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^T)_2$ 、 $-SOR^T$ 、 $-SO_2 R^T$ 、 $-SO_2 N(R^T)_2$ 、 $-NR^T SO_2 R^T$ 、 $-NR^T SO_2 N(R^T)_2$ 、 $-COCOR^T$ 、 $-COCH_2 COR^T$ 、 $-OP(O)(OR^T)_2$ 、 $-P(O)(OR^T)_2$ 、 $-OP(O)_2 OR^T$ 、 $-P(O)_2 OR^T$ 、 $-PO(R^T)_2$ 、または $-OPO(R^T)_2$ から独立して選択され、ここで、 R^T は水素または非置換の C_{1-6} 脂肪族であり；または R' は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 から 3 個のヘテロ原子を有する、3 員から 8 員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 から 5 個のヘテロ原子を有する、8 員から 12 員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の 2 環式環系であり、ここで前記の単環式環または 2 環式環は、0 から 5 個の R^U のそれぞれにより場合により置換されており；および R^U のそれぞれは、0 から 3 個の $-R^Q$ のそれぞれにより場合により置換されている、3 員から 8 員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環から独立して選択され、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 から 3 個のヘテロ原子を有し、または R^U は、 $-R^Q$ 、ハロゲン、 $=O$ 、 $=NR^Q$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^Q$ 、 $-SR^Q$ 、 $-N(R^Q)_2$ 、 $-NR^Q COR^Q$ 、 $-NR^Q CON(R^Q)_2$ 、 $-NR^Q CO_2 R^Q$ 、 $-COR^Q$ 、 $-CO_2 R^Q$ 、 $-OCOR^Q$ 、 $-CON(R^Q)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^Q)_2$ 、 $-SOR^Q$ 、 $-SO_2 R^Q$ 、 $-SO_2 N(R^Q)_2$ 、 $-NR^Q SO_2 R^Q$ 、 $-NR^Q SO_2 N(R^Q)_2$ 、 $-COCOR^Q$ 、 $-COCH_2 COR^Q$ 、 $-OP(O)(OR^Q)_2$ 、 $-P(O)(OR^Q)_2$ 、 $-OP(O)_2 OR^Q$ 、 $-P(O)_2 OR^Q$ 、 $-PO(R^Q)_2$ 、または $-OPO(R^Q)_2$ であり、ここで、 R^Q と R^{Q1} は水素または非置換の C_{1-6} 脂肪族であり；または R と R' 、 R の 2 つのそれぞれ、または R' の 2 つのそれぞれは、それらが結合している原子（複数を含む）と一緒になって 3 員から 12 員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環または 2 環式環（これらは窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 から 4 個のヘテロ原子を有する）を形成し、ここで前記の単環式環または 2 環式環は、0 から 5 個の R^{T1} のそれぞれにより場合により置換されており；および R^{T1} のそれぞれは、 $-R^S$ 、ハロゲン、 $=O$ 、 $=NR^S$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^S$ 、 $-SR^S$ 、 $-N(R^S)_2$ 、 $-NR^S COR^S$ 、 $-NR^S CON(R^S)_2$ 、 $-NR^S CO_2 R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-CO_2 R^S$ 、 $-OCOR^S$ 、 $-CON(R^S)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^S)_2$ 、 $-SOR^S$ 、 $-SO_2 R^S$ 、 $-SO_2 N(R^S)_2$ 、 $-NR^S SO_2 R^S$ 、 $-NR^S SO_2 N(R^S)_2$ 、 $-COCOR^S$ 、 $-COCH_2 COR^S$ 、 $-OP(O)(OR^S)_2$ 、 $-P(O)(OR^S)_2$ 、 $-OP(O)_2 OR^S$ 、 $-P(O)_2 OR^S$ 、 $-PO(R^S)_2$ 、または $-OPO(R^S)_2$ であり、ここで、 R^S は水素または非置換の C_{1-6} 脂肪族である」の化合物。

【請求項 2】

R^W の両方ともが水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^Z が、 C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキルまたは $-O-C_{1-6}$ アルキルである請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

R^Z が、フッ素、メチル、エチル、 n -プロピル、 CF_3 、 CHF_2 、OMe または OEt である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

少なくとも 1 つの R^W が、 C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキルまたは $-O-C_{1-6}$ アルキルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

10

20

30

40

50

R^Yが、1つ以上のハロ、OH、-C1-C4アルコキシ、-C1-C4アルコシカルボニル、またはジ-（C1-C4アルキル）アミノで場合により置換されたC1-C6脂肪族である請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R^Yが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、3,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ブチル、2-メチル-プロピル、2-メトキシ-エチル、3-エトキシ-プロピル、1-(メトキシカルボニル)-3-メチル-ブチル、1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル、アリル、アセチニル、2-(ジエチルアミノ)エチル、1-メチル-2-メトキシ-エチル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロ-プロピル、または2,2,3,3-ペンタフルオロ-プロピルである請求項6に記載の化合物。

10

【請求項8】

R^Yが、C3-C8環状脂肪族またはC3-C8環状脂肪族置換C1-C6脂肪族である請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R^Yが、ハロゲンまたはN、O、もしくはSから選択される1から3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環から独立して選択される5個までのR²置換基で場合により置換された、フェニルまたは(フェニル)置換C1-C6脂肪族である請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

20

一方のR^Xが水素であり、他方のR^XがC1-C6脂肪族、フェニル、ハロゲン、C3-C6環状脂肪族または4員から7員の複素環から独立して選択される5個までのR³置換基で場合により置換されている、アリール環またはヘテロアリール環であり、ここで前記の複素環は3個までのR^U置換基で場合により置換されており、ここで前記のヘテロアリールまたは複素環は、N、O、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有する請求項1から9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

一方のR^Xが水素であり、他方のR^Xがハロゲンまたは4員から7員の複素環から独立して選択される2個までのR³置換基を有する、フェニルまたはピリジルであり、ここで前記の複素環は、2個までのR^U置換基で場合により置換されており、ここで前記の複素環は、N、O、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有する請求項10に記載の化合物。

30

【請求項12】

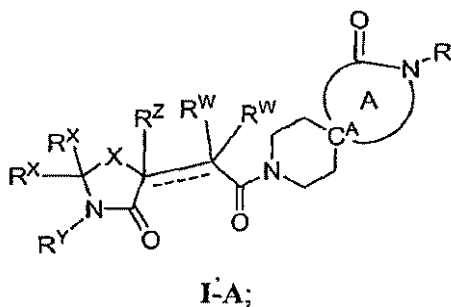
2つのR^Xが、それらが結合している炭素原子と一緒に3員から9員の単環式の、9員から14員の2環式の、または12員から14員の3環式のアリール、ヘテロアリールまたは複素環式の環系を形成し、ここで各ヘテロアリールまたは複素環はO、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；ここで2つのR^Xで形成される前記環系は、場合により5個までのR⁴置換基で置換されている請求項1から9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

40

前記化合物が、式 I' - A :

【化 1 1 7】



10

(式中、

環Aは、炭素原子C^Aを介して前記ピペリジン環を有するスピロ環系を形成する4員から7員の複素環であり、式中、環Aは5個までのR¹置換基で場合により置換されているフェニル環またはヘテロアリール環と場合により縮合しており；

式中、前記環Aは、窒素環原子に加えて、O、N、またはSから選択される2個までのさらなる環ヘテロ原子を有し；および

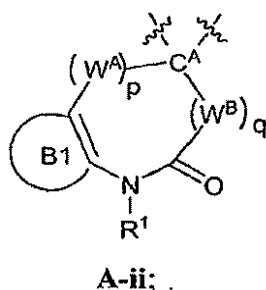
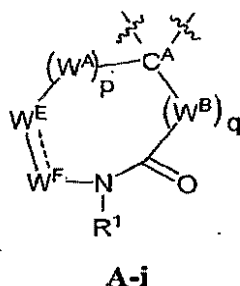
式中、環Aは、オキソ基に加えて、5個までのR¹置換基で場合により置換されている)である請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

環Aが、

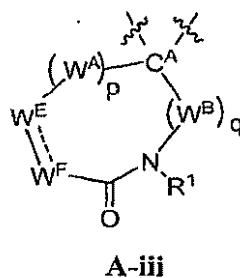
20

【化 1 2 4】

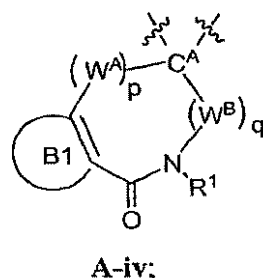


【化 1 2 5】

30



または



(式中、

pは、0から2であり；

40

qは、0から2であり；但し、p + q ≤ 2であり；

W^AおよびW^Bの各々は、NR¹、O、S、SO、SO₂、C(R¹)₂、または=C(R¹) (pまたはqが2であるとき)から独立して選択され；

W^Eは、-C(R¹)₂、=C(R¹)-、=N-、または-N(R¹)-であり；

W^Fは非存在であるか、または-C(R¹)₂、=C(R¹)-、=N-、または-N(R¹)-から選択され；但し、W^EおよびW^Fの両方は、同時に=N-または-N(R¹)-ではなく；

環B1は、5個までのR¹置換基で場合により置換されているフェニルまたは5員から6員のヘテロアリール環であり；および

R¹は、請求項13で定義した通りである)から選択される請求項13に記載の化合物

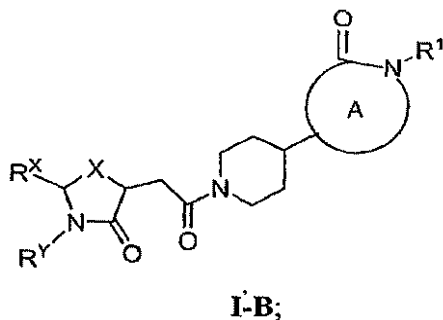
50

。

【請求項 15】

前記化合物が、式 I' - B :

【化 130】



10

(式中、

環 A は、5 個までの R^1 置換基で場合により置換されているフェニル環またはヘテロアリール環と場合により縮合している 4 員から 7 員の複素環であり；

式中、前記環 A は、窒素環原子に加えて、O、N、または S から選択される 2 個までのさらなる環ヘテロ原子を有し；および

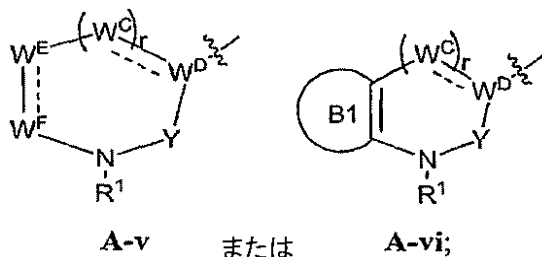
式中、環 A は、オキソ基に加えて、5 個までの R^1 置換基で場合により置換されている) である請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 16】

環 A が、

【化 131】



30

(式中、

W^C は、 $-C(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 、または $=C(R^1)-$ であり；

r は、0 から 2 であり；

W^D は、N または $=C-$ であり；

W^E は、 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または $-N(R^1)-$ であり；

W^F は非存在であるか、または $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または $-N(R^1)-$ から選択され；但し、 W^E および W^F の両方は、同時に $=N-$ または $-N(R^1)-$ であることはなく；

Y は、 $C(O)$ 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ であり；および

40

環 B1 は、5 個までの R^1 置換基で場合により置換されているフェニルまたは 5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環であり；および

【化 131A】

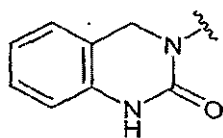
~~~~~

は、単結合または 2 重結合である) から選択される請求項 15 に記載の化合物。

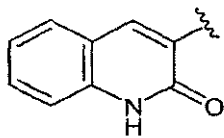
## 【請求項 17】

環 A が、

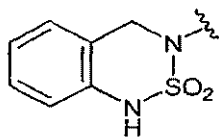
【化 1 3 3】



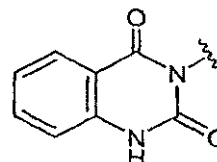
A-vi-a



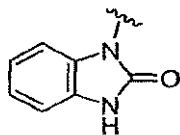
A-vi-b



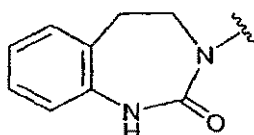
A-vi-c



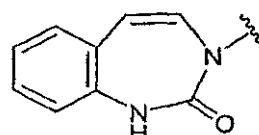
A-vi-d



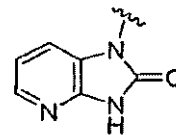
A-vi-e



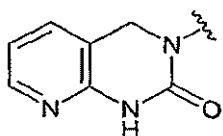
A-vi-f



A-vi-g



A-vi-h

または **A-vi-i;**

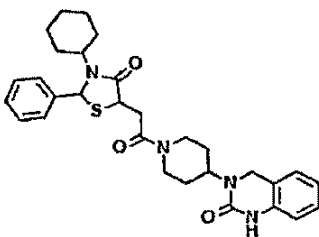
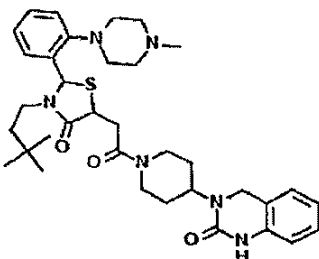
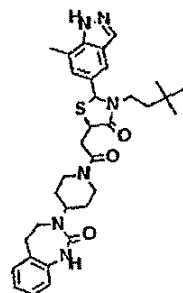
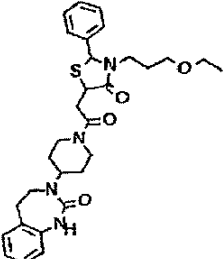
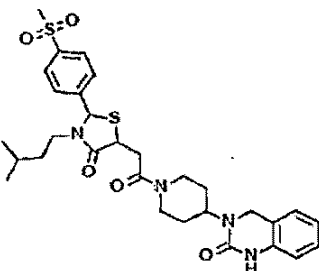
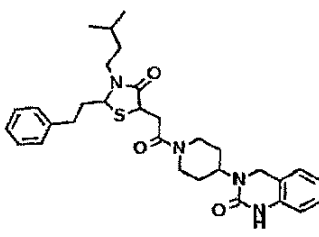
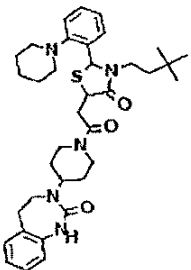
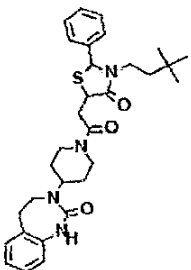
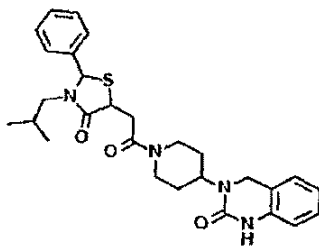
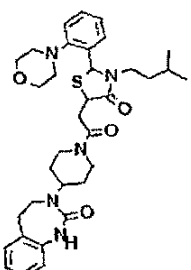
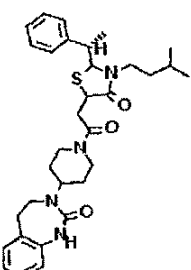
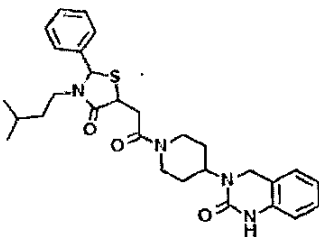
(式中、前記の環は、4個までの R<sup>1</sup> 置換基で場合により置換されている) から選択される請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

表 1 または表 1 A

表 1 :

【表 1 - 1】

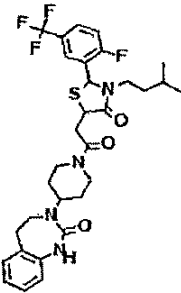
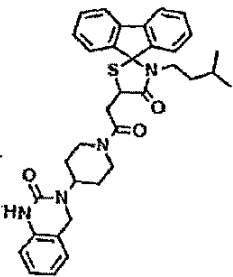
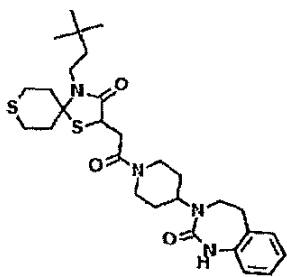
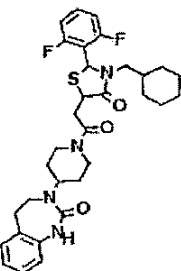
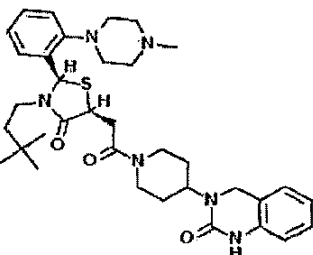
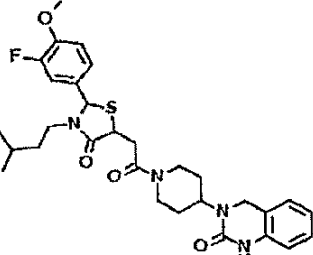
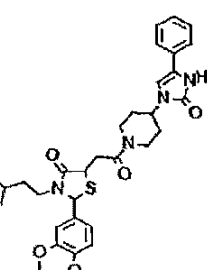
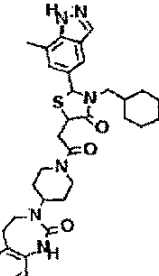
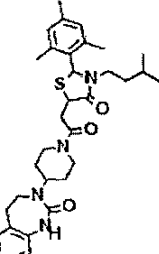
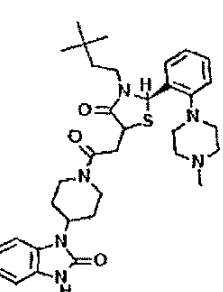
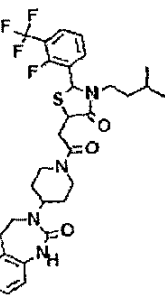
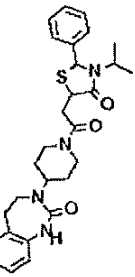
| 1                                                                                   | 2                                                                                   | 3                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
| 4                                                                                   | 5                                                                                   | 6                                                                                     |
|    |    |    |
| 7                                                                                   | 8                                                                                   | 9                                                                                     |
|   |   |  |
| 10                                                                                  | 11                                                                                  | 12                                                                                    |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 - 2】

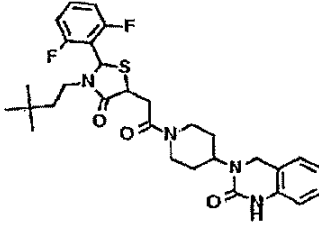
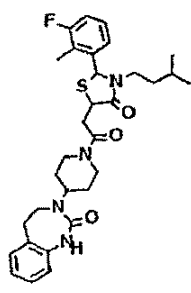
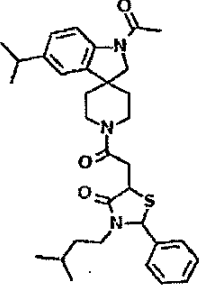
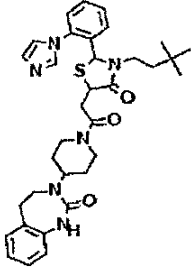
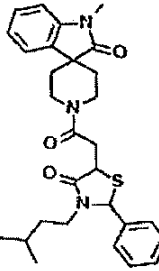
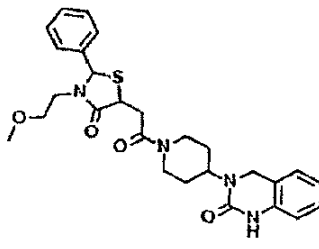
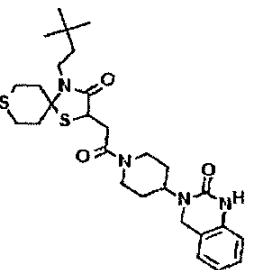
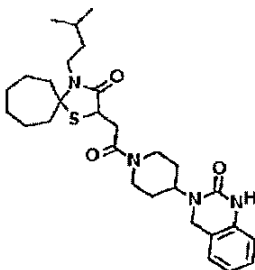
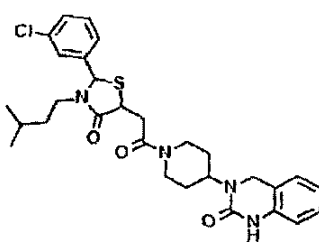
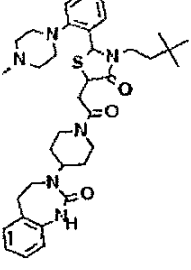
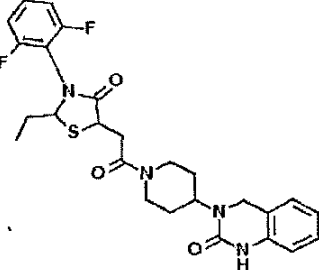
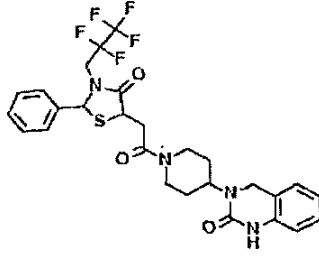
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 13                                                                                  | 14                                                                                  | 15                                                                                    |
|    |    |    |
| 16                                                                                  | 17                                                                                  | 18                                                                                    |
|    |    |    |
| 19                                                                                  | 20                                                                                  | 21                                                                                    |
|   |   |  |
| 22                                                                                  | 23                                                                                  | 24                                                                                    |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 - 3】

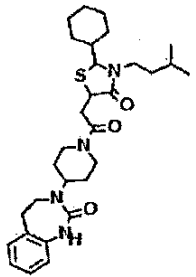
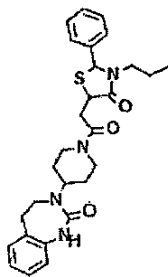
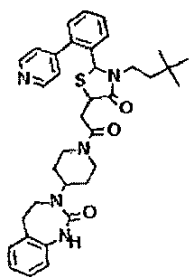
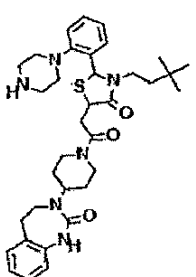
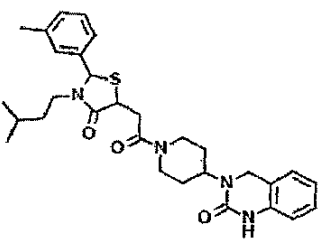
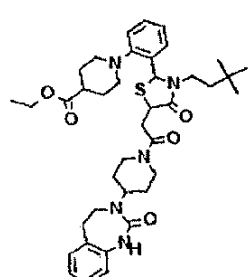
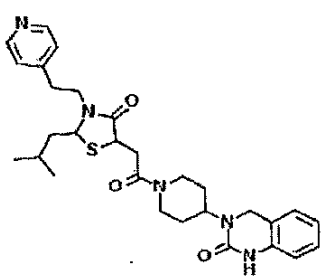
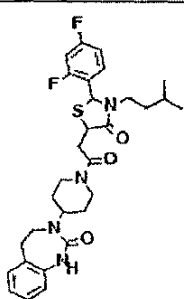
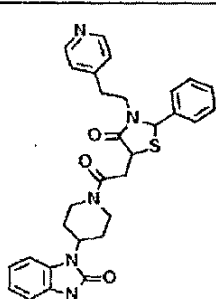
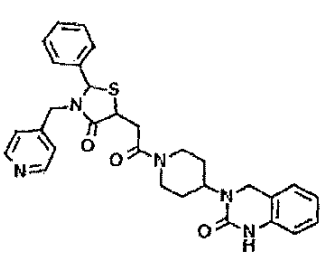
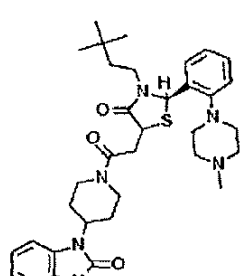
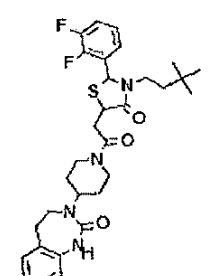
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 25                                                                                  | 26                                                                                  | 27                                                                                    |
|    |    |    |
| 28                                                                                  | 29                                                                                  | 30                                                                                    |
|    |    |    |
| 31                                                                                  | 32                                                                                  | 33                                                                                    |
|   |   |  |
| 34                                                                                  | 35                                                                                  | 36                                                                                    |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 - 4】

|                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>37</p>    | <p>38</p>    | <p>39</p>    |
| <p>40</p>    | <p>41</p>    | <p>42</p>    |
| <p>43</p>   | <p>44</p>   | <p>45</p>   |
| <p>46</p>  | <p>47</p>  | <p>48</p>  |

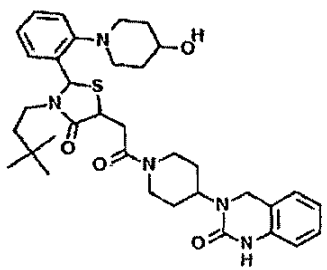
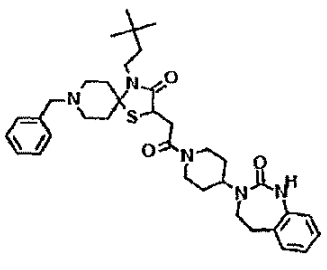
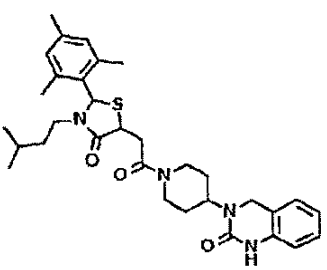
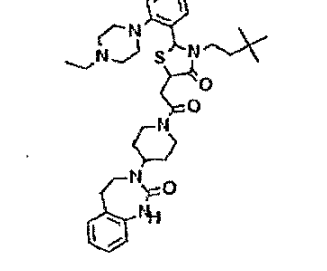
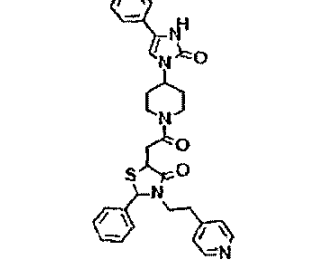
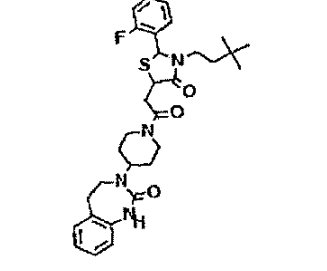
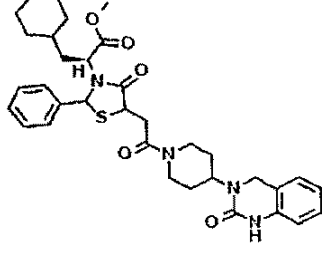
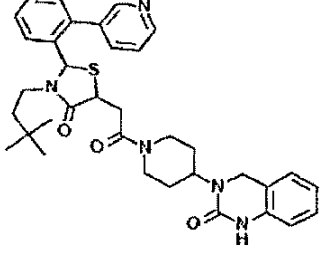
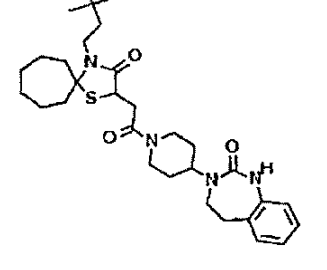
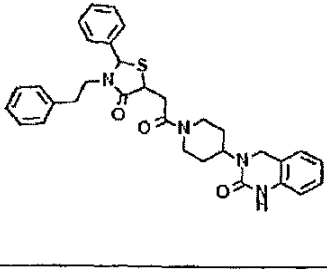
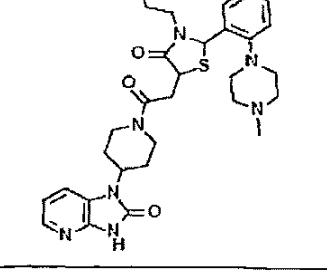
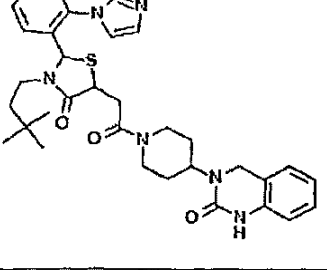
10

20

30

40

【表 1 - 5】

|                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>49</p>    | <p>50</p>    | <p>51</p>    |
| <p>52</p>    | <p>53</p>    | <p>54</p>    |
| <p>55</p>  | <p>56</p>  | <p>57</p>  |
| <p>58</p>  | <p>59</p>  | <p>60</p>  |

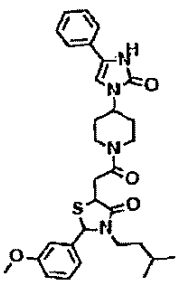
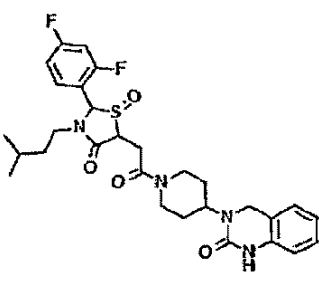
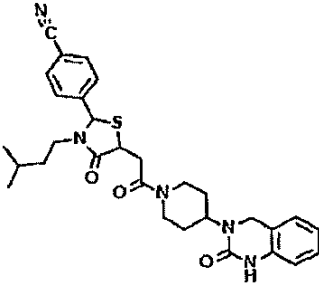
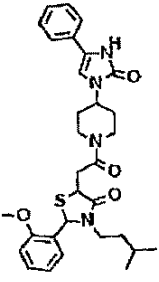
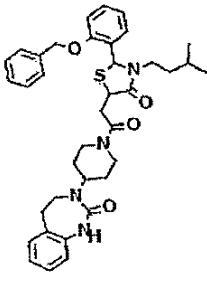
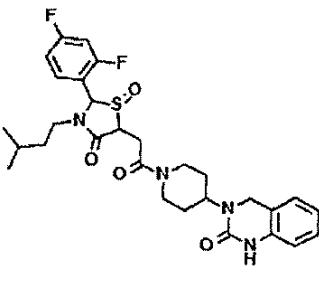
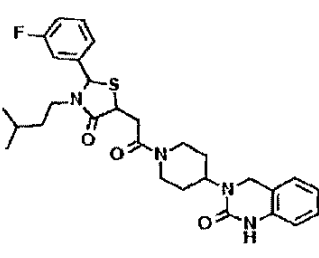
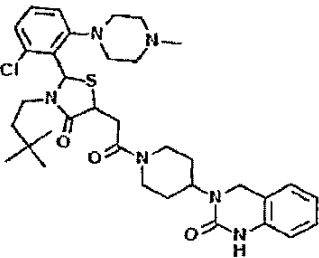
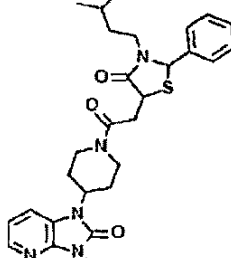
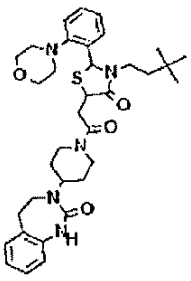
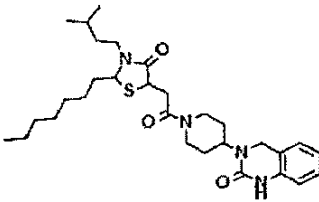
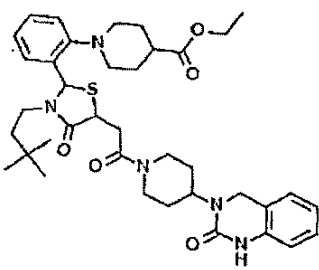
10

20

30

40

【表 1 - 6】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 61                                                                                  | 62                                                                                  | 63                                                                                    |
|    |    |    |
| 64                                                                                  | 65                                                                                  | 66                                                                                    |
|    |    |    |
| 67                                                                                  | 68                                                                                  | 69                                                                                    |
|  |  |  |
| 70                                                                                  | 71                                                                                  | 72                                                                                    |
|  |  |  |

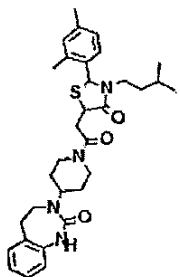
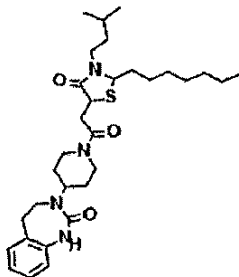
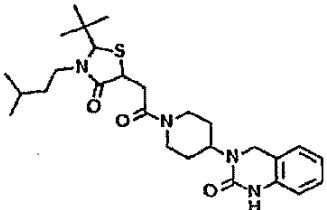
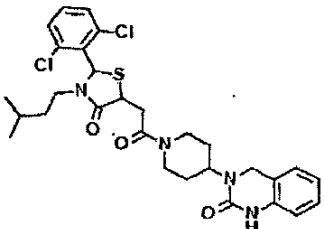
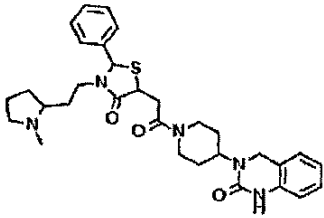
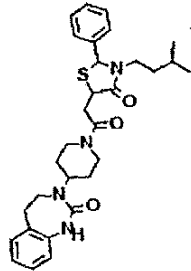
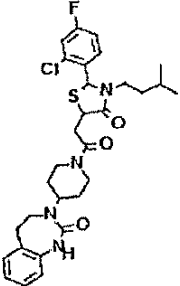
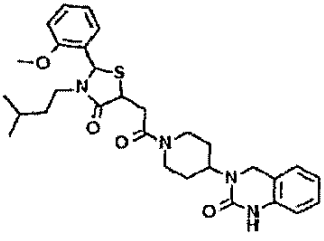
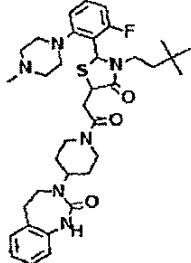
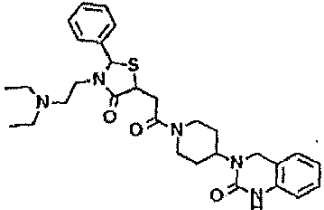
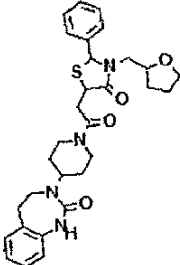
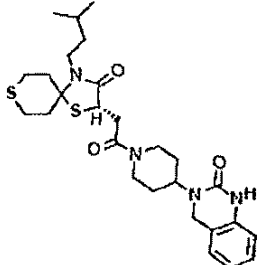
10

20

30

40

【表 1 - 7】

|                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>73</p>    | <p>74</p>    | <p>75</p>    |
| <p>76</p>    | <p>77</p>    | <p>78</p>    |
| <p>79</p>   | <p>80</p>  | <p>81</p>  |
| <p>82</p>  | <p>83</p>  | <p>84</p>  |

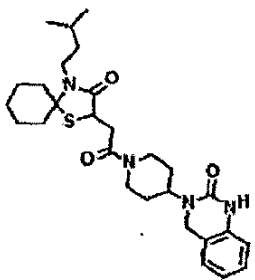
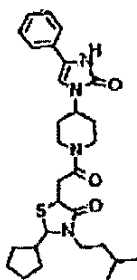
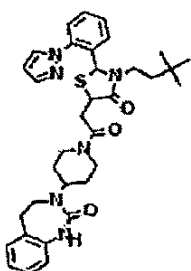
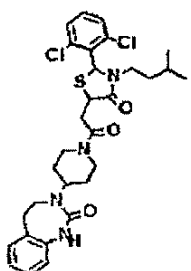
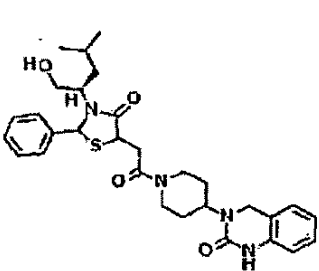
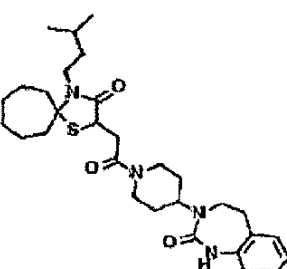
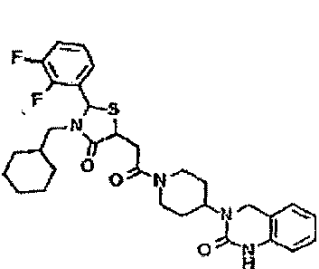
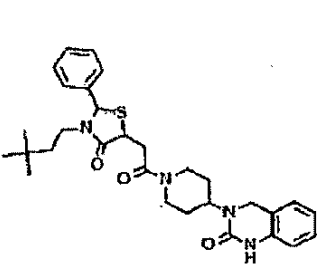
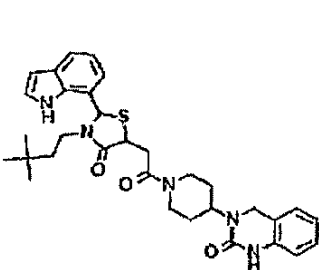
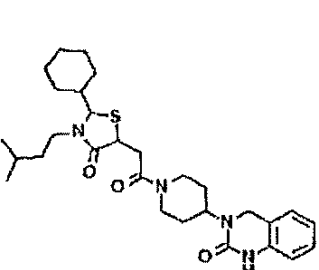
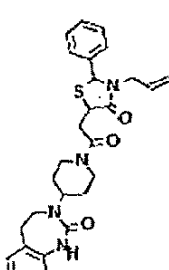
10

20

30

40

【表 1 - 8】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | 86                                                                                  | 87                                                                                    |
|                                                                                     |    |    |
| 88                                                                                  | 89                                                                                  | 90                                                                                    |
|    |    |    |
| 91                                                                                  | 92                                                                                  | 93                                                                                    |
|   |   |   |
| 94                                                                                  | 95                                                                                  | 96                                                                                    |
|  |  |  |

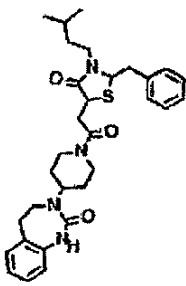
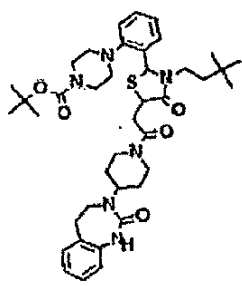
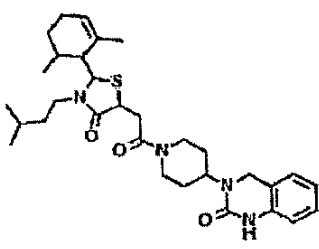
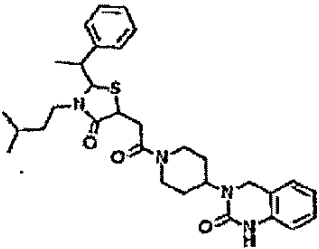
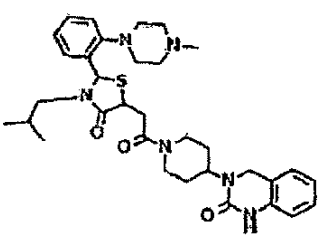
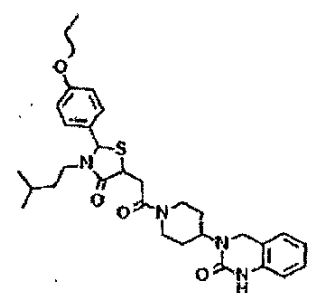
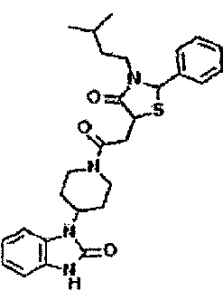
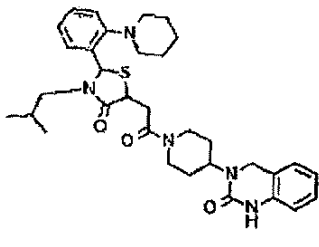
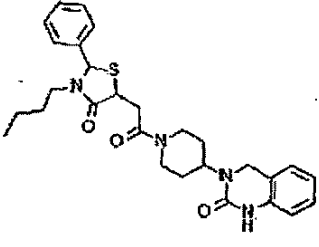
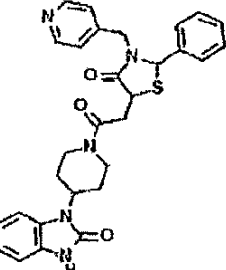
10

20

30

40

【表 1 - 9】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | 98                                                                                  | 99                                                                                    |
|                                                                                     |    |    |
| 100                                                                                 | 101                                                                                 | 102                                                                                   |
|    |    |    |
| 103                                                                                 | 104                                                                                 |                                                                                       |
|   |   |                                                                                       |
| 106                                                                                 | 107                                                                                 | 108                                                                                   |
|  |  |  |

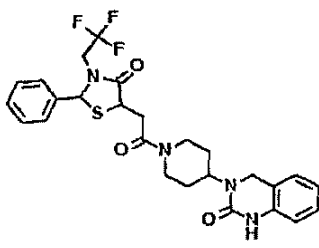
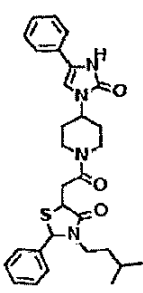
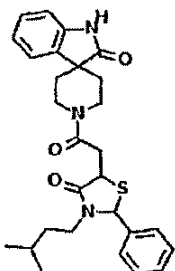
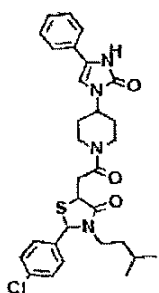
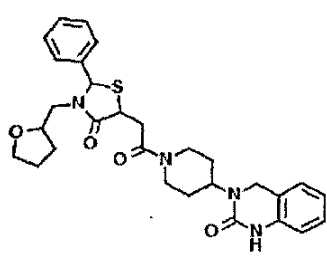
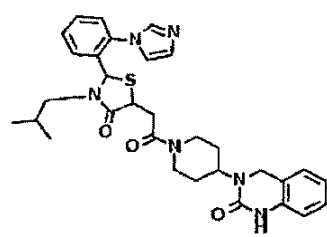
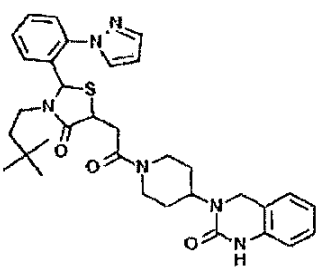
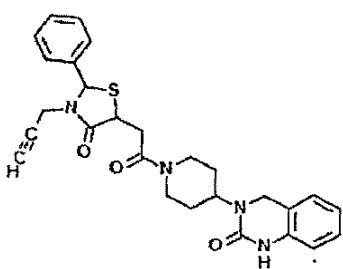
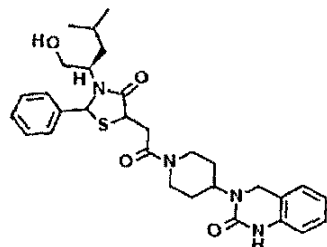
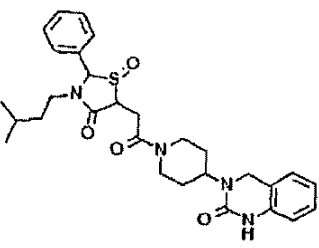
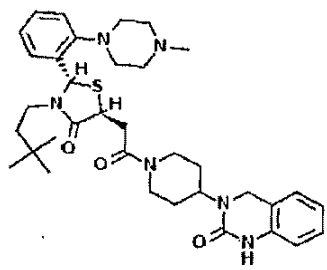
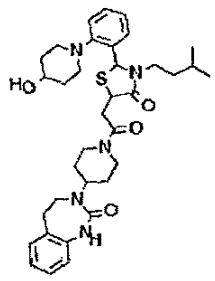
10

20

30

40

【表 1 - 10】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 109                                                                                 | 110                                                                                 | 111                                                                                   |
|    |    |    |
| 112                                                                                 | 113                                                                                 | 114                                                                                   |
|    |    |    |
| 115                                                                                 | 116                                                                                 | 117                                                                                   |
|  |  |  |
| 118                                                                                 | 119                                                                                 | 120                                                                                   |
|  |  |  |

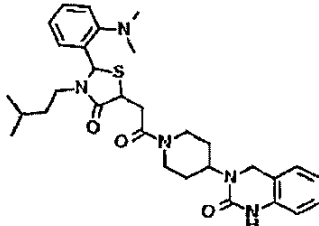
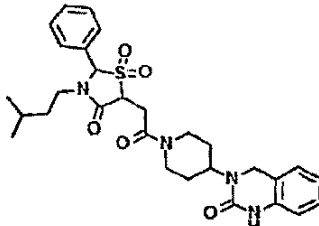
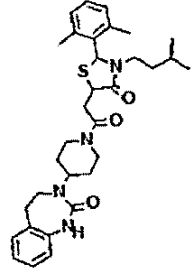
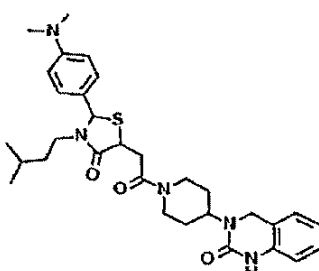
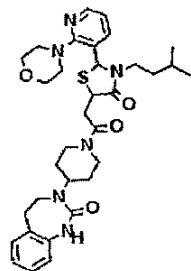
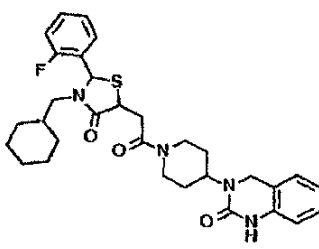
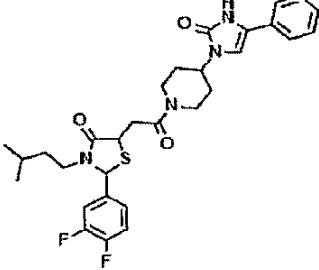
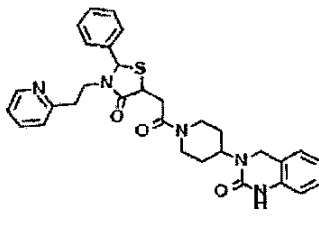
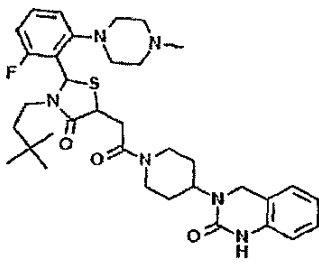
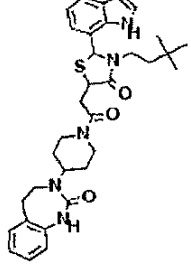
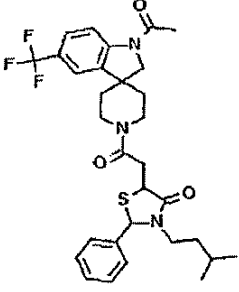
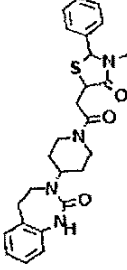
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 121                                                                                 | 122                                                                                 | 123                                                                                   |
|    |    |    |
| 124                                                                                 | 125                                                                                 | 126                                                                                   |
|    |    |    |
| 127                                                                                 | 128                                                                                 | 129                                                                                   |
|  |  |  |
| 130                                                                                 | 131                                                                                 | 132                                                                                   |
|  |  |  |

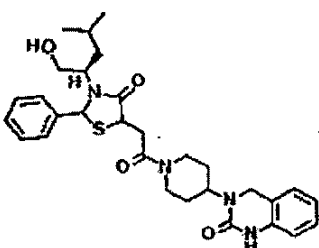
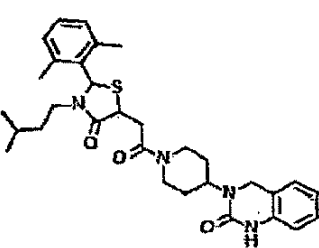
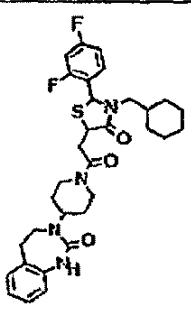
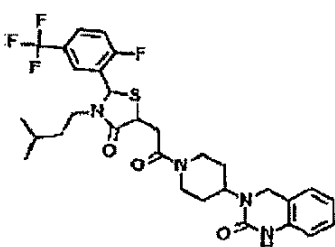
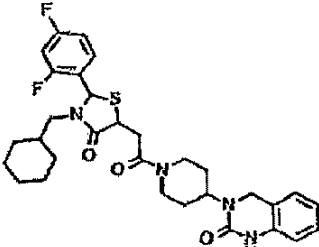
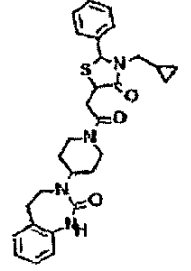
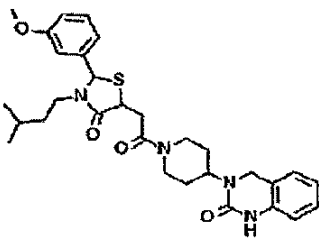
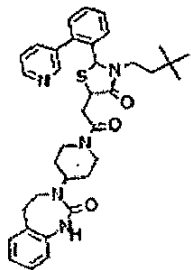
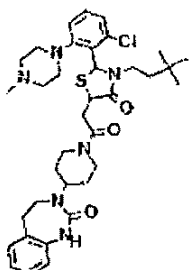
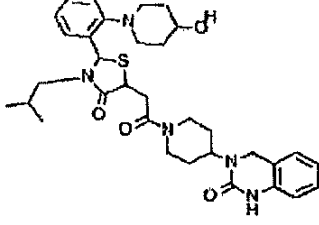
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

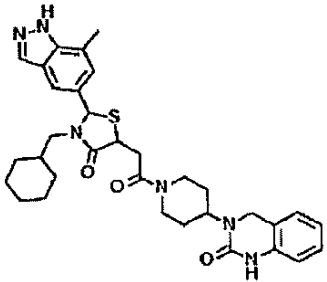
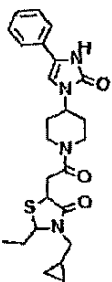
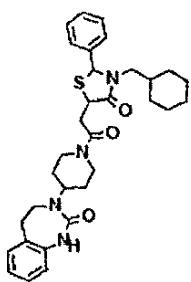
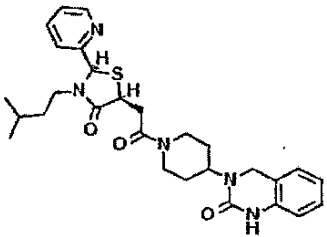
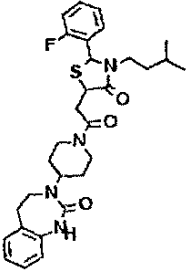
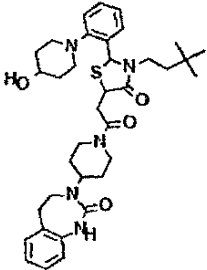
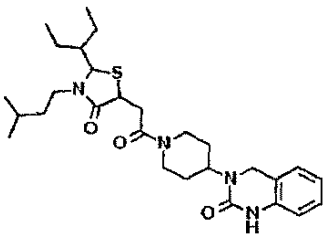
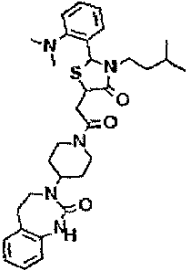
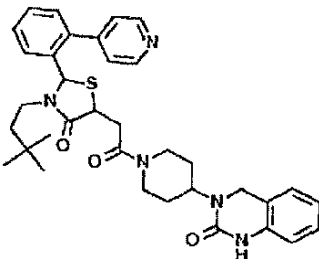
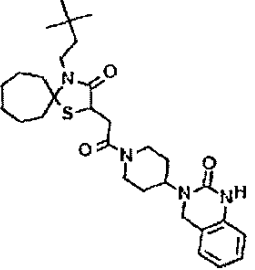
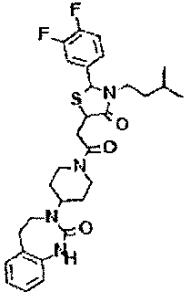
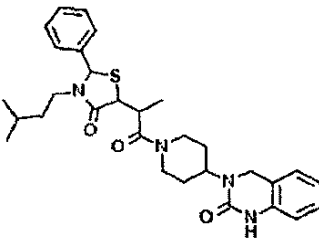
|                                                                                     |                                                                                    |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 133                                                                                 | 134                                                                                | 135                                                                                   |
|    |   |    |
| 136                                                                                 | 137                                                                                | 138                                                                                   |
|    |   |    |
| 139                                                                                 | 140                                                                                |                                                                                       |
|  |  |                                                                                       |
| 142                                                                                 |                                                                                    | 144                                                                                   |
|  |                                                                                    |  |

10

20

30

【表 1 - 1 3】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>145</p>    | <p>146</p>    | <p>147</p>    |
| <p>148</p>    | <p>149</p>    | <p>150</p>    |
| <p>151</p>  | <p>152</p>  | <p>153</p>  |
| <p>154</p>  | <p>155</p>  | <p>156</p>  |

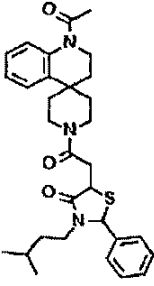
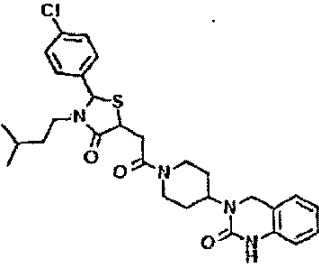
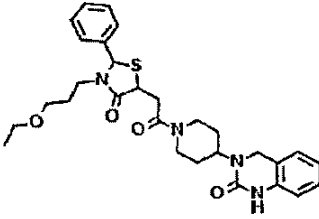
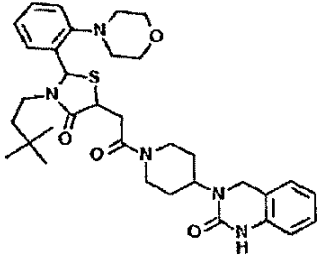
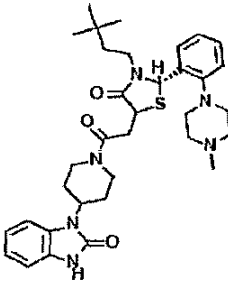
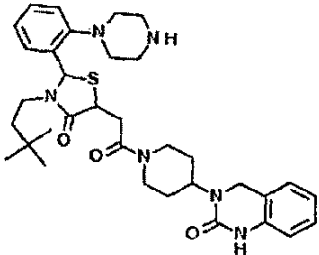
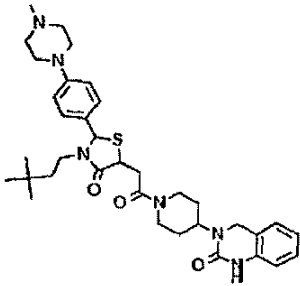
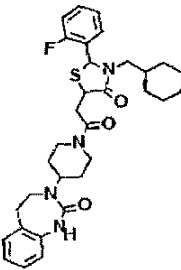
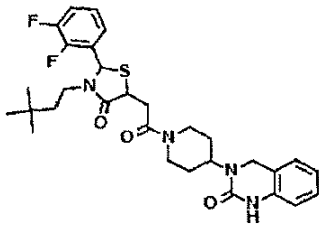
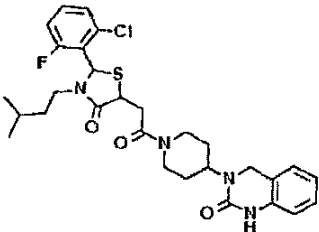
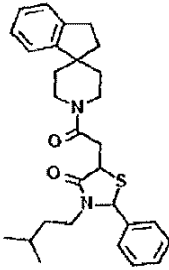
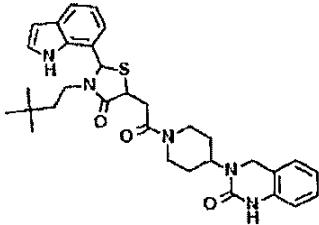
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 157                                                                                 | 158                                                                                 | 159                                                                                   |
|    |    |    |
| 160                                                                                 | 161                                                                                 | 162                                                                                   |
|    |    |    |
| 163                                                                                 | 164                                                                                 | 165                                                                                   |
|  |  |  |
| 166                                                                                 | 167                                                                                 | 168                                                                                   |
|  |  |  |

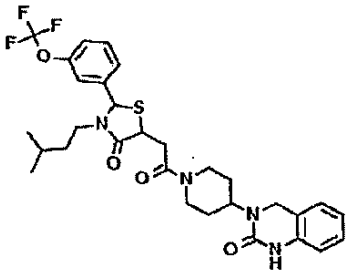
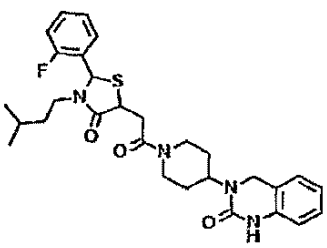
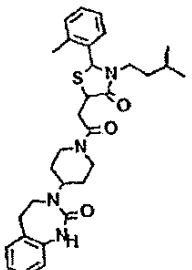
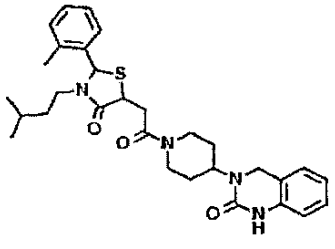
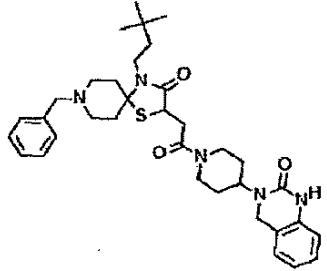
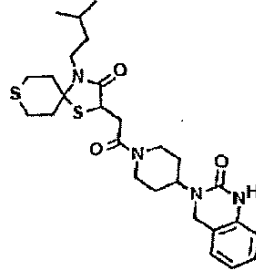
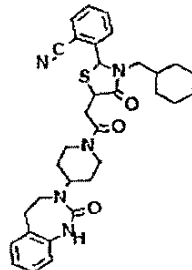
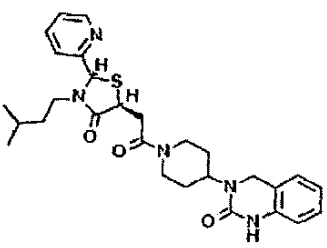
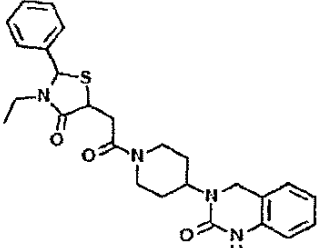
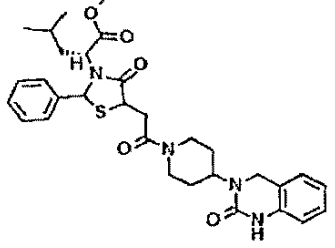
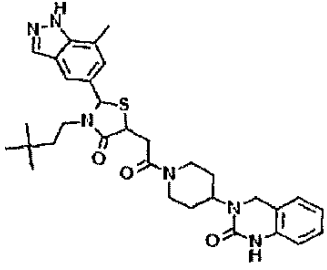
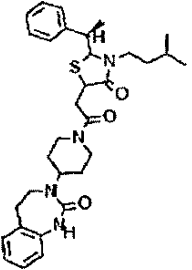
10

20

30

40

【表 1 - 15】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>169</p>    | <p>170</p>    | <p>171</p>    |
| <p>172</p>    | <p>173</p>    | <p>174</p>    |
| <p>175</p>  | <p>176</p>  | <p>177</p>  |
| <p>178</p>  | <p>179</p>  | <p>180</p>  |

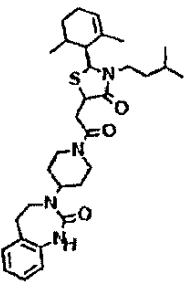
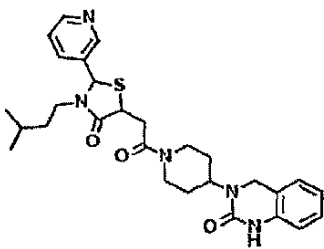
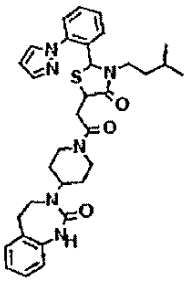
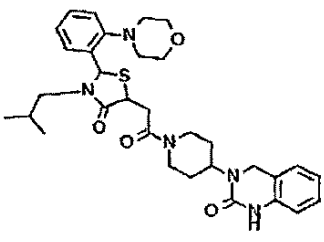
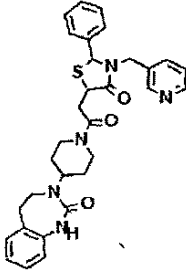
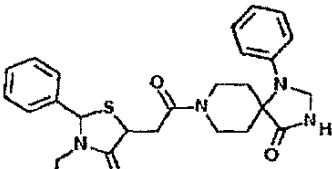
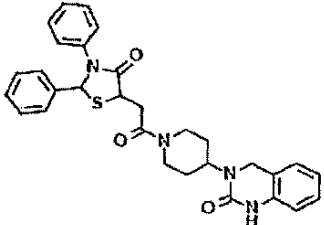
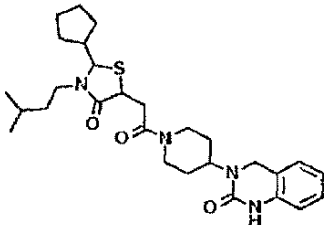
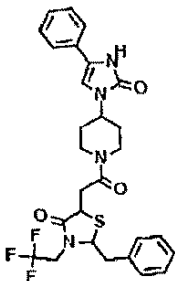
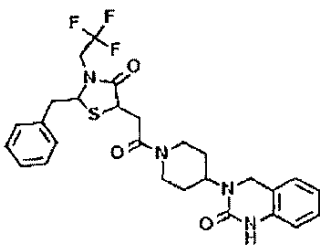
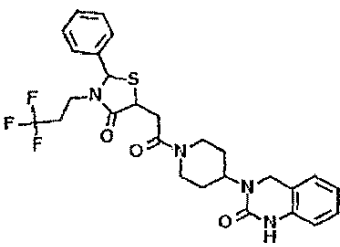
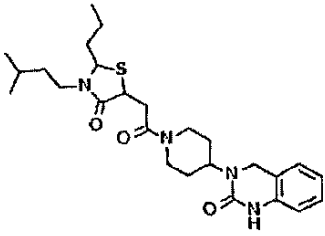
10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 181                                                                                 | 182                                                                                 | 183                                                                                   |
|    |    |    |
| 184                                                                                 | 185                                                                                 | 186                                                                                   |
|    |    |    |
| 187                                                                                 | 188                                                                                 | 189                                                                                   |
|  |  |  |
| 190                                                                                 | 191                                                                                 | 192                                                                                   |
|  |  |  |

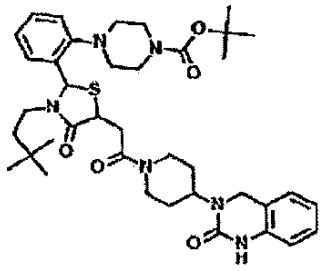
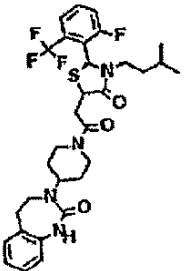
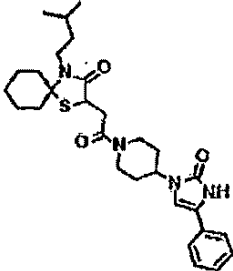
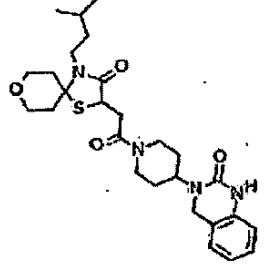
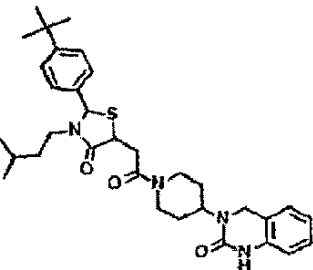
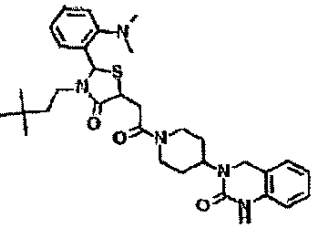
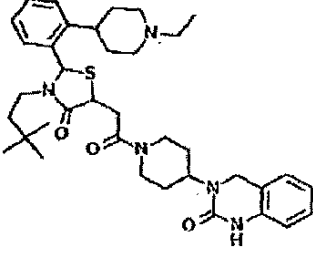
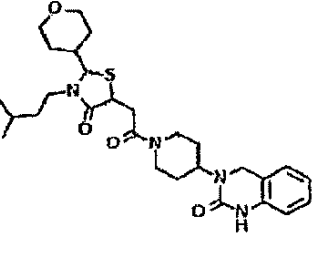
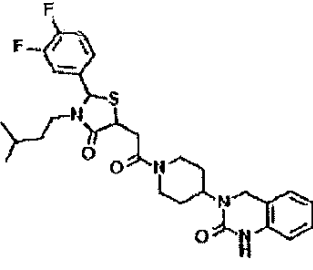
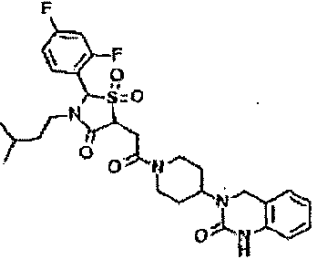
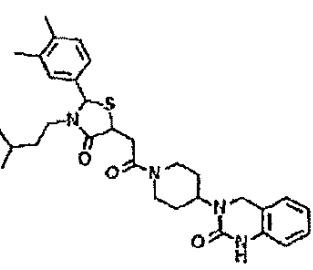
10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

|                                                                                                   |                                                                                                   |                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>193</b><br>   | <b>194</b><br>   | <b>195</b><br>   |
| <b>196</b><br>   | <b>197</b><br>   | <b>198</b><br>   |
| <b>199</b><br> | <b>200</b><br> | <b>201</b><br> |
| <b>202</b><br> | <b>203</b><br> | <b>204</b><br> |

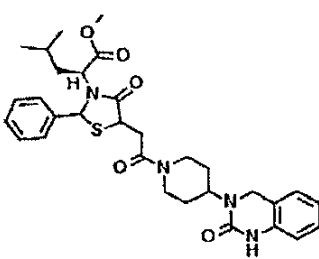
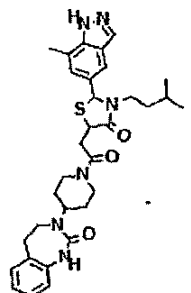
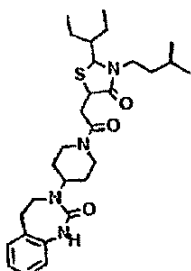
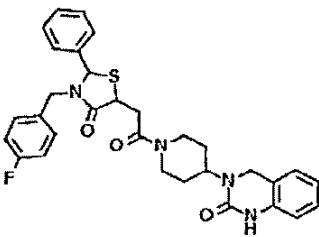
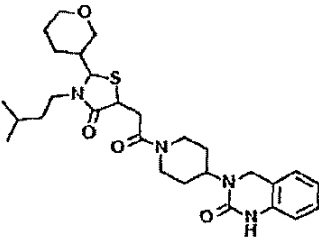
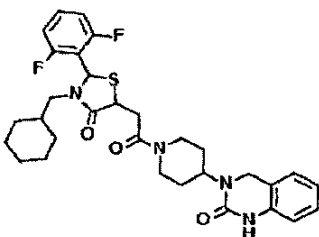
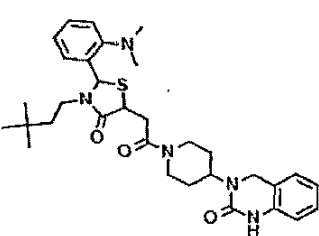
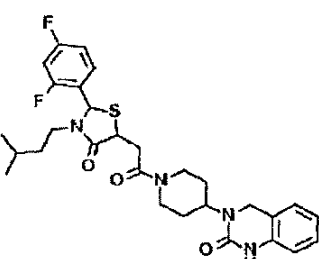
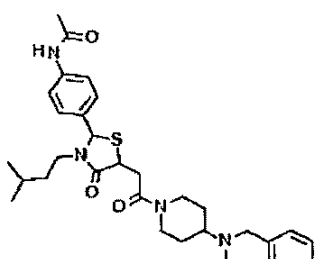
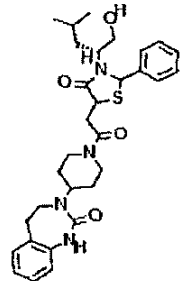
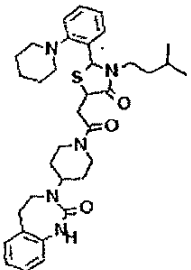
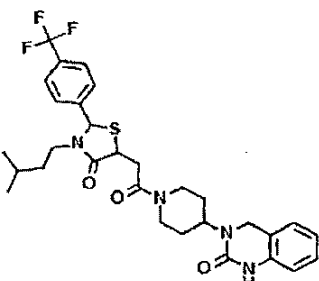
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>205</p>    | <p>206</p>    | <p>207</p>    |
| <p>208</p>    | <p>209</p>    | <p>210</p>    |
| <p>211</p>  | <p>212</p>   | <p>213</p>   |
| <p>214</p>  | <p>215</p>  | <p>216</p>  |

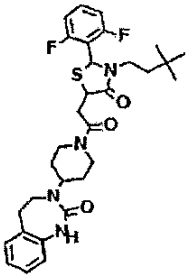
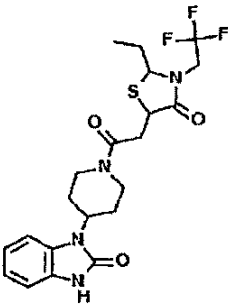
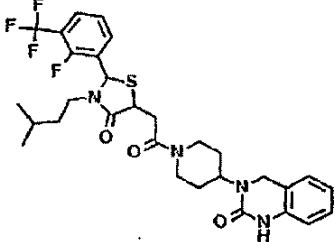
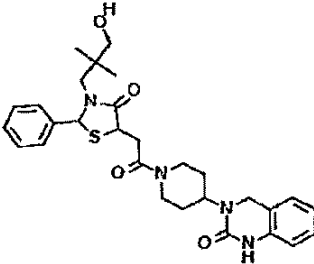
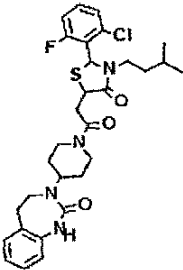
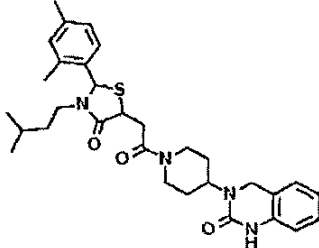
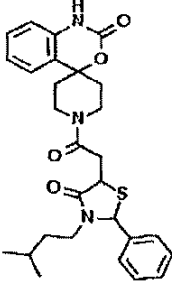
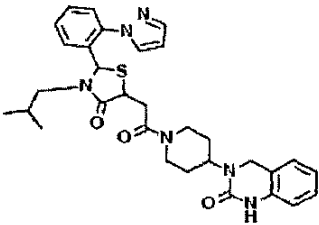
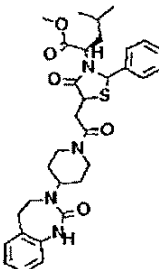
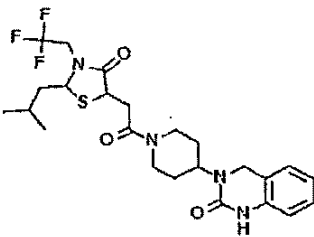
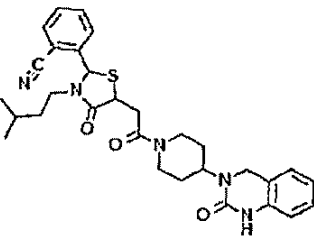
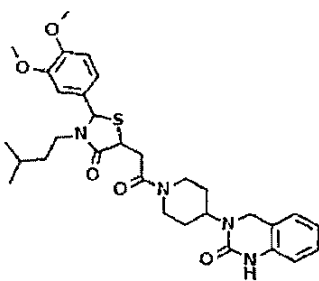
10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 217                                                                                 | 218                                                                                 | 219                                                                                   |
|    |    |    |
| 220                                                                                 | 221                                                                                 | 222                                                                                   |
|    |    |    |
| 223                                                                                 | 224                                                                                 | 225                                                                                   |
|   |  |  |
| 226                                                                                 | 227                                                                                 | 228                                                                                   |
|  |  |  |

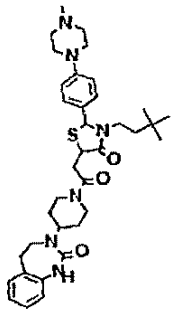
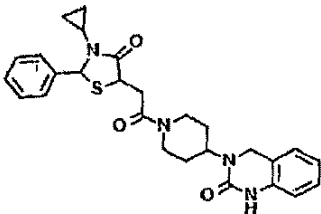
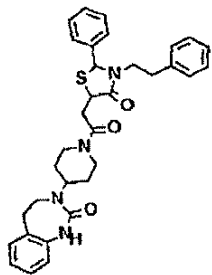
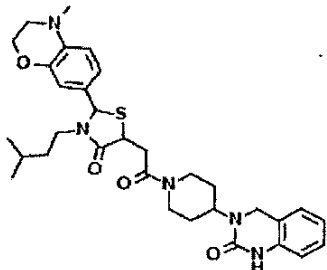
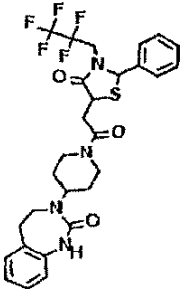
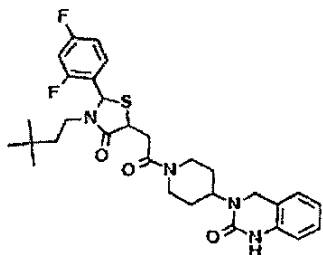
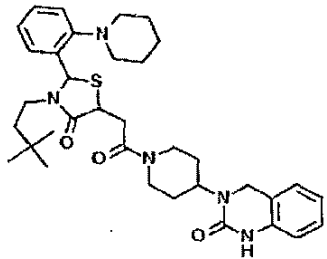
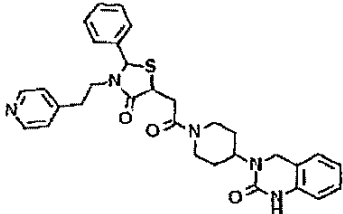
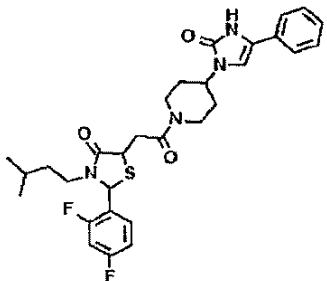
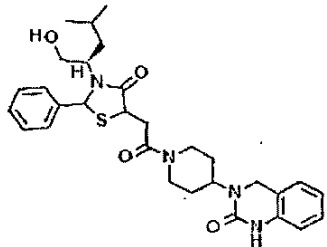
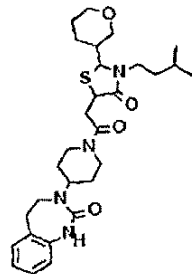
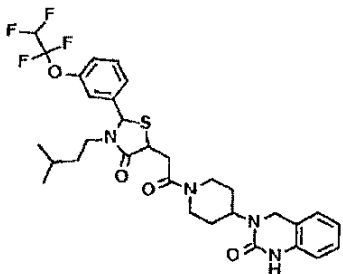
10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 229                                                                                 | 230                                                                                 | 231                                                                                   |
|    |    |    |
| 232                                                                                 | 233                                                                                 | 234                                                                                   |
|    |    |    |
| 235                                                                                 | 236                                                                                 | 237                                                                                   |
|  |  |  |
| 238                                                                                 | 239                                                                                 | 240                                                                                   |
|  |  |  |

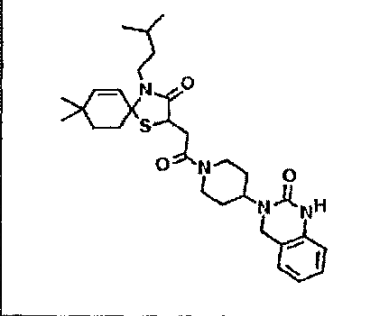
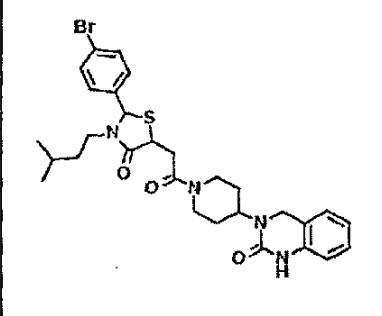
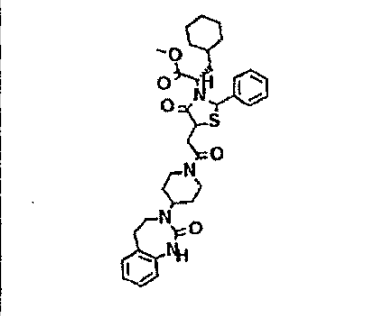
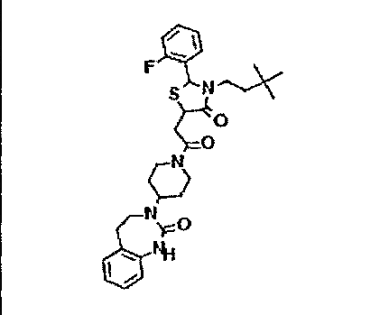
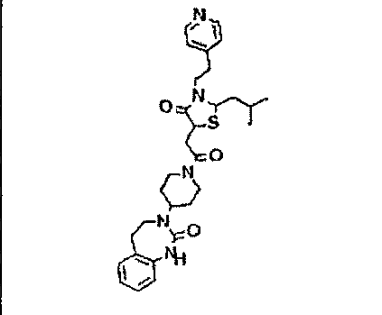
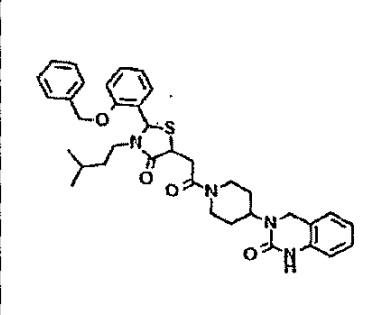
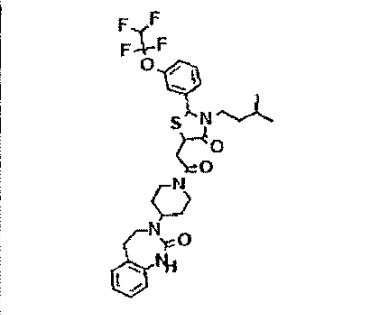
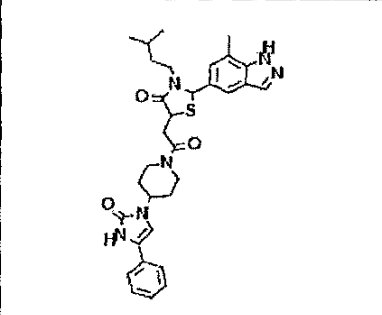
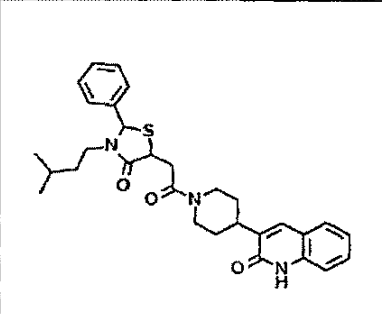
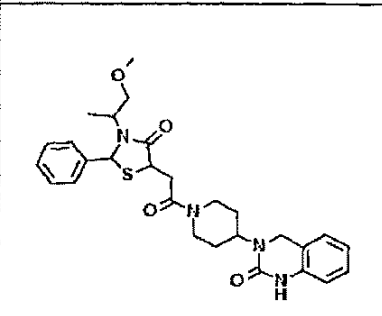
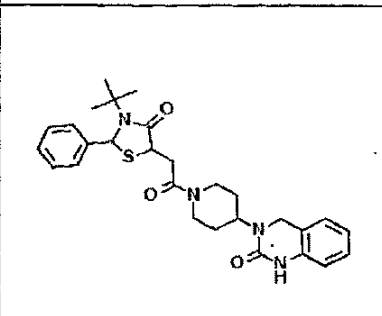
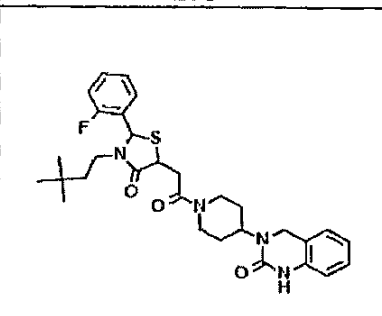
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 241                                                                                 | 242                                                                                 | 243                                                                                  |
|    |    |    |
| 244                                                                                 | 245                                                                                 | 246                                                                                  |
|    |    |    |
| 247                                                                                 | 248                                                                                 | 249                                                                                  |
|   |   |   |
| 250                                                                                 | 251                                                                                 | 252                                                                                  |
|  |  |  |

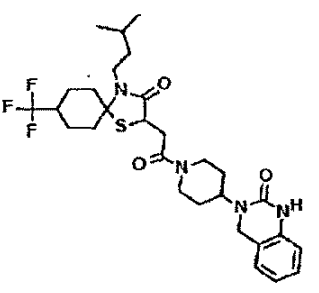
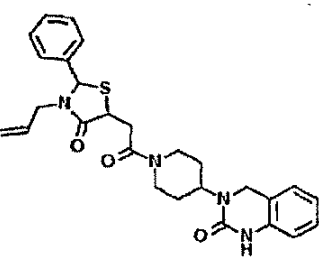
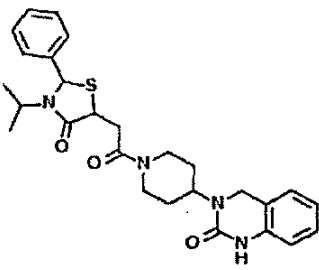
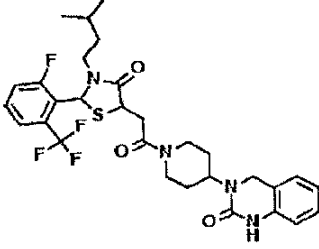
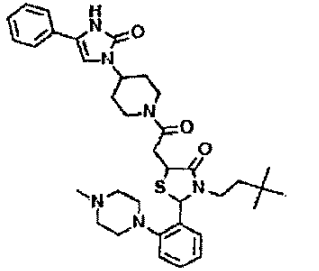
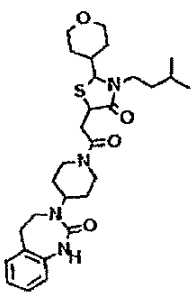
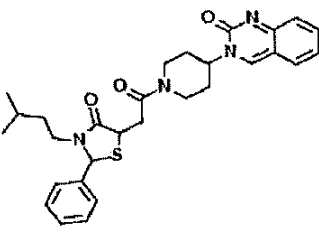
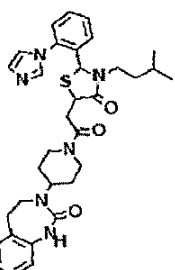
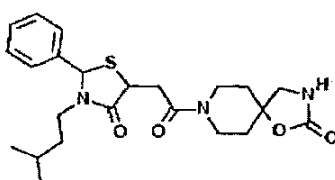
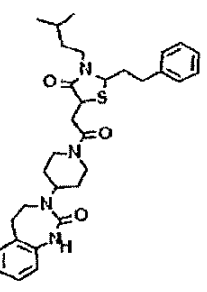
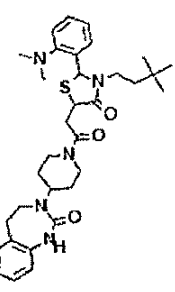
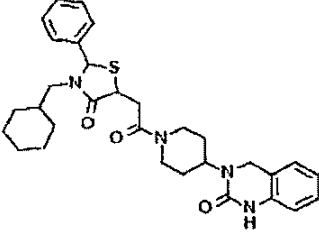
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 253                                                                                 | 254                                                                                 | 255                                                                                   |
|    |    |    |
| 256                                                                                 | 257                                                                                 | 258                                                                                   |
|    |    |    |
| 259                                                                                 | 260                                                                                 | 261                                                                                   |
|  |   |  |
| 262                                                                                 | 263                                                                                 | 264                                                                                   |
|  |  |  |

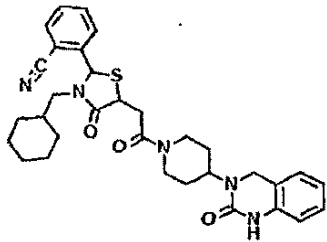
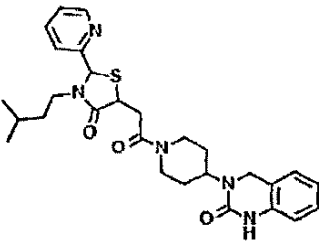
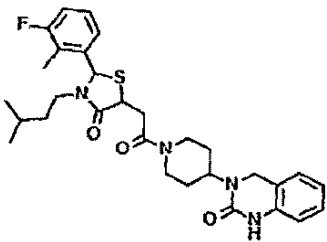
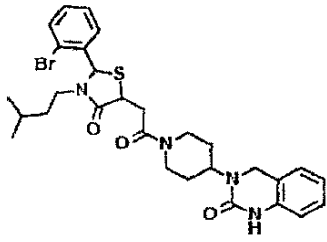
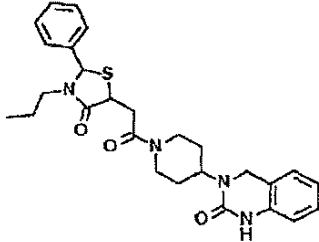
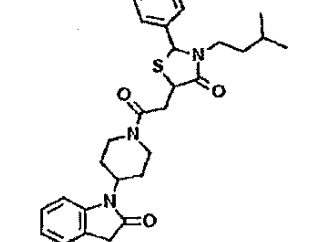
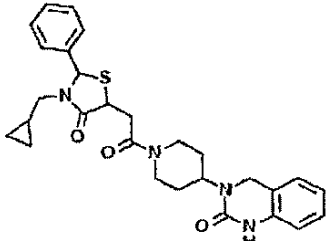
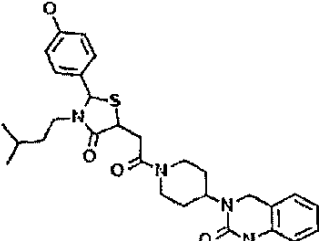
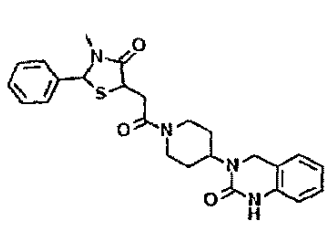
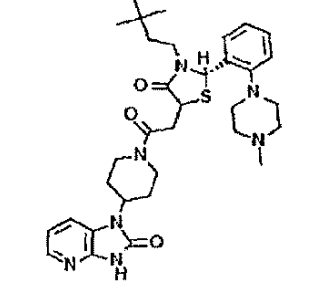
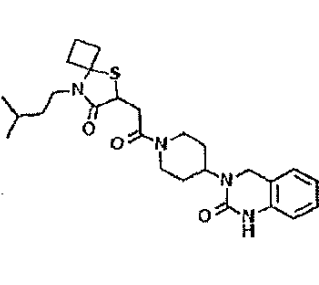
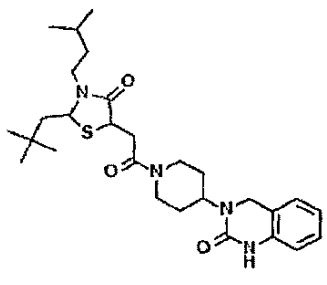
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 265                                                                                 | 266                                                                                 | 267                                                                                   |
|    |    |    |
| 268                                                                                 | 269                                                                                 | 270                                                                                   |
|    |    |    |
| 271                                                                                 | 272                                                                                 | 273                                                                                   |
|  |  |  |
| 274                                                                                 | 275                                                                                 | 276                                                                                   |
|  |  |  |

10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

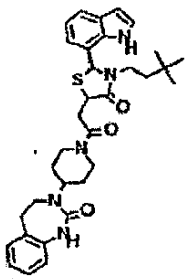
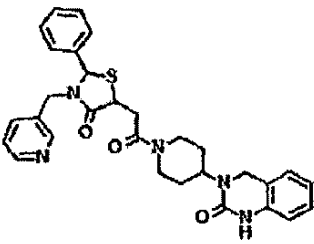
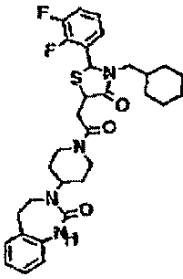
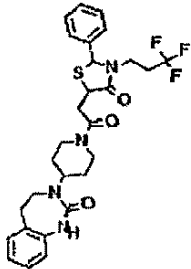
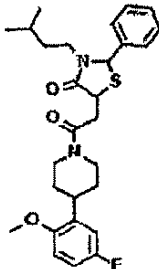
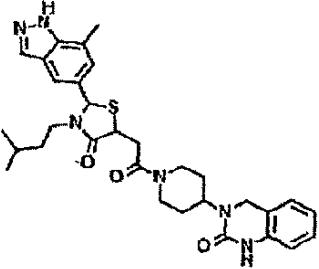
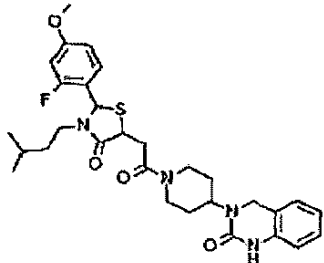
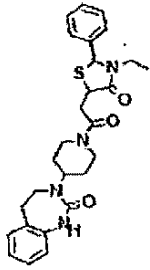
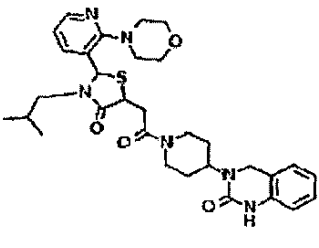
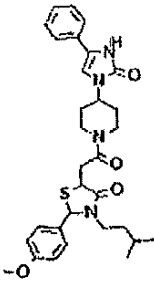
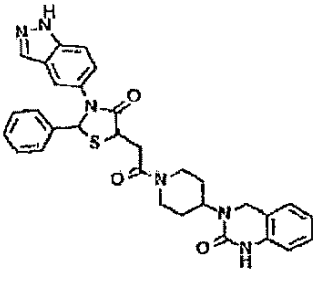
|                                                                                                   |                                                                                                   |                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>277</b><br>   | <b>278</b><br>   | <b>279</b><br>   |
| <b>280</b><br>   | <b>281</b><br>   | <b>282</b><br>   |
| <b>283</b><br> | <b>284</b><br> | <b>285</b><br> |
| <b>286</b><br> | <b>287</b><br> |                                                                                                     |

表 1 A :

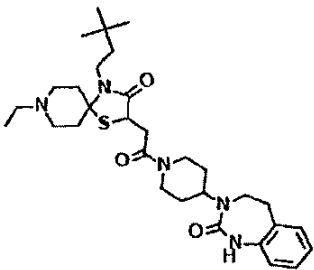
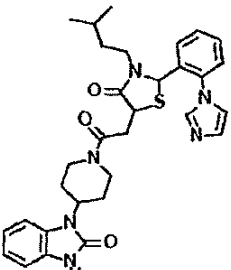
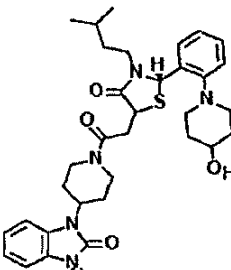
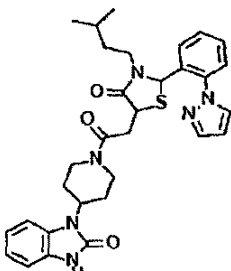
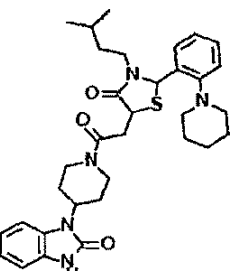
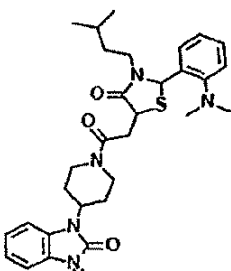
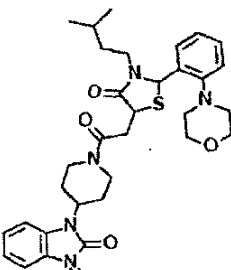
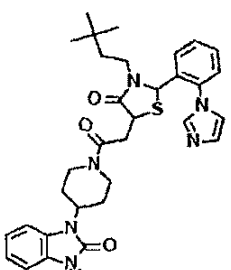
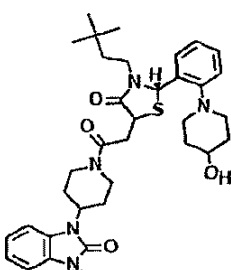
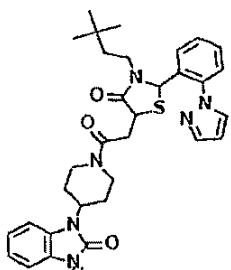
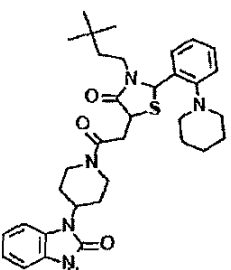
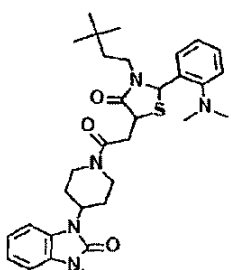
10

20

30

40

【表 1 A - 1】

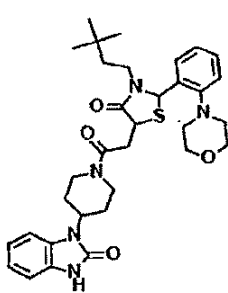
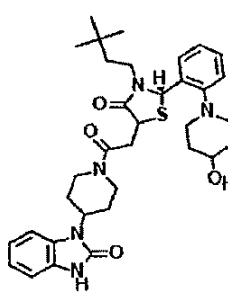
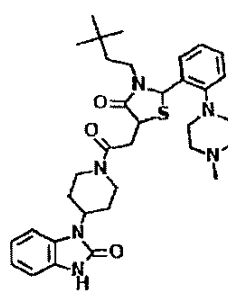
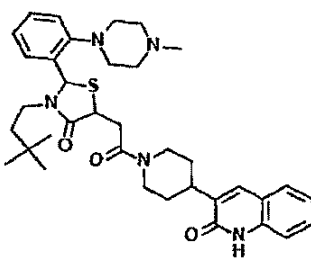
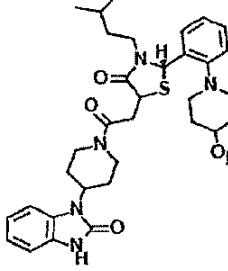
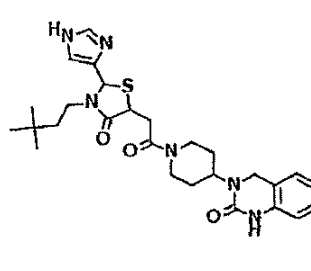
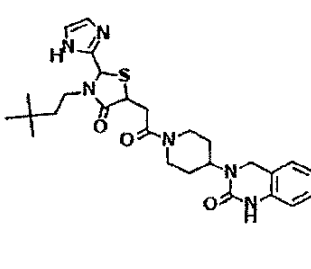
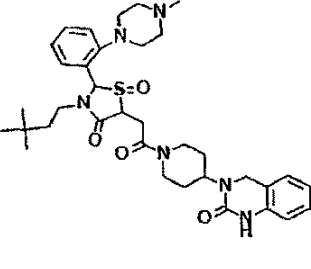
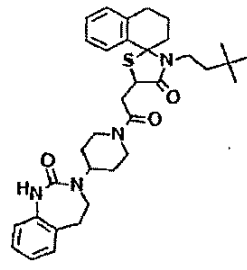
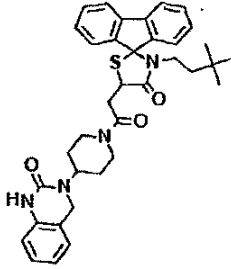
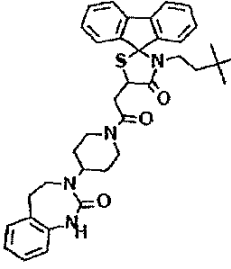
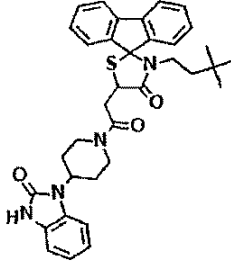
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 288                                                                                 | 289                                                                                 | 290                                                                                   |
|    |    |    |
| 291                                                                                 | 292                                                                                 | 293                                                                                   |
|    |    |    |
| 294                                                                                 | 295                                                                                 | 296                                                                                   |
|   |   |   |
| 297                                                                                 | 298                                                                                 | 299                                                                                   |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 A - 2】

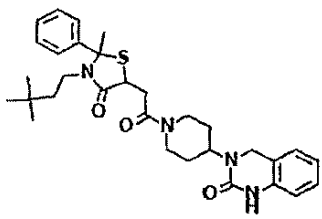
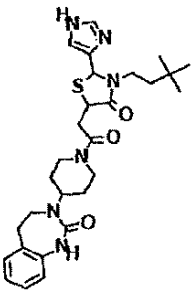
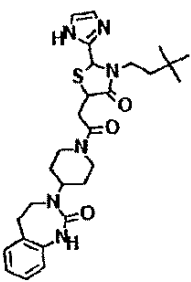
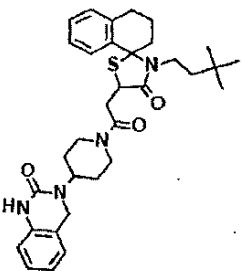
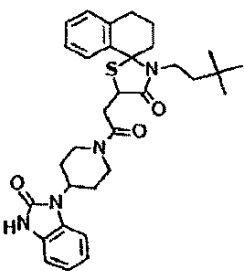
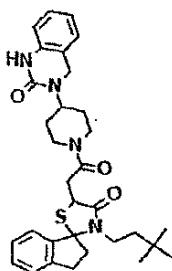
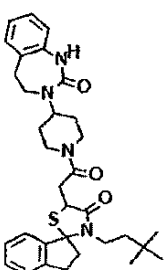
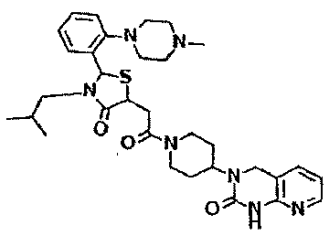
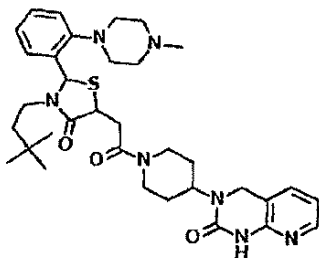
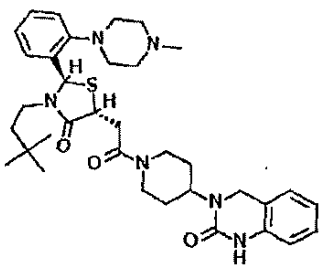
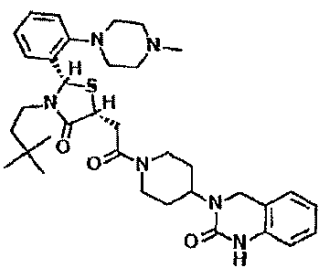
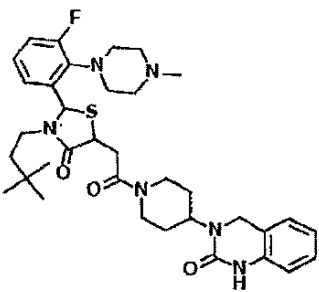
|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>300</p>    | <p>301</p>    | <p>302</p>    |
| <p>303</p>    | <p>304</p>    | <p>305</p>    |
| <p>306</p>  | <p>307</p>  | <p>308</p>   |
| <p>309</p>  | <p>310</p>  | <p>311</p>  |

10

20

30

【表 1 A - 3】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 312                                                                                 | 313                                                                                 | 314                                                                                   |
|    |    |    |
| 315                                                                                 | 316                                                                                 | 317                                                                                   |
|    |    |    |
| 318                                                                                 | 319                                                                                 | 320                                                                                   |
|   |  |  |
| 321                                                                                 | 322                                                                                 | 323                                                                                   |
|  |  |  |

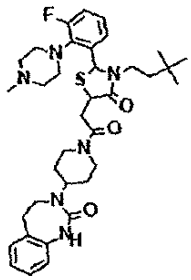
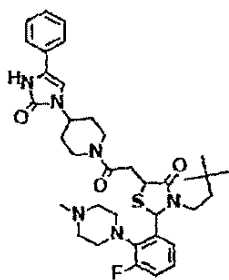
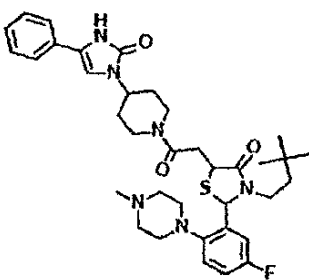
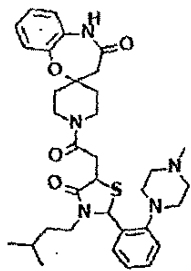
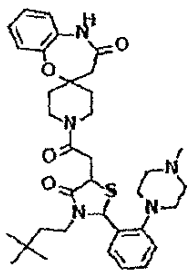
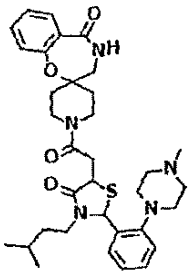
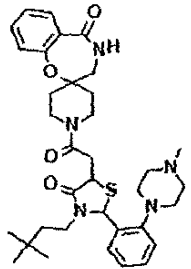
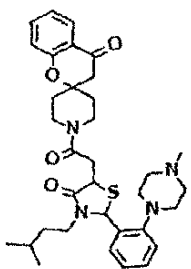
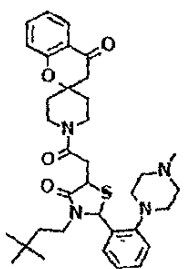
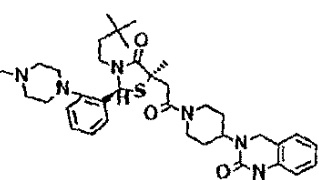
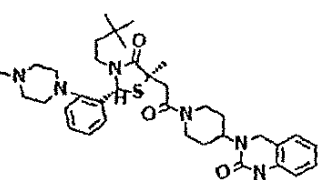
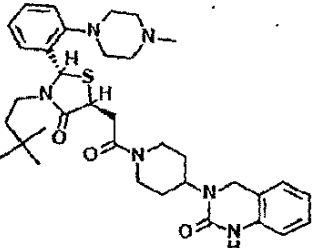
10

20

30

40

【表 1 A - 4】

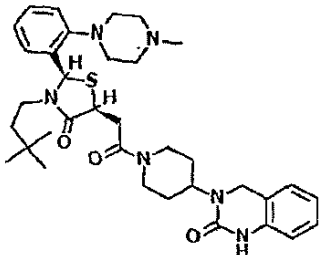
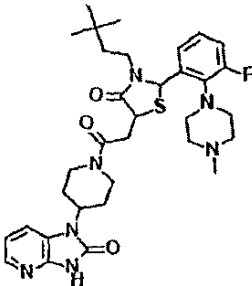
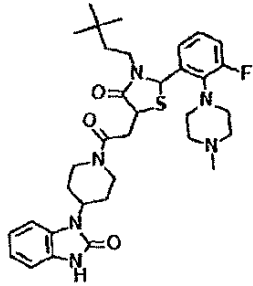
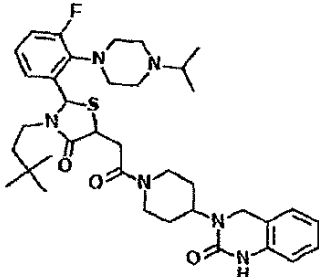
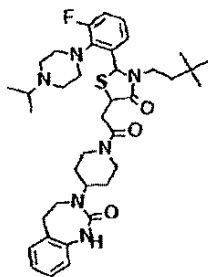
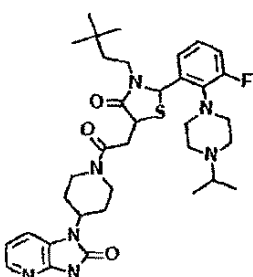
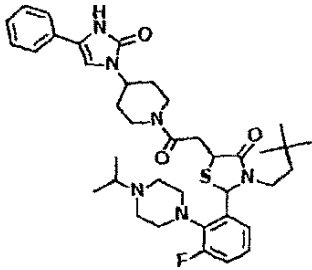
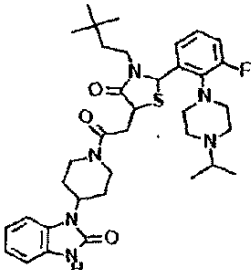
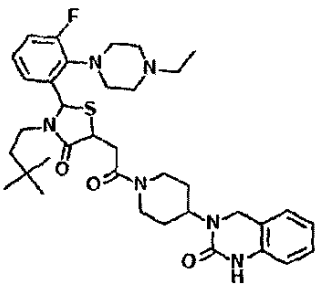
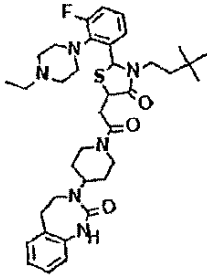
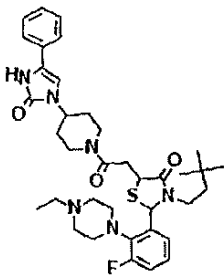
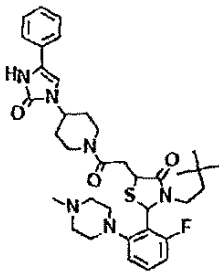
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 324                                                                                 | 325                                                                                 | 326                                                                                   |
|    |    |    |
| 327                                                                                 | 328                                                                                 | 329                                                                                   |
|    |    |    |
| 330                                                                                 | 331                                                                                 | 332                                                                                   |
|   |   |   |
| 333                                                                                 | 334                                                                                 | 335                                                                                   |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 A - 5】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>336</p>    | <p>337</p>    | <p>338</p>    |
| <p>339</p>    | <p>340</p>    | <p>341</p>    |
| <p>342</p>  | <p>343</p>  | <p>344</p>   |
| <p>345</p>  | <p>346</p>  | <p>347</p>  |

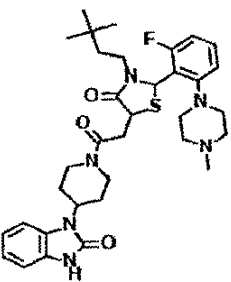
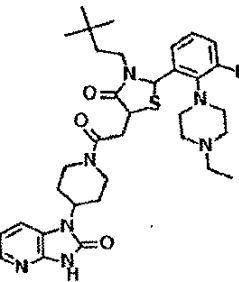
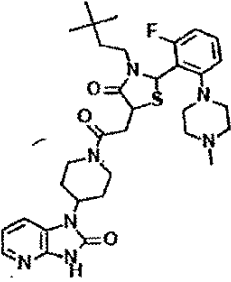
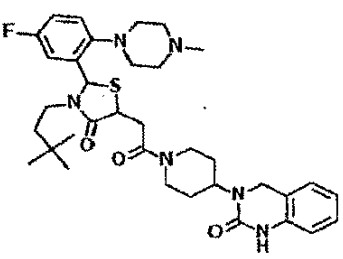
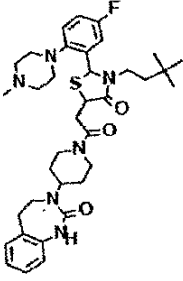
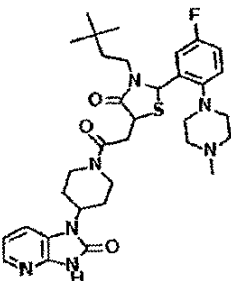
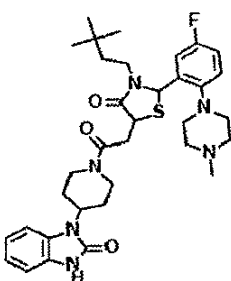
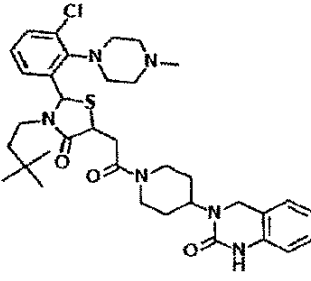
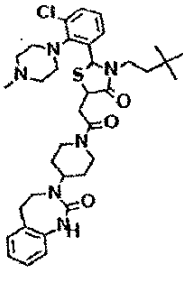
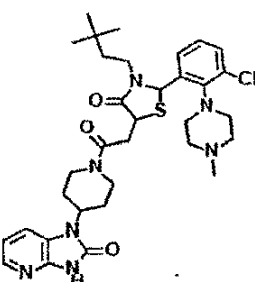
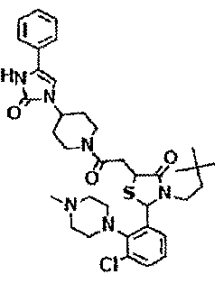
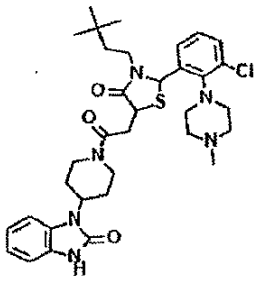
10

20

30

40

【表 1 A - 6】

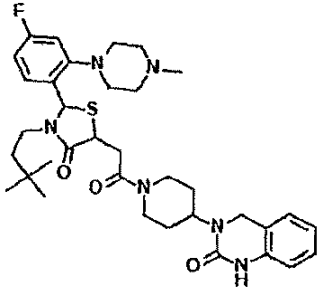
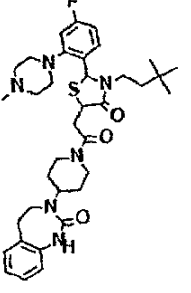
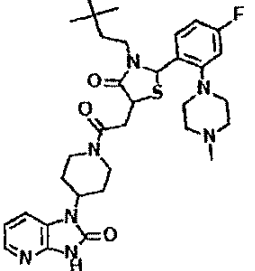
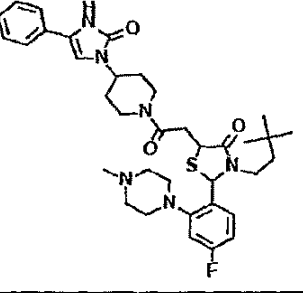
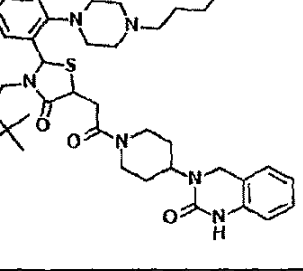
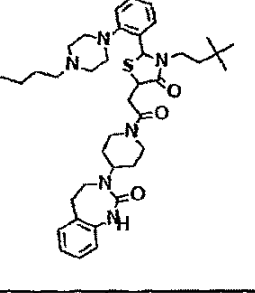
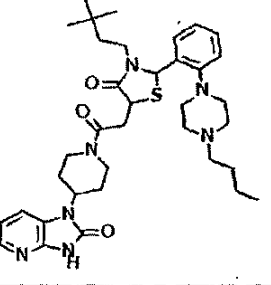
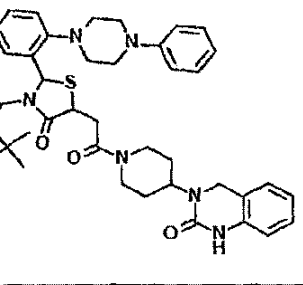
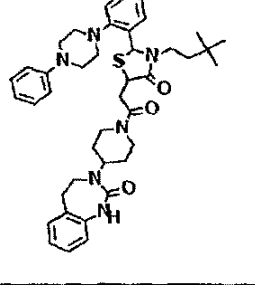
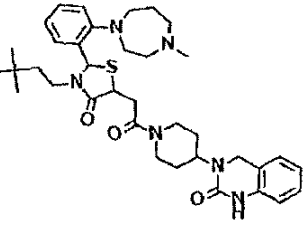
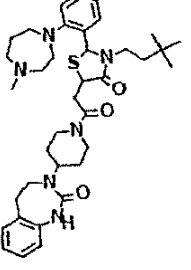
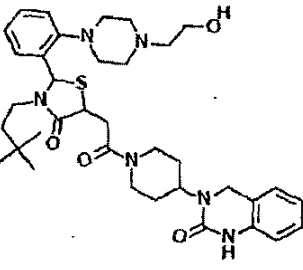
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 348                                                                                 | 349                                                                                 | 350                                                                                   |
|    |    |    |
| 351                                                                                 | 352                                                                                 | 353                                                                                   |
|    |    |    |
| 354                                                                                 | 355                                                                                 | 356                                                                                   |
|   |   |   |
| 357                                                                                 | 358                                                                                 | 359                                                                                   |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 A - 7】

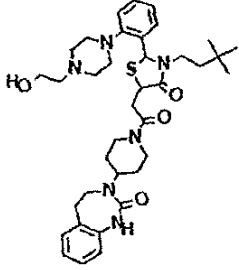
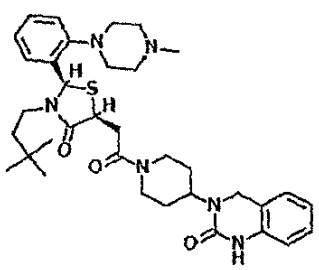
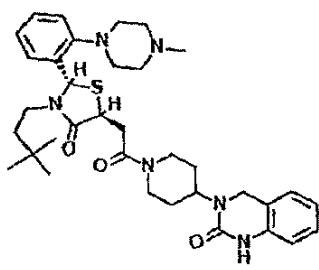
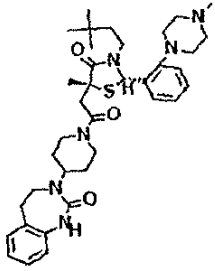
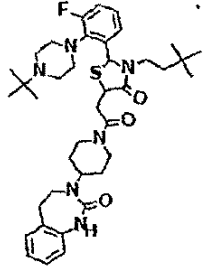
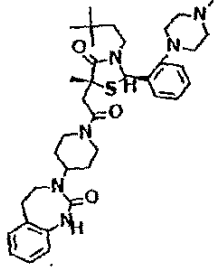
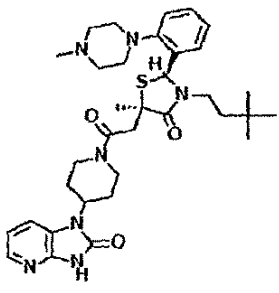
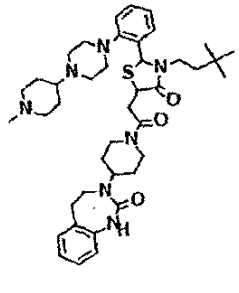
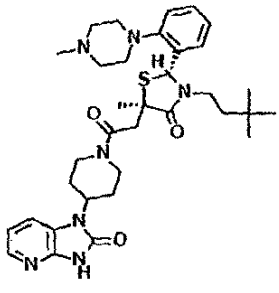
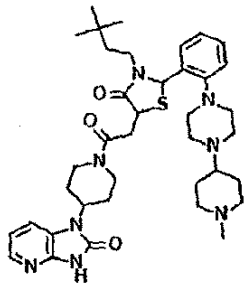
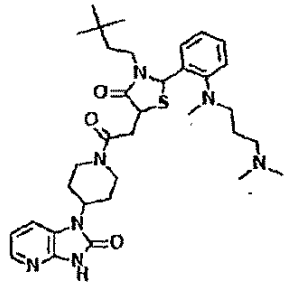
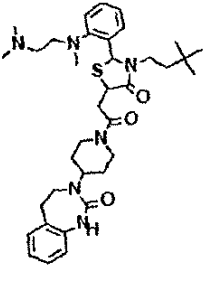
|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>360</p>    | <p>361</p>    | <p>362</p>    |
| <p>363</p>    | <p>364</p>    | <p>365</p>    |
| <p>366</p>  | <p>367</p>  | <p>368</p>  |
| <p>369</p>  | <p>370</p>  | <p>371</p>  |

10

20

30

【表 1 A - 8】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 372                                                                                 | 373                                                                                 | 374                                                                                   |
|    |    |    |
| 375                                                                                 | 376                                                                                 | 377                                                                                   |
|    |    |    |
| 378                                                                                 | 379                                                                                 | 380                                                                                   |
|   |   |   |
| 381                                                                                 | 382                                                                                 | 383                                                                                   |
|  |  |  |

10

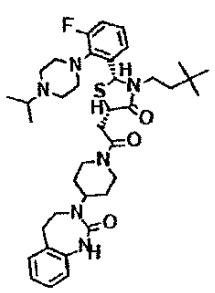
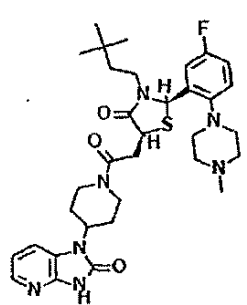
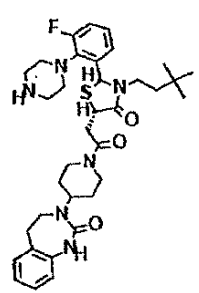
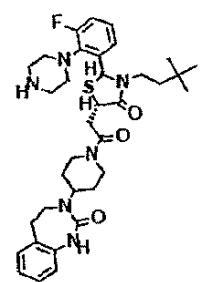
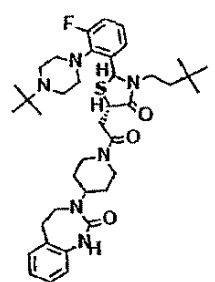
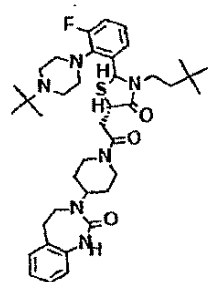
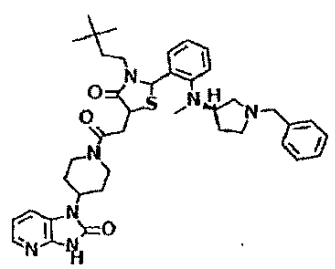
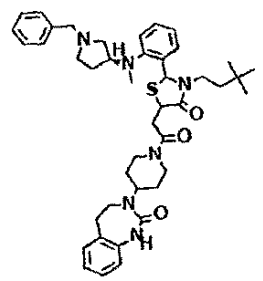
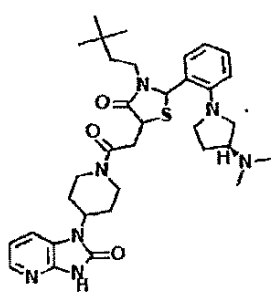
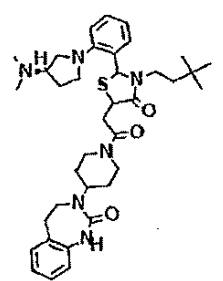
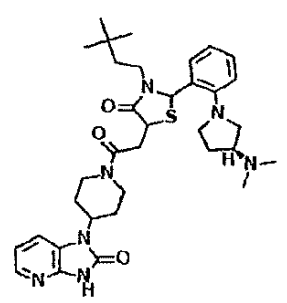
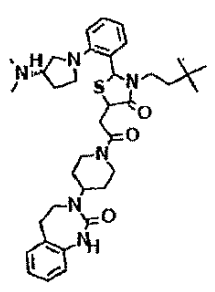
20

30

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 384 | 385 | 386 |
|     |     |     |
| 387 | 388 | 389 |
|     |     |     |
| 390 | 391 | 392 |
|     |     |     |
| 393 | 394 | 395 |
|     |     |     |

40

【表 1 A-10】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 396                                                                                 | 397                                                                                 | 398                                                                                   |
|    |    |    |
| 399                                                                                 | 400                                                                                 | 401                                                                                   |
|    |    |    |
| 402                                                                                 | 403                                                                                 | 404                                                                                   |
|  |   |   |
| 405                                                                                 | 406                                                                                 | 407                                                                                   |
|  |  |  |

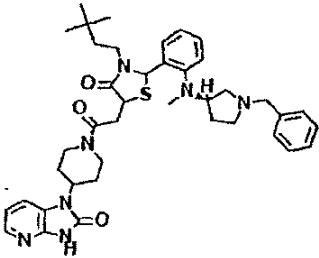
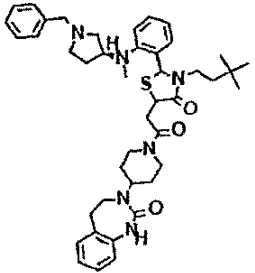
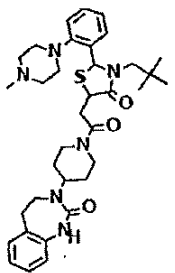
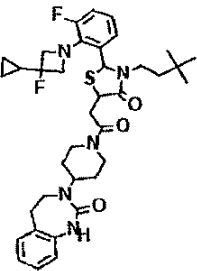
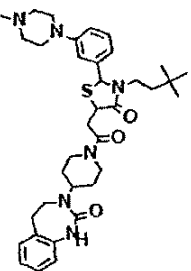
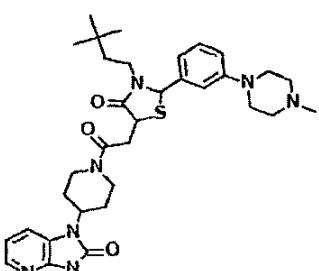
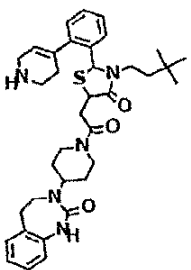
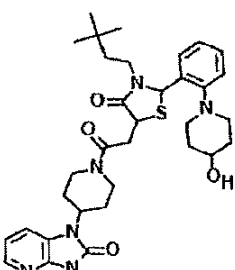
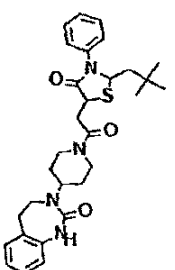
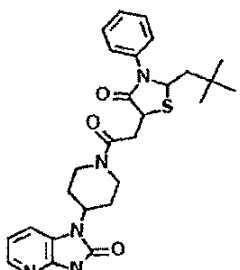
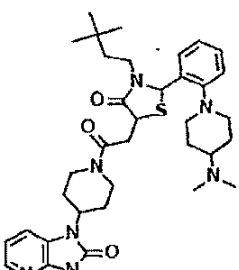
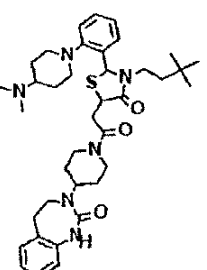
10

20

30

40

【表 1 A-11】

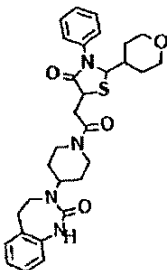
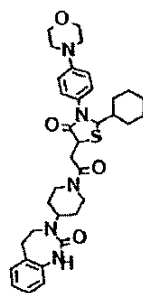
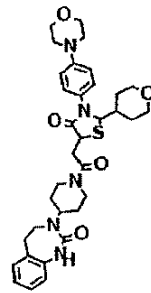
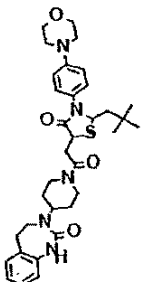
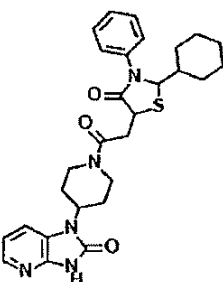
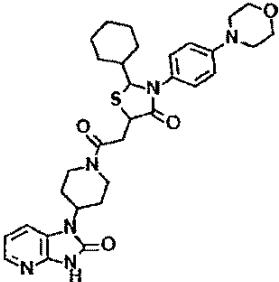
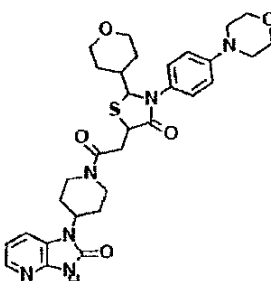
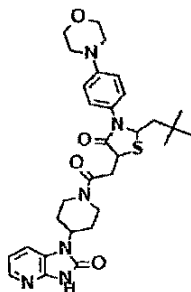
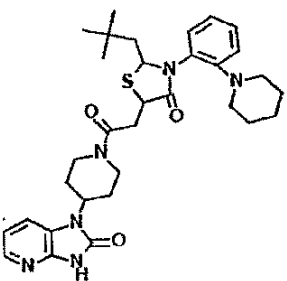
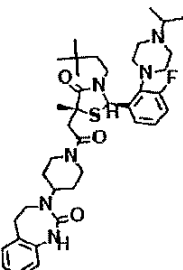
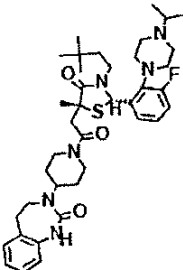
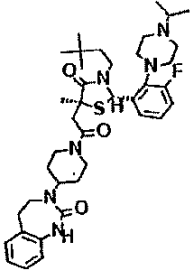
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 408                                                                                 | 409                                                                                 | 410                                                                                   |
|    |    |    |
| 411                                                                                 | 412                                                                                 | 413                                                                                   |
|    |    |    |
| 414                                                                                 | 415                                                                                 | 416                                                                                   |
|   |   |   |
| 417                                                                                 | 418                                                                                 | 419                                                                                   |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 A - 1 2】

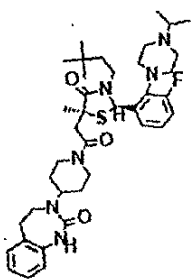
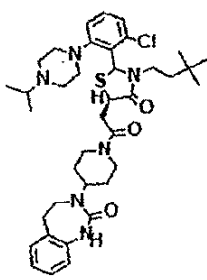
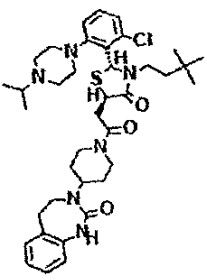
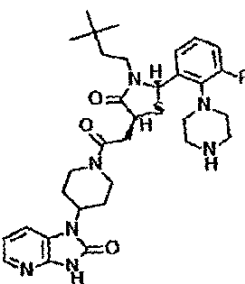
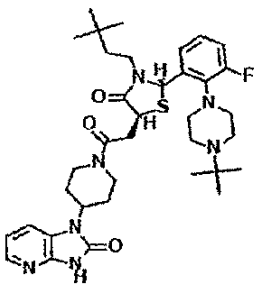
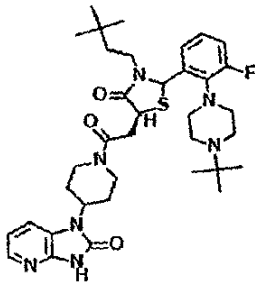
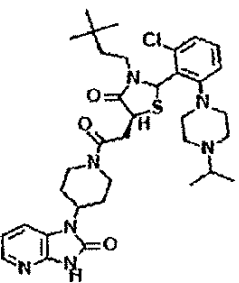
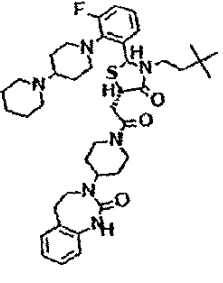
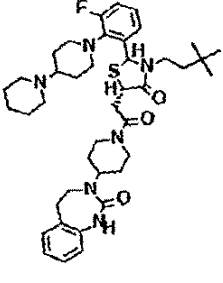
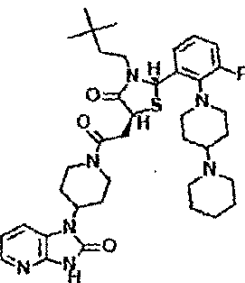
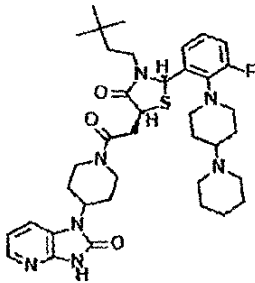
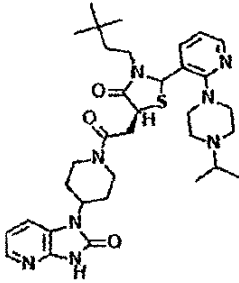
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 420                                                                                 | 421                                                                                 | 422                                                                                   |
|    |    |    |
| 423                                                                                 | 424                                                                                 | 425                                                                                   |
|    |    |    |
| 426                                                                                 | 427                                                                                 | 428                                                                                   |
|   |   |   |
| 429                                                                                 | 430                                                                                 | 431                                                                                   |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 A - 1 3】

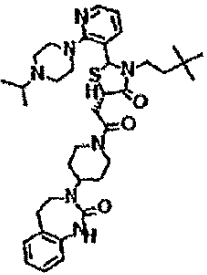
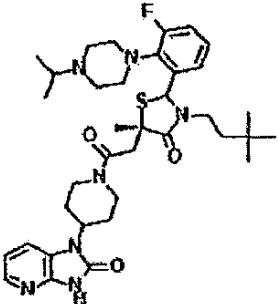
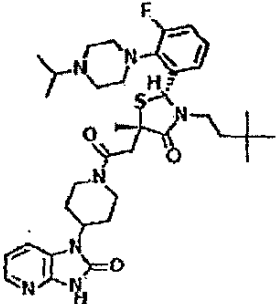
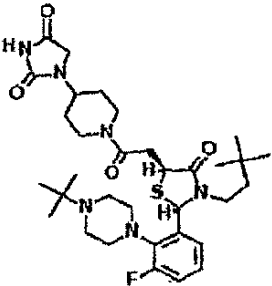
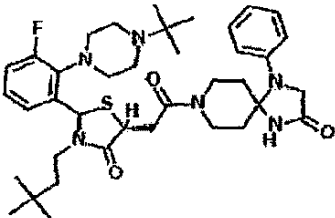
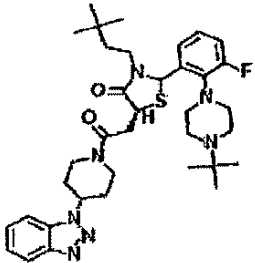
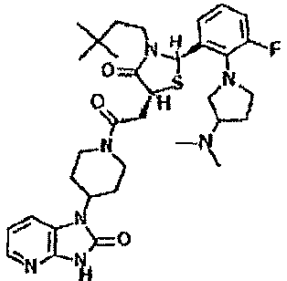
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 432                                                                                 | 433                                                                                 | 434                                                                                   |
|    |    |    |
| 435                                                                                 | 436                                                                                 | 437                                                                                   |
|    |    |    |
| 438                                                                                 | 439                                                                                 | 440                                                                                   |
|   |   |   |
| 441                                                                                 | 442                                                                                 | 443                                                                                   |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 A - 1 4】

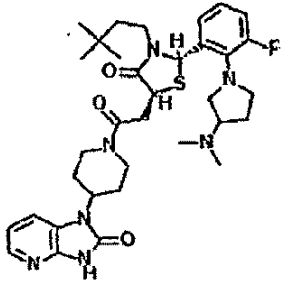
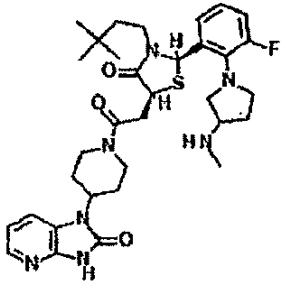
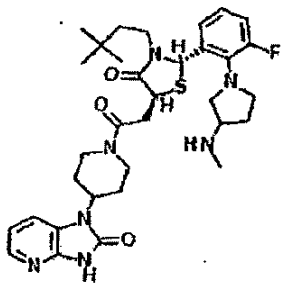
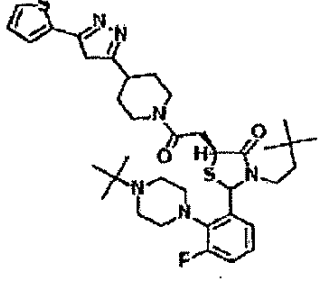
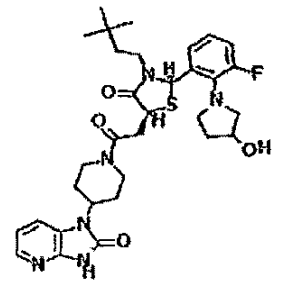
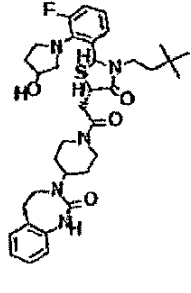
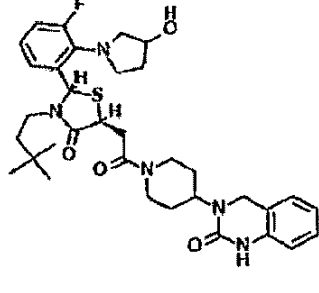
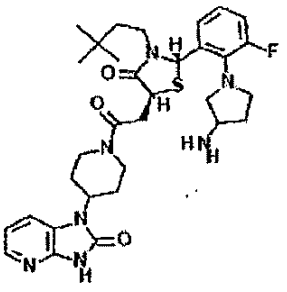
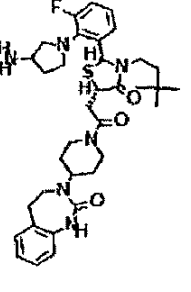
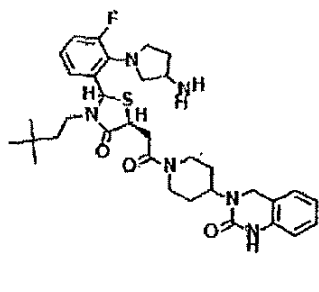
|                                                                                                |                                                                                               |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>444</p>    | <p>445</p>   | <p>446</p>    |
| <p>447</p>    |                                                                                               |                                                                                                  |
| <p>450</p>  | <p>451</p>  |                                                                                                  |
|                                                                                                |                                                                                               | <p>455</p>  |

10

20

30

【表 1 A - 1 5】

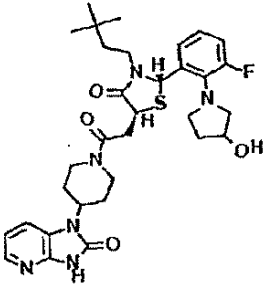
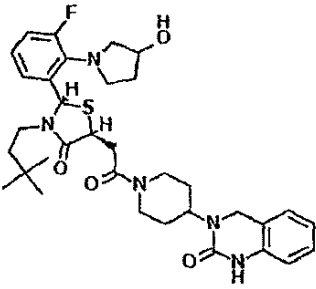
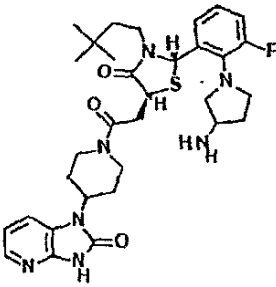
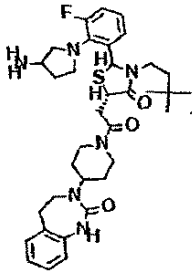
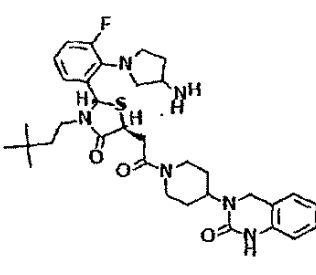
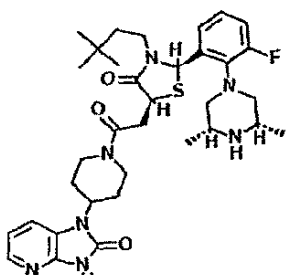
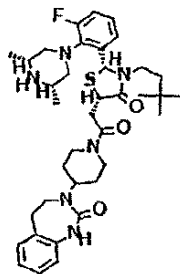
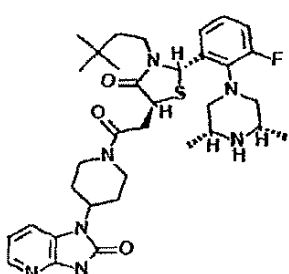
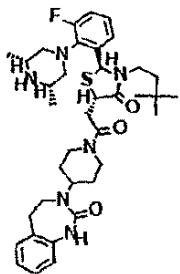
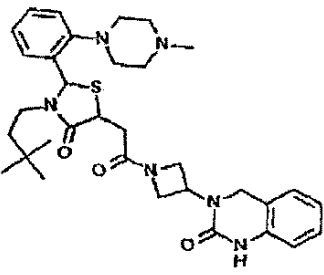
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 456                                                                                 |                                                                                     | 458                                                                                   |
|    |                                                                                     |    |
| 459                                                                                 | 460                                                                                 |                                                                                       |
|    |    |                                                                                       |
| 462                                                                                 | 463                                                                                 | 464                                                                                   |
|   |   |   |
| 465                                                                                 | 466                                                                                 | 467                                                                                   |
|  |  |  |

10

20

30

【表 1 A - 1 6】

|                                                                                                |                                                                                               |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>468</p>    | <p>469</p>   | <p>470</p>   |
| <p>471</p>    | <p>472</p>   | <p>473</p>   |
| <p>474</p>   | <p>475</p>  | <p>476</p>  |
| <p>477</p>  |                                                                                               |                                                                                                 |

から選択されるいずれか1つの化合物。

【請求項 1 9】

請求項 1 から 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、および医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 2 0】

さらなる治療剤をさらに含む請求項 1 8 記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の化合物または前記化合物を含む医薬的に許容される組成物を含む、被験者での以下の 1 つ以上の状態または疾患を治療、予防、改善、制御またはそのリスクを軽減するための組成物：頭痛；偏頭痛；群発性頭痛；慢性緊張型頭痛；疼痛；慢性疼痛；

神経原性炎症および炎症性疼痛；神経因性疼痛；眼痛；歯痛；糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；血管障害；炎症；関節炎；気管支過敏症、喘息；ショック；敗血症；オピエート離脱症候群；モルヒネ耐性；男性および女性の顔面紅潮；アレルギー性皮膚炎；脳炎；脳損傷；癲癇；神経変性疾患；皮膚病；神経性皮膚発赤、バラ色皮膚および紅斑；耳鳴り；炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、または膀胱炎。

【請求項 2 2】

前記組成物は、偏頭痛および群発性頭痛を含む頭痛の緊急または予防治療における使用のためのものである、請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 3】

さらなる薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 2 1 または請求項 2 2 記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記さらなる薬剤が、抗炎症剤、鎮痛剤、または抗偏頭痛薬から選択される請求項 2 3 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（本発明の技術分野）

本発明は、CGRP 受容体アンタゴニスト、その医薬組成物、および CGRP 受容体介在疾患および状態の治療のためのそれらを用いる方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

（本発明の背景）

CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）は、カルシトニンメッセンジャーRNAの組織特異的交互プロセッシングにより生成され、中枢および末梢神経系中に広く分布している天然に存在する37アミノ酸ペプチドである。CGRPは、主として感覚求心性および中枢性ニューロンに局在化しており、血管拡張を含めた幾つかの生物学的作用を媒介する。CGRPは、ラットおよびヒトにおいて、それぞれ1個および3個のアミノ酸だけが異なる $\alpha$ -および $\beta$ -型で発現する。CGRP- $\alpha$ およびCGRP- $\beta$ は、類似の生物学的特性を発揮する。細胞から遊離すると、CGRPは、アデニルシクラーゼの活性化に主にカップリングする特異的細胞表面受容体に結合することによりその生体応答を開始する。CGRP受容体は、脳、心血管、内皮および平滑筋起源のものを含めた幾つかの組織および細胞において同定されており、薬理学的に評価されている。

【0 0 0 3】

CGRPは、偏頭痛や群発性頭痛などの脳血管障害の病理に関与している強力な血管拡張剤である。臨床研究で、頸静脈中のCGRPレベルが偏頭痛発作中で高いことが判明している（非特許文献1）。CGRPは、頭蓋内血管の平滑筋上の受容体を活性化し、血管拡張を高め、これが偏頭痛発作中の頭部疼痛の主因であると考えられている（非特許文献2）。脳硬膜の主動脈である中硬膜動脈は、CGRPをはじめとする幾つかの神経ペプチドを含む三叉神経節からの感覚線維により神経支配される。ネコにおいて三叉神経節を刺激すると、CGRPレベルが高まり、ヒトでは三叉神経系を活性化すると顔面紅潮が生じ、外頸静脈中のCGRPレベルが高まった（Goadsbyら、Ann. Neurol., 1988, 23: 193-196）。ラットにおいて硬膜を電気刺激すると、中硬膜動脈の直径が大きくなり、この影響はペプチドCGRPアンタゴニストであるCGRP（8-37）の前投与により阻止された（Williamsonら、Cephalagia, 1997, 17: 525-531）。ラットにおいて三叉神経節を刺激すると顔血流量が多くなり、これはCGRP（8-37）により阻害された（Escottら、Brain Res., 1995, 669: 93-99）。キヌザルにおいて三叉神経節を電氣的に刺激すると顔血流量が増加し、これは非ペプチドCGRPアンタゴニストBIBN4096BSにより阻止された（Doodsら、Br. J. Pharmacol., 2000,

129:420-423)。したがって、CGRPの血管に対する影響は、CGRPアンタゴニストにより減衰、防止または後退させることが可能である。最近報告された臨床試験では、CGRP受容体アンタゴニストBIBN4096BSが、偏頭痛の急性発作の治療に有効であると報告された(Olsenら、N. Engl. J. Med. 2004, 350:1104-1110)。

#### 【0004】

ラット中硬膜動脈のCGRP媒介血管拡張が、三叉神経尾状核のニューロンを感作することが判明した(Williamsonら、The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247)。同様に、偏頭痛中の硬膜血管の拡張は、三叉神経ニューロンを感作し得る。頭蓋外疼痛や顔面異痛を含む偏頭痛の関連症状の幾つかは、三叉神経ニューロンの感作の結果であり得る(Bursteinら、Ann. Neurol., 2000, 47:614-624)。CGRPアンタゴニストは、ニューロン感作の影響を減衰、防止または後退させるのに有用であり得る。

#### 【0005】

本発明の化合物のCGRPアンタゴニストとして作用する能力により、該化合物はヒトおよび動物、特にヒトにおけるCGRPが関与する障害に対する有用な薬剤となる。前記障害には、偏頭痛および群発性頭痛(Doodsら、Curr. Opin. Invest. Drugs, 2001, 2(9):1261-1268; Edvinssonら、Cephalalgia, 1994, 14:320-327);慢性緊張型頭痛(Ashinaら、Neurology, 2000, 14:1335-1340);疼痛(Yuら、Eur. J. Pharm., 1998, 347:275-282);慢性疼痛(Hulsenboschら、Pain, 2000, 86:163-175);神経原性炎症および炎症性疼痛(Holzer, Neurosci., 1988, 24:739-768、Delay-Goyetら、Acta Physiol. Scand., 1992, 146:537-538、Salmonら、Nature Neurosci., 2001, 4(4):357-358);眼痛(Mayら、Cephalalgia, 2002, 22:195-196)、歯痛(Awawdehら、Int. Endocrin. J., 2002, 35:30-36)、インスリン非依存型糖尿病(Molinaら、Diabetes, 1990, 39:260-265);血管障害、炎症(Zhangら、Pain, 2001, 89:265)、関節炎、気管支過敏症、喘息(Fosterら、Ann. NY Acad. Sci., 1992, 657:397-404、Schiniら、Am. J. Physiol., 1994, 267:H2483-H2490、Zhengら、J. Virol., 1993, 67:5786-5791);ショック、敗血症(Beerら、Crit. Care Med., 2002, 30(8):1794-1798);オピエート離脱症候群(Salmonら、Nature Neurosci., 2001, 4(4):357-358)、モルヒネ耐性(Menardら、J. Neurosci., 1996, 16(7):2342-2351)、男性および女性の顔面紅潮(Chenら、Lancet, 1993, 342:49、Spetzら、J. Urology, 2001, 166:1720-1723);アレルギー性皮膚炎(Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43(3), 137-143);乾癬、脳炎、脳損傷、虚血、卒中、癲癇、および神経変性疾患(Rohrenbeckら、Neurobiol. of Disease, 1999, 6:15-34);皮膚病(GepettiおよびHolzer編、Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, Fla.)、神経性皮膚発赤、バラ色皮膚および紅斑;耳鳴(Herzogら、J. Membrane Biology, 2002, 189(3):225);炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群(Hoffmanら、Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4):414-422)ならびに膀胱炎が含まれる。偏頭痛や群発

10

20

30

40

50

性頭痛を含む頭痛の緊急のまたは予防的治療が特に重要である。

【0006】

本発明は、CGRP受容体に対するリガンド、特にCGRP受容体に対するアンタゴニストとして有用な化合物、その医薬組成物、およびそれらによる使用に関する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Goatsbyら、Ann. Neurol., 1990, 28:183-187

【非特許文献2】Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9 10

【発明の概要】

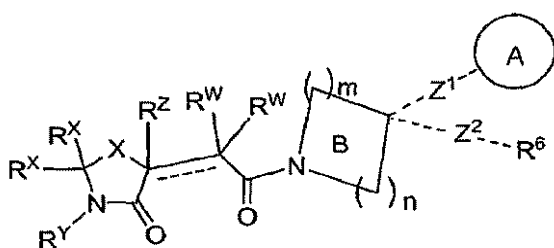
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、式I：

【0009】

【化1】



I

の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0010】

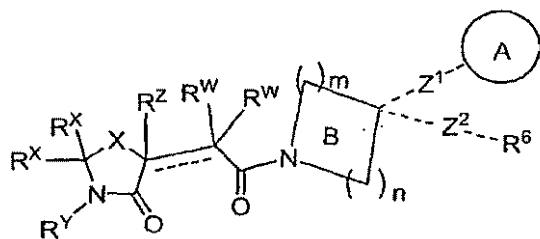
これらの化合物は、CGRP受容体のアンタゴニストとして有用であり、そのためにCGRP介在の症状を治療する。本発明は、また、その医薬組成物およびそれによる使用を提供する。 30

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式Iの化合物：

【化113】



I

[式中、

Xは、S、SO、またはSO<sub>2</sub>であり；

Z<sup>1</sup>は、結合またはNR<sup>7</sup>、O、S、CH<sub>2</sub>、C(O)、もしくはNR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>であり、ここでR<sup>7</sup>は、水素、C1-C4脂肪族またはC(O)C1-C4脂肪族であり； 50

$Z^2$  は、結合、O、 $CH_2O$ 、またはC(O)であり；

環Aは、フェニルまたは4員から7員の複素環もしくはヘテロアリール環、または10員から14員の2環式ヘテロアリール環もしくは複素環であり、ここで前記複素環またはヘテロアリール環は、O、N、またはSから選択される1から4個のヘテロ原子を有し；式中、環Aは、5個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されており；

式中、 $Z^2$  は結合であり、 $Z^1$  は結合、 $NR^7$ 、O、S、 $CH_2$ 、C(O)、または $NR^7C(O)NR^7$ であり；または、

式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および $R^6$ は非存在であり、環Aは芳香族ではなく、環Aは環Bと一緒にスピロ環系を形成し；

$R^6$  は、水素またはC1-C4脂肪族であり；

mは、1から3であり；

nは、1から3であり；但し、 $m+n \leq 4$ であり；

$R^Y$  は、アリール、ヘテロアリール、環状脂肪族、C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族、ヘテロシクリル-C1-C6脂肪族または環状脂肪族-C1-C6脂肪族であり；ここで、 $R^Y$ は5個までの $R^2$ 置換基で場合により置換されており；

$R^X$  は、水素、アリール、ヘテロアリール、C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族であり、ここで、 $R^X$ は、5個までの $R^3$ 置換基で場合により置換されており；

または2つの $R^X$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって3員から9員の単環式、9員から14員の2環式、または12員から14員の3環式のアリール、ヘテロアリールまたは複素環の環系を形成し、ここで各ヘテロアリール環または複素環は、O、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；ここで2つの $R^X$ により形成される前記環系は、5個までの $R^4$ 置換基で場合により置換されており；

$R^Z$  は、非存在、水素、CN、C1-C6脂肪族、ハロ-C1-C6脂肪族、O-C1-C6脂肪族、O-(ハロ-C1-C6脂肪族)、ハロゲン、アリール-C1-C6脂肪族、またはヘテロアリール-C1-C6脂肪族であり；

【化114】

---

は、単結合または2重結合であり；但し、それが2重結合の場合は、 $R^Z$ および $R^W$ の1つは存在せず；

各 $R^W$ は、独立して非存在、水素、ハロ、オキソ、C1-C6脂肪族、ハロ-C1-C6脂肪族、-O-C1-C6脂肪族、-O-(ハロ-C1-C6脂肪族)、アリール、アリール-C1-C6脂肪族、C3-C7環状脂肪族であり；または、

2つの $R^W$ は、一緒になって場合により置換されたC3-C7環状脂肪族または複素環を形成し、ここで前記複素環は、O、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；ここで2つの $R^W$ で形成される前記の環は、5個までの $R^5$ 置換基で場合により置換されており；

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ のそれぞれは、独立して $Q-R^M$ であり；

式中、Qは結合であるか、またはQの2つまでの非隣接したメチレン単位が、場合により、独立してCO、 $CO_2$ 、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO<sub>2</sub>、NRCONR、SO、 $SO_2$ 、 $NRSO_2$ 、 $SO_2NR$ 、 $NRSO_2NR$ 、O、S、またはNRにより置換されているC1-C6脂肪族鎖であり；

式中、 $R^M$ のそれぞれは、独立して $R'$ 、ハロゲン、 $NO_2$ 、CN、 $OR'$ 、 $SR'$ 、 $N(R')$ <sub>2</sub>、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 $CO_2R'$ 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $OC(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $SOR'$ 、 $SO_2R'$ 、 $SO_2N(R')$ <sub>2</sub>、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')$ <sub>2</sub>、 $C(O)C(O)R'$ 、または $C(O)CH_2C(O)R'$ から独立して選択され；

10

20

30

40

50

式中、Rのそれぞれは、水素または場合により0から5個のR<sup>K</sup>のそれぞれにより置換されたC<sub>1-6</sub>脂肪族基であり；R<sup>K</sup>のそれぞれは、-R<sup>V</sup>、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>V</sup>、-SR<sup>V</sup>、-N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>V</sup>COR<sup>V</sup>、-NR<sup>V</sup>CON(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>V</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>V</sup>、-COR<sup>V</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>V</sup>、-OCOR<sup>V</sup>、-CON(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-C(=N-CN)、-OCON(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-SOR<sup>V</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>V</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>V</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>V</sup>、-NR<sup>V</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-COCOR<sup>V</sup>、-COCH<sub>2</sub>COR<sup>V</sup>、-OP(O)(OR<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)<sub>2</sub>OR<sup>V</sup>、-P(O)<sub>2</sub>OR<sup>V</sup>、-PO(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>、または-OPO(R<sup>V</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択され、ここで、R<sup>V</sup>は水素または非置換のC<sub>1-6</sub>脂肪族であり；および

式中、R'のそれぞれは、水素、0から5個のR<sup>M1</sup>のそれぞれにより場合により置換されたC<sub>1-6</sub>脂肪族基であり；R<sup>M1</sup>のそれぞれは、-R<sup>T</sup>、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>T</sup>、-SR<sup>T</sup>、-N(R<sup>T</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>T</sup>COR<sup>T</sup>、-NR<sup>T</sup>CON(R<sup>T</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>T</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>T</sup>、-COR<sup>T</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>T</sup>、-OCOR<sup>T</sup>、-CON(R<sup>T</sup>)<sub>2</sub>、-C(=N-CN)、-OCON(R<sup>T</sup>)<sub>2</sub>、-SOR<sup>T</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>T</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>T</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>T</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>T</sup>、-NR<sup>T</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>T</sup>)<sub>2</sub>、-COCOR<sup>T</sup>、-COCH<sub>2</sub>COR<sup>T</sup>、-OP(O)(OR<sup>T</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>T</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)<sub>2</sub>OR<sup>T</sup>、-P(O)<sub>2</sub>OR<sup>T</sup>、-PO(R<sup>T</sup>)<sub>2</sub>、または-OPO(R<sup>T</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択され、ここで、R<sup>T</sup>は水素または非置換のC<sub>1-6</sub>脂肪族であり；またはR

'は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0から3個のヘテロ原子を有する、3員から8員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0から5個のヘテロ原子を有する、8員から12員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の2環式環系であり、ここで前記の単環式環または2環式環は、0から5個のR<sup>U</sup>のそれぞれにより場合により置換されており；およびR<sup>U</sup>のそれぞれは、0から3個の-R<sup>Q1</sup>のそれぞれにより場合により置換されている、3員から8員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環から独立して選択され、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から3個のヘテロ原子を有し、またはR<sup>U</sup>は、-R<sup>Q</sup>、ハロゲン、=O、=NR<sup>Q</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>Q</sup>、-SR<sup>Q</sup>、-N(R<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>Q</sup>COR<sup>Q</sup>、-NR<sup>Q</sup>CON(R<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>Q</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>Q</sup>、-COR<sup>Q</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>Q</sup>、-OCOR<sup>Q</sup>、-CON(R<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>、-C(=N-CN)、-OCON(R<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>、-SOR<sup>Q</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>Q</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>Q</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>Q</sup>、-NR<sup>Q</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>、-COCOR<sup>Q</sup>、-COCH<sub>2</sub>COR<sup>Q</sup>、-OP(O)(OR<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)<sub>2</sub>OR<sup>Q</sup>、-P(O)<sub>2</sub>OR<sup>Q</sup>、-PO(R<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>、または-OPO(R<sup>Q</sup>)<sub>2</sub>であり、ここで、R<sup>Q</sup>とR<sup>Q1</sup>は水素または非置換のC<sub>1-6</sub>脂肪族であり；またはRとR'、Rの2つのそれぞれ、またはR'の2つのそれぞれは、それらが結合している原子（複数を含む）と一緒に

なって3員から12員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環または2環式環（これらは窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から4個のヘテロ原子を有する）を形成し、ここで前記の単環式環または2環式環は、0から5個のR<sup>T1</sup>のそれぞれにより場合により置換されており；およびR<sup>T1</sup>のそれぞれは、-R<sup>S</sup>、ハロゲン、=O、=NR<sup>S</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR<sup>S</sup>、-SR<sup>S</sup>、-N(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>S</sup>COR<sup>S</sup>、-NR<sup>S</sup>CON(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>S</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>、-COR<sup>S</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>、-OCOR<sup>S</sup>、-CON(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>、-C(=N-CN)、-OCON(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>、-SOR<sup>S</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>S</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>S</sup>、-NR<sup>S</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>、-COCOR<sup>S</sup>、-COCH<sub>2</sub>COR<sup>S</sup>、-OP(O)(OR<sup>S</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>S</sup>)<sub>2</sub>、-OP(O)<sub>2</sub>OR<sup>S</sup>、-P(O)<sub>2</sub>OR<sup>S</sup>、-PO(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>、または-OPO(R<sup>S</sup>)<sub>2</sub>であり、ここで、R<sup>S</sup>は水素または非置換のC<sub>1-6</sub>脂肪族である]の化合物。

(項目2)

Z<sup>2</sup>が結合であり、R<sup>6</sup>が水素であり、Z<sup>1</sup>が結合である項目1に記載の化合物。

(項目3)

Z<sup>2</sup>が結合であり、R<sup>6</sup>が水素であり、Z<sup>1</sup>がNR<sup>7</sup>、O、S、CH<sub>2</sub>、C(O)、またはNR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>である項目1にに記載の化合物。

(項目4)

Z<sup>2</sup>-R<sup>6</sup>が水素以外であり、Z<sup>1</sup>が結合である項目1に記載の化合物。

(項目5)

Z<sup>2</sup>-R<sup>6</sup>が水素以外であり、Z<sup>1</sup>がNR<sup>7</sup>、O、S、CH<sub>2</sub>、C(O)、またはNR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>である項目1に記載の化合物。

(項目6)

【化115】

---

10

が、単結合である項目1に記載の化合物。

(項目7)

【化116】

---

が、単結合であり、R<sup>W</sup>の両方ともが水素である項目1に記載の化合物。

(項目8)

R<sup>Z</sup>が存在する場合、C1-C6アルキル、ハロー-C1-C6アルキルまたは-O-C1-C6アルキルである項目1から7のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目9)

R<sup>Z</sup>が存在する場合、フッ素、メチル、エチル、n-プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMeまたはOEtである項目8に記載の化合物。

(項目10)

少なくとも1つのR<sup>W</sup>が、C1-C6アルキル、ハロー-C1-C6アルキルまたは-O-C1-C6アルキルである項目1から6のいずれか1項に記載の化合物。

(項目11)

少なくとも1つのR<sup>W</sup>が、フッ素、メチル、エチル、n-プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMeまたはOEtである項目10に記載の化合物。

(項目12)

一方のR<sup>W</sup>が水素であり、他方のR<sup>W</sup>がC1-C6アルキル、ハロー-C1-C6アルキルまたは-O-C1-C6アルキルである項目1から8のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目13)

一方のR<sup>W</sup>が水素であり、他方のR<sup>W</sup>がフッ素、メチル、エチル、n-プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMeまたはOEtである項目12に記載の化合物。

(項目14)

R<sup>Y</sup>が、1つ以上のハロ、OH、-C1-C4アルコキシ、-C1-C4アルコシカルボニル、またはジ-(C1-C4アルキル)アミノで場合により置換されたC1-C6脂肪族である項目1から13のいずれか1項に記載の化合物。

40

(項目15)

R<sup>Y</sup>が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、3,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ブチル、2-メチル-プロピル、2-メトキシ-エチル、3-エトキシ-プロピル、1-(メトキシカルボニル)-3-メチル-ブチル、1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル、アリル、アセチル、2-(ジエチルアミノ)エチル、1-メチル-2-メトキシ-エチル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロ-プロピル、または2,2,3,3-ペンタフルオロ-プロピルである項目14に記載の化合物。

(項目16)

R<sup>Y</sup>が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、3,3-ジ

50

メチループチル、3-メチループチルまたは2-メチループロピルである項目15に記載の化合物。

(項目17)

$R^Y$ が、C3-C8環状脂肪族またはC3-C8環状脂肪族置換C1-C6脂肪族である項目1から13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目18)

$R^Y$ が、C3-C6シクロアルキルまたはC3-C6シクロアルキル置換C1-C6アルキルである項目17に記載の化合物。

(項目19)

$R^Y$ が、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルメチル、またはシクロヘキシルエチルである項目18に記載の化合物。

10

(項目20)

$R^Y$ が、ピリジル(C1-C6)-アルキル、テトラヒドロフラニル(C1-C6アルキル)-、またはN-(C1-C4アルキル)-ピロリジニル(C1-C6アルキル)-である項目1から13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目21)

$R^Y$ が、テトラヒドロフラン-2-イル-メチル、ピリジン-3-イル-メチル、ピリジン-4-イル-エチル、ピリジン-2-イル-エチル、ピリジン-4-イル-メチル、1H-インダゾール-5-イル、または2-(N-メチル)-ピロリジン-2-イル-エチルである項目20に記載の化合物。

20

(項目22)

$R^Y$ が、ハロゲンまたはN、O、もしくはSから選択される1から3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環から独立して選択される5個までの $R^2$ 置換基で場合により置換された、フェニルまたは(フェニル)置換C1-C6脂肪族である項目1から13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目23)

$R^Y$ が、フェニル、2,6-ジフルオロフェニル、ベンジル、4-フルオロフェニルメチル、4-モルホリノフェニル、2-ピペリジニルフェニルまたはフェニルエチルである項目22に記載の化合物。

(項目24)

一方の $R^X$ が水素であり、他方の $R^X$ がC1-C6脂肪族、フェニル、ハロゲン、C3-C6環状脂肪族または4員から7員の複素環から独立して選択される5個までの $R^3$ 置換基で場合により置換されている、アリール環またはヘテロアリール環であり、ここで前記の複素環は3個までの $R^U$ 置換基で場合により置換されており、ここで前記のヘテロアリールまたは複素環は、N、O、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有する項目1から23のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目25)

一方の $R^X$ が水素であり、他方の $R^X$ がハロゲンまたは4員から7員の複素環から独立して選択される2個までの $R^3$ 置換基を有する、フェニルまたはピリジルであり、ここで前記の複素環は、2個までの $R^U$ 置換基で場合により置換されており、ここで前記の複素環は、N、O、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有する項目24に記載の化合物。

40

(項目26)

一方の $R^X$ が水素であり、他方の $R^X$ が2位で4員から7員の複素環および3位でハロゲンにより置換されたフェニルである項目25に記載の化合物。

(項目27)

一方の $R^X$ が水素であり、他方の $R^X$ がフェニル、またはピペラジン、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-プロピルピペラジン-1-イル、4-ブチルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-tert-ブチルピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-tert-ブ

50

トキシカルボニル-ピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシ-ピペリジニル、4-エトキシカルボニル-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1-H-ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン、ピリジル(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル、または1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イルで置換されたフェニルである項目24に記載の化合物。

(項目28)

一方のR<sup>x</sup>が水素であり、他方のR<sup>x</sup>がピリジル、またはピペラジン、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-プロピル-ピペラジン-1-イル、4-ブチル-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-  
10  
t-ブチル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル、4-t-ブチル-トキシカルボニル-ピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシ-ピペリジニル、4-エトキシカルボニル-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1-H-ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン、ピリジル(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル、または1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イルで置換されたピリジルである項目24に記載の化合物。

(項目29)

一方のR<sup>x</sup>が水素であり、他方のR<sup>x</sup>がC1-C6脂肪族、シアノ、ハロゲン、ハロ-  
20  
C1-C6脂肪族-、アリール-C1-C6脂肪族-、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族-、アラキルオキシ、ジ(C1-C6脂肪族)アミノ-、-O-C1-C6脂肪族、-S(O)-C1-C6脂肪族、または-S(O)<sub>2</sub>-C1-C6脂肪族から独立して選択される1つ以上の置換基で場合により置換されている、フェニルまたはヘテロアリールである項目1から23のいずれか1項に記載の化合物。

(項目30)

一方のR<sup>x</sup>が水素であり、他方のR<sup>x</sup>がC3-C7環状脂肪族または5個までのR<sup>3</sup>置換基で場合により置換され、O、N、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有するヘテロ環状脂肪族環であり、ここで前記の環は、1つ以上のフェニルまたはヘテロアリール環と場合により縮合している項目1から23のいずれか1項に記載の化合物。

(項目31)

前記R<sup>x</sup>がシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、9H-フルオレン-  
30  
9-イルまたはピペリジニルから選択される項目30に記載の化合物。

(項目32)

2つのR<sup>x</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒に3員から9員の単環式の、9員から14員の2環式の、または12員から14員の3環式のアリール、ヘテロアリールまたは複素環式の環系を形成し、ここで各ヘテロアリールまたは複素環はO、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；ここで2つのR<sup>x</sup>で形成される前記環系は、場合により5個までのR<sup>4</sup>置換基で置換されている項目1から23のいずれか1  
40  
項に記載の化合物。

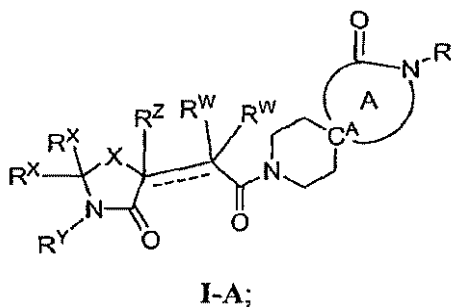
(項目33)

前記環系が、9H-フルオレン-9-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、ピペリジニル、または1-ベンジル-ピペリジン-4-イルから選択される項目32に記載の化合物。

(項目34)

前記化合物が、式I-A：

【化 1 1 7】



10

(式中、

環Aは、炭素原子C<sup>A</sup>を介して前記ピペリジン環を有するスピロ環系を形成する4員から7員の複素環であり、式中、環Aは5個までのR<sup>1</sup>置換基で場合により置換されているフェニル環またはヘテロアリール環と場合により縮合しており；

式中、前記環Aは、窒素環原子に加えて、O、N、またはSから選択される2個までのさらなる環ヘテロ原子を有し；および

式中、環Aは、オキソ基に加えて、5個までのR<sup>1</sup>置換基で場合により置換されている)である項目1に記載の化合物。

(項目35)

20

【化 1 1 8】



が単結合であり、R<sup>Z</sup>が存在する場合は、水素である項目34に記載の化合物。

(項目36)

【化 1 1 9】



が単結合であり、R<sup>Z</sup>がC1-C6アルキル、ハロ-C1-C6アルキル、または-O-C1-C6アルキルである項目34に記載の化合物。

30

(項目37)

R<sup>Z</sup>が存在する場合、フッ素、メチル、エチル、n-プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMeまたはOEtである項目36に記載の化合物。

(項目38)

少なくとも1つのR<sup>W</sup>が、C1-C6アルキル、ハロ-C1-C6アルキルまたは-O-C1-C6アルキルである項目34から37のいずれか1項に記載の化合物。

(項目39)

少なくとも1つのR<sup>W</sup>が、フッ素、メチル、エチル、n-プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMeまたはOEtである項目38に記載の化合物。

(項目40)

40

【化 1 2 0】



が単結合であり、一方のR<sup>W</sup>が水素であり、他方のR<sup>W</sup>がC1-C6アルキル、ハロ-C1-C6アルキルまたは-O-C1-C6アルキルである項目37に記載の化合物。

(項目41)

一方のR<sup>W</sup>が水素であり、他方のR<sup>W</sup>がフッ素、メチル、エチル、n-プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMeまたはOEtである項目40に記載の化合物。

(項目42)

## 【化 1 2 1】

が単結合であり、各 R<sup>W</sup> が水素である項目 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## (項目 4 3)

R<sup>Y</sup> が、1 つ以上のハロ、OH、C 1 - C 4 アルコキシ、C 1 - C 4 アルコキシカルボニル、またはジ - (C 1 - C 4 アルキル) アミノで場合により置換された C 1 - C 6 脂肪族である項目 3 4 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## (項目 4 4)

R<sup>Y</sup> が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、3, 3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ブチル、2-メチル-プロピル、2-メトキシ-エチル、3-エトキシプロピル、1-(メトキシカルボニル)-3-メチル-ブチル、1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル、アリル、アセチル、2-(ジエチルアミノ)エチル、1-メチル-2-メトキシ-エチル、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロ-プロピル、または 2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-プロピルである項目 4 3 記載の化合物。

## (項目 4 5)

R<sup>Y</sup> が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、3, 3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ブチルまたは 2-メチル-プロピルである項目 4 4 に記載の化合物。

## (項目 4 6)

R<sup>Y</sup> が、C 3 - C 8 環状脂肪族または C 3 - C 8 環状脂肪族置換 C 1 - C 6 脂肪族である項目 3 4 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## (項目 4 7)

R<sup>Y</sup> が、C 3 - C 6 シクロアルキルまたは C 3 - C 6 シクロアルキル置換 C 1 - C 6 アルキルである項目 4 6 に記載の化合物。

## (項目 4 8)

R<sup>Y</sup> が、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルメチルまたはシクロヘキシルエチルである項目 4 7 に記載の化合物。

## (項目 4 9)

R<sup>Y</sup> が、ピリジル (C 1 - C 6) アルキル、テトラヒドロフラン (C 1 - C 6 アルキル)-、または N-(C 1 - C 4 アルキル)-ピロリジン (C 1 - C 6 アルキル)-である項目 3 4 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## (項目 5 0)

R<sup>Y</sup> が、テトラヒドロフラン-2-イル-メチル、ピリジン-3-イル-メチル、ピリジン-4-イル-エチル、ピリジン-2-イル-エチル、ピリジン-4-イル-メチル、1H-インダゾール-5-イル、または 2-(N-メチル)-ピロリジン-2-イル-エチルである項目 4 9 に記載の化合物。

## (項目 5 1)

R<sup>Y</sup> が、ハロゲンまたは N、O、もしくは S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 員から 6 員の複素環から独立して選択される 5 個までの R<sup>2</sup> 置換基で場合により置換された、フェニルまたは (フェニル) 置換 C 1 - C 6 脂肪族である項目 3 4 から 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## (項目 5 2)

R<sup>Y</sup> が、フェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、ベンジル、4-フルオロフェニルメチル、4-モルホリノフェニル、2-ピペリジニルフェニルまたはフェニルエチルである項目 5 1 に記載の化合物。

## (項目 5 3)

## 【化 1 2 2】

10

20

30

40

50

が単結合であり、一方の  $R^X$  が水素であり、他方の  $R^X$  が C 1－C 6 脂肪族、フェニル、ハロゲン、C 3－C 6 環状脂肪族または 4 員から 7 員の複素環から独立して選択される 5 個までの  $R^3$  置換基で場合により置換された、アリールまたはヘテロアリール環であり、ここで前記複素環が 3 個までの  $R^U$  置換基で場合により置換されており、前記ヘテロアリール環または複素環が N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を有する項目 4 3 から 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 4)

一方の  $R^X$  が水素であり、他方の  $R^X$  がハロゲンまたは 2 個までの  $R^U$  置換基を有する 4 員から 7 員の複素環から独立して選択される 2 個までの  $R^5$  置換基を有する、フェニルまたはピリジルであり、ここで前記の複素環は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を有する項目 5 3 に記載の化合物。

10

(項目 5 5)

一方の  $R^X$  が水素であり、他方の  $R^X$  が 2 位で 4 員から 7 員の複素環および 3 位でハロゲンにより置換されたフェニルである項目 5 4 に記載の化合物。

(項目 5 6)

一方の  $R^X$  が水素であり、他方の  $R^X$  がフェニル、またはピペラジン、4－メチルピペラジン－1－イル、4－エチルピペラジン－1 イル、4－プロピルピペラジン－1 イル、4－ブチルピペラジン－1 イル、4－イソプロピルピペラジン－1 イル、4－tert－ブチルピペラジン－1 イル、4－シクロプロピルピペラジン－1－イル、4－tert－ブトキシカルボニルピペラジン－1－イル、4－ヒドロキシピペリジニル、4－エトキシカルボニルピペリジン－1－イル、モルホリン－4－イル、1－H－ピラゾール－1－イル、イミダゾール－1－イル、ピロリジン－1－イル、3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル、4－(ピペリジン－1－イル)ピペリジン、ピリジル(1－メチルピペリジン－4－イル)ピペラジン－1－イル、または 1－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)ピペラジン－1－イルで置換されたフェニルである項目 5 4 に記載の化合物。

20

(項目 5 7)

一方の  $R^X$  が水素であり、他方の  $R^X$  がピリジル、またはピペラジン、4－メチルピペラジン－1－イル、4－エチルピペラジン－1 イル、4－プロピルピペラジン－1 イル、4－ブチルピペラジン－1 イル、4－イソプロピルピペラジン－1 イル、4－tert－ブチルピペラジン－1 イル、4－シクロプロピルピペラジン－1－イル、4－tert－ブトキシカルボニルピペラジン－1－イル、4－ヒドロキシピペリジニル、4－エトキシカルボニルピペリジン－1－イル、モルホリン－4－イル、1－H－ピラゾール－1－イル、イミダゾール－1－イル、ピロリジン－1－イル、3－ジメチルアミノピロリジン－1－イル、4－(ピペリジン－1－イル)ピペリジン、ピリジル(1－メチルピペリジン－4－イル)ピペラジン－1－イル、1－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)ピペラジン－1－イルで置換されたピリジルである項目 5 4 に記載の化合物。

30

(項目 5 8)

一方の  $R^X$  が水素であり、他方の  $R^X$  が C 1－C 6 脂肪族、シアノ、ハロゲン、ハロ－C 1－C 6 脂肪族－、アリール－C 1－C 6 脂肪族－、ヘテロアリール－C 1－C 6 脂肪族－、アラルキルオキシ、ジ(C 1－C 6 脂肪族)アミノ－、－O－C 1－C 6 脂肪族、－S(O)－C 1－C 6 脂肪族、または－S(O)<sub>2</sub>－C 1－C 6 脂肪族から独立して選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されている、フェニルまたはヘテロアリールである項目 3 4 から 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 5 9)

少なくとも 1 つの  $R^X$  が水素であり、他方の  $R^X$  が C 3－C 7 環状脂肪族または 5 個までの  $R^3$  置換基で場合により置換され、O、N、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を有するヘテロ環状脂肪族環であり、ここで前記の環は、1 つ以上のフェニルまたはヘテロアリール環と場合により縮合している項目 3 4 から 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 60)

前記  $R^x$  がシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、9H-フルオレン-9-イルまたはピペリジニルから選択される項目 59 に記載の化合物。

(項目 61)

【化 123】

が単結合であり、2つの  $R^x$  が、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 3員から9員の単環式の、9員から14員の2環式の、または12員から14員の3環式のアリール、ヘテロアリールまたは複素環式の環系を形成し、ここで各ヘテロアリールまたは複素環はO、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；2つの  $R^x$  で形成される前記環系は、場合により5個までの  $R^4$  置換基で置換されている項目 34 から 52 のいずれか1項に記載の化合物。

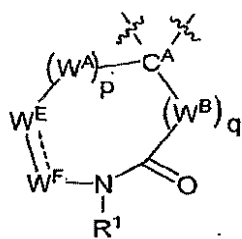
(項目 62)

前記環系が、9H-フルオレン-9-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、ピペリジニル、または1-ベンジル-ピペリジン-4-イルから選択される項目 61 に記載の化合物。

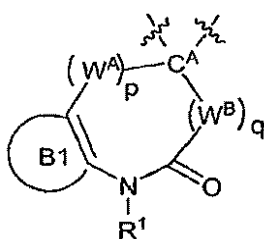
(項目 63)

環 A が、

【化 124】

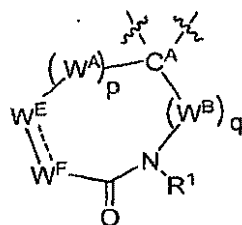


A-i



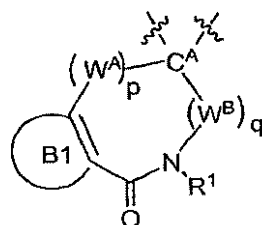
A-ii;

【化 125】



A-iii

または



A-iv;

(式中、

 $p$  は、0 から 2 であり； $q$  は、0 から 2 であり；但し、 $p + q \leq 2$  であり；

$W^A$  および  $W^B$  の各々は、 $NR^1$ 、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $C(R^1)_2$ 、または  $=C(R^1)$  ( $p$  または  $q$  が 2 であるとき) から独立して選択され；

 $W^E$  は、 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または  $-N(R^1)-$  であり；

$W^F$  は非存在であるか、または  $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または  $-N(R^1)-$  から選択され；但し、 $W^E$  および  $W^F$  の両方は、同時に  $=N-$  または  $-N(R^1)-$  ではなく；

10

20

30

40

50

環 B 1 は、5 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されているフェニルまたは 5 員から 6 員のヘテロアリアル環であり；および

$R^1$  は、項目 3 4 で定義した通りである）から選択される項目 3 4 から 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 4)

環 A が、式 A - i を有する項目 6 3 に記載の化合物。

(項目 6 5)

環 A が、式 A - i i を有する項目 6 3 に記載の化合物。

(項目 6 6)

環 A が、式 A - i i i を有する項目 6 3 に記載の化合物。

(項目 6 7)

環 A が、式 A - i v を有する項目 6 3 に記載の化合物。

(項目 6 8)

$W^E$  と  $W^F$  の両方が、 $=C(R^1)$  である項目 6 4 または 6 6 に記載の化合物。

(項目 6 9)

$W^E$  が、 $=C(R^1)-$  であり、 $W^F$  が、 $=N-$  である項目 6 4 または 6 6 に記載の化合物。

(項目 7 0)

p が 0 であり、q が 0 である項目 6 3 から 6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 1)

p が 1 であり、q が 0 である項目 6 3 から 6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 2)

p が 0 であり、q が 2 である項目 6 3 から 6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 3)

$W^A$  が  $NR^1$  である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 4)

$W^A$  が O である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 5)

$W^A$  が  $C(R^1)_2$  である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 6)

$W^A$  が  $C(R^1)_2$  であり、 $R^1$  が水素である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 7)

$W^B$  が  $NR^1$  である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 8)

$W^B$  が O である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 9)

$W^B$  が  $C(R^1)_2$  である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 0)

$W^B$  が  $C(R^1)_2$  であり、 $R^1$  が水素である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 1)

p が 2 であり、 $W^A$  が  $C(R^1)_2 - C(R^1)_2$  または  $-CR^1 = CR^1-$  である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 2)

q が 2 であり、 $W^B$  が  $C(R^1)_2 - C(R^1)_2$  または  $-CR^1 = CR^1-$  である項目 6 3 から 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 3)

環 A が、

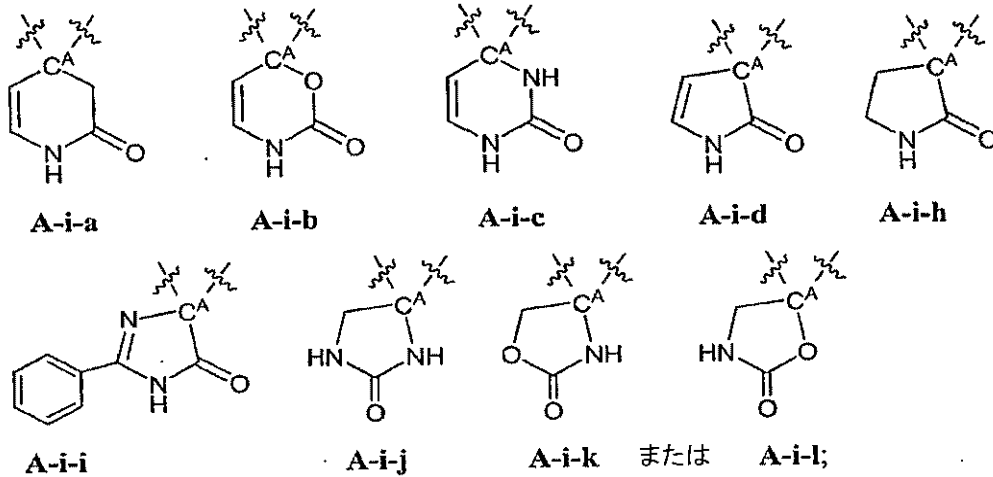
10

20

30

40

【化 1 2 6】



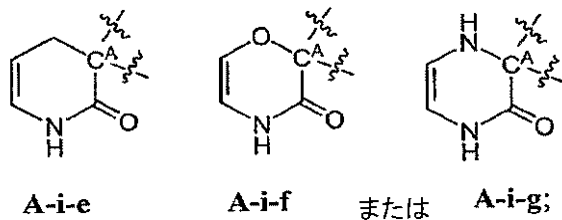
10

(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される項目 6 3 に記載の化合物。

(項目 8 4)

環 A が、

【化 1 2 7】



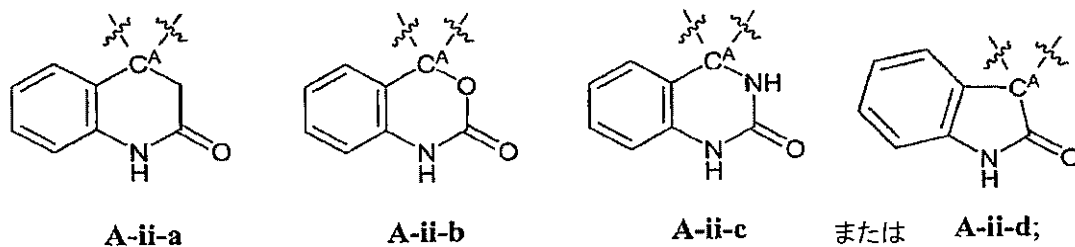
20

(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される項目 6 3 に記載の化合物。

(項目 8 5)

環 A が、

【化 1 2 8】



30

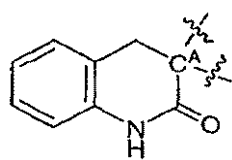
(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される項目 6 3 に記載の化合物。

(項目 8 6)

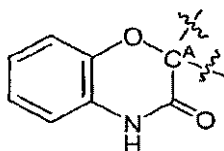
環 A が、

40

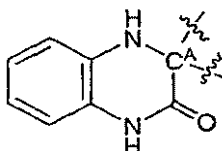
【化 1 2 9】



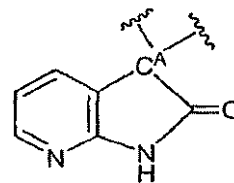
A-ii-e



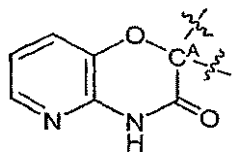
A-ii-f



A-ii-g

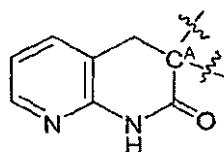


A-ii-h



A-ii-i

または



A-ii-j;

10

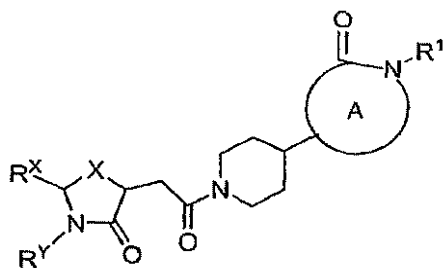
(式中、前記の環は、4個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されている)から選択される項目63に記載の化合物。

(項目87)

前記化合物が、式I-B:

20

【化 1 3 0】



I-B;

30

(式中、

環Aは、5個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されているフェニル環またはヘテロアリール環と場合により縮合している4員から7員の複素環であり;

式中、前記環Aは、窒素環原子に加えて、O、N、またはSから選択される2個までのさらなる環ヘテロ原子を有し;および

式中、環Aは、オキソ基に加えて、5個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されている)である項目1に記載の化合物。

(項目88)

$R^Y$ が、1つ以上のハロ、OH、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルコシカルボニル、またはジー(C1-C4アルキル)アミノ-で場合により置換されているC1-C6脂肪族である項目87に記載の化合物。

40

(項目89)

$R^Y$ が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、3,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ブチル、2-メチル-プロピル、2-メトキシ-エチル、3-エトキシ-プロピル、1-(メトキシカルボニル)-3-メチル-ブチル、1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル、アリル、アセチル、2-(ジエチルアミノ)エチル、1-メチル-2-メトキシ-エチル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロ-プロピル、または2,2,3,3-ペンタフルオロ-プロピルである項目88に記載の化合物。

50

(項目 9 0)

$R^Y$  が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、3, 3-ジメチルブチル、3-メチルブチルまたは2-メチルプロピルである項目 8 9 に記載の化合物。

(項目 9 1)

$R^Y$  が、C 3 - C 8 環状脂肪族または C 3 - C 8 環状脂肪族置換 C 1 - C 6 脂肪族である項目 8 7 に記載の化合物。

(項目 9 2)

$R^Y$  が、C 3 - C 6 シクロアルキルまたは C 3 - C 6 シクロアルキル置換 C 1 - C 6 アルキルである項目 8 7 に記載の化合物。

10

(項目 9 3)

$R^Y$  が、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルメチル、またはシクロヘキシルエチルである項目 9 2 に記載の化合物。

(項目 9 4)

$R^Y$  が、ピリジル (C 1 - C 6) アルキル、テトラヒドロフラニル (C 1 - C 6 アルキル)、または N - (C 1 - C 4 アルキル) - ピロリジニル (C 1 - C 6 アルキル) である項目 8 7 に記載の化合物。

(項目 9 5)

$R^Y$  が、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、ピリジン-3-イルメチル、ピリジン-4-イルエチル、ピリジン-2-イルエチル、ピリジン-4-イルメチル、1H-インダゾール-5-イル、または 2 - (N-メチル) - ピロリジン-2-イルエチルである項目 9 4 に記載の化合物。

20

(項目 9 6)

$R^Y$  が、ハロゲンまたは N、O、または S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の複素環から独立して選択される 5 個までの  $R^2$  置換基で場合により置換された、フェニルまたは (フェニル) 置換 C 1 - C 6 脂肪族である項目 8 7 に記載の化合物。

(項目 9 7)

$R^Y$  が、フェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、ベンジル、4-フルオロフェニルメチル、4-モルホリノフェニル、2-ピペリジニルフェニルまたはフェニルエチルである項目 9 6 に記載の化合物。

30

(項目 9 8)

$R^X$  が、C 1 - C 6 脂肪族、フェニル、ハロゲン、C 3 - C 6 環状脂肪族または 4 員から 7 員の複素環から独立して選択される 5 個までの  $R^3$  置換基で場合により置換された、アリールまたはヘテロアリール環であり、ここで該複素環は、3 個までの  $R^U$  置換基で場合により置換され、該ヘテロアリール環または複素環は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を有する項目 8 7 から 9 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9 9)

$R^X$  が、ハロゲンまたは 4 員から 7 員の複素環から独立して選択される 2 個までの  $R^3$  置換基を有する、フェニルまたはピリジルであり、ここで前記の複素環は、2 個までの  $R^U$  置換基で場合により置換されており、前記の複素環は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を有する項目 9 8 に記載の化合物。

40

(項目 1 0 0)

$R^X$  が、2 位で 4 員から 7 員の複素環および 3 位でハロゲンにより置換されたフェニルである項目 9 9 に記載の化合物。

(項目 1 0 1)

$R^X$  が、ピリジル、フェニル、またはピペラジン、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-プロピルピペラジン-1-イル、4-ブチルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-*t*-ブチルピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-*t*-ブトキシカルボニル

50

ピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシ-ピペリジニル、4-エトキシカルボニル-ピペリジニ-1-イル、モルホリン-4-イル、1-H-ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン、ピリジル(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル、または1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イルで置換されたフェニルである項目99に記載の化合物。

(項目102)

$R^X$ が、C1-C6脂肪族、シアノ、ハロ、ハロ-C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族、アラルキルオキシ、ジ(C1-C6脂肪族)アミノ、-O-C1-C6脂肪族、-S(O)-C1-C6脂肪族、または-S(O)<sub>2</sub>-C1-C6脂肪族から独立して選択される1つ以上の置換基で場合により置換された、フェニルまたはヘテロアリールである項目87から97のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目103)

$R^X$ が、C3-C7環状脂肪族環または5個までの $R^3$ 置換基で場合により置換され、O、N、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有するヘテロ環状脂肪族環であり、ここで前記の環は、1つ以上のフェニルまたはヘテロアリール環と場合により縮合している項目87から97のいずれか1項に記載の化合物。

(項目104)

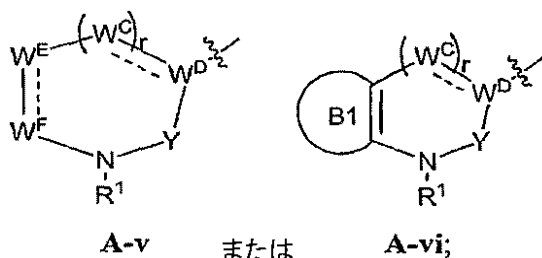
前記 $R^X$ が、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、9H-フルオレン-9-イルまたはピペリジニルから選択される項目103に記載の化合物。

20

(項目105)

環Aが、

【化131】



30

(式中、

$W^C$ は、-C( $R^1$ )<sub>2</sub>、C(O)、または=C( $R^1$ )-であり；

$r$ は、0から2であり；

$W^D$ は、Nまたは=C-であり；

$W^E$ は、-C( $R^1$ )<sub>2</sub>、=C( $R^1$ )-、=N-、または-N( $R^1$ )-であり；

$W^F$ は非存在であるか、または-C( $R^1$ )<sub>2</sub>、=C( $R^1$ )-、=N-、または-N( $R^1$ )-から選択され；但し、 $W^E$ および $W^F$ の両方は、同時に=N-または-N( $R^1$ )-であることはなく；

40

$Y$ は、C(O)、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>であり；および

環B1は、5個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されているフェニルまたは5員もしくは6員のヘテロアリール環であり；および

【化131A】

は、単結合または2重結合である)から選択される項目87に記載の化合物。

(項目106)

50

W<sup>C</sup>が-C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>である項目105に記載の化合物。  
(項目107)

W<sup>C</sup>が=CR<sup>1</sup>-である項目105に記載の化合物。  
(項目108)

W<sup>C</sup>がC(O)である項目105に記載の化合物。  
(項目109)

rが0である項目105から108のいずれか1項に記載の化合物。  
(項目110)

rが1である項目105から108のいずれか1項に記載の化合物。  
(項目111)

rが2である項目105から108のいずれか1項に記載の化合物。  
(項目112)

W<sup>D</sup>がNである項目105から111のいずれか1項に記載の化合物。  
(項目113)

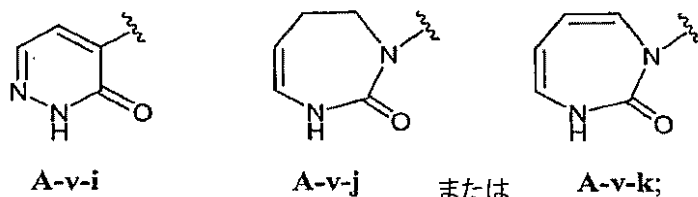
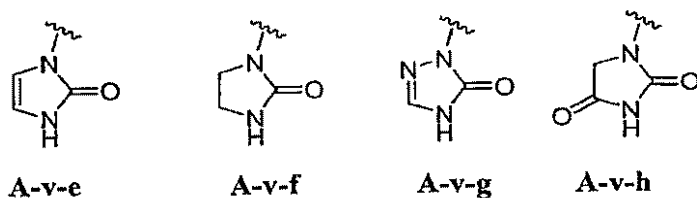
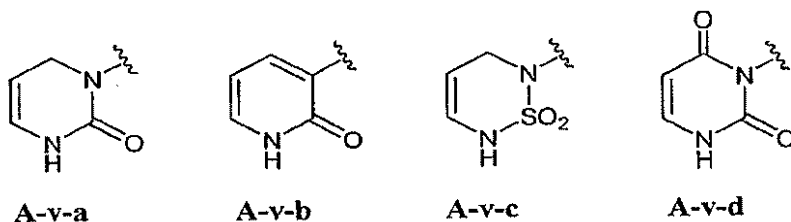
W<sup>D</sup>が=C-である項目105から111のいずれか1項に記載の化合物。  
(項目114)

YがC(O)である項目105から113のいずれか1項に記載の化合物。  
(項目115)

YがS(O)である項目105から113のいずれか1項に記載の化合物。  
(項目116)

YがS(O)<sub>2</sub>である項目105から113のいずれか1項に記載の化合物。  
(項目117)

環Aが、  
【化132】



(式中、前記の環は、4個までのR<sup>1</sup>置換基で場合により置換されている)から選択される項目105に記載の化合物。

(項目118)  
環Aが、

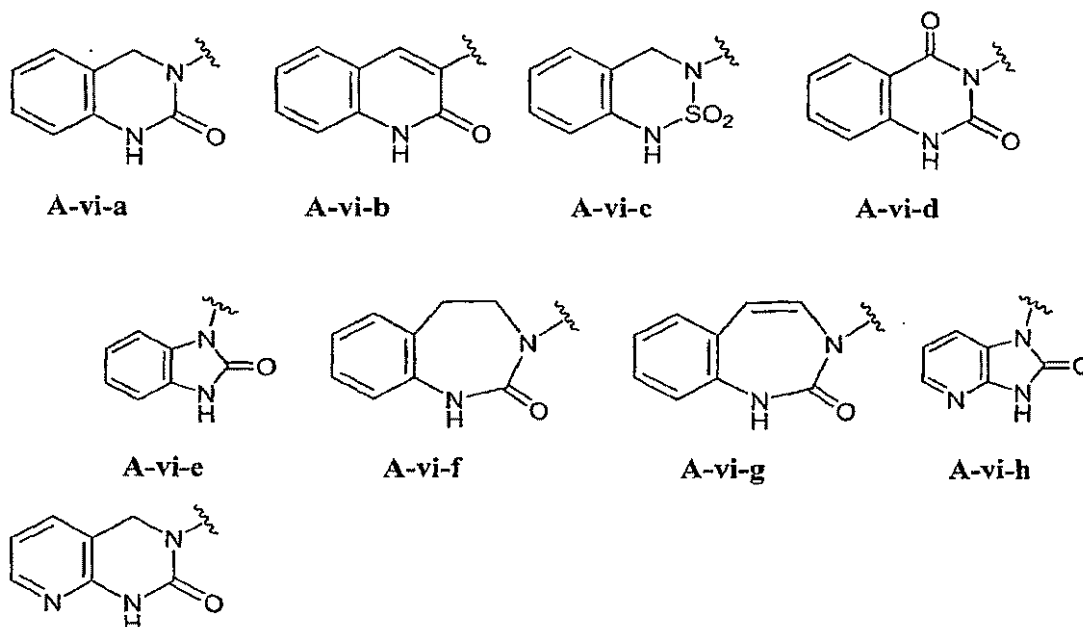
10

20

30

40

【化 1 3 3】

または **A-vi-I**;

(式中、前記の環は、4個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されている)から選択される項目105に記載の化合物。

(項目119)

環Aが、C1-C6脂肪族、C1-C6脂肪族-オキシ、C1-C6ハロ脂肪族、CN、ハロゲン、オキソ、場合により置換されたC3-C7環状脂肪族、またはフェニル、フラニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ペリジニル、ペペラジニル、またはモルホリニルから選択される場合により置換された環から選択される5個までの置換基で場合により置換されている項目105に記載の化合物

(項目120)

$R^1$ において、Qが結合である項目105から119のいずれか1項に記載の化合物。

(項目121)

$R^1$ において、 $Q-R^M$ が $Q-R'$ である項目105から119のいずれか1項に記載の化合物。

(項目122)

Qが存在し、Rが水素である項目105から119のいずれか1項に記載の化合物。

(項目123)

Qが存在し、RがC1-C6脂肪族である項目105から119のいずれか1項に記載の化合物。

(項目124)

Rがメチル、エチル、プロピル、またはブチルである項目123に記載の化合物。

(項目125)

$R'$ が水素である項目121に記載の化合物。

(項目126)

$R'$ が、ハロ、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCF_3$ 、または $OCHF_2$ から選択される3個までの置換基で場合により置換されたC1-C8脂肪族基であり、ここで前記C1-C8脂肪族の2つまでのメチレン単位が、 $-CO-$ 、 $-CONH(C1-C4アルキル)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-N(C1-C4アルキル)CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C1-C4アルキル)CON(C1-C4アルキル)-$ 、 $-OCON(C1-C4アルキル)-$

)-、-N(C1-C4アルキル)CO-、-S-、-N(C1-C4アルキル)-、-SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-、N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>-、または-N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-で場合により置換されている項目121に記載の化合物。

(項目127)

R'が、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から3個のヘテロ原子を有する3員から8員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環であり、ここでR'は、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、またはC1-C6アルキルから選択される3個までの置換基で場合により置換されており、ここで前記C1-C6アルキルの2つまでのメチレン単位は、-CO-、-CONH(C1-C4アルキル)-、-CO<sub>2</sub>-、-OCO-、-N(C1-C4アルキル)CO<sub>2</sub>-、-O-、-N(C1-C4アルキル)CON(C1-C4アルキル)-、-OCON(C1-C4アルキル)-、-N(C1-C4アルキル)CO-、-S-、-N(C1-C4アルキル)-、-SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-、N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>-、または-N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-で場合により置換されている項目121に記載の化合物。

10

(項目128)

R'が、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から5個のヘテロ原子を有する8員から12員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の2環式環系であり、ここでR'は、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、またはC1-C6アルキルから選択される3個までの置換基で場合により置換されており、ここで前記C1-C6アルキルの2つまでのメチレン単位は、-CO-、-CONH(C1-C4アルキル)-、-CO<sub>2</sub>-、-OCO-、-N(C1-C4アルキル)CO<sub>2</sub>-、-O-、-N(C1-C4アルキル)CON(C1-C4アルキル)-、-OCON(C1-C4アルキル)-、-N(C1-C4アルキル)CO-、-S-、-N(C1-C4アルキル)-、-SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-、N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>-、または-N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-で場合により置換されている項目121に記載の化合物。

20

(項目129)

R'の2つのそれぞれは、それらが結合している原子(複数を含む)と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から4個のヘテロ原子を有する、場合により置換された3員から12員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環または2環式環を形成し、ここでR'は、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、またはC1-C6アルキルから選択される3個までの置換基で場合により置換されており、ここで前記C1-C6アルキルの2つまでのメチレン単位は、-CO-、-CONH(C1-C4アルキル)-、-CO<sub>2</sub>-、-OCO-、-N(C1-C4アルキル)CO<sub>2</sub>-、-O-、-N(C1-C4アルキル)CON(C1-C4アルキル)-、-OCON(C1-C4アルキル)-、-N(C1-C4アルキル)CO-、-S-、-N(C1-C4アルキル)-、-SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-、N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>-、または-N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-で場合により置換されている項目121に記載の化合物。

30

40

(項目130)

表1または表1Aから選択される化合物。

(項目131)

項目1から130のいずれか1項に記載の化合物、および医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む医薬組成物。

(項目132)

さらなる治療剤をさらに含む項目131記載の医薬組成物。

(項目133)

項目1に記載の化合物または前記化合物を含む医薬的に許容される組成物の治療有効量

50

を、それを必要とする被験者に投与することを含む、被験者での以下の1つ以上の状態または疾患のリスクを治療、予防、改善、制御または軽減する方法：頭痛；偏頭痛；群発性頭痛；慢性緊張型頭痛；疼痛；慢性疼痛；神経原性炎症および炎症性疼痛；神経因性疼痛；眼痛；歯痛；糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；血管障害；炎症；関節炎；気管支過敏症、喘息；ショック；敗血症；オピエート離脱症候群；モルヒネ耐性；男性および女性の顔面紅潮；アレルギー性皮膚炎；脳炎；脳損傷；癲癇；神経変性疾患；皮膚病；神経性皮膚発赤、バラ色皮膚および紅斑；耳鳴り；炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、または膀胱炎。

(項目134)

前記方法が、偏頭痛および群発性頭痛を含む頭痛の緊急または予防治療に使用される項目133記載の方法。

10

(項目135)

さらなる薬剤をさらに含む項目133または項目134記載の方法。

(項目136)

前記さらなる薬剤が、抗炎症剤、鎮痛剤、または抗偏頭痛薬から選択される項目135記載の方法。

(項目137)

前記さらなる薬剤が、インターロイキン阻害剤、NK-1受容体アンタゴニスト、NMDAアンタゴニスト、NR2Bアンタゴニスト；ブラジキニン-1受容体アンタゴニスト；アデノシンA1受容体アゴニスト；ナトリウムチャンネル遮断薬、オピエートアゴニスト、リポキシゲナーゼ阻害剤、アルファ受容体アンタゴニスト、アルファ受容体アゴニスト、バニロイド受容体アンタゴニスト、mGluR5アゴニスト、アンタゴニストもしくは増強剤、GABA A受容体モジュレータ、ニコチンアンタゴニストもしくはアゴニスト、ムスカリンアゴニストもしくはアンタゴニスト、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、3環系抗うつ剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、一酸化窒素の阻害剤または一酸化窒素の合成阻害剤から選択される項目136記載の方法。

20

(項目138)

前記さらなる薬剤が、麦角アルカロイドから選択される項目135記載の方法。

(項目139)

前記さらなる薬剤が、β-アドレナリン作動性アンタゴニスト、MAO阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬、抗痙攣剤、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤またはボツリヌス毒素タイプAから選択される項目135記載の方法。

30

(項目140)

前記さらなる薬剤が、カフェイン、H2-アンタゴニスト、うっ血除去剤、鎮咳薬、利尿剤などの増強剤；消化管運動促進剤、または鎮静性もしくは非鎮静性抗ヒスタミン剤から選択される項目135記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0011】

(発明の詳細な説明)

40

2. 化合物と定義：

本発明の化合物は、上に一般的に記述されたものを含み、本明細書で開示されるクラス、サブクラス、および種でさらに例示される。本明細書で使用されるように、以下の定義が、特に明記しない限り適用される。

【0012】

本発明のために、化学元素は、元素周期表（化学情報検索サービス機関（CAS）版、Handbook of Chemistry and Physics、第75判）に基づいて特定される。更に、有機化学の一般則は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, および“March’s Advanced O

50

rganic Chemistry”, 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記述されており、これらの全体の内容は、引用することにより本明細書に取り込まれる。

#### 【0013】

本明細書で記載されているように、本発明の化合物は、上記に一般的に図示されているような、または本発明の特定のクラス、サブクラス、もしくは種として例示される1以上の置換基で場合により置換されてもよい。「場合により置換された」という語句は、「置換された、または非置換である」と同じ意味として使用される。一般的に、用語「置換された」は、用語「場合により」の前後に関わらず、提示された構造中の1つ以上の水素ラジカルを、特定の置換基ラジカルと交換することを意味する。特に明記しない限り、場合により置換された置換基は、その基の各置換可能な位置に置換基を有することが可能であり、任意の提示された構造中の複数の位置が、特定の置換基により選択された複数の置換基により置換される場合、その置換基は各々の位置において同じであってもよいし、または異なってもよい。本発明により想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な、または化学的に可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。用語「安定な」は、本明細書で使用される場合、その化合物を生産、検出、好ましくはその化合物の回収、精製、および本明細書中に開示される1つ以上の目的を遂行するために使用される条件下において、実質的に変化しない化合物を指す。幾つかの実施形態において、安定な化合物、または化学的に可能な化合物とは、湿気またはそのほかの化学反応条件の非存在下、40℃以下の温度において、少なくとも1週間は実質的に変化しない物質である。

#### 【0014】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で使用される場合、完全に飽和しているか、もしくは非飽和単位を1つ以上含んでいる直鎖（即ち非分枝鎖）もしくは分枝鎖の置換もしくは非置換炭化水素鎖を指すか、または、完全に飽和しているか、もしくは非飽和単位を1つ以上含んでおり、しかし芳香族でなく（また、ここでは「炭素環」、「環状脂肪族」または「シクロアルキル」と称する）、分子の残りに結合する一点を有する単環式炭化水素もしくは2環式炭化水素を指す。特に明記しない限り、脂肪族基は1から20個の脂肪族炭素原子を含む。幾つかの実施形態において、脂肪族基は1から10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は1から8個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、脂肪族基は1から6個の脂肪族炭素原子を含み、そしてさらに他の実施形態において、脂肪族基は1から4個の脂肪族炭素原子を含む。用語「環状脂肪族」（または「炭素環」もしくは「シクロアルキル」）は、完全に飽和しているか、もしくは非飽和単位を1つ以上含んでおり、しかし芳香族でなく、分子中の他の分子と一点を介して結合している単環式C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>炭化水素または2環式もしくは3環式のC<sub>8</sub>—C<sub>14</sub>炭化水素を意味し、前述の2環系における任意の個々の環は3から7員環である。適切な脂肪族基は、これらに限定されないが、直鎖もしくは分枝状の、置換もしくは非置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびそれらのハイブリッド（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）を含む。適切な環状脂肪族基は、シクロアルキル、2環式シクロアルキル（例えば、デカリン）、架橋ビスシクロアルキル（例えば、ノルボルニルまたは〔2.2.2〕ビスシクロオクチルなど）、または架橋された三環系（例えば、アダマンチルなど）を含む。

#### 【0015】

用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書で使用されるように、1個以上の炭素原子が、酸素、硫黄、窒素、リン、または珪素の1個以上により独立して置換されている脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換もしくは非置換の、分枝もしくは非分枝の、環状もしくは非環状であってもよく、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環状脂肪族」または「複素環式」基を含む。

#### 【0016】

本明細書で使用される用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環状脂肪族」または「複素環式」は、非芳香族の単環式、2環式、または3環式系を意味し、ここで1つ以上の環原子は、独立して選択されるヘテロ原子である。幾つかの実施形態において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環状脂肪族」、または「複素環式」基は、3から14の環員を有し、1つ以上の環員は、酸素、硫黄、窒素、またはリンより独立して選択される1つのヘテロ原子であり、その環系における各々の環は3から7の環員を含む。

#### 【0017】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、または窒素〔任意のその酸化型、例えば、 $S=O$ 、 $SO_2$ 、他；任意の塩基性窒素の4級型；複素環の置換可能窒素、例えば、 $N(3,4\text{-ジヒドロ-2H-ピロリル中における})$ 、 $NH$ （例えば、ピロリジニル中における）または $NR^+$ （例えば、 $N$ -置換ピロリジニル中における）を含む〕の1つ以上を意味する。

10

#### 【0018】

用語「ハロ脂肪族」および「ハロアルコキシ」は、場合により1つ以上のハロゲン原子で置換されている脂肪族またはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。ハロ脂肪族の例としては、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2-$ 、またはベルハロアルキル（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）が挙げられる。

#### 【0019】

用語「アリール」は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリールオキシアルキル」におけるように、大きな部分の一部に使用される場合は、合計5から14の環員を含む単環式、2環式、および3環式の環系を指し、その環系において少なくとも1つの環は、芳香環であり、その環系における各々の環は3から7の環員を有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用されてもよい。用語「アリール」は、また、下記で定義されるヘテロアリール環系をも指す。

20

#### 【0020】

用語「ヘテロアリール」は、単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるように、大きな部分の一部に使用される場合は、合計5から14の環員を含む単環式、2環式、および3環式の環系を指し、その環系において少なくとも1つの環は、芳香環であり、その環系における少なくとも1つの環は、1つ以上のヘテロ原子を含み、その環系における各々の環は、3から7の環員を有する。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または「ヘテロ芳香族」と互換的に使用されてもよい。

30

#### 【0021】

幾つかの実施形態において、アリール基（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール基（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）は、1つ以上の置換基を有していてもよい。アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上における適切な置換基は、ハロゲン； $-R$ ； $-OR^0$ ； $-SR^0$ ；1, 2-メチレンジオキシ；1, 2-エチレンジオキシ； $R^0$ で場合により置換されたフェニル（Ph）； $R^0$ で場合により置換された $-O(Ph)$ ； $R^0$ で場合により置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ； $R^0$ で場合により置換された $-CH=CH(Ph)$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^0)_2$ ； $-NR^0C(O)R^0$ ； $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $-NR^0CO_2R^0$ ； $-NR^0NR^0C(O)R^0$ ； $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $-NR^0NR^0CO_2R^0$ ； $-C(O)C(O)R^0$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^0$ ； $-CO_2R^0$ ； $-C(O)R^0$ ； $-C(O)N(R^0)_2$ ； $-O C(O)N(R^0)_2$ ； $-S(O)_2R^0$ ； $-SO_2N(R^0)_2$ ； $-S(O)R^0$ ； $-NR^0SO_2N(R^0)_2$ ； $-NR^0SO_2R^0$ ； $-C(=S)N(R^0)_2$ ； $-C(=NH)-N(R^0)_2$ ；または $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$ を含み、 $R^0$ のそれぞれは独立して、水素、場合により置換された $C_{1-6}$ 脂肪族、非置換の5から6員環ヘテロアリールもしくは複素環、フェニル、 $-O(Ph)$ 、または $-CH_2(Ph)$ から選

40

50

択され、あるいは上記の定義にかかわらず、同一または異なる置換基上の2つの $R^0$ は、各 $R^0$ 基が結合している原子（複数を含む）と一緒にあって、3から8員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環を形成し、当該環は窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から3個のヘテロ原子を有する。 $R^0$ の脂肪族基上の任意の置換基は、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4} \text{脂肪族}$ 、 $OH$ 、 $O(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $O$ （ハロ $C_{1-4} \text{脂肪族}$ ）、またはハロ $C_{1-4} \text{脂肪族}$ から選択され、前述の $R^0$ の $C_{1-4} \text{脂肪族基}$ の各々は置換されていない。

#### 【0022】

脂肪族基もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環は、1つ以上の置換基を含んでもよい。脂肪族基もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上記に列挙されたものから選択され、それ以外にも以下のものを含む： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ （アルキル）、 $=NNHSO_2$ （アルキル）、または $=NR^*$ （ここで各 $R^*$ は、水素または場合により置換された $C_{1-6} \text{脂肪族}$ から独立して選択される）。 $R^*$ の脂肪族基上の任意の置換基は、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4} \text{脂肪族}$ 、 $OH$ 、 $O(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $O$ （ハロ $C_{1-4} \text{脂肪族}$ ）、またはハロ $C_{1-4} \text{脂肪族}$ から選択され、 $R^*$ の前述の $C_{1-4} \text{脂肪族基}$ の各々は、置換されていない。

#### 【0023】

非芳香族複素環の窒素上の任意の置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-NR^+SO_2R^+$ から選択され；ここで $R^+$ は水素、場合により置換された $C_{1-6} \text{脂肪族}$ 、場合により置換されたフェニル、場合により置換された $-O(Ph)$ 、場合により置換された $-CH_2(Ph)$ 、場合により置換された $-(CH_2)_1-2(Ph)$ ；場合により置換された $-CH=CH(Ph)$ ；または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される1個から4個のヘテロ原子を有する非置換の5から6員環のヘテロアリール環もしくは複素環であるか、あるいは上記の定義にかかわらず、同一または異なる置換基上の2つの $R^+$ は、各 $R^+$ が結合している原子（複数を含む）と一緒にあって、3から8員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環を形成し、当該環は窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から3個のヘテロ原子を有する。 $R^+$ の脂肪族基またはフェニル環上の任意の置換基は、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1-4} \text{脂肪族}$ 、 $OH$ 、 $O(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $O$ （ハロ $C_{1-4} \text{脂肪族}$ ）、またはハロ $(C_{1-4} \text{脂肪族})$ から選択され、ここで $R^+$ の前述の $C_{1-4} \text{脂肪族基}$ の各々は非置換である。

#### 【0024】

用語「スピロ環系」は、2つ以上の環から成り、少なくとも1つの環は、共通炭素環原子を介して別の環への2つの結合点を有する部分を指す。

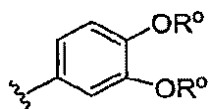
#### 【0025】

上に詳述されたように、幾つかの実施形態において、 $R^0$ の2つの独立した基（もしくは $R^+$ 、または本明細書中に定義されるその他の何れかの類似可変基）は、各可変基が結合している原子（複数を含む）と一緒にあって3から8員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環を形成し、当該環は窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から3個のヘテロ原子を有する。 $R^0$ の2つの独立した基（もしくは $R^+$ 、または本明細書中に定義されるその他の何れかの類似可変基）が、各可変基が結合している原子（複数を含む）と一緒にあって形成される典型的な環は、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：a) 同一原子と結合し、その原子と一緒に

なって環、例えば  $N(R^0)_2$  を形成し、ここで  $R^0$  の 2 つの基が窒素原子と一緒に  
 なってピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、またはモルホリン-4-イル基を  
 形成する 2 つの  $R^0$  (もしくは  $R^+$ 、または本明細書中に定義されるその他の何れかの類  
 似可変基) の独立した基; および b) 異なる原子と結合し、それらの原子と一緒に  
 なって環、例えば、フェニル基が 2 つの  $OR^0$  で置換された、

【0026】

【化2】

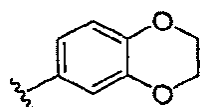


10

を形成し、これらの 2 つの  $R^0$  は、それらが結合している酸素原子と一緒に  
 なって縮合された 6 員の酸素含有環:

【0027】

【化3】



を形成する 2 つの  $R^0$  (もしくは  $R^+$ 、または本明細書中に定義されるその他の何れかの  
 類似可変基) の独立した基。その他の様々な環構造は、2 つの独立した  $R^0$  (もしくは  $R^+$   
 +、または本明細書中に定義されるその他の何れかの類似可変基) が、各可変基が結合し  
 ている原子(複数を含む)と一緒になった際に、形成されることができ  
 ることを認識するであろうが、上述の例は、限定を意図するものではない。

20

【0028】

特に明記しない限り、本明細書中に表記される構造は、全ての構造異性体 (例えば、  
 エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体(または立体配座異性体); 例えば、各  
 々の不斉中心に対して R および S 配置、(Z) および (E) 2 重結合異性体、ならびに (Z)  
 および (E) 立体配座異性体を含むことを意味する。それ故、単一の立体化学異性体  
 のみならず、本化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何学的(もしくは  
 立体配座的)混合物も本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本発明の化合物の全  
 ての互変異性体は、本発明の範囲内である。さらに、特に明記しない限り、本明細書中に  
 表記される構造は、1 つ以上の同位体で標識された原子の存在のみが異なる化合物をも含  
 む。例えば、その水素が重水素もしくは 3 重水素で置換された、またはその炭素が  $^{13}C$   
 -もしくは  $^{14}C$  で標識されたことを除き、本構造を有する化合物もまた、本発明の範  
 囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析用試薬または  
 プローブとして有用である。

30

【0029】

用語「アリール-C1-C6 脂肪族-」および類似のそのような用語は、アリール基が  
 、C1 から C6 脂肪族リンカーによりコア分子に結合されていることを意味する。例えば  
 、用語「アリール C2-アルキル-」は、 $-CH_2CH_2Ph$  基を意味するか、またはフェ  
 ニルエチル基が、コア分子に結合している。

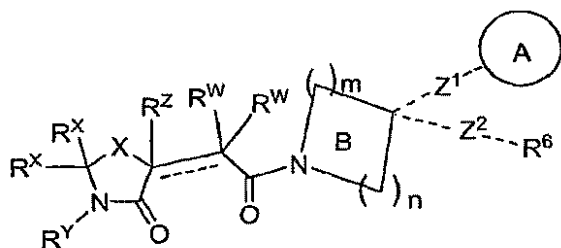
40

【0030】

1 つの実施形態では、本発明は、式 I:

【0031】

## 【化 4】



I

[式中、

Xは、S、SO、またはSO<sub>2</sub>であり；

Z<sup>1</sup>は、結合またはNR<sup>7</sup>、O、S、CH<sub>2</sub>、C(O)もしくはNR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>であり、ここでR<sup>7</sup>は、水素、C1-C4脂肪族またはC(O)C1-C4脂肪族であり；

Z<sup>2</sup>は、結合、O、CH<sub>2</sub>O、またはC(O)であり；

環Aは、フェニルまたは4員から7員の複素環もしくはヘテロアリール環、または10員から14員の2環式ヘテロアリール環もしくは複素環であり、ここで前記複素環またはヘテロアリール環は、O、N、またはSから選択される1から4個のヘテロ原子を有し；式中、環Aは、5個までのR<sup>1</sup>置換基で場合により置換されており；

式中、Z<sup>2</sup>は結合であり、Z<sup>1</sup>は結合、NR<sup>7</sup>、O、S、CH<sub>2</sub>、C(O)、またはNR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>であり；または、

式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、およびR<sup>6</sup>は非存在であり、環Aは非芳香族であり、環Aは環Bと一緒にスピロ環系を形成し；

R<sup>6</sup>は、水素またはC1-C4脂肪族であり；

mは、1から3であり；

nは、1-3であり；但し、m+nは、≤4であり；

R<sup>Y</sup>は、アリール、ヘテロアリール、環状脂肪族、C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族、ヘテロシクリル-C1-C6脂肪族または環状脂肪族-C1-C6脂肪族であり；ここで、R<sup>Y</sup>は5個までのR<sup>2</sup>置換基で場合により置換されており；

R<sup>X</sup>は、水素、アリール、ヘテロアリール、C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族であり、ここで、R<sup>X</sup>は、5個までのR<sup>3</sup>置換基で場合により置換されおり；

または2つのR<sup>X</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって3員から9員の単環式、9員から14員の2環式、または12員から14員の3環式のアリール、ヘテロアリールまたは複素環の環系を形成し、ここで各ヘテロアリール環または複素環は、O、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；ここで2つのR<sup>X</sup>により形成される前記環系は、5個までのR<sup>4</sup>置換基で場合により置換されており；

R<sup>Z</sup>は、非存在であるか、水素、CN、C1-C6脂肪族、ハロ-C1-C6脂肪族、O-C1-C6脂肪族、O-(ハロ-C1-C6脂肪族)、ハロゲン、アリール-C1-C6脂肪族、またはヘテロアリール-C1-C6脂肪族であり；

【0032】

【化 5】

は、単結合または2重結合であり；但し、それが2重結合の場合は、R<sup>Z</sup>およびR<sup>W</sup>の1つは存在せず；

各R<sup>W</sup>は、独立して非存在、水素、ハロゲン、オキソ、C1-C6脂肪族、ハロ-C1-C6脂肪族、-O-C1-C6脂肪族、-O-(ハロ-C1-C6脂肪族)、アリール、アリール-C1-C6脂肪族、C3-C7環状脂肪族であり；または、

2つのR<sup>W</sup>は、一緒になって場合により置換されたC3-C7環状脂肪族または複素環

10

20

30

40

50

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ のそれぞれは、独立して $Q-R^M$ であり；  
 式中、 $Q$ は結合であるか、または $Q$ の2つまでの非隣接したメチレン単位が、場合により、独立して $CO$ 、 $CO_2$ 、 $COCO$ 、 $CONR$ 、 $OCOR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRCO$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRCOR$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NRSO_2$ 、 $SO_2NR$ 、 $NRSO$ 、 $NR$ 、 $O$ 、 $S$ 、または $NR$ により置換されている $C1-C6$ 脂肪族鎖であり；

10

20

50

は2環式環（これらは窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から4個のヘテロ原子を有する）を形成し、ここで前記の単環式環または2環式環は、0から5個の $R^T$ のそれぞれにより場合により置換されており；および $R^T$ のそれぞれは、 $-R^S$ 、ハロゲン、 $=O$ 、 $=NR^S$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^S$ 、 $-SR^S$ 、 $-N(R^S)_2$ 、 $-NR^SCOR^S$ 、 $-NR^SCON(R^S)_2$ 、 $-NR^SCO_2R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-CO_2R^S$ 、 $-OCOR^S$ 、 $-CON(R^S)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^S)_2$ 、 $-SOR^S$ 、 $-SO_2R^S$ 、 $-SO_2N(R^S)_2$ 、 $-NR^SSO_2R^S$ 、 $-NR^SSO_2N(R^S)_2$ 、 $-COCOR^S$ 、 $-COCH_2COR^S$ 、 $-OP(O)(OR^S)_2$ 、 $-P(O)(OR^S)_2$ 、 $-OP(O)_2OR^S$ 、 $-P(O)_2OR^S$ 、 $-PO(OR^S)_2$ 、または $-OPO(R^S)_2$ であり、ここで、 $R^S$ は水素または非置換の $C_{1-6}$ 脂肪族である]の化合物を提供する。

10

## 【0033】

式Iの1つの実施形態では、 $Z^2$ が結合であり、 $R^6$ が水素であり、 $Z^1$ が結合である。

## 【0034】

式Iの別の実施形態では、 $Z^2$ が結合であり、 $R^6$ が水素であり、 $Z^1$ が $NR^7$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $CH_2$ 、 $C(O)$ 、または $NR^7C(O)NR^7$ である。

## 【0035】

式Iの1つの実施形態では、 $Z^2-R^6$ が水素以外であり、 $Z^1$ が結合である。

## 【0036】

20

式Iの1つの実施形態では、 $Z^2-R^6$ が水素以外であり、 $Z^1$ が $NR^7$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $CH_2$ 、 $C(O)$ 、または $NR^7C(O)NR^7$ である。

## 【0037】

式Iの1つの実施形態では、

## 【0038】

## 【化6】

が、単結合である。

## 【0039】

式Iの1つの実施形態では、

30

## 【0040】

## 【化7】

が、単結合であり、 $R^W$ の両方ともが水素である。

## 【0041】

式Iの1つの実施形態では、 $R^Z$ が存在する場合、 $C1-C6$ アルキル、ハロ- $C1-C6$ アルキルまたは $-O-C1-C6$ アルキルである。

## 【0042】

式Iの1つの実施形態では、 $R^Z$ が存在する場合、フッ素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OMe$ または $OEt$ である。

40

## 【0043】

式Iの1つの実施形態では、少なくとも1つの $R^W$ が、 $C1-C6$ アルキル、ハロ- $C1-C6$ アルキルまたは $-O-C1-C6$ アルキルである。

## 【0044】

式Iの1つの実施形態では、少なくとも1つの $R^W$ が、フッ素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OMe$ または $OEt$ である。

## 【0045】

式Iの1つの実施形態では、一方の $R^W$ が水素であり、他方の $R^W$ が $C1-C6$ アルキル、ハロ- $C1-C6$ アルキルまたは $-O-C1-C6$ アルキルである。

## 【0046】

50

式 I の 1 つの実施形態では、一方の  $R^W$  が水素であり、他方の  $R^W$  がフッ素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、OMe または OEt である。

【0047】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が 1 つ以上のハロゲン、OH、 $-C1-C4$  アルコキシ、 $-C1-C4$  アルコキシカルボニル、またはジ- ( $C1-C4$  アルキル) アミノーで場合により置換された  $C1-C6$  脂肪族である。

【0048】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル、3, 3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ブチル、2-メチル-プロピル、2-メトキシ-エチル、3-エトキシ-プロピル、1-(メトキシカルボニル)-3-メチル-ブチル、1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル、アリル、アセチニル、2-(ジエチルアミノ)エチル、1-メチル-2-メトキシ-エチル、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-プロピル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロ-プロピル、または 2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-プロピルである。

【0049】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル、3, 3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ブチルまたは 2-メチル-プロピルである。

【0050】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が、 $C3-C8$  環状脂肪族または  $C3-C8$  環状脂肪族置換  $C1-C6$  脂肪族-である。

【0051】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が、 $C3-C6$  シクロアルキルまたは  $C3-C6$  シクロアルキル置換  $C1-C6$  アルキル-である。

【0052】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル-、シクロプロピルメチル-、またはシクロヘキシルエチル-である。

【0053】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が、ピリジル ( $C1-C6$ )-アルキル-、テトラヒドロフラン ( $C1-C6$  アルキル)-、または  $N-(C1-C4$  アルキル)-ピロリジン ( $C1-C6$  アルキル)-である。

【0054】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が、テトラヒドロフラン-2-イル-メチル-、ピリジン-3-イル-メチル-、ピリジン-4-イル-エチル-、ピリジン-2-イル-エチル-、ピリジン-4-イル-メチル-、1H-インダゾール-5-イル、または 2-( $N$ -メチル)-ピロリジン-2-イル-エチル-である。

【0055】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が、ハロゲンまたは N、O、もしくは S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の複素環から独立して選択される 5 個までの  $R^2$  置換基で場合により置換された、フェニルまたは (フェニル) 置換  $C1-C6$  脂肪族-である。

【0056】

式 I の 1 つの実施形態では、 $R^Y$  が、フェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、ベンジル、4-フルオロフェニルメチル-、4-モルホリノフェニル-、2-ピペリジニルフェニル-またはフェニルエチル-である。

【0057】

式 I の 1 つの実施形態では、一方の  $R^X$  が水素であり、他方の  $R^X$  が  $C1-C6$  脂肪族、フェニル、ハロゲン、 $C3-C6$  環状脂肪族または 4 員から 7 員の複素環から独立して選択される 5 個までの  $R^3$  置換基で場合により置換されている、アリール環またはヘテロアリール環であり、ここで前記の複素環は 3 個までの  $R^U$  置換基で場合により置換されて

10

20

30

40

50

おり、ここで前記のヘテロアリアルまたは複素環は、N、O、またはSから選択される3個までのR<sup>U</sup>置換基を有する。

【0058】

式Iの1つの実施形態では、一方のR<sup>X</sup>が水素であり、他方のR<sup>X</sup>がハロゲンまたは4員から7員の複素環から独立して選択される2個までのR<sup>3</sup>置換基を有する、フェニルまたはピリジルであり、ここで前記の複素環は、2個までのR<sup>U</sup>置換基で場合により置換されており、ここで前記の複素環は、N、O、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有する。

【0059】

式Iの1つの実施形態では、一方のR<sup>X</sup>が水素であり、他方のR<sup>X</sup>が2位で4員から7員の複素環および3位でハロゲンにより置換されたフェニルである。

10

【0060】

式Iの1つの実施形態では、一方のR<sup>X</sup>が水素であり、他方のR<sup>X</sup>がフェニル、またはピペラジン、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-プロピル-ピペラジン-1-イル、4-ブチル-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシ-ピペリジニル、4-エトキシカルボニル-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1-H-ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン、ピリジル(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル、または1-(2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イルで置換されたフェニルである。

20

【0061】

式Iの1つの実施形態では、一方のR<sup>X</sup>が水素であり、他方のR<sup>X</sup>がピリジル、またはピペラジン、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-プロピル-ピペラジン-1-イル、4-ブチル-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシ-ピペリジニル、4-エトキシカルボニル-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1-H-ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン、ピリジル(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル、または1-(2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イルで置換されたピリジルである。

30

【0062】

式Iの1つの実施形態では、一方のR<sup>X</sup>が水素であり、他方のR<sup>X</sup>がC1-C6脂肪族、シアノ、ハロゲン、ハロ-C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族、アラルキルオキシ、ジ(C1-C6脂肪族)アミノ、-O-C1-C6脂肪族、-S(O)-C1-C6脂肪族、または-S(O)<sub>2</sub>-C1-C6脂肪族から選択される1つ以上の置換基で場合により置換されている、フェニルまたはヘテロアリアルである。

40

【0063】

式Iの1つの実施形態では、一方のR<sup>X</sup>が水素であり、他方のR<sup>X</sup>がC3-C7環状脂肪族または5個までのR<sup>3</sup>置換基で場合により置換されており、O、N、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有するヘテロ環状脂肪族脂環であり、ここで前記の環は、1つ以上のフェニルまたはヘテロアリアル環と場合により縮合している。

【0064】

式Iの1つの実施形態では、前記R<sup>X</sup>がシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、9H-フルオレン-9-イルまたはピペリジニルから選択される。

【0065】

50

式 I の 1 つの実施形態では、2 つの  $R^X$  が、それらが結合している炭素原子と一緒に  
 なって 3 員から 9 員の単環式の、9 員から 14 員の 2 環式の、または 12 員から 14 員の 3  
 環式のアリール、ヘテロアリールまたは複素環式の環系を形成し、ここで各ヘテロアリー  
 ルまたは複素環は O、S、および N から選択される 3 個までのヘテロ原子を有し；ここで  
 2 つの  $R^X$  で形成される前記環系は、場合により 5 個までの  $R^4$  置換基で置換されている  
 。

【0066】

式 I の 1 つの実施形態では、前記環系が、9H-フルオレン-9-イル、テトラヒドロ  
 -2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、シクロブチル  
 、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、ピペリジニル  
 または 1-ベンジル-ピペリジン-4-イルから選択される。

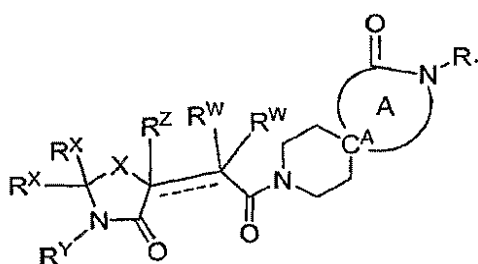
10

【0067】

式 I の 1 つの実施形態では、前記化合物が、式 I-A：

【0068】

【化 8】



20

I-A;

(式中、

環 A は、炭素原子  $C^A$  を介して前記ピペリジン環を有するスピロ環系を形成する 4 員か  
 ら 7 員の複素環であり、式中、環 A は 5 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている  
 フェニル環またはヘテロアリール環と場合により縮合しており；

式中、前記環 A は、窒素環原子に加えて、O、N、または S から選択される 2 個までの  
 さらなる環ヘテロ原子を有し；

30

式中、環 A は、オキシ基に加えて、5 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されてお  
 り；

$R^1$ 、 $R^X$ 、 $R^Y$ 、 $R^Z$ 、 $R^W$ 、および X は、本明細書で定義した通りである）である  
 。

【0069】

式 I-A の 1 つの実施形態では、

【0070】

【化 9】



が単結合であり、 $R^Z$  が存在する場合は、水素である。

40

【0071】

式 I-A の 1 つの実施形態では、

【0072】

【化 10】



が単結合であり、 $R^Z$  が C1-C6 アルキル、ハロー-C1-C6 アルキル、または-O  
 -C1-C6 アルキルである。

【0073】

式 I-A の 1 つの実施形態では、 $R^Z$  が存在する場合、フッ素、メチル、エチル、n-  
 プロピル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、OMe または OEt である。

50

## 【0074】

式I-Aの1つの実施形態では、少なくとも1つのR<sup>W</sup>が、C1-C6アルキル、ハロ-C1-C6アルキルまたは-O-C1-C6アルキルである。

## 【0075】

式I-Aの1つの実施形態では、少なくとも1つのR<sup>W</sup>が、フッ素、メチル、エチル、n-プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMeまたはOEtである。

## 【0076】

式I-Aの1つの実施形態では、

## 【0077】

## 【化11】

10

が単結合であり、一方のR<sup>W</sup>が水素であり、他方のR<sup>W</sup>がC1-C6アルキル、ハロ-C1-C6アルキルまたは-O-C1-C6アルキルである。

## 【0078】

式I-Aの1つの実施形態では、一方のR<sup>W</sup>が水素であり、他方のR<sup>W</sup>がフッ素、メチル、エチル、n-プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMeまたはOEtである。

## 【0079】

式I-Aの1つの実施形態では、

## 【0080】

## 【化12】

20

が単結合であり、各R<sup>W</sup>が水素である。

## 【0081】

式I-Aの1つの実施形態では、R<sup>Y</sup>が、1つ以上のハロゲン、OH、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルコキシカルボニル、またはジ-(C1-C4アルキル)アミノで場合により置換されたC1-C6脂肪族である。

## 【0082】

式I-Aの1つの実施形態では、R<sup>Y</sup>が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、3,3-ジメチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルプロピル、2-メトキシエチル、3-エトキシプロピル、1-(メトキシカルボニル)-3-メチルブチル、1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル、アリル、アセチニル、2-(ジエチルアミノ)エチル、1-メチル-2-メトキシエチル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、または2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルである。

30

## 【0083】

式I-Aの1つの実施形態では、R<sup>Y</sup>が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、3,3-ジメチルブチル、3-メチルブチルまたは2-メチルプロピルである。

## 【0084】

式I-Aの1つの実施形態では、R<sup>Y</sup>が、C3-C8環状脂肪族またはC3-C8環状脂肪族置換C1-C6脂肪族である。

40

## 【0085】

式I-Aの1つの実施形態では、R<sup>Y</sup>が、C3-C6シクロアルキルまたはC3-C6シクロアルキル置換C1-C6アルキルである。

## 【0086】

式I-Aの1つの実施形態では、R<sup>Y</sup>が、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルメチルまたはシクロヘキシルエチルである。

## 【0087】

式I-Aの1つの実施形態では、R<sup>Y</sup>が、ピリジル(C1-C6)アルキル、テトラヒドロフラン(C1-C6アルキル)、N-(C1-C4アルキル)ピロリジン

50

ー (C 1ーC 6 アルキル) ーである。

【0088】

式 IーA の 1 つの実施形態では、R<sup>Y</sup> が、テトラヒドロフランー2ーイルーメチルー、ピリジンー3ーイルーメチルー、ピリジンー4ーイルーエチルー、ピリジンー2ーイルーエチルー、ピリジンー4ーイルーメチルー、1Hーインダゾールー5ーイル、または2ー(Nーメチル)ーピロリジンー2ーイルーエチルーである。

【0089】

式 IーA の 1 つの実施形態では、R<sup>Y</sup> が、ハロゲンまたは N、O、もしくは S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 員から 6 員の複素環から独立して選択される 5 個までの R<sup>2</sup> 置換基で場合により置換された、フェニルまたは (フェニル) 置換 C 1ーC 6 脂肪族ーである。

【0090】

式 IーA の 1 つの実施形態では、R<sup>Y</sup> が、フェニル、2, 6ージフルオロフェニル、ベンジル、4ーフルオロフェニルメチルー、4ーモルホリノフェニルー、2ーピペリジニルフェニルーまたはフェニルエチルーである。

【0091】

式 IーA の 1 つの実施形態では、

【0092】

【化 13】

が単結合であり、一方の R<sup>X</sup> が水素であり、他方の R<sup>X</sup> が C 1ーC 6 脂肪族、フェニル、ハロゲン、C 3ーC 6 環状脂肪族または 4 員から 7 員の複素環から独立して選択される 5 個までの R<sup>3</sup> 置換基で場合により置換された、アリールまたはヘテロアリール環であり、ここで前記複素環が 3 個まで R<sup>U</sup> 置換基で場合により置換されており、前記アリールまたはヘテロアリール環が N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を有する。

【0093】

式 IーA の 1 つの実施形態では、一方の R<sup>X</sup> が水素であり、他方の R<sup>X</sup> がハロゲンまたは 2 個までの R<sup>U</sup> 置換基を有する 4 員から 7 員の複素環から独立して選択される 2 個までの R<sup>5</sup> 置換基を有する、フェニルまたはピリジルであり、ここで前記の複素環は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を有する。

【0094】

式 IーA の 1 つの実施形態では、一方の R<sup>X</sup> が水素であり、他方の R<sup>X</sup> が 2 位で 4 員から 7 員の複素環および 3 位でハロゲンにより置換されたフェニルである。

【0095】

式 IーA の 1 つの実施形態では、一方の R<sup>X</sup> が水素であり、他方の R<sup>X</sup> がフェニル、またはピペラジン、4ーメチルーピペラジンー1ーイル、4ーエチルーピペラジンー1ーイル、4ープロピルーピペラジンー1ーイル、4ーブチルーピペラジンー1ーイル、4ーイソプロピルーピペラジンー1ーイル、4ーtertブチルピペラジンー1ーイル、4ーシクロプロピルピペラジンー1ーイル、4ーtertブトキシカルボニルーピペラジンー1ーイル、4ーヒドロキシーピペリジニル、4ーエトキシカルボニルーピペリジンー1ーイル、モルホリンー4ーイル、1ーHーピラゾールー1ーイル、イミダゾールー1ーイル、ピロリジンー1ーイル、3ージメチルアミノーピロリジンー1ーイル、4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジン、ピリジル(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ピペラジンー1ーイル、または1ー(2, 2, 2ートリフルオロエチル)ピペラジンー1ーイルで置換されたフェニルである。

【0096】

式 IーA の 1 つの実施形態では、一方の R<sup>X</sup> が水素であり、他方の R<sup>X</sup> がピリジル、またはピペラジン、4ーメチルーピペラジンー1ーイル、4ーエチルーピペラジンー1ーイル、4ープロピルーピペラジンー1ーイル、4ーブチルーピペラジンー1ーイル、4ーイソプロピルーピペラジンー1ーイル、4ーtertブチルピペラジンー1ーイル、4ーシクロプロピルピ

10

20

30

40

50

ペラジン-1-イル、4-tert-ブトキシカルボニル-ペラジン-1-イル、4-ヒドロキシ-ペリジニル、4-エトキシカルボニル-ペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1-H-ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン、ピリジル(1-メチルピペリジン-4-イル)ペラジン-1-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ペラジン-1-イルで置換されたピリジルである。

#### 【0097】

式I-Aの1つの実施形態では、一方のR<sup>x</sup>が水素であり、他方のR<sup>x</sup>がC1-C6脂肪族、シアノ、ハロゲン、ハロ-C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族、アラキルオキシ、ジ(C1-C6脂肪族)アミノ、-O-C1-C6脂肪族、-S(O)-C1-C6脂肪族、または-S(O)<sub>2</sub>-C1-C6脂肪族から独立して選択される1つ以上の置換基で場合により置換されている、フェニルまたはヘテロアリールである。

10

#### 【0098】

式I-Aの1つの実施形態では、少なくとも1つのR<sup>x</sup>が水素であり、他方のR<sup>x</sup>がC3-C7環状脂肪族または5個までのR<sup>3</sup>置換基で場合により置換され、O、N、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有するヘテロ環状脂肪族環であり、ここで前記の環は、1つ以上のフェニルまたはヘテロアリール環と場合により縮合している。

#### 【0099】

式I-Aの1つの実施形態では、前記R<sup>x</sup>がシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、9H-フルオレン-9-イルまたはピペリジニルから選択される。

20

#### 【0100】

式I-Aの1つの実施形態では、

#### 【0101】

#### 【化14】

==

が単結合であり、2つのR<sup>x</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒に3員から9員の単環式の、9員から14員の2環式の、または12員から14員の3環式のアリール、ヘテロアリールまたは複素環式の環系を形成し、ここで各ヘテロアリールまたは、複素環はO、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；2つのR<sup>x</sup>で形成される前記環系は、場合により5個までのR<sup>4</sup>置換基で置換されている。

30

#### 【0102】

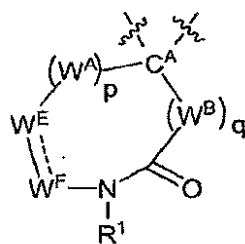
式I-Aの1つの実施形態では、前記環系が、9H-フルオレン-9-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、ピペリジニル、または1-ベンジル-ピペリジン-4-イルから選択される。

#### 【0103】

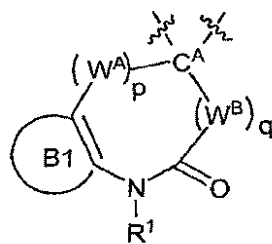
式IまたはI-Aの1つの実施形態では、環Aが、

#### 【0104】

#### 【化15】



A-i



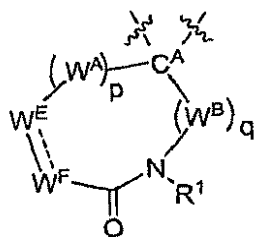
A-ii;

40

#### 【0105】

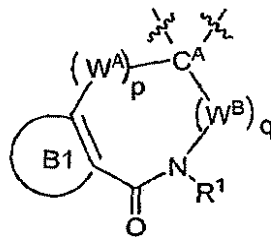
50

【化 1 6】



A-iii

または



A-iv;

10

(式中、

p は、0 から 2 であり；

q は、0 から 2 であり；但し、 $p + q \leq 2$  であり；

$W^A$  および  $W^B$  の各々は、 $NR^1$ 、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $C(R^1)_2$ 、または  $=C(R^1)$  ( $p$  または  $q$  が 2 であるとき) から独立して選択され；

$W^E$  は、 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または  $-N(R^1)-$  であり；

$W^F$  は非存在であるか、または  $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または  $-N(R^1)-$  から選択され；但し、 $W^E$  および  $W^F$  の両方は、同時に  $=N-$  または  $-N(R^1)-$  ではなく；

環 B1 は、5 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている、フェニルまたは 5 員から 6 員のヘテロアリアル環であり；および

20

$R^1$  は、本明細書で定義した通りである) から選択される。

【0106】

式 I または I-A の他の実施形態では、環 A が、式 A-i を有する。

【0107】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、環 A が、式 A-ii を有する。

【0108】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、環 A は、式 A-iii を有する。

【0109】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、環 A は、式 A-iv を有する。

30

【0110】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^E$  と  $W^F$  の両方が、 $=C(R^1)$  である。

【0111】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^E$  が、 $=C(R^1)-$  であり、 $W^F$  が、 $=N-$  である。

【0112】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、p が 0 であり、q が 0 である。

【0113】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、p が 1 であり、q が 0 である。

【0114】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、p が 0 であり、q が 2 である。

40

【0115】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^A$  が  $NR^1$  である。

【0116】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^A$  が O である。

【0117】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^A$  が  $C(R^1)_2$  である。

【0118】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^A$  が  $C(R^1)_2$  であり、 $R^1$  が水素である。

50

【0119】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^B$  が  $NR^1$  である。

【0120】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^B$  が O である。

【0121】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^B$  が  $C(R^1)_2$  である。

【0122】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $W^B$  が  $C(R^1)_2$  であり、 $R^1$  が水素である。

【0123】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $p$  が 2 であり、 $W^A$  が  $C(R^1)_2 - C(R^1)_2$  または  $-CR^1 = CR^1 -$  である。

【0124】

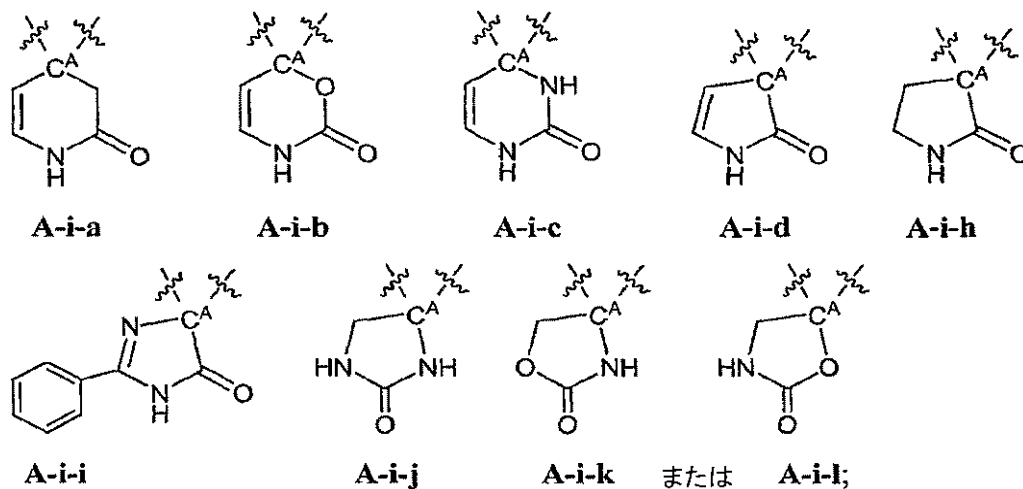
式 I または I-A の 1 つの実施形態では、 $q$  が 2 であり、 $W^B$  が  $C(R^1)_2 - C(R^1)_2$  または  $-CR^1 = CR^1 -$  である。

【0125】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、環 A が、

【0126】

【化17】



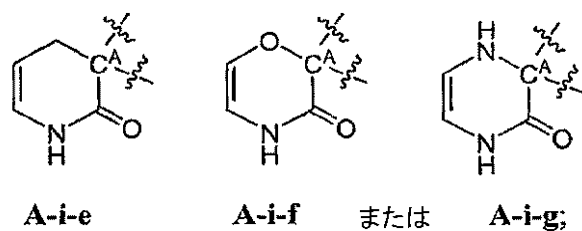
(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される。

【0127】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、環 A が、

【0128】

【化18】



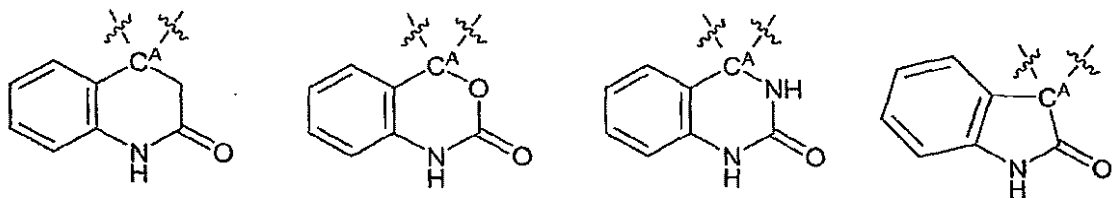
(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される。

【0129】

式 I または I-A の 1 つの実施形態では、環 A が、

【0130】

【化 19】

**A-ii-a****A-ii-b****A-ii-c**または **A-ii-d;**

(式中、前記の環は、4個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されている)から選択される。

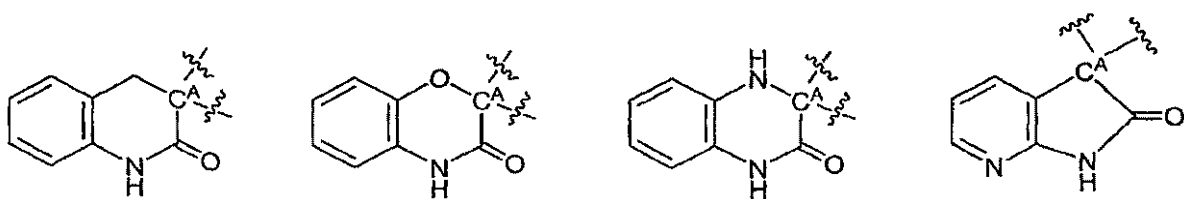
10

【0131】

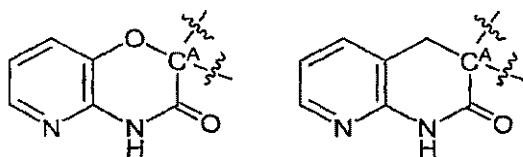
式IまたはI-Aの1つの実施形態では、環Aが、

【0132】

【化 20】

**A-ii-e****A-ii-f****A-ii-g****A-ii-h**

20

**A-ii-i** または**A-ii-j;**

(式中、前記の環は、4個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されている)から選択される。

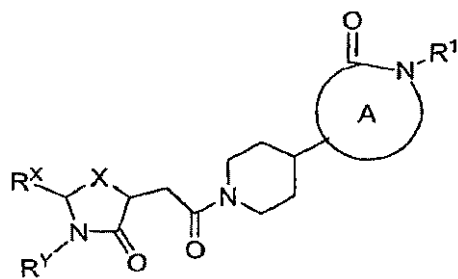
30

【0133】

式IまたはI-Aの1つの実施形態では、前記化合物が、式I-B:

【0134】

【化 21】

**I-B;**

40

(式中、

環Aは、5個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されているフェニル環またはヘテロアリール環と場合により縮合している4員から7員の複素環であり;

式中、前記環Aは、窒素環原子に加えて、O、N、またはSから選択される2個までのさらなる環ヘテロ原子を有し;

式中、環Aは、オキシ基に加えて、5個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されており

50

;

$R^1$ 、 $R^X$ 、 $R^Y$ 、およびXは、本明細書で定義された通りである）である。

【0135】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、1つ以上のハロゲン、OH、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルコキシカルボニル、またはジ-（C1-C4アルキル）アミノ-で場合により置換されているC1-C6脂肪族である。

【0136】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、3,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ブチル、2-メチル-プロピル、2-メトキシ-エチル、3-エトキシ-プロピル、1-(メトキシカルボニル)-3-メチル-ブチル、1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-ブチル、アリル、アセチニル、2-(ジエチルアミノ)エチル、1-メチル-2-メトキシ-エチル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロ-プロピル、または2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-プロピルである。式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、3,3-ジメチル-ブチル、3-メチル-ブチルまたは2-メチル-プロピルである。

【0137】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、C3-C8環状脂肪族またはC3-C8環状脂肪族置換C1-C6脂肪族-である。

【0138】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、C3-C6シクロアルキルまたはC3-C6シクロアルキル置換C1-C6アルキル-である。

【0139】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルメチル、またはシクロヘキシルエチル-である。

【0140】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、ピリジル（C1-C6）アルキル-、テトラヒドロフラン（C1-C6アルキル）-、またはN-（C1-C4アルキル）-ピロリジニル（C1-C6アルキル）-である。

【0141】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、テトラヒドロフラン-2-イル-メチル、ピリジン-3-イル-メチル、ピリジン-4-イル-エチル、ピリジン-2-イル-エチル、ピリジン-4-イル-メチル、1H-インダゾール-5-イル、または2-(N-メチル)-ピロリジン-2-イル-エチル-である。

【0142】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、ハロゲンまたはN、O、またはSから選択される1から3個のヘテロ原子を有する5員から6員の複素環から独立して選択される5個までの $R^2$ 置換基で場合により置換された、フェニルまたは（フェニル）置換C1-C6脂肪族である。

【0143】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^Y$ が、フェニル、2,6-ジフルオロフェニル、ベンジル、4-フルオロフェニルメチル、4-モルホリノフェニル、2-ピペリジニルフェニルまたはフェニルエチル-である。

【0144】

式I-Bの1つの実施形態では、 $R^X$ がC1-C6脂肪族、フェニル、ハロゲン、C3-C6環状脂肪族または3個までの $R^U$ 置換基を有する4員から7員の複素環から独立して選択される5個までの $R^3$ 置換基で場合により置換された、アリールまたはヘテロアリール環であり、ここで前記ヘテロアリール環または複素環は、N、O、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有する。

## 【0145】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $R^X$  がハロゲンまたは 4 員から 7 員の複素環から独立して選択される 2 個までの  $R^3$  置換基を有する、フェニルまたはピリジルであり、ここで前記の複素環は、2 個までの  $R^U$  置換基で場合により置換されており、前記の複素環は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を有する。

## 【0146】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $R^X$  が 2 位で 4 員から 7 員の複素環および 3 位でハロゲンにより置換されたフェニルである。

## 【0147】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $R^X$  が、ピリジル、フェニル、またはピペラジン、4-メチルピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-プロピルピペラジン-1-イル、4-ブチルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-tert-ブチルピペラジン-1-イル、4-シクロプロピルピペラジン-1-イル、4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジニル、4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1-H-ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピロリジン-1-イル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン、ピリジル(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル、または 1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イルで置換されたフェニルである。

## 【0148】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $R^X$  が、C1-C6 脂肪族、シアノ、ハロゲン、ハロ-C1-C6 脂肪族、アリール-C1-C6 脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6 脂肪族、アラルキルオキシ、ジ(C1-C6 脂肪族)アミノ、-O-C1-C6 脂肪族、-S(O)-C1-C6 脂肪族、または -S(O)<sub>2</sub>-C1-C6 脂肪族から独立して選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換された、フェニルまたはヘテロアリールである。

## 【0149】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $R^X$  が、C3-C7 環状脂肪族環または 5 個までの  $R^3$  置換基で場合により置換され、O、N、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を有するヘテロ環状脂肪族環であり、ここで前記の環は、1 つ以上のフェニルまたはヘテロアリール環と場合により縮合している。

## 【0150】

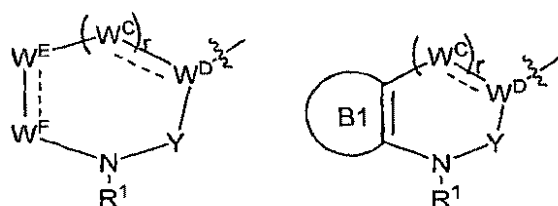
式 I-B の 1 つの実施形態では、前記縮合環が、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、9H-フルオレン-9-イルまたはピペリジニルから選択される。

## 【0151】

式 I-B の 1 つの実施形態では、環 A が、

## 【0152】

## 【化 2 2】



A-v または A-vi;

(式中、

$W^C$  は、 $-C(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 、または  $=CR^1$  であり；

$r$  は、0 から 2 であり；

$W^D$  は、N または  $=C-$  であり；

10

20

30

40

50

$W^E$  は、 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または $-N(R^1)-$ であり；  
 $W^F$  は非存在であるか、または $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または $-N(R^1)-$ から選択され；但し、 $W^E$  および  $W^F$  の両方は、同時に $=N-$ または $-N(R^1)-$ ではなく；

$Y$  は、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、または  $S(O)_2$  であり；

環 B 1 は、5 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されているフェニルまたは 5 員から 6 員のヘテロアリール環であり；

【0153】

【化23】

==

10

は、単結合または 2 重結合であり；

$R^1$  は、本明細書で定義した通りである）である。

【0154】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $W^C$  が  $-C(R^1)_2$  である。

【0155】

式 I-B の別の実施形態では、 $W^C$  が  $=CR^1-$  である。

【0156】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $W^C$  が  $C(O)$  である。

【0157】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $r$  が 0 である。

20

【0158】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $r$  が 1 である。

【0159】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $r$  が 2 である。

【0160】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $W^D$  が  $N$  である。

【0161】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $W^D$  が  $=C-$  である。

【0162】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $Y$  が  $C(O)$  である。

30

【0163】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $Y$  が  $S(O)$  である。

【0164】

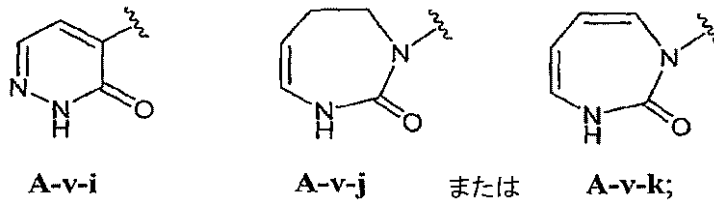
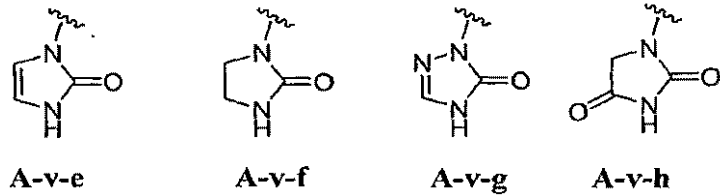
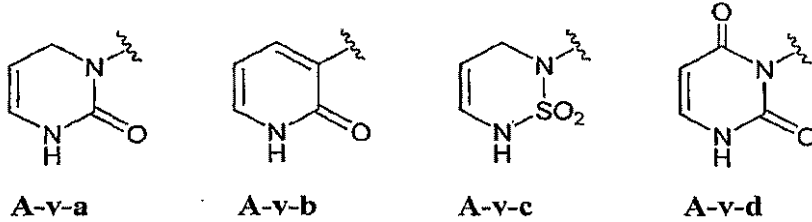
式 I-B の 1 つの実施形態では、 $Y$  が  $S(O)_2$  である。

【0165】

式 I-B の 1 つの実施形態では、環 A が、

【0166】

【化 2 4】



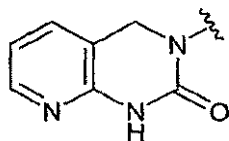
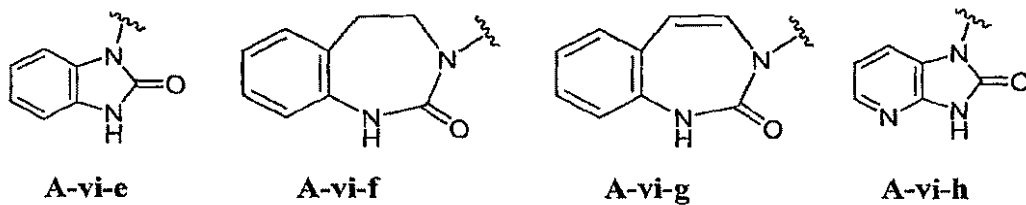
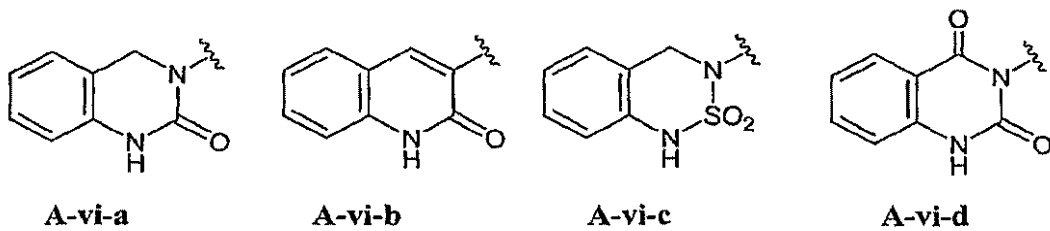
(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される。

【0 1 6 7】

式 I-B の 1 つの実施形態では、環 A が、

【0 1 6 8】

【化 2 5】



または **A-vi-I**;

(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される。

【0 1 6 9】

式 I-B の 1 つの実施形態では、環 A が、C 1 - C 6 脂肪族、C 1 - C 6 脂肪族 - オキ

10

20

30

40

50

シ、C 1－C 6 ハロ脂肪族、CN、ハロゲン、オキソ、場合により置換されたC 3－C 7 環状脂肪族、またはフェニル、フラニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルから選択される場合により置換された環から選択される5個までの置換基で場合により置換されている。

【0170】

式I－Bの1つの実施形態では、 $R^1$ において、Qが結合である。

【0171】

式I－Bの1つの実施形態では、 $R^1$ において、 $Q-R^M$ が $Q-R'$ である。

10

【0172】

式I－Bの1つの実施形態では、Qが存在し、Rが水素である。

【0173】

式I－Bの1つの実施形態では、Qが存在し、RがC 1－C 6 脂肪族である。

【0174】

式I－Bの1つの実施形態では、Rがメチル、エチル、プロピル、またはブチルである。

【0175】

式I－Bの1つの実施形態では、 $R'$ が水素である。

【0176】

20

式I－Bの1つの実施形態では、 $R'$ が、ハロゲン、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCF_3$ 、または $OCHF_2$ から選択される3個までの置換基で場合により置換されたC 1－C 8 脂肪族基であり、ここで前記C 1－C 8 脂肪族の2つまでのメチレン単位が、 $-COO-$ 、 $-CONH(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})CON(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-OCON(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})CO-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-SO_2N(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $N(C 1-C 4 \text{ アルキル})SO_2-$ 、または $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})SO_2N(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ で場合により置換されている。

【0177】

30

式I－Bの1つの実施形態では、 $R'$ が、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から3個のヘテロ原子を有する3員から8員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環であり、ここで $R'$ は、ハロゲン、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、またはC 1－C 6 アルキルから選択される3個までの置換基で場合により置換され、ここで前記C 1－C 6 アルキルの2つまでのメチレン単位は、 $-COO-$ 、 $-CONH(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})CON(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-OCON(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})CO-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-SO_2N(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $N(C 1-C 4 \text{ アルキル})SO_2-$ 、または $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})SO_2N(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ で場合により置換されている。

40

【0178】

式I－Bの1つの実施形態では、 $R'$ が、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から5個のヘテロ原子を有する8員から12員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の2環式環系であり、ここで $R'$ は、ハロゲン、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、またはC 1－C 6 アルキルから選択される3個までの置換基で場合により置換され、ここで前記C 1－C 6 アルキルの2つまでのメチレン単位は、 $-COO-$ 、 $-CONH(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})CON(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-OCON(C 1-C 4 \text{ アルキル})-$ 、 $-N(C 1-C 4 \text{ アルキル})CO-$ 、 $-S-$

50

、 $-N(C1-C4 \text{ アルキル})-$ 、 $-SO_2N(C1-C4 \text{ アルキル})-$ 、 $N(C1-C4 \text{ アルキル})SO_2-$ 、または $-N(C1-C4 \text{ アルキル})SO_2N(C1-C4 \text{ アルキル})-$ で場合により置換されている。

【0179】

式 I-B の 1 つの実施形態では、 $R'$  の 2 つのそれぞれは、それらが結合している原子（複数を含む）と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 から 4 個のヘテロ原子を有する、場合により置換された 3 員から 12 員の飽和、部分的な飽和、もしくは完全な飽和の単環式環または 2 環式環を形成し、ここで  $R'$  は、ハロゲン、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、または  $C1-C6$  アルキルから選択される 3 個までの置換基で場合により置換され、ここで前記  $C1-C6$  アルキルの 2 つまでのメチレン単位は、 $-CO-$ 、 $-CONH(C1-C4 \text{ アルキル})-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ アルキル})CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ アルキル})CON(C1-C4 \text{ アルキル})-$ 、 $-OCON(C1-C4 \text{ アルキル})-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ アルキル})CO-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ アルキル})-$ 、 $-SO_2N(C1-C4 \text{ アルキル})-$ 、 $N(C1-C4 \text{ アルキル})SO_2-$ 、または $-N(C1-C4 \text{ アルキル})SO_2N(C1-C4 \text{ アルキル})-$ で場合により置換されている。

10

【0180】

1 つの実施形態では、本発明の化合物は、表 1 または表 1 A の化合物を含む。

【0181】

別の実施形態では、本発明の化合物は、表 1 の化合物を含む。

20

【0182】

別の実施形態では、本発明の化合物は、表 1 A の化合物を含む。

【0183】

別の実施形態では、本発明の化合物は、化合物番号 85、97、および 105 を除く、表 1 A と表 1 の化合物を含む。

【0184】

別の実施形態では、本発明の化合物は、化合物番号 85、97、および 105 を除く、表 1 の化合物を含む。

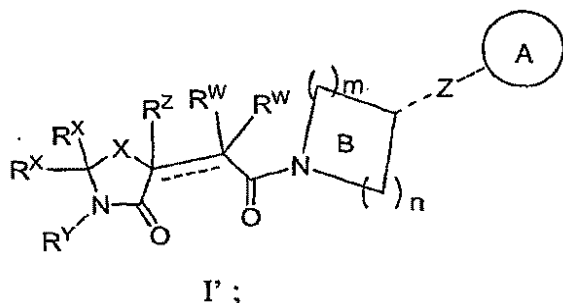
【0185】

1 つの実施形態では、本発明は、式 I' :

30

【0186】

【化 26】



40

[式中、

$X$  は、 $S$ 、 $SO$  または  $SO_2$  であり；

$Z$  は、存在するか、または非存在であり；

ここで、

$Z$  が存在する場合は、環  $A$  は単結合により環  $B$  に結合しており；

$Z$  が非存在の場合は、環  $A$  は環  $B$  とともにスピロ環系を形成し；

環  $A$  は、4 から 7 員の複素環もしくはヘテロアリアル環、または 10 から 14 員の 2 環式複素環であり、ここで環  $A$  は  $O$ 、 $N$ 、または  $S$  から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を有し；

50

環Aは、5個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されており；

mは、1から3であり；

nは、1から3であり；但し、 $m+n$ は、 $\leq 4$ であり；

$R^Y$ は、アリール、ヘテロアリール、環状脂肪族、C1-C6脂肪族、アリール-脂肪族、または環状脂肪族-脂肪族であり；ここで、 $R^Y$ は5個までの $R^2$ 置換基で場合により置換されており；

$R^X$ は、水素、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、C1-C6脂肪族、アリール-C1-C6脂肪族、ヘテロアリール-C1-C6脂肪族であり、ここで、 $R^X$ は、5個までの $R^3$ 置換基で場合により置換されており；

または2つの $R^X$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に3員から9員の環状脂肪族環または複素環を形成し、ここで前記の複素環は、O、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；ここで前記の環は、3個までの $R^3$ 置換基で場合により置換されており；

ここで、2つの $R^X$ で形成される前記の環は、5個までの $R^4$ 置換基で場合により置換されており；

$R^Z$ は、非存在であるか、水素、CN、C1-C6脂肪族、ハロ-C1-C6脂肪族、O-C1-C6脂肪族、O-（ハロ-C1-C6脂肪族）、ハロゲン、アリール-C1-C6脂肪族、またはヘテロアリール-C1-C6脂肪族であり；

【0187】

【化27】

==

は、単結合または2重結合であり；但し、それが2重結合の場合は、 $R^Z$ と $R^W$ の1つは存在せず；

$R^W$ は、独立して、水素、ハロゲン、オキソ、C1-C6脂肪族、ハロ-C1-C6脂肪族、O-C1-C6脂肪族、O-（ハロ-C1-C6脂肪族）、アリール、アリール-C1-C6脂肪族、C3-C7環状脂肪族であり；

または、

2つの $R^W$ は、一緒になって場合により置換されたC3-C7環状脂肪族または複素環を形成し、ここで前記複素環は、O、S、およびNから選択される3個までのヘテロ原子を有し；ここで2つの $R^W$ で形成される前記の環は、5個までの $R^5$ 置換基で場合により置換されており；

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ のそれぞれは、独立してQ- $R^M$ であり；

ここで、Qは結合またはC1-C6脂肪族鎖であり、ここでQの2つまでの非隣接メチレン単位が、場合により、CO、CO<sub>2</sub>、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO<sub>2</sub>、NRCONR、SO、SO<sub>2</sub>、NRSO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR、NRSO<sub>2</sub>NR、O、S、またはNRにより置換されており；

ここで、 $R^M$ のそれぞれは、 $R'$ 、ハロゲン、NO<sub>2</sub>、CN、OR'、SR'、N( $R'$ )<sub>2</sub>、NR'C(O)R'、NR'C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、NR'CO<sub>2</sub>R'、C(O)R'、CO<sub>2</sub>R'、OC(O)R'、C(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、OC(O)N( $R'$ )<sub>2</sub>、SOR'、SO<sub>2</sub>R'、SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、NR'SO<sub>2</sub>R'、NR'SO<sub>2</sub>N( $R'$ )<sub>2</sub>、C(O)C(O)R'、またはC(O)CH<sub>2</sub>C(O)R'から独立して選択され、ここで各Rは、独立して、水素または場合により置換されたC1-C6脂肪族基であり；

ここで各R'は、水素またはC<sub>1-8</sub>脂肪族、C<sub>6-10</sub>アリール、5から10の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは3から10の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される場合により置換された基から独立して選択され、またはRとR'は、それらが結合している原子（複数を含む）と一緒に、またはR'の2つが、それらが結合している原子（複数を含む）と一緒に、5から8員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から3個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環を形成する]の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0188】

1つの実施形態では、

## 【0189】

## 【化28】

~~~~~

は2重結合であり； R^Z および R^W の1つは存在しない；

別の実施形態では、

【0190】

【化29】

~~~~~

は単結合である。もう1つの実施形態において、 $R^W$ の一方は水素であり、他方は水素ではない。もう1つの実施形態において、 $R^W$ の双方が水素である。

## 【0191】

1つの実施形態では、 $m$ は1であり、 $n$ は1である。別の実施形態においては、 $m$ は1であり、 $n$ は2である。または、 $m$ は2であり、 $n$ は1である。または、 $m$ は2であり、 $n$ は2である。

## 【0192】

別の実施形態では、 $R^Z$ はC1-C6アルキルまたはハロ-C1-C6アルキルである。または、 $R^Z$ は-O-C1-C6アルキルである。典型的な $R^Z$ は、フッ素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、OMe、OEt、その他である。

## 【0193】

別の実施形態では、 $R^W$ はC1-C6アルキルまたはハロ-C1-C6アルキルである。または、 $R^W$ は-O-C1-C6アルキルである。典型的な $R^W$ は、フッ素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、OMe、OEt、その他である。

## 【0194】

別の実施形態では、2つの $R^W$ は、それらが結合している炭素原子と一緒になって場合により置換されたC3-C9シクロアルキルまたは3から9員のヘテロシクリル環を形成する。典型的なそのような環は、シクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを含む。

## 【0195】

1つの実施形態では、 $R^Y$ は、1つ以上のハロ、OH、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルコキシカルボニル、またはジ-（C1-C4アルキル）アミノで場合により置換されたC1-C6脂肪族である。典型的な実施形態は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル、3,3-ジメチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルプロピル、2-メトキシエチル、3-エトキシプロピル、1-（メトキシカルボニル）-3-メチルブチル、1-（ヒドロキシメチル）-3-メチルブチル、アリル、アセチル、2-（ジエチルアミノ）エチル、1-メチル-2-メトキシエチル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、または2,2,3,3-ペンタフルオロプロピルを含む。

## 【0196】

別の実施形態では、 $R^Y$ は、C3-C8環状脂肪族またはC3-C8環状脂肪族置換C1-C6脂肪族である。1つの実施形態では、 $R^Y$ は、C3-C6シクロアルキルまたはC3-C6シクロアルキル置換C1-C6アルキルである。典型的な実施形態は、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルメチル、またはシクロヘキシルエチルを含む。

## 【0197】

別の実施形態では、 $R^Y$ は、ピリジル（C1-C6）アルキル、テトラヒドロフラン（C1-C6アルキル）、 $N$ -（C1-C4アルキル）-ピロリジニル（C1-C6アルキル）である。典型的な実施形態は、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、ピリジン

10

20

30

40

50

－3－イル－メチル、ピリジン－4－イル－エチル、ピリジン－2－イル－エチル、ピリジン－4－イル－メチル、1H－インダゾール－5－イル、または2－（N－メチル）－ピロリジン－2－イル－エチルである。

#### 【0198】

別の実施形態では、 $R^Y$ は、場合により置換されたフェニルまたは（場合により置換されたフェニル）－置換C1－C6脂肪族である。典型的な実施形態は、フェニル、2，6－ジフルオロフェニル、ベンジル、4－フルオロフェニルメチル、またはフェニルエチルである。

#### 【0199】

1つの実施形態では、両方の $R^X$ は、水素である。

10

#### 【0200】

1つの実施形態では、 $R^X$ は、フェニルまたはピリジルなどのヘテロアリールであり、ここで前記のフェニルまたはヘテロアリールは、O、N、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有する場合により置換された3員から7員の複素環またはヘテロアリール環で、場合により置換されている。典型的な $R^X$ は、フェニル、ピリジル、またはピペラジン、4－メチル－ピペラジン－1－イル、4－*tert*－ブトキシカルボニル－ピペラジン－1－イル、4－ヒドロキシ－ピペリジニル、4－エトキシカルボニル－ピペリジン－1－イル、モルホリン－4－イル、1－H－ピラゾール－1－イル、イミダゾール－1－イル、またはピリジルで置換されたフェニルである。

#### 【0201】

20

別の実施形態では、 $R^X$ は、C1－C6脂肪族、シアノ、ハロゲン、ハロ－C1－C6脂肪族、アリール－C1－C6脂肪族、ヘテロアリール－C1－C6脂肪族、アラルキルオキシ、ジ（C1－C6脂肪族）アミノ、O－C1－C6脂肪族、S（O）－C1－C6脂肪族、またはS（O）<sub>2</sub>－C1－C6脂肪族から独立して選択される1つ以上の置換基で場合により置換された、フェニルまたはヘテロアリールである。

#### 【0202】

別の実施形態では、 $R^X$ は、場合により置換されたC3－C7環状脂肪族またはO、N、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を有するヘテロ環状脂肪族環であり、ここで前記の環は、1つ以上のフェニルまたはヘテロアリール環と場合により縮合している。典型的な環は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、テトラヒドロ－2H－ピラニル、テトラヒドロ－2H－チオピラニル、9H－フルオレン－9－イル、ピペリジニル、その他を含む。

30

#### 【0203】

別の実施形態では、2つの $R^X$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に場合により置換された3員から9員の環状脂肪族または複素環の単環、2環、または3環を形成する。典型的な実施形態は、9H－フルオレン－9－イル、テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル、テトラヒドロ－2H－チオピラン－4－イル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、ピペリジニル、または1－ベンジル－ピペリジン－4－イルを含む。

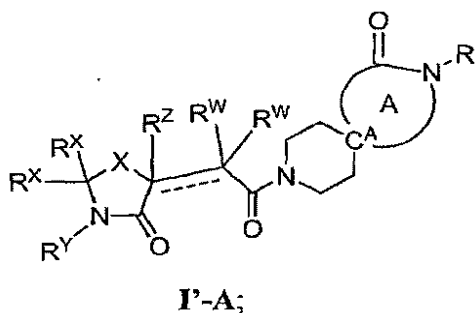
#### 【0204】

40

別の実施形態では、本発明は、式I'－A：

#### 【0205】

【化 3 0】



10

(式中、

環 A は、炭素原子 C<sup>A</sup> を介して前記ピペリジン環とともにスピロ環系を形成する 4 から 7 員の複素環であり、ここで前記複素環は、場合により置換されたフェニルまたはヘテロアリール環と場合により縮合しており；

ここで、前記の環 A は、窒素環原子に加えて、O、N、または S から選択される 2 個までのさらなる環ヘテロ原子を有し；

ここで、前記の環 A は、オキソ基に加えて、5 個までの R<sup>1</sup> 置換基で場合により置換されており；

R<sup>1</sup>、R<sup>X</sup>、R<sup>Y</sup>、R<sup>Z</sup>、R<sup>W</sup>、および X は、上に定義した通りである）の化合物を提供する。

20

【0 2 0 6】

1 つの実施形態では、

【0 2 0 7】

【化 3 1】

は、2 重結合であり、R<sup>Z</sup> および R<sup>W</sup> の 1 つは存在しない；

別の実施形態では、

【0 2 0 8】

【化 3 2】

は、単結合である。

【0 2 0 9】

別の実施形態では、R<sup>Z</sup> は C 1 - C 6 アルキルまたはハロ - C 1 - C 6 アルキルである。または、R<sup>Z</sup> は - O - C 1 - C 6 アルキルである。典型的な R<sup>Z</sup> は、メチル、エチル、n - プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMe、OEt、その他である。

【0 2 1 0】

別の実施形態では、R<sup>W</sup> は C 1 - C 6 アルキルまたはハロ - C 1 - C 6 アルキルである。または、R<sup>W</sup> は - O - C 1 - C 6 アルキルである。典型的な R<sup>W</sup> は、メチル、エチル、n - プロピル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OMe、OEt、その他である。

【0 2 1 1】

別の実施形態では、2 つの R<sup>W</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒に場合により置換された C 3 - C 9 シクロアルキルまたは 3 から 9 員のヘテロシクリル環を形成する。典型的なそのような環は、シクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを含む。

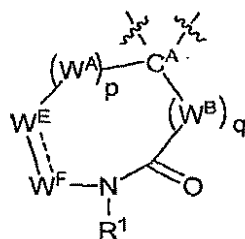
40

【0 2 1 2】

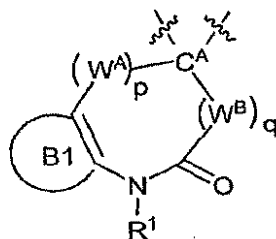
1 つの実施形態では、環 A は、

【0 2 1 3】

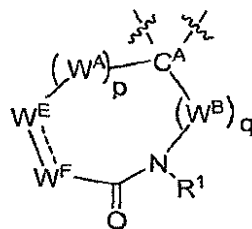
## 【化 3 3】



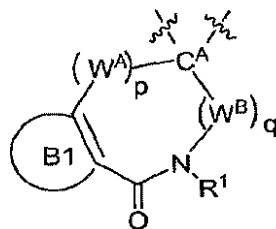
A-i



A-ii;



A-iii



A-iv;

または

(式中、

p は、0 から 2 であり；

q は、0 から 2 であり；但し、 $p + q \leq 2$  であり；

$W^A$  および  $W^B$  の各々は、 $NR^1$ 、O、S、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $C(R^1)_2$ 、または  $=C(R^1)$  ( $p$  または  $q$  が 2 であるとき) から独立して選択され；

$W^E$  は、 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または  $-N(R^1)-$  であり；

$W^F$  は非存在であるか、または  $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または  $-N(R^1)-$  から選択され；但し、 $W^E$  および  $W^F$  の両方は、同時に  $=N-$  または  $-N(R^1)-$  ではなく；

環 B1 は、場合により置換されたフェニルまたは 5 員から 6 員のヘテロアリール環であり；

$R^1$  は、上に定義した通りである) から選択される。

## 【0 2 1 4】

1 つの実施形態では、環 A は、式 A-i を有する。別の実施形態では、環 A は、式 A-iii を有する。または、環 A は、式 A-iii を有する。または、環 A は、式 A-iv を有する。

## 【0 2 1 5】

1 つの実施形態では、 $W^E$  と  $W^F$  の両方が、 $=C(R^1)$  である。別の実施形態では、 $W^E$  が、 $=C(R^1)-$  であり、 $W^F$  が、 $=N-$  である。

## 【0 2 1 6】

1 つの実施形態では、p は 0 であり、q は 0 である。別の実施形態において、p は 1 であり、q は 0 である。別の実施形態において、p は 0 であり、q は 1 である。さらに別の実施形態において、p と q の両方は、1 である。または、p が 0 であり、q が 2 である。または、p が 2 であり、q が 0 である。

## 【0 2 1 7】

1 つの実施形態では、 $W^A$  は、 $NR^1$  である。別の実施形態では、 $W^A$  は、O である。

## 【0 2 1 8】

または、 $W^A$  は  $C(R^1)_2$  である。1 つの実施形態では、 $R^1$  は水素である。

## 【0 2 1 9】

1 つの実施形態では、 $W^B$  は、 $NR^1$  である。別の実施形態では、 $W^B$  は O である。または、 $W^B$  は  $C(R^1)_2$  である。1 つの実施形態において、 $R^1$  は水素である。

10

20

30

40

50

【0220】

別の実施形態では、 $p$  は 2 であり、 $W^A$  は  $C(R^1)_2 - C(R^1)_2$  または  $-CR^1 = CR^1 -$  である。

【0221】

別の実施形態では、 $q$  は 2 であり、 $W^B$  は  $C(R^1)_2 - C(R^1)_2$  または  $-CR^1 = CR^1 -$  である。

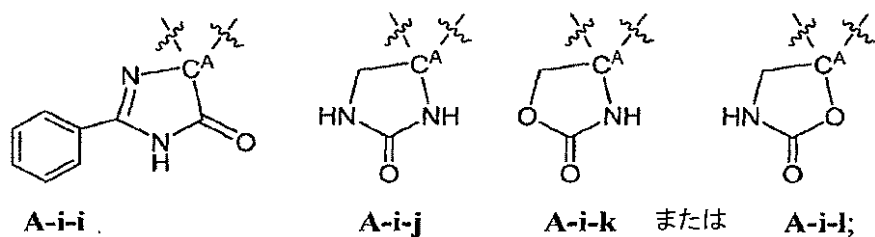
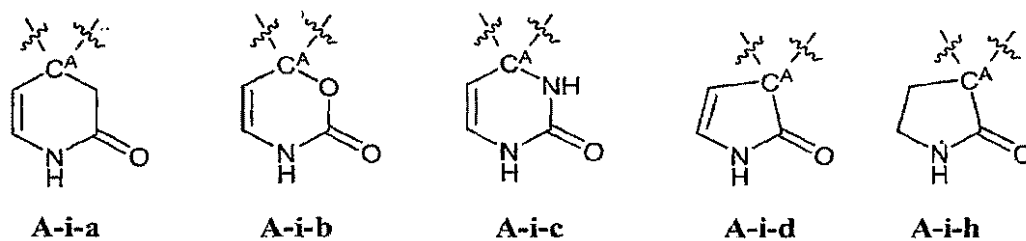
【0222】

1 つの実施形態では、環 A は、

【0223】

【化34】

10



20

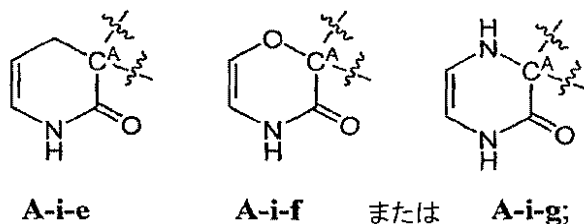
(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される：

別の実施形態では、環 A は、

【0224】

【化35】

30



(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される。

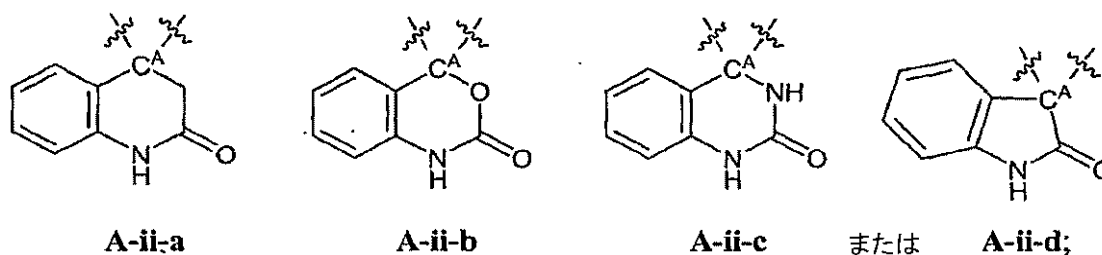
【0225】

別の実施形態では、環 A は、

【0226】

40

【化36】



(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される。

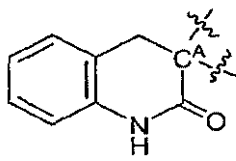
50

【0227】

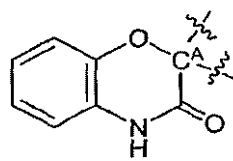
別の実施形態では、環Aは、

【0228】

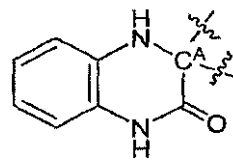
【化37】



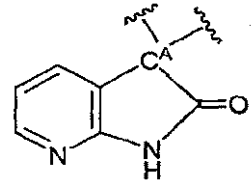
A-ii-e



A-ii-f

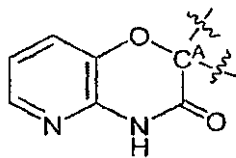


A-ii-g



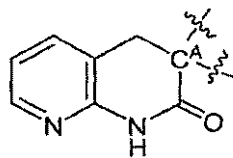
A-ii-h

10



A-ii-i

または



A-ii-j;

(式中、前記の環は、4個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されている)から選択される。

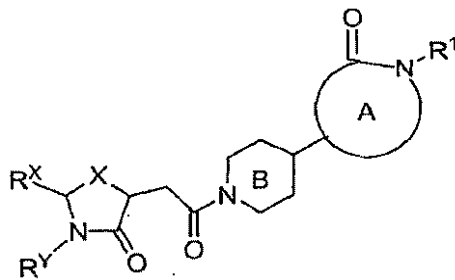
20

【0229】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式I'-B:

【0230】

【化38】



I'-B;

30

(式中、

前記の環Aは、窒素環原子に加えて、O、N、またはSから選択される2個までのさらなる環ヘテロ原子を含み；

式中、前記の環Aは、オキシ基に加えて、5個までの $R^1$ 置換基で場合により置換されており；

$R^1$ 、 $R^X$ 、 $R^Y$ 、およびXは、上に定義した通りである)を有する。

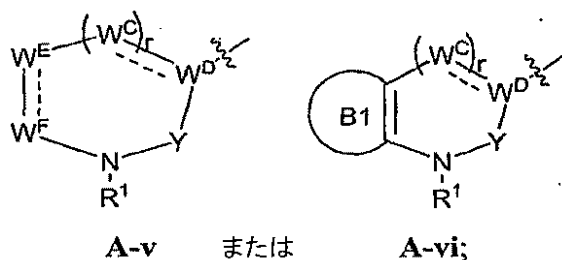
【0231】

1つの実施形態では、環Aは、

【0232】

40

【化 3 9】



(式中、

 $W^C$  は、 $-C(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 、または  $=CR^1-$  であり； $r$  は、0 から 2 であり； $W^D$  は、 $N$  または  $=C-$  であり； $W^E$  は、 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または  $-N(R^1)-$  であり； $W^F$  は非存在であるか、または  $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 、または  $-N(R^1)-$  から選択され；但し、 $W^E$  および  $W^F$  の両方は、同時に  $=N-$  または  $-N(R^1)-$  ではなく； $Y$  は、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、または  $S(O)_2$  であり；

環 B1 は、場合により置換されたフェニルまたはヘテロアリール環であり；

【0 2 3 3】

【化 4 0】

==

は、単結合または 2 重結合であり；

 $R^1$  は、上に定義した通りである）から選択される。

【0 2 3 4】

1 つの実施形態では、 $W^C$  は、 $-C(R^1)_2$  である。または、 $W^C$  は、 $=CR^1-$  である。または、 $W^C$  は、 $C(O)$  である。

【0 2 3 5】

1 つの実施形態では、 $r$  は 0 である。または、 $r$  は 1 である。または、 $r$  は 2 である。

【0 2 3 6】

別の実施形態では、 $W^D$  は  $N$  である。または、 $W^D$  は  $=C-$  である。

【0 2 3 7】

1 つの実施形態では、 $Y$  は  $C(O)$  である。または、 $Y$  は  $S(O)$  である。または、 $Y$  は  $S(O)_2$  である。

【0 2 3 8】

1 つの実施形態では、環 A は、

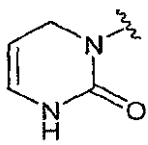
【0 2 3 9】

10

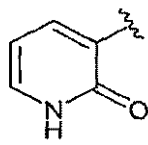
20

30

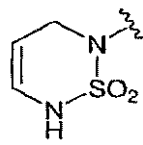
【化 4 1】



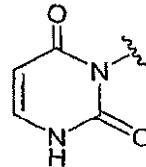
A-v-a



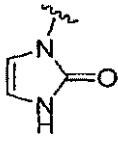
A-v-b



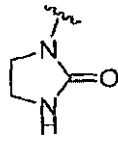
A-v-c



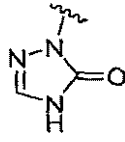
A-v-d



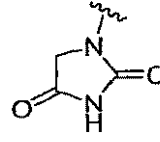
A-v-e



A-v-f



A-v-g

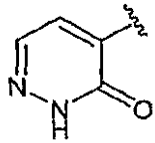


A-v-h

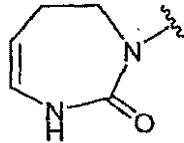
10

【0 2 4 0】

【化 4 2】

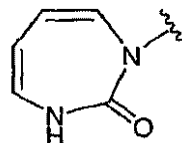


A-v-i



A-v-j

または A-v-k;



20

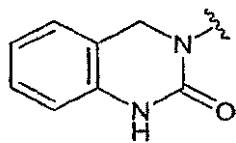
(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される。

【0 2 4 1】

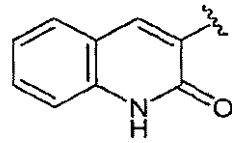
1 つの実施形態では、環 A は、

【0 2 4 2】

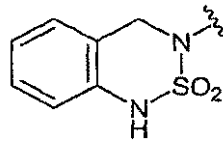
【化 4 3】



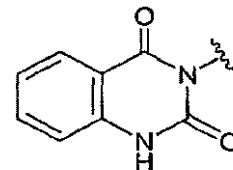
A-vi-a



A-vi-b

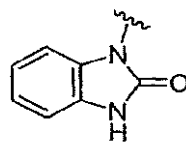


A-vi-c

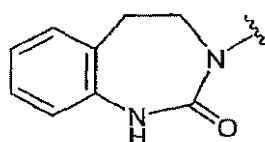


A-vi-d

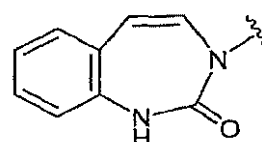
30



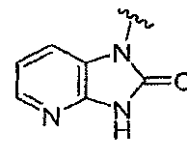
A-vi-e



A-vi-f

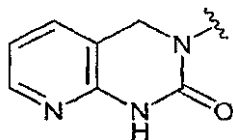


A-vi-g



A-vi-h または

40



A-vi-I;

(式中、前記の環は、4 個までの  $R^1$  置換基で場合により置換されている) から選択される。

50

## 【0243】

1つの実施形態では、環Aは、C1-C6脂肪族、C1-C6脂肪族-オキシ、C1-C6ハロ脂肪族、CN、ハロゲン、オキシ、場合により置換されたC3-C7環状脂肪族、またはフェニル、フラニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、もしくはモルホリニルから選択される場合により置換される環から選択される5個までの置換基で場合により置換されている。

## 【0244】

1つの実施形態では、Qは存在しない。または、別の実施形態において、Q-R<sup>M</sup>は、R'である。

10

## 【0245】

1つの実施形態では、Rは水素である。または、RはC1-C6脂肪族である。典型的なRは、C1-C6アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを含む。

## 【0246】

1つの実施形態では、R'は水素である。

## 【0247】

1つの実施形態では、R'はC1-C8脂肪族基であり、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>またはOCHF<sub>2</sub>から選択される3個までの置換基で場合により置換されており、ここで前記C1-C8脂肪族の2個までのメチレン単位が、-CO-、-CONH(C1-C4アルキル)-、-CO<sub>2</sub>-、-OCO-、-N(C1-C4アルキル)CO<sub>2</sub>-、-O-、-N(C1-C4アルキル)CON(C1-C4アルキル)-、-OCO N(C1-C4アルキル)-、-N(C1-C4アルキル)CO-、-S-、-N(C1-C4アルキル)-、-SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-、N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>-、または-N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-で場合により置換されている。

20

## 【0248】

1つの実施形態では、R'は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から3個のヘテロ原子を有する3員から8員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の単環式環であり；ここでR'は、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、またはC1-C6アルキルから選択される3個までの置換基で場合により置換されており、ここで前記C1-C6アルキルの2つのメチレン単位は、-CO-、-CONH(C1-C4アルキル)-、-CO<sub>2</sub>-、-OCO-、-N(C1-C4アルキル)CO<sub>2</sub>-、-O-、-N(C1-C4アルキル)CON(C1-C4アルキル)-、-OCO N(C1-C4アルキル)-、-N(C1-C4アルキル)CO-、-S-、-N(C1-C4アルキル)-、-SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-、N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>-、または-N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-で場合により置換されている。

30

## 【0249】

1つの実施形態では、R'が、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から5個のヘテロ原子を有する8員から12員の飽和、部分的不飽和、もしくは完全不飽和の2環式環系であり；ここでR'は、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、またはC1-C6アルキルから選択される3個までの置換基で場合により置換されており、ここで前記C1-C6アルキルの2つのメチレン単位は、-CO-、-CONH(C1-C4アルキル)-、-CO<sub>2</sub>-、-OCO-、-N(C1-C4アルキル)CO<sub>2</sub>-、-O-、-N(C1-C4アルキル)CON(C1-C4アルキル)-、-OCO N(C1-C4アルキル)-、-N(C1-C4アルキル)CO-、-S-、-N(C1-C4アルキル)-、-SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-、N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>-、または-N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-で場合により置換されている。

40

50

## 【0250】

1つの実施形態では、R'の2つのそれぞれは、それらが結合している原子（複数を含む）と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0から4個のヘテロ原子を有する、場合により置換された3員から12員の飽和、部分的な飽和、もしくは完全不飽和の単環式環または2環式環を形成し、ここでR'は、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、またはC1-C6アルキルから選択される3個までの置換基で場合により置換されており、ここで前記C1-C6アルキルの2個までのメチレン単位は、-CO-、-CONH(C1-C4アルキル)-、-CO<sub>2</sub>-、-OCO-、-N(C1-C4アルキル)CO<sub>2</sub>-、-O-、-N(C1-C4アルキル)CON(C1-C4アルキル)-、-OCON(C1-C4アルキル)-、-N(C1-C4アルキル)CO-、-S-、-N(C1-C4アルキル)-、-SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-、N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>-、または-N(C1-C4アルキル)SO<sub>2</sub>N(C1-C4アルキル)-で場合により置換されている。

10

## 【0251】

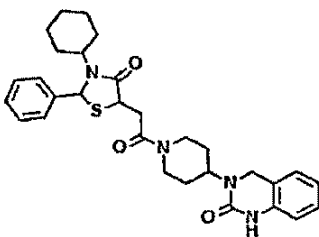
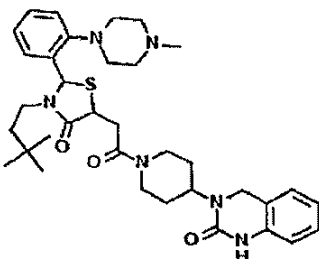
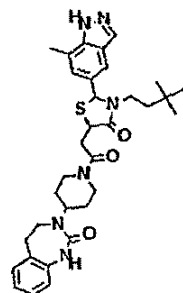
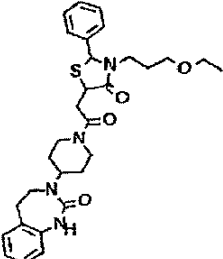
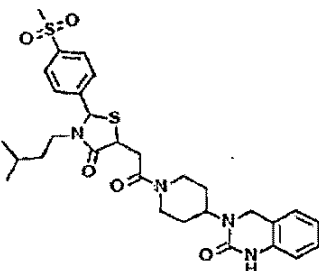
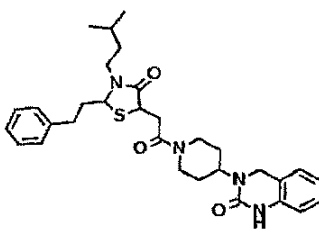
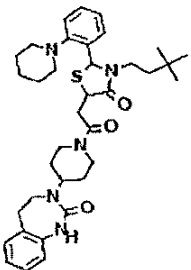
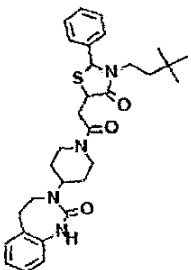
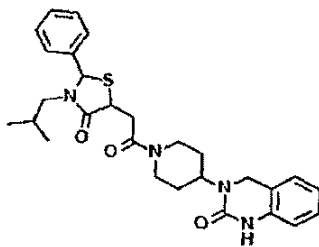
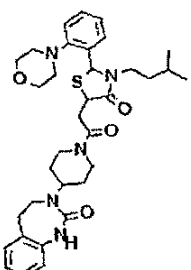
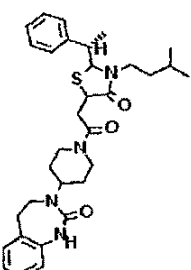
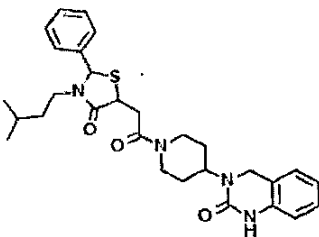
本発明の典型的な化合物は、下記の表1と表1Aに示される。

## 【0252】

表1：

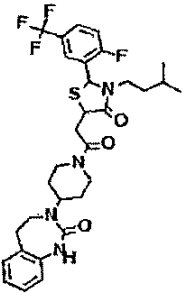
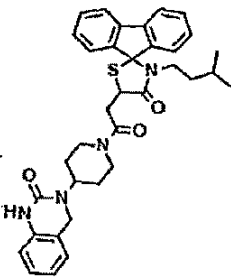
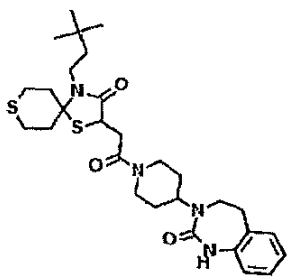
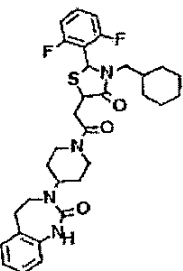
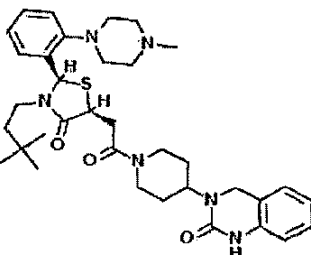
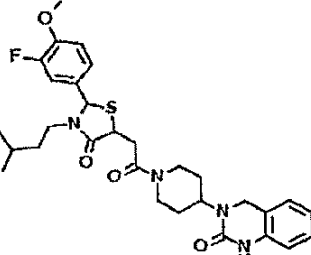
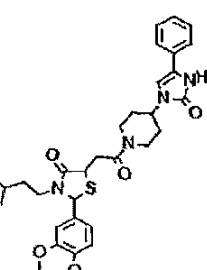
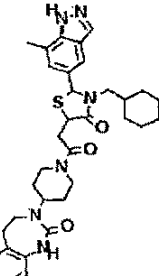
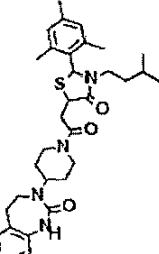
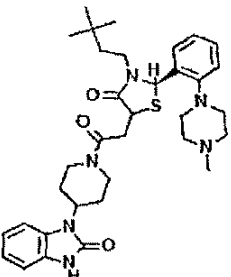
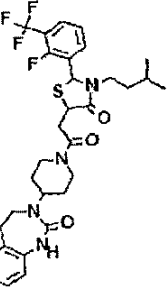
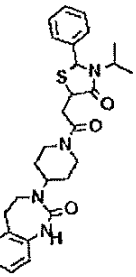
## 【0253】

【表 1 - 1】

| 1                                                                                   | 2                                                                                   | 3                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    |    |
| 4                                                                                   | 5                                                                                   | 6                                                                                     |
|    |    |    |
| 7                                                                                   | 8                                                                                   | 9                                                                                     |
|   |   |  |
| 10                                                                                  | 11                                                                                  | 12                                                                                    |
|  |  |  |

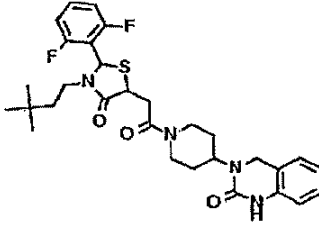
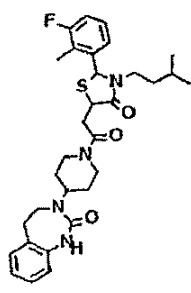
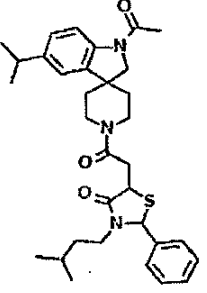
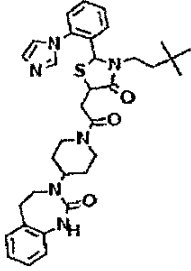
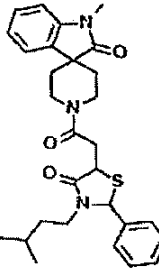
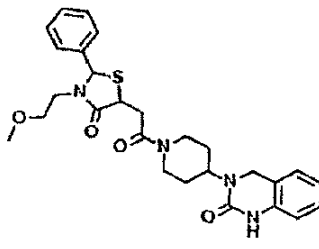
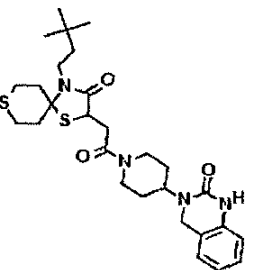
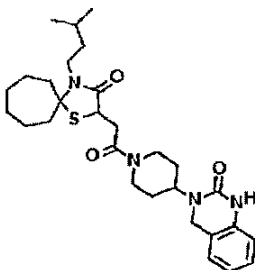
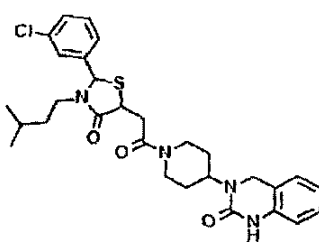
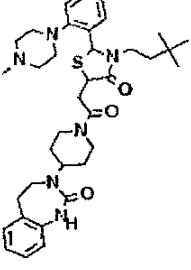
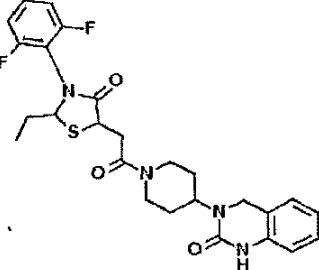
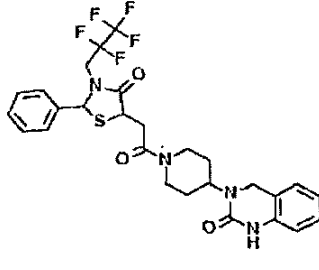
【 0 2 5 4】

【表 1 - 2】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 13                                                                                  | 14                                                                                  | 15                                                                                    |
|    |    |    |
| 16                                                                                  | 17                                                                                  | 18                                                                                    |
|    |    |    |
| 19                                                                                  | 20                                                                                  | 21                                                                                    |
|   |   |  |
| 22                                                                                  | 23                                                                                  | 24                                                                                    |
|  |  |  |

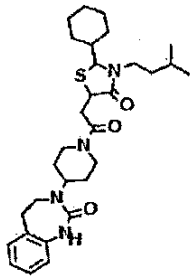
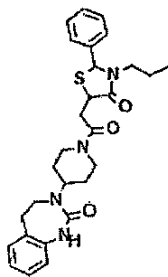
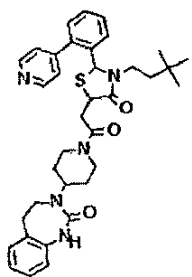
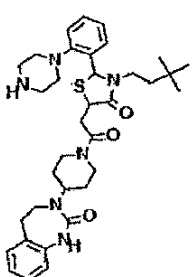
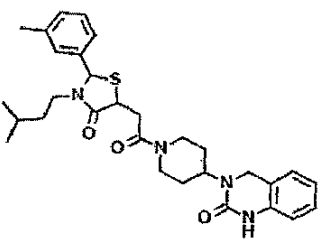
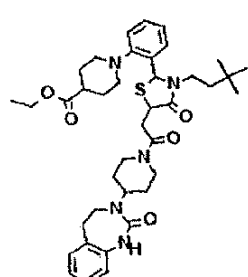
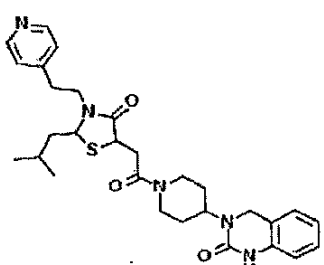
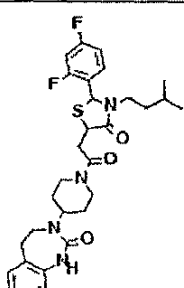
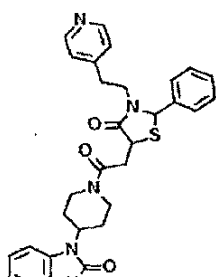
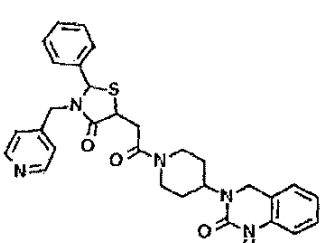
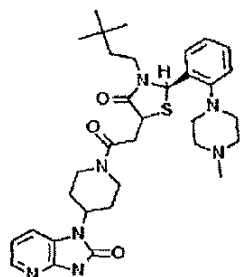
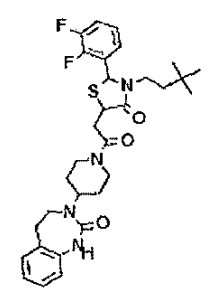
【 0 2 5 5 】

【表 1 - 3】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 25                                                                                  | 26                                                                                  | 27                                                                                    |
|    |    |    |
| 28                                                                                  | 29                                                                                  | 30                                                                                    |
|    |    |    |
| 31                                                                                  | 32                                                                                  | 33                                                                                    |
|   |   |  |
| 34                                                                                  | 35                                                                                  | 36                                                                                    |
|  |  |  |

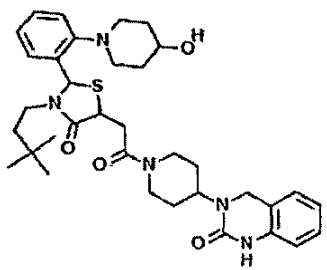
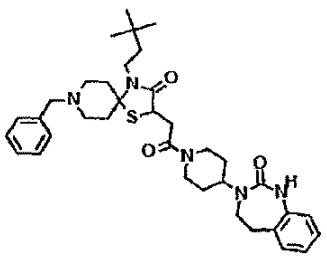
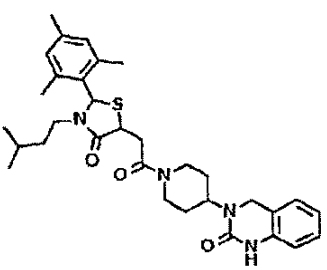
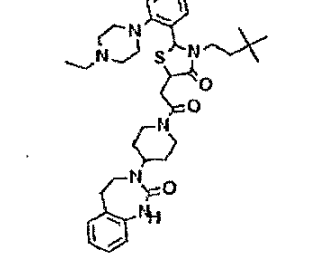
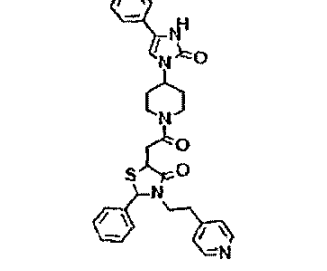
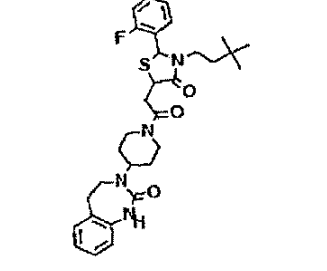
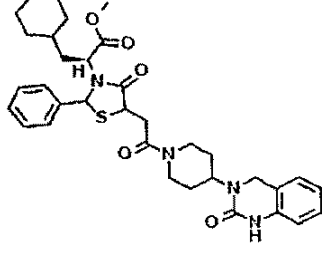
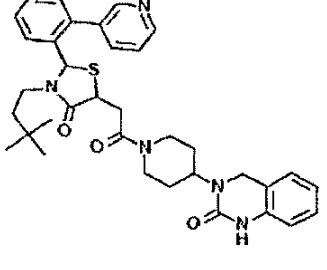
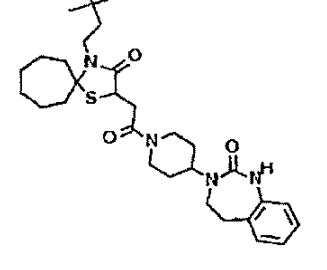
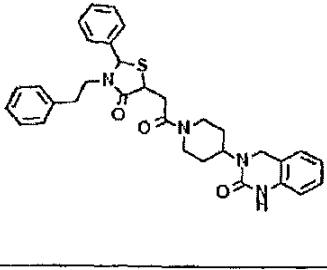
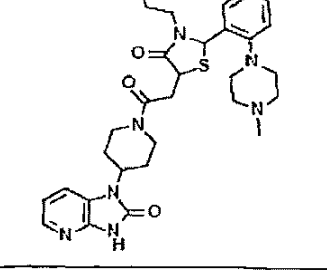
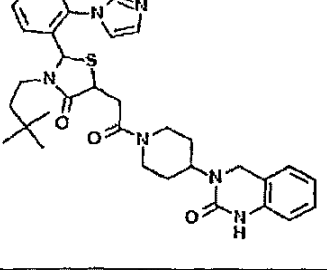
【 0 2 5 6 】

【表 1 - 4】

|                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>37</p>    | <p>38</p>    | <p>39</p>    |
| <p>40</p>    | <p>41</p>    | <p>42</p>    |
| <p>43</p>   | <p>44</p>   | <p>45</p>   |
| <p>46</p>  | <p>47</p>  | <p>48</p>  |

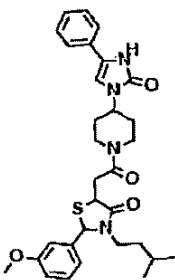
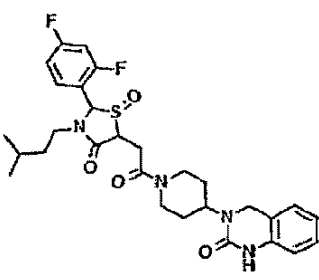
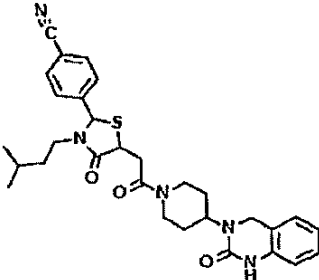
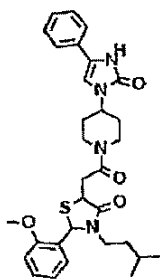
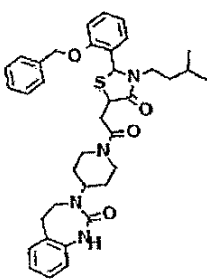
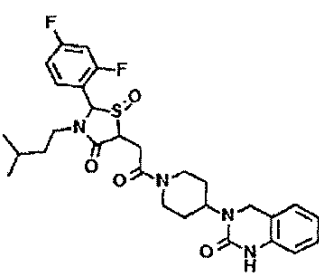
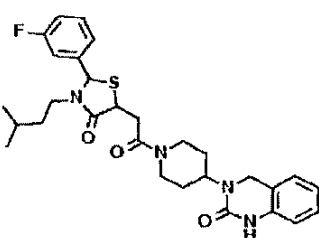
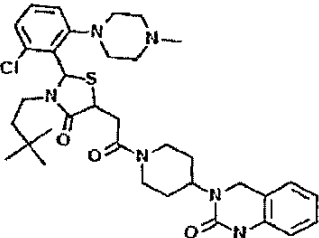
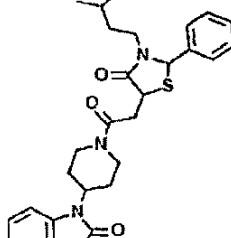
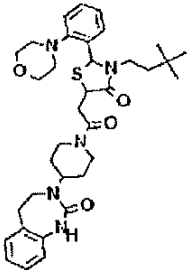
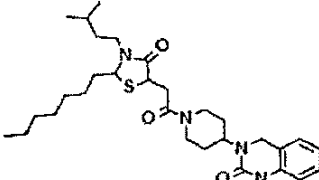
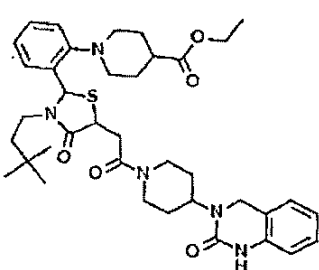
【 0 2 5 7 】

【表 1 - 5】

|                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>49</p>    | <p>50</p>    | <p>51</p>    |
| <p>52</p>    | <p>53</p>    | <p>54</p>    |
| <p>55</p>  | <p>56</p>  | <p>57</p>  |
| <p>58</p>  | <p>59</p>  | <p>60</p>  |

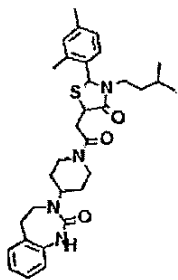
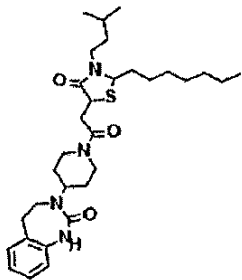
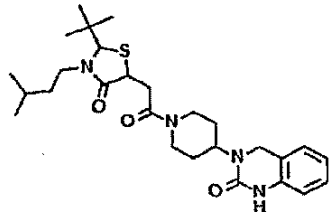
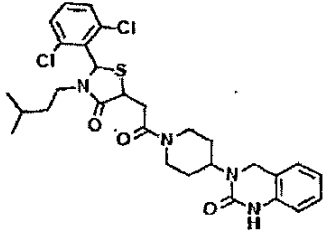
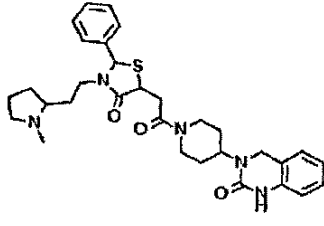
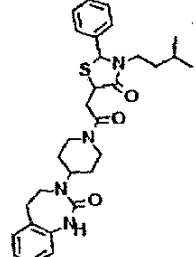
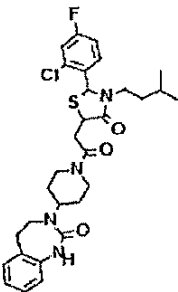
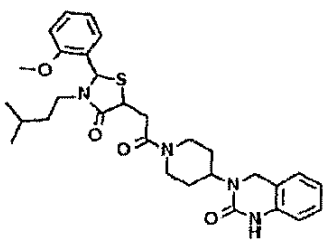
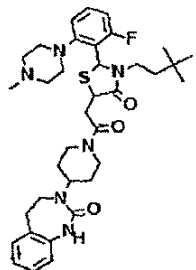
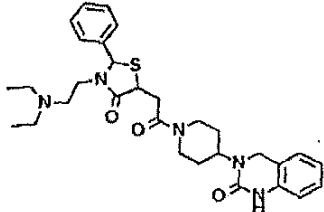
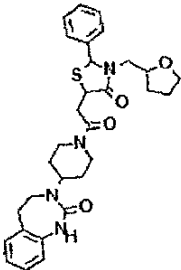
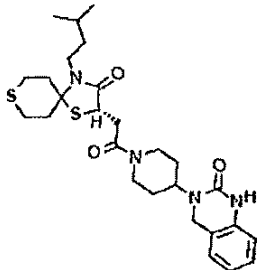
【 0 2 5 8 】

【表 1 - 6】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 61                                                                                  | 62                                                                                  | 63                                                                                    |
|    |    |    |
| 64                                                                                  | 65                                                                                  | 66                                                                                    |
|    |    |    |
| 67                                                                                  | 68                                                                                  | 69                                                                                    |
|  |  |  |
| 70                                                                                  | 71                                                                                  | 72                                                                                    |
|  |  |  |

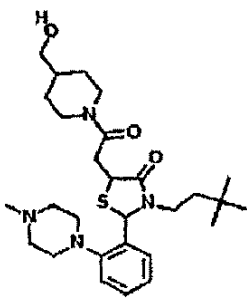
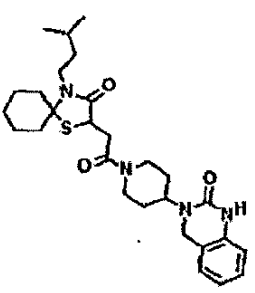
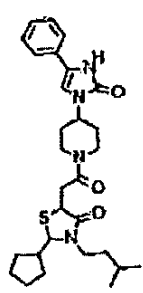
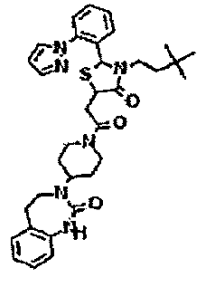
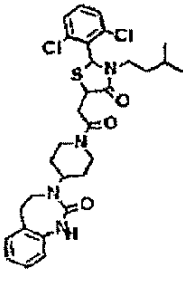
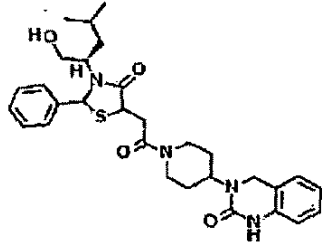
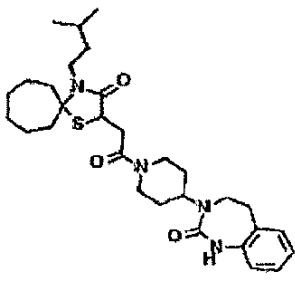
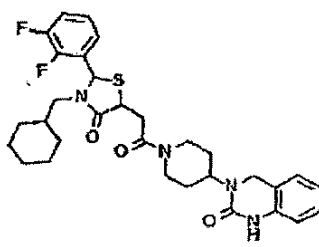
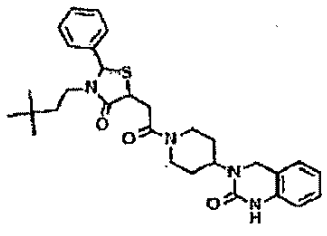
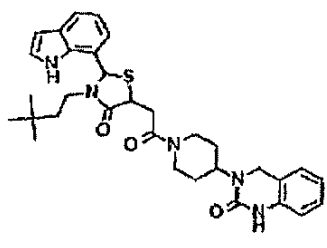
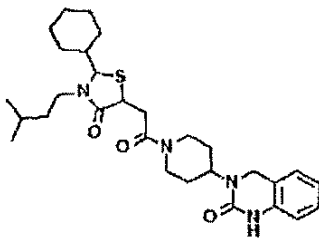
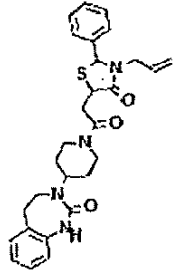
【 0 2 5 9】

【表 1 - 7】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 73                                                                                  | 74                                                                                  | 75                                                                                    |
|    |    |    |
| 76                                                                                  | 77                                                                                  | 78                                                                                    |
|    |    |    |
| 79                                                                                  | 80                                                                                  | 81                                                                                    |
|   |  |  |
| 82                                                                                  | 83                                                                                  | 84                                                                                    |
|  |  |  |

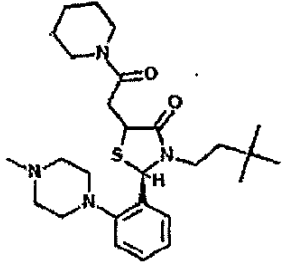
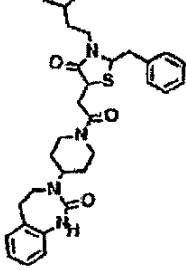
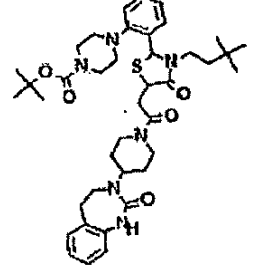
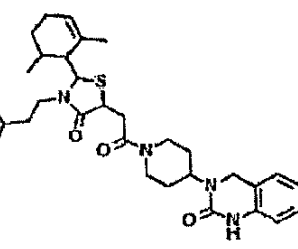
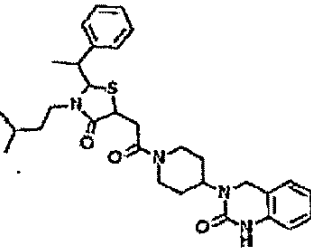
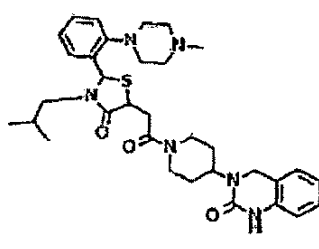
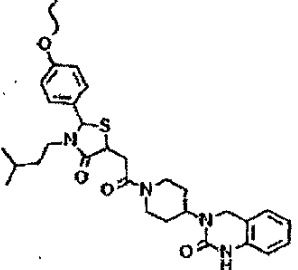
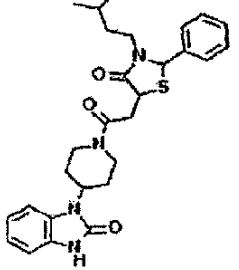
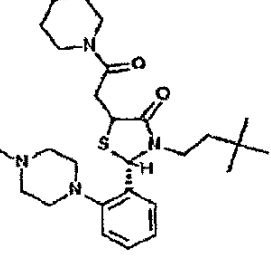
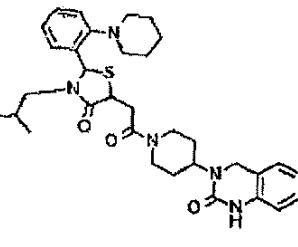
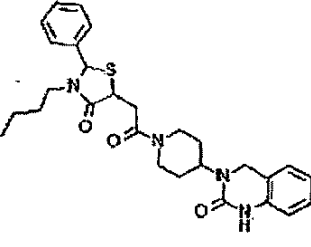
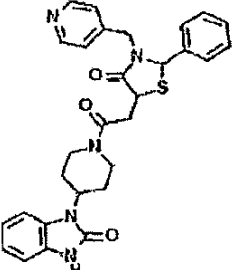
【 0 2 6 0 】

【表 1 - 8】

|                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>85</p>    | <p>86</p>    | <p>87</p>    |
| <p>88</p>    | <p>89</p>    | <p>90</p>    |
| <p>91</p>   | <p>92</p>  | <p>93</p>  |
| <p>94</p>  | <p>95</p>  | <p>96</p>  |

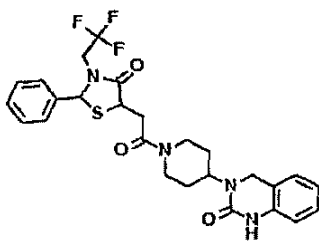
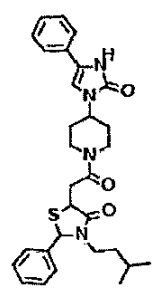
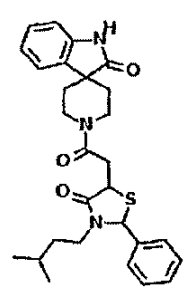
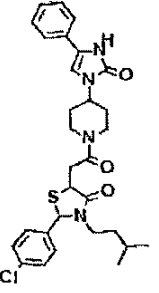
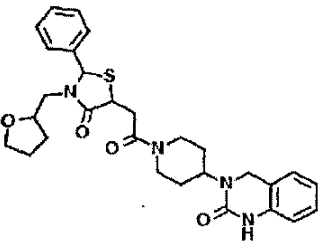
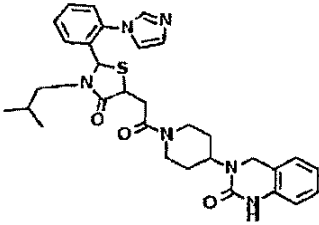
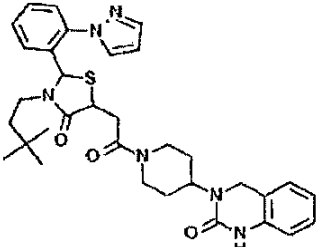
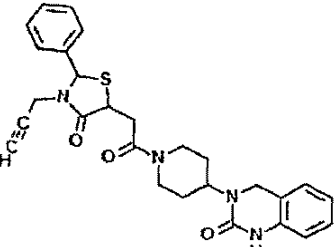
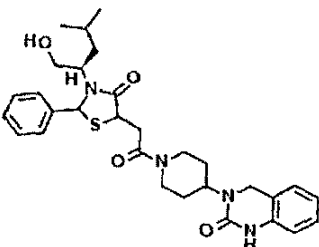
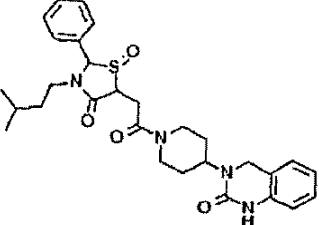
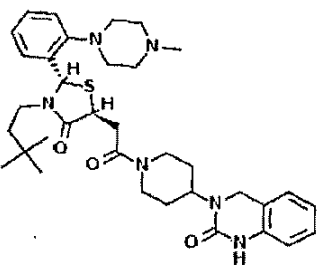
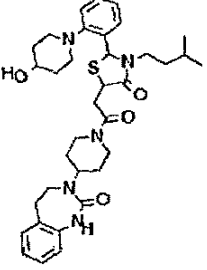
【 0 2 6 1】

【表 1 - 9】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>97</p>     | <p>98</p>     | <p>99</p>     |
| <p>100</p>    | <p>101</p>    | <p>102</p>    |
| <p>103</p>  | <p>104</p>  | <p>105</p>  |
| <p>106</p>  | <p>107</p>  | <p>108</p>  |

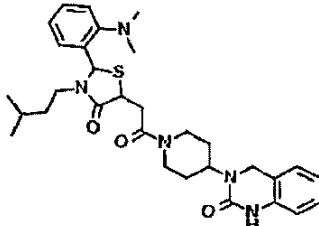
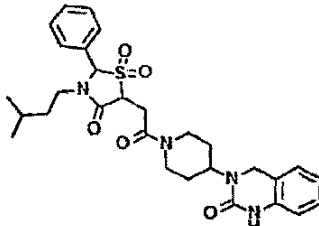
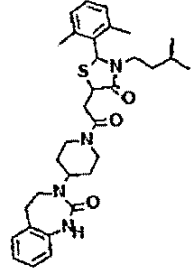
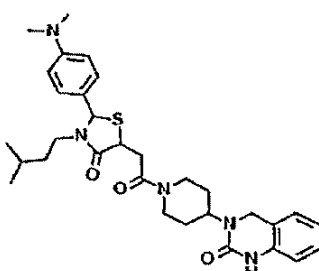
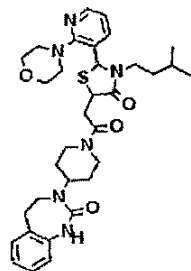
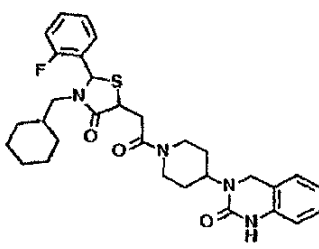
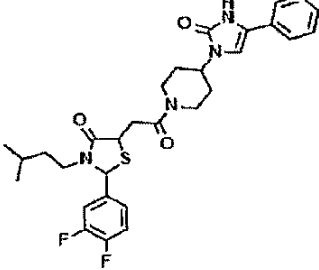
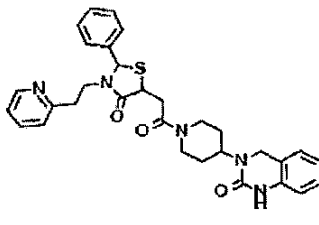
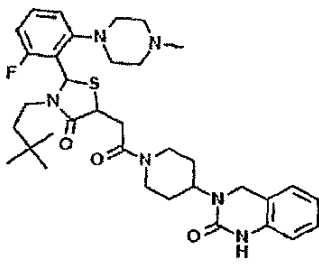
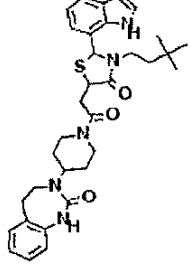
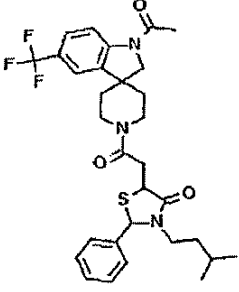
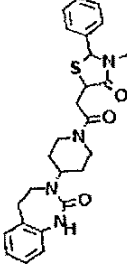
【 0 2 6 2 】

【表 1 - 10】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>109</p>    | <p>110</p>    | <p>111</p>    |
| <p>112</p>    | <p>113</p>    | <p>114</p>    |
| <p>115</p>  | <p>116</p>  | <p>117</p>  |
| <p>118</p>  | <p>119</p>  | <p>120</p>  |

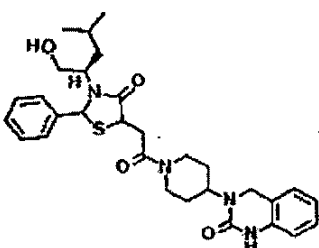
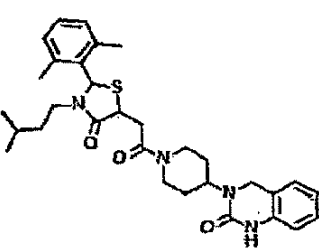
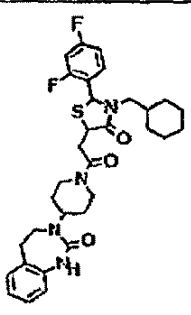
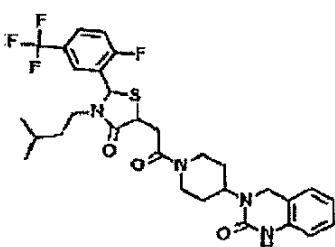
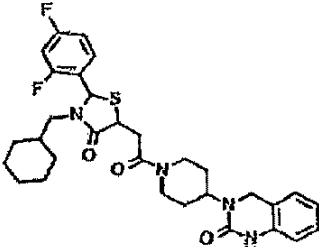
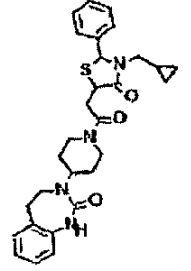
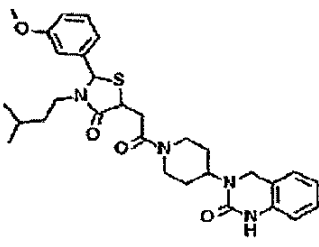
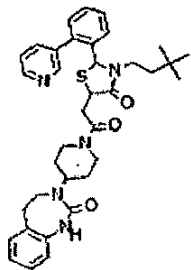
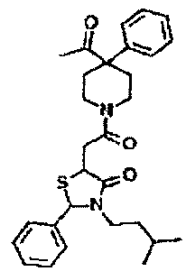
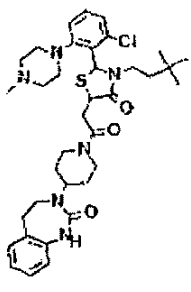
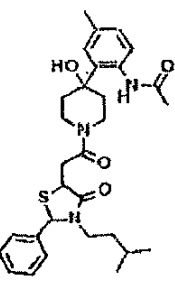
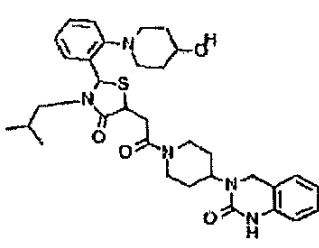
【 0 2 6 3 】

【表 1 - 1 1】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 121                                                                                 | 122                                                                                 | 123                                                                                   |
|    |    |    |
| 124                                                                                 | 125                                                                                 | 126                                                                                   |
|    |    |    |
| 127                                                                                 | 128                                                                                 | 129                                                                                   |
|  |  |  |
| 130                                                                                 | 131                                                                                 | 132                                                                                   |
|  |  |  |

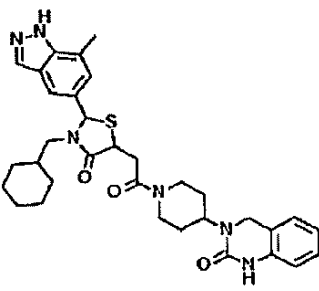
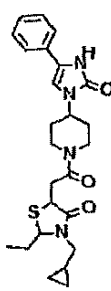
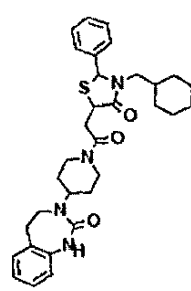
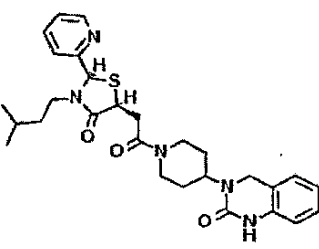
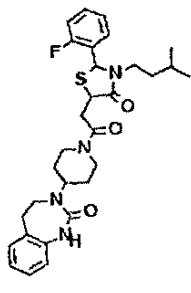
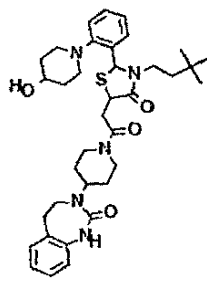
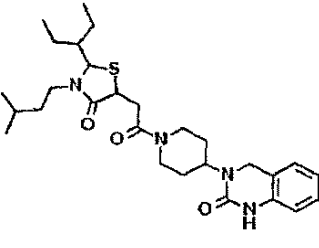
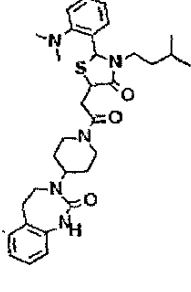
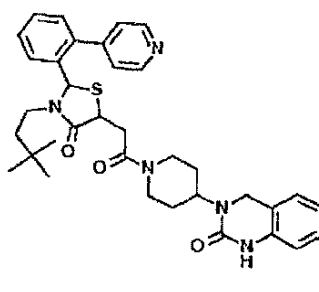
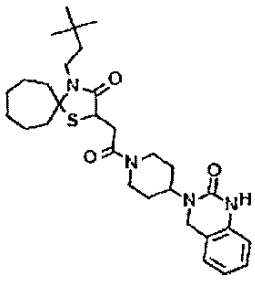
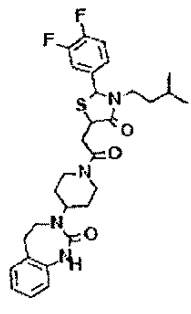
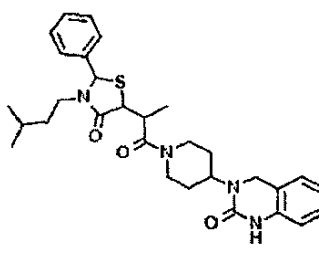
【 0 2 6 4】

【表 1 - 1 2】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 133                                                                                 | 134                                                                                 | 135                                                                                   |
|    |    |    |
| 136                                                                                 | 137                                                                                 | 138                                                                                   |
|    |    |    |
| 139                                                                                 | 140                                                                                 | 141                                                                                   |
|  |   |   |
| 142                                                                                 | 143                                                                                 | 144                                                                                   |
|  |  |  |

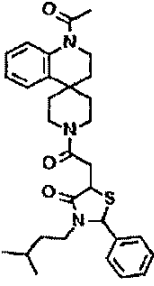
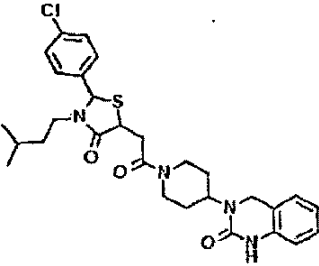
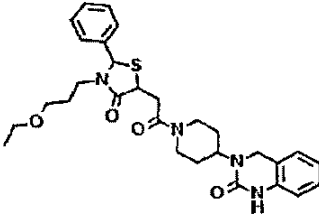
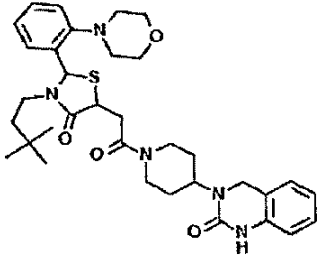
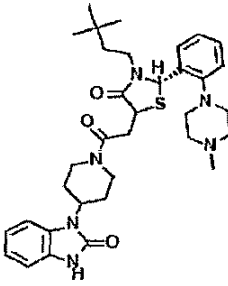
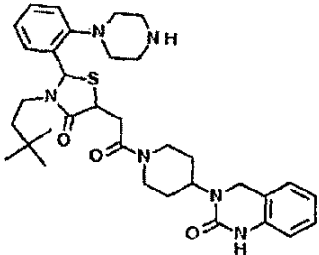
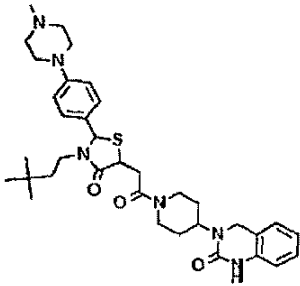
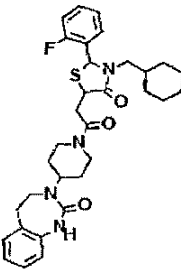
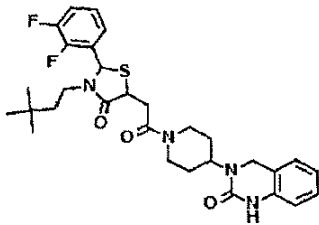
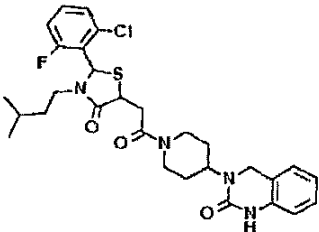
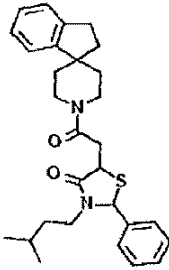
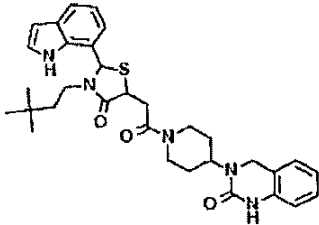
【 0 2 6 5】

【表 1 - 1 3】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 145                                                                                 | 146                                                                                 | 147                                                                                   |
|    |    |    |
| 148                                                                                 | 149                                                                                 | 150                                                                                   |
|    |    |    |
| 151                                                                                 | 152                                                                                 | 153                                                                                   |
|  |  |  |
| 154                                                                                 | 155                                                                                 | 156                                                                                   |
|  |  |  |

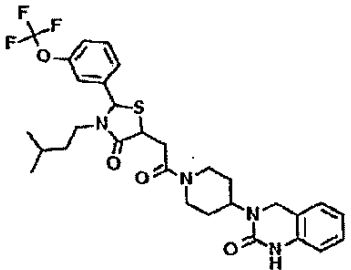
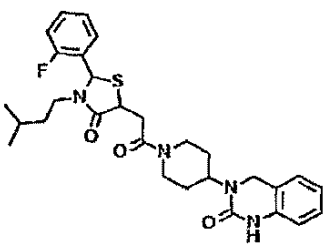
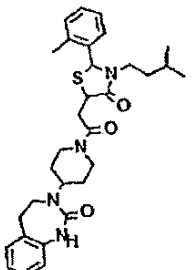
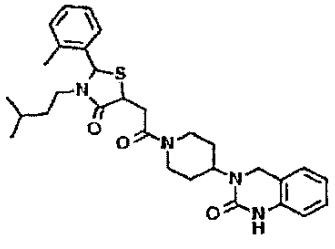
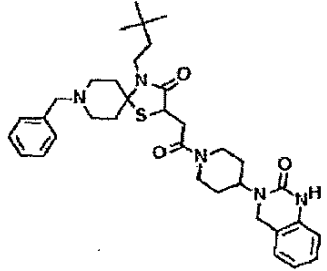
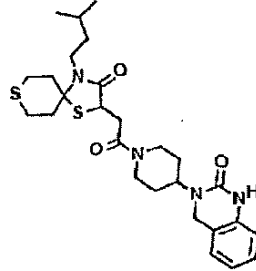
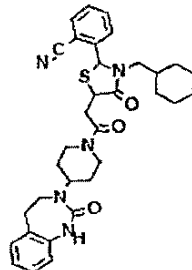
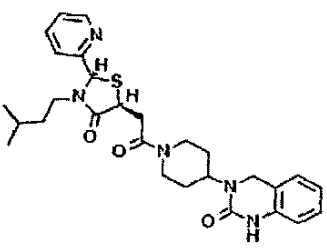
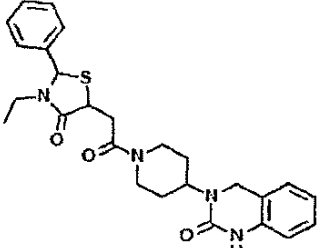
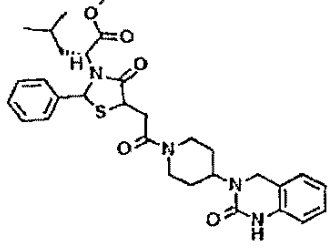
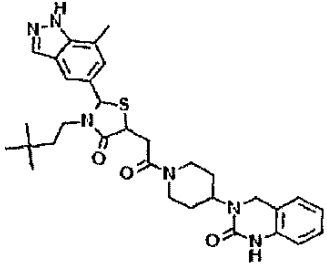
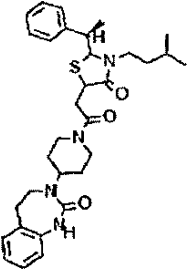
【 0 2 6 6 】

【表 1 - 1 4】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 157                                                                                 | 158                                                                                 | 159                                                                                   |
|    |    |    |
| 160                                                                                 | 161                                                                                 | 162                                                                                   |
|    |    |    |
| 163                                                                                 | 164                                                                                 | 165                                                                                   |
|  |  |  |
| 166                                                                                 | 167                                                                                 | 168                                                                                   |
|  |  |  |

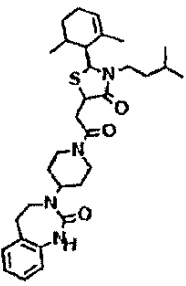
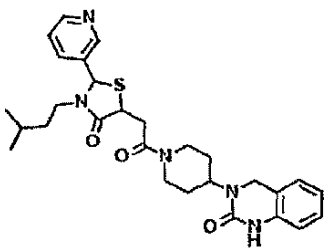
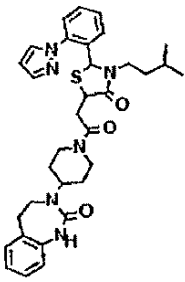
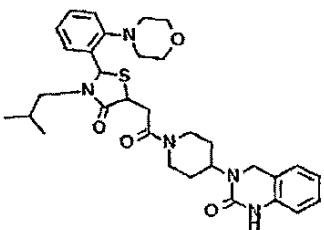
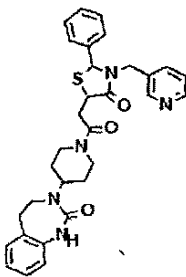
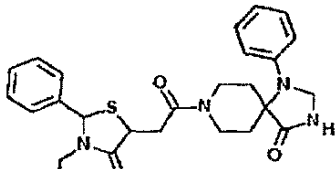
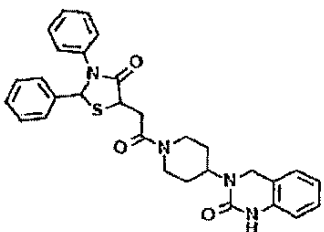
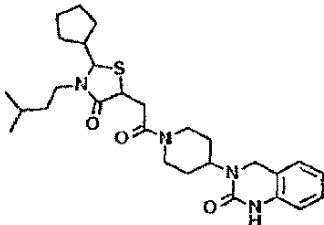
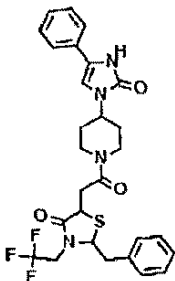
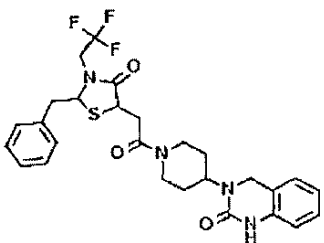
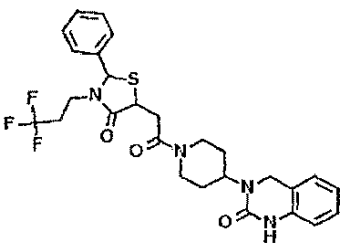
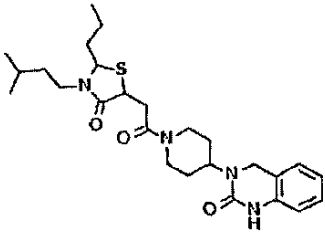
【 0 2 6 7 】

【表 1 - 15】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>169</p>    | <p>170</p>    | <p>171</p>    |
| <p>172</p>    | <p>173</p>    | <p>174</p>    |
| <p>175</p>  | <p>176</p>  | <p>177</p>  |
| <p>178</p>  | <p>179</p>  | <p>180</p>  |

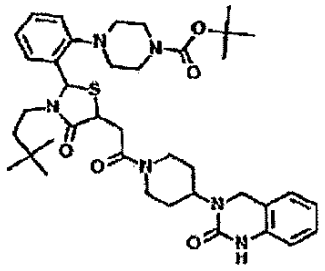
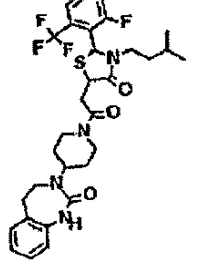
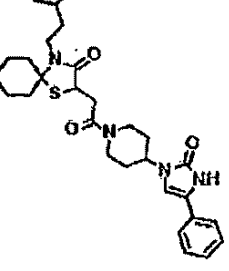
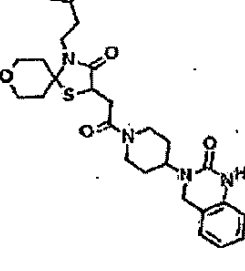
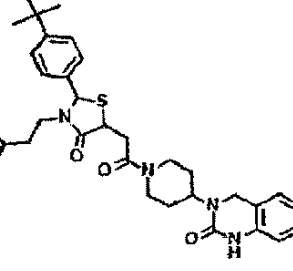
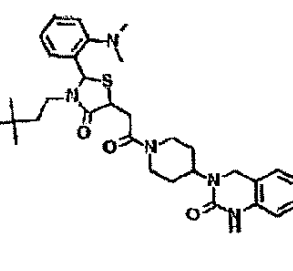
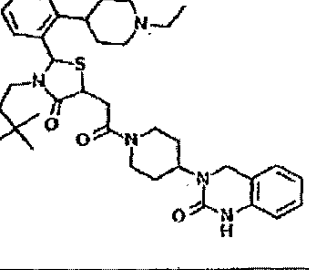
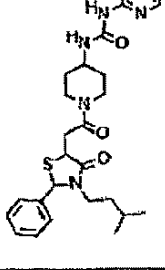
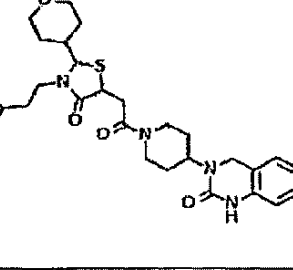
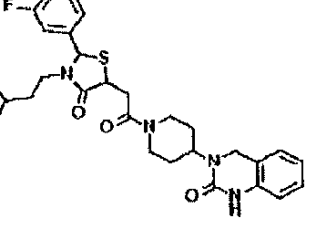
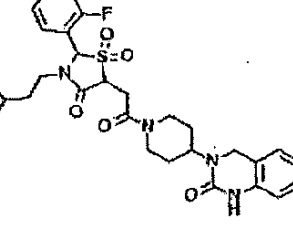
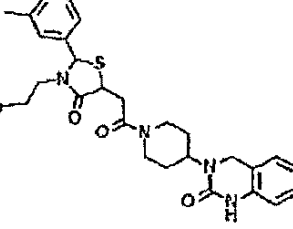
【0268】

【表 1 - 1 6】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 181                                                                                 | 182                                                                                 | 183                                                                                   |
|    |    |    |
| 184                                                                                 | 185                                                                                 | 186                                                                                   |
|    |    |    |
| 187                                                                                 | 188                                                                                 | 189                                                                                   |
|  |  |  |
| 190                                                                                 | 191                                                                                 | 192                                                                                   |
|  |  |  |

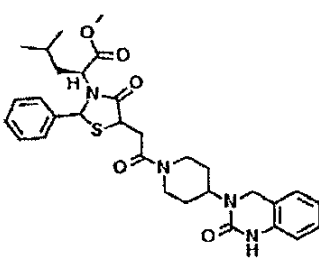
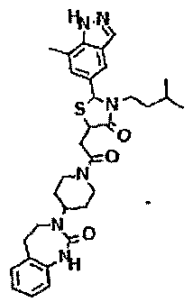
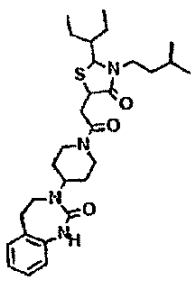
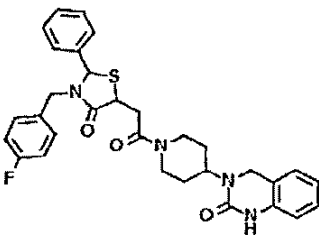
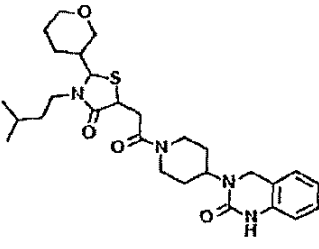
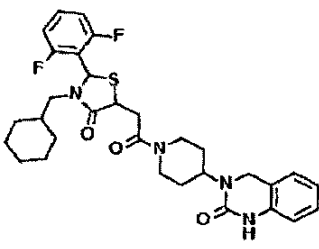
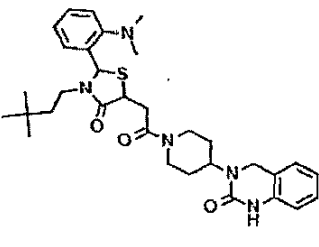
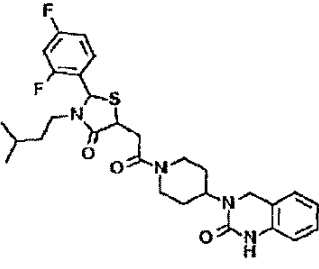
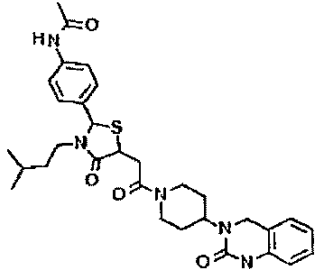
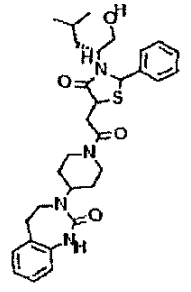
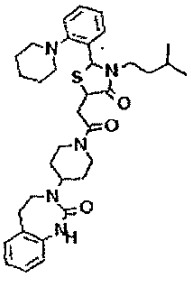
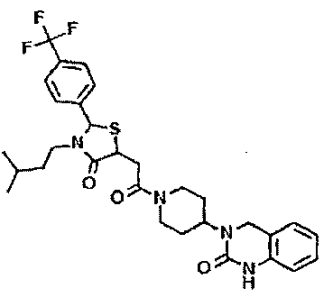
【 0 2 6 9 】

【表 1 - 1 7】

|                                                                                                   |                                                                                                   |                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>193</b><br>   | <b>194</b><br>   | <b>195</b><br>   |
| <b>196</b><br>   | <b>197</b><br>   | <b>198</b><br>   |
| <b>199</b><br> | <b>200</b><br> | <b>201</b><br> |
| <b>202</b><br> | <b>203</b><br> | <b>204</b><br> |

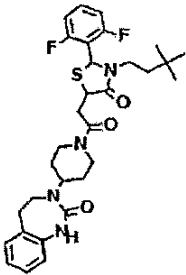
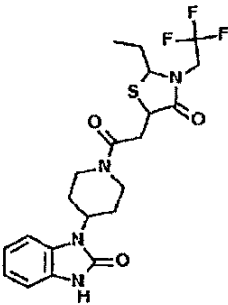
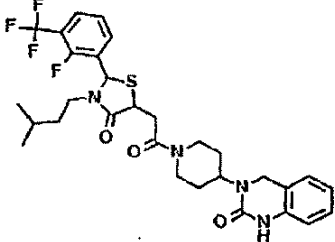
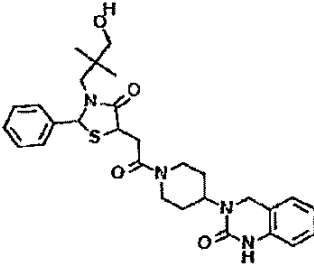
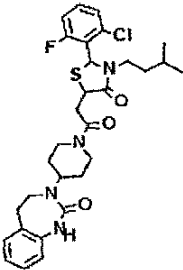
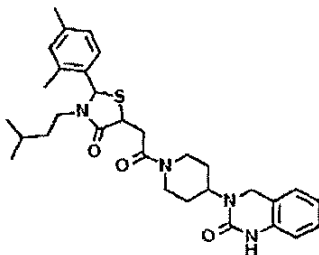
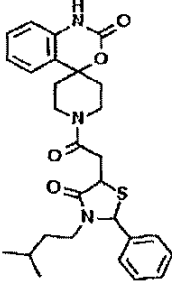
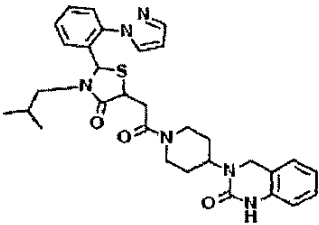
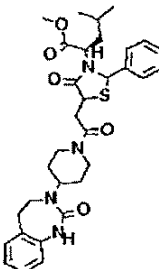
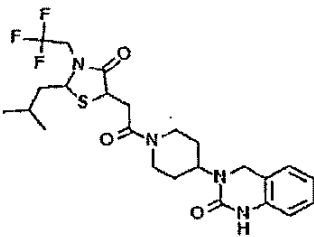
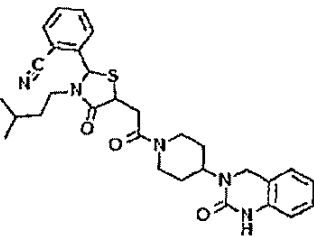
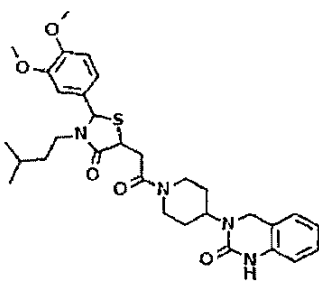
【 0 2 7 0 】

【表 1 - 1 8】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>205</p>    | <p>206</p>    | <p>207</p>    |
| <p>208</p>    | <p>209</p>    | <p>210</p>    |
| <p>211</p>  | <p>212</p>  | <p>213</p>  |
| <p>214</p>  | <p>215</p>  | <p>216</p>  |

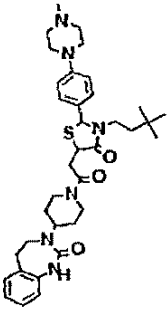
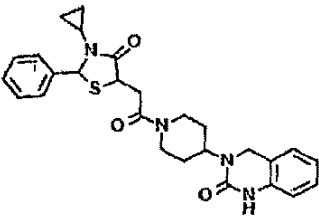
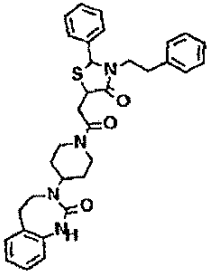
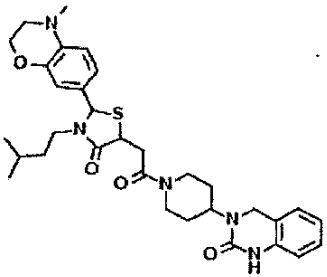
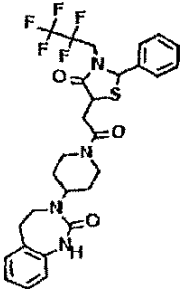
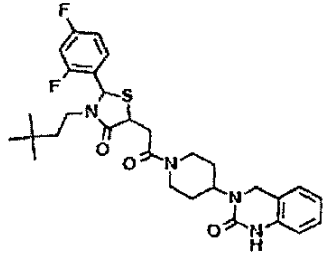
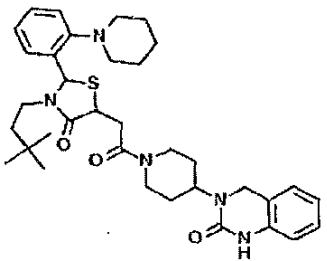
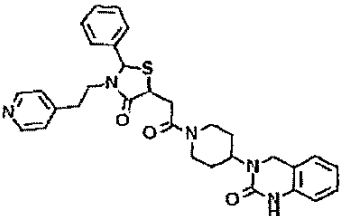
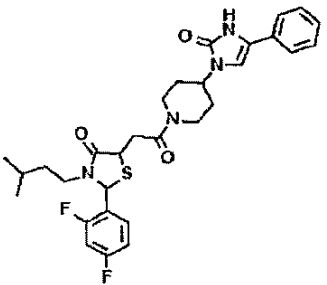
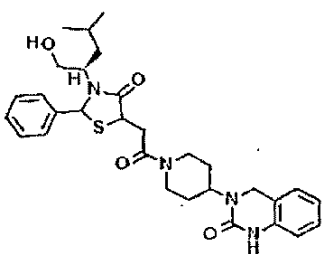
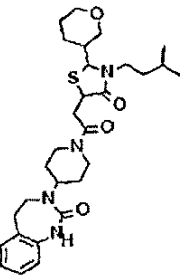
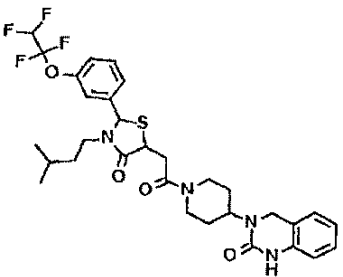
【 0 2 7 1】

【表 1 - 1 9】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 217                                                                                 | 218                                                                                 | 219                                                                                   |
|    |    |    |
| 220                                                                                 | 221                                                                                 | 222                                                                                   |
|    |    |    |
| 223                                                                                 | 224                                                                                 | 225                                                                                   |
|   |  |  |
| 226                                                                                 | 227                                                                                 | 228                                                                                   |
|  |  |  |

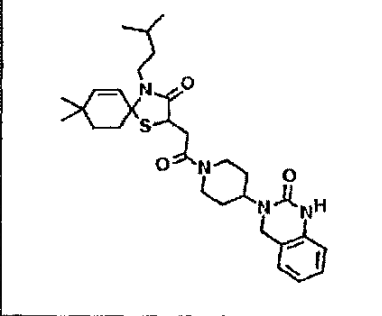
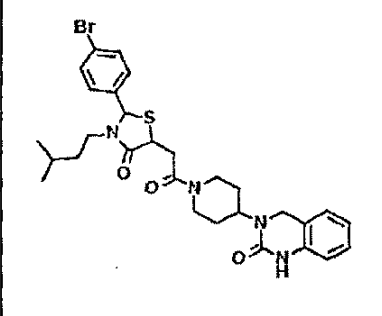
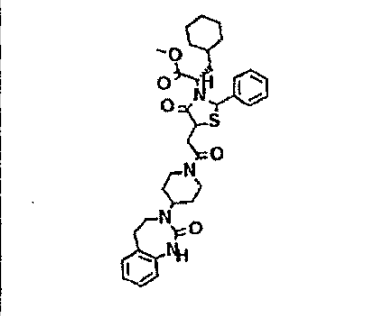
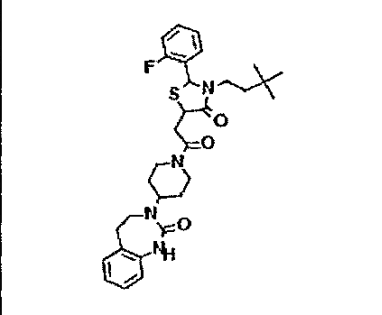
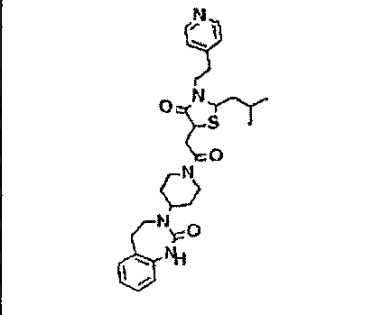
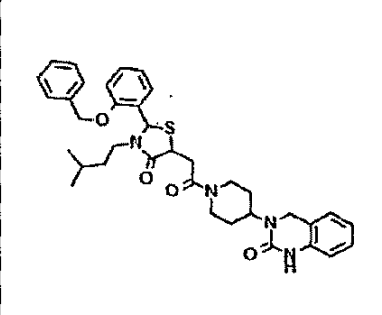
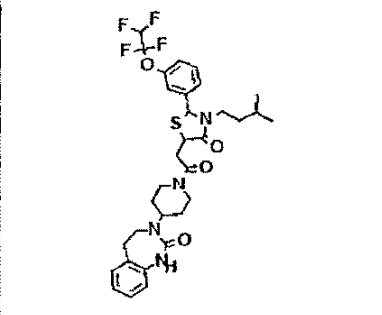
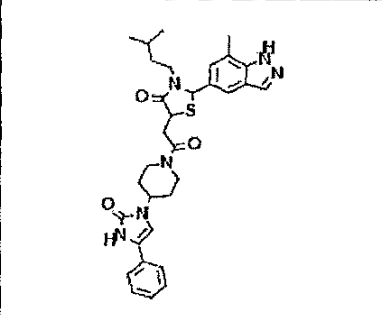
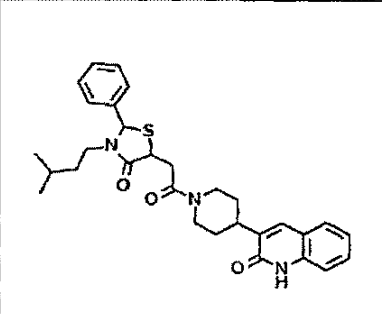
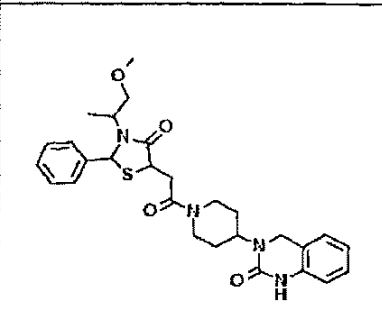
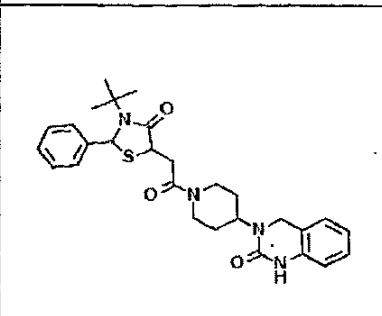
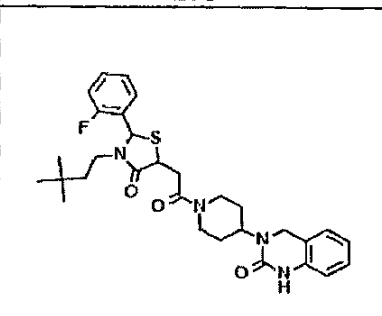
【 0 2 7 2 】

【表 1 - 2 0】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>229</p>    | <p>230</p>    | <p>231</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>  |

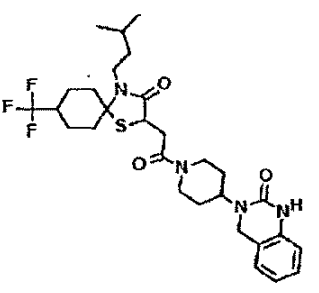
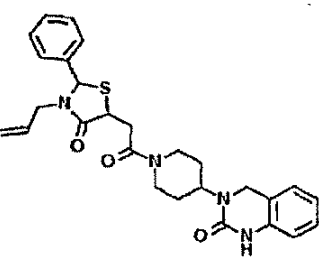
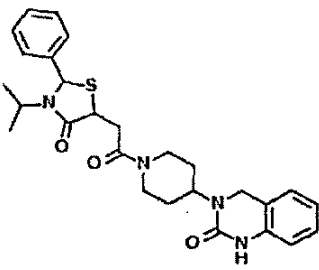
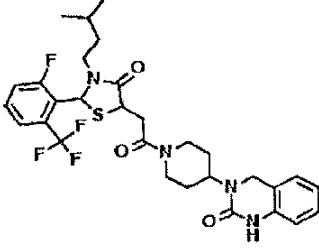
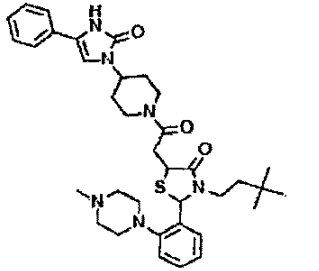
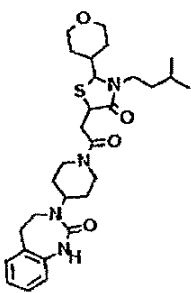
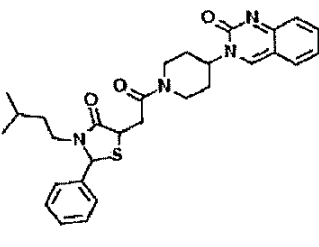
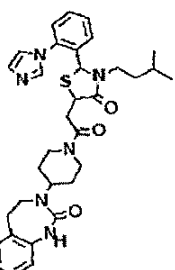
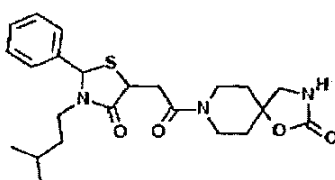
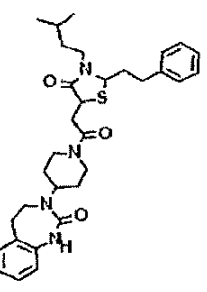
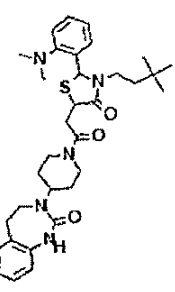
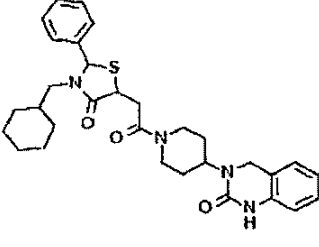
【 0 2 7 3 】

【表 1 - 2 1】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 241                                                                                 | 242                                                                                 | 243                                                                                  |
|    |    |    |
| 244                                                                                 | 245                                                                                 | 246                                                                                  |
|    |    |    |
| 247                                                                                 | 248                                                                                 | 249                                                                                  |
|   |   |   |
| 250                                                                                 | 251                                                                                 | 252                                                                                  |
|  |  |  |

【 0 2 7 4 】

【表 1 - 2 2】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 253                                                                                 | 254                                                                                 | 255                                                                                   |
|    |    |    |
| 256                                                                                 | 257                                                                                 | 258                                                                                   |
|    |    |    |
| 259                                                                                 | 260                                                                                 | 261                                                                                   |
|  |   |  |
| 262                                                                                 | 263                                                                                 | 264                                                                                   |
|  |  |  |

【 0 2 7 5】

【表 1-23】

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 265 | 266 | 267 |
|     |     |     |
| 268 | 269 | 270 |
|     |     |     |
| 271 | 272 | 273 |
|     |     |     |
| 274 | 275 | 276 |
|     |     |     |

【 0 2 7 6 】

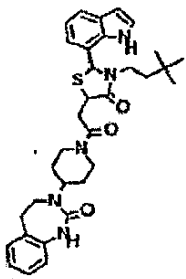
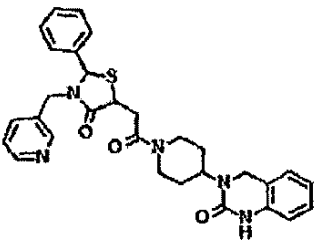
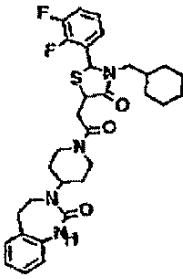
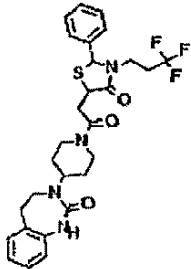
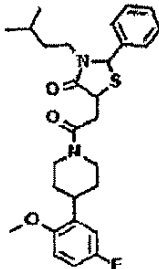
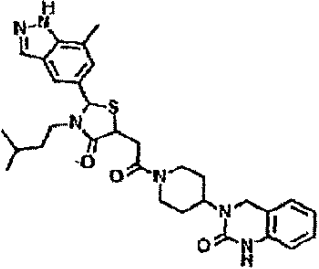
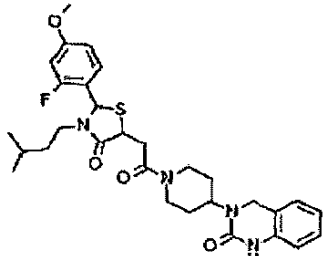
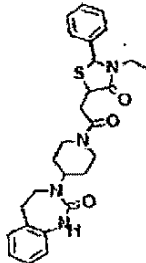
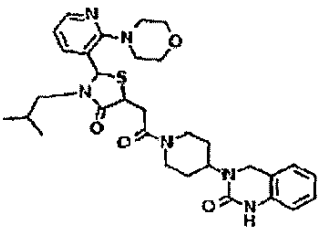
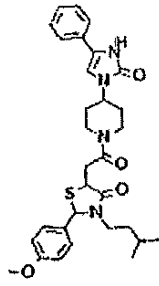
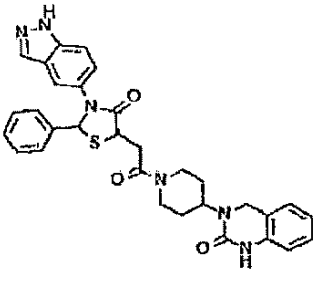
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

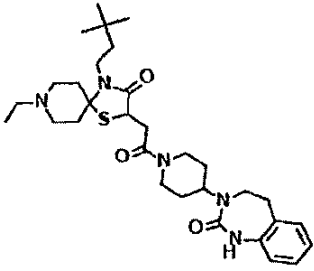
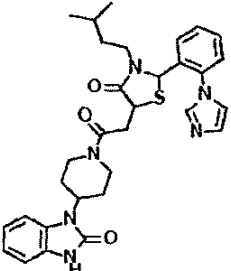
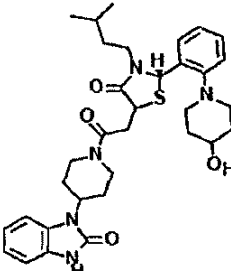
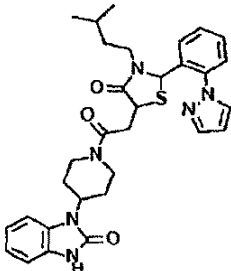
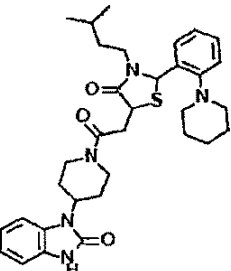
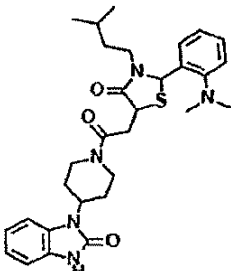
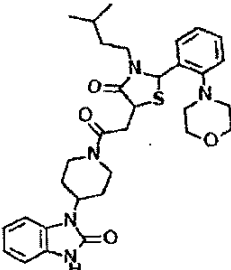
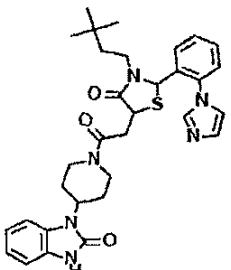
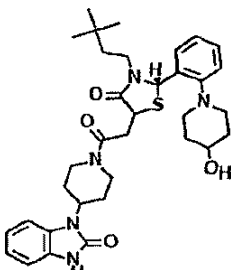
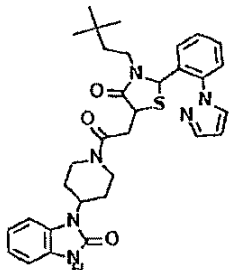
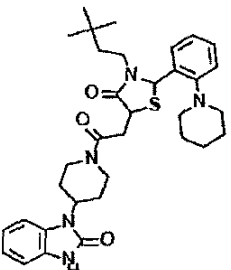
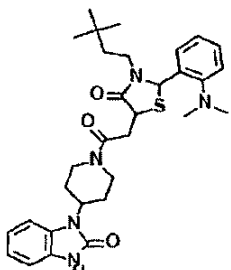
|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>277</p>    | <p>278</p>    | <p>279</p>    |
| <p>280</p>    | <p>281</p>    | <p>282</p>    |
| <p>283</p>  | <p>284</p>  | <p>285</p>  |
| <p>286</p>  | <p>287</p>  |                                                                                                  |

【 0 2 7 7 】

表 1 A :

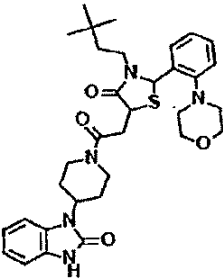
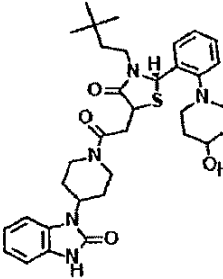
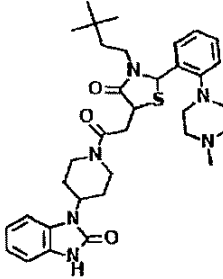
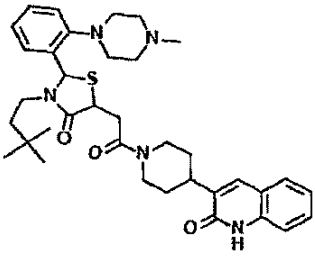
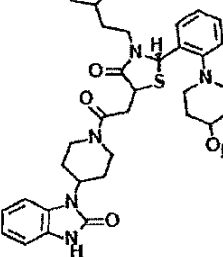
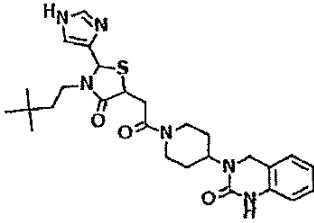
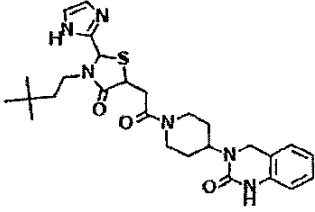
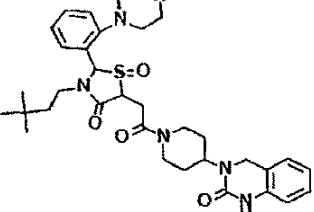
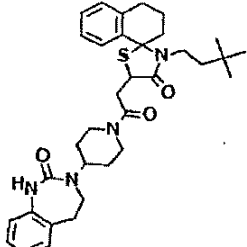
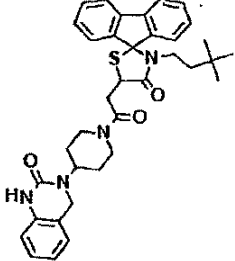
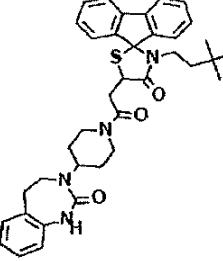
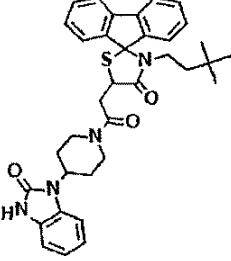
【 0 2 7 8 】

【表 1 A - 1】

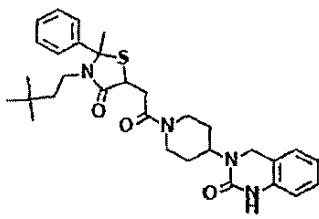
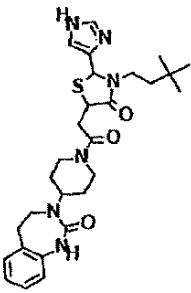
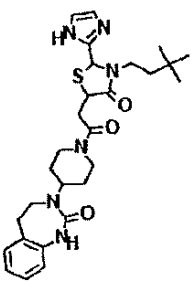
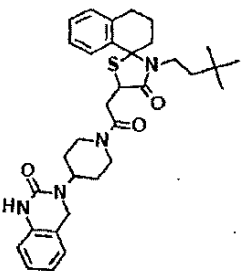
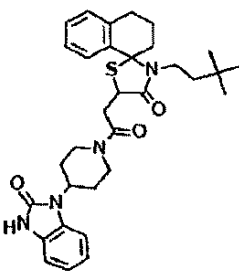
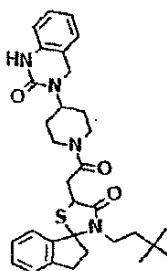
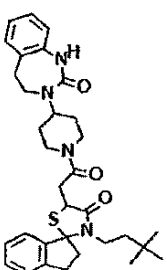
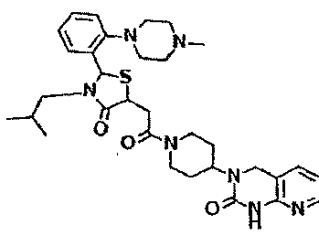
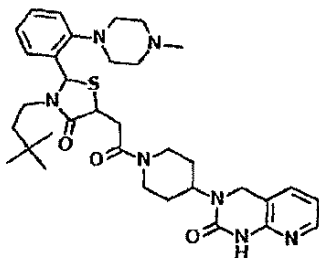
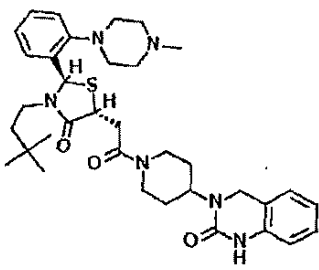
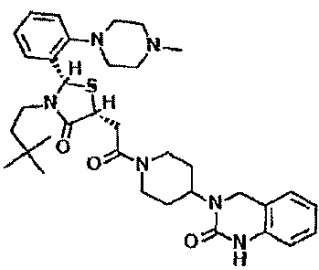
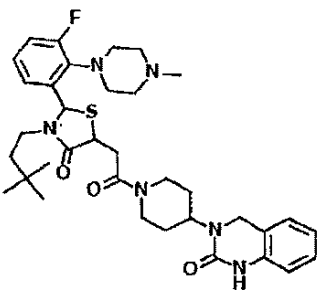
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 288                                                                                 | 289                                                                                 | 290                                                                                   |
|    |    |    |
| 291                                                                                 | 292                                                                                 | 293                                                                                   |
|    |    |    |
| 294                                                                                 | 295                                                                                 | 296                                                                                   |
|   |   |   |
| 297                                                                                 | 298                                                                                 | 299                                                                                   |
|  |  |  |

【 0 2 7 9 】

【表 1 A - 2】

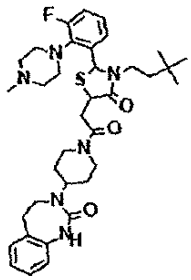
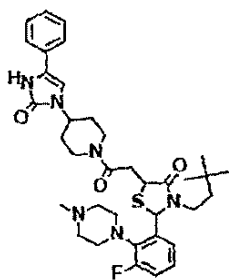
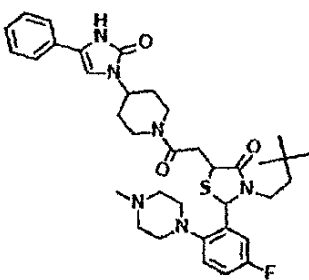
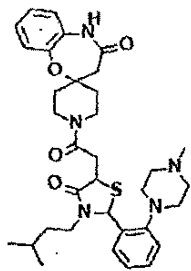
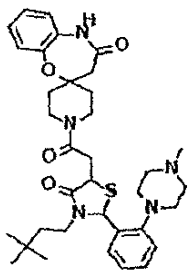
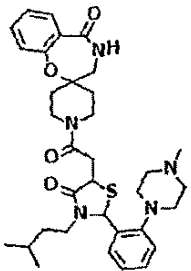
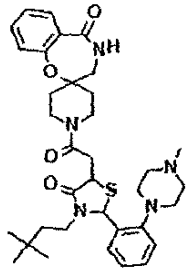
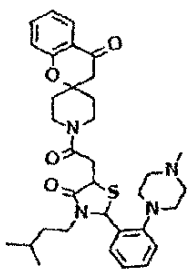
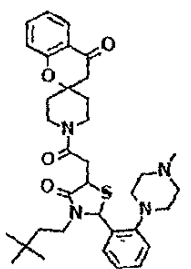
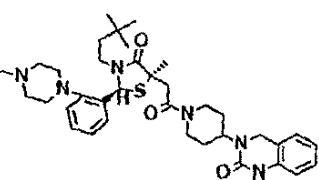
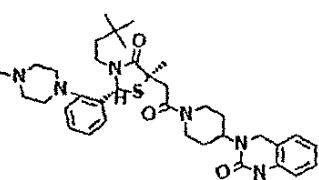
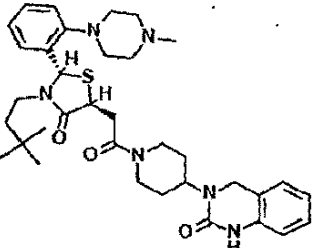
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 300                                                                                 | 301                                                                                 | 302                                                                                   |
|    |    |    |
| 303                                                                                 | 304                                                                                 | 305                                                                                   |
|    |    |    |
| 306                                                                                 | 307                                                                                 | 308                                                                                   |
|  |  |   |
| 309                                                                                 | 310                                                                                 | 311                                                                                   |
|  |  |  |

【表 1 A - 3】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>312</p>    | <p>313</p>    | <p>314</p>    |
| <p>315</p>    | <p>316</p>    | <p>317</p>    |
| <p>318</p>   | <p>319</p>  | <p>320</p>  |
| <p>321</p>  | <p>322</p>  | <p>323</p>  |

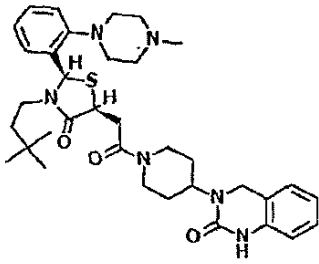
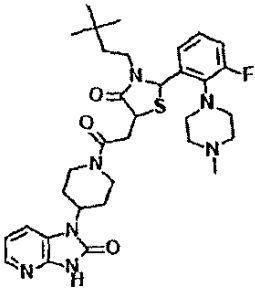
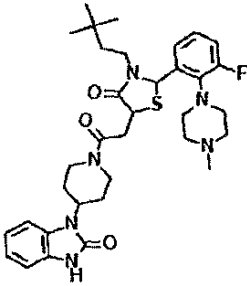
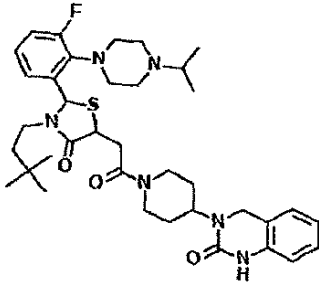
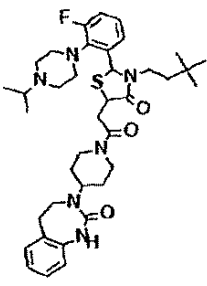
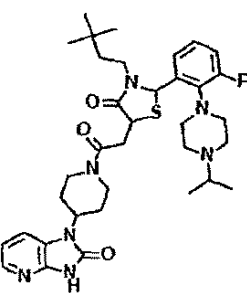
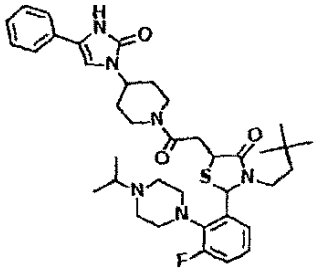
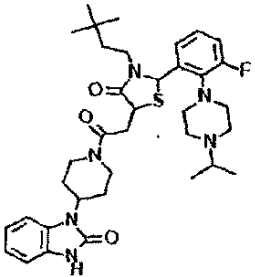
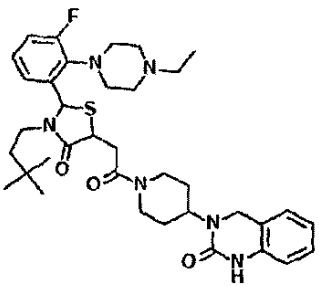
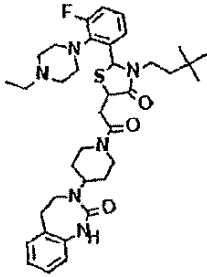
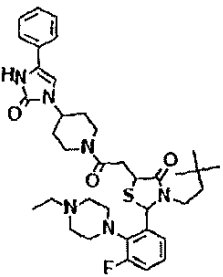
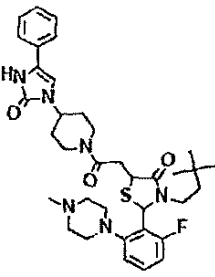
【 0 2 8 1 】

【表 1 A - 4】

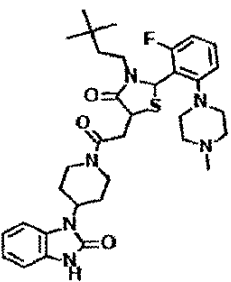
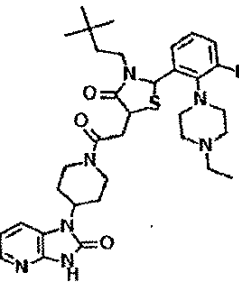
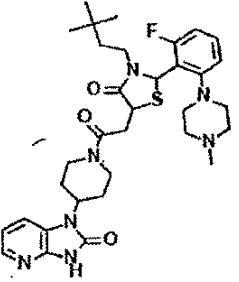
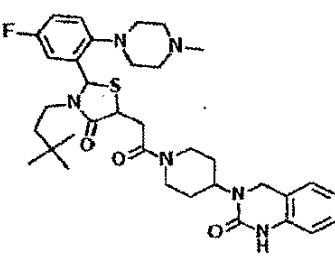
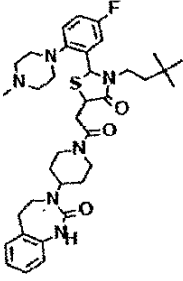
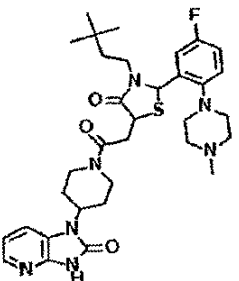
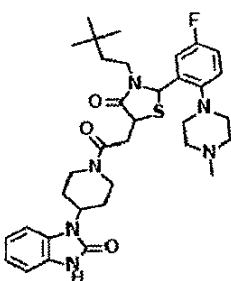
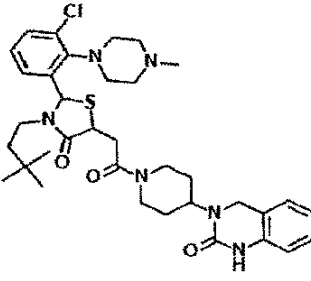
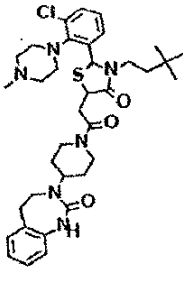
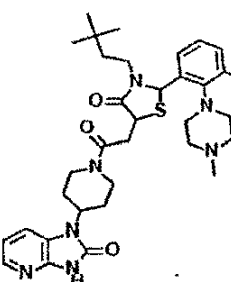
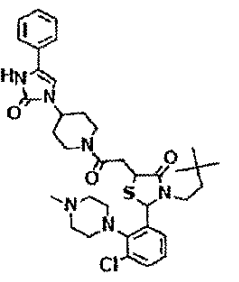
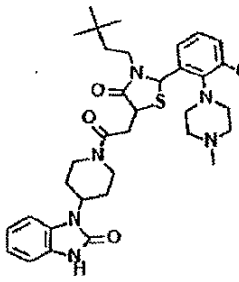
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 324                                                                                 | 325                                                                                 | 326                                                                                   |
|    |    |    |
| 327                                                                                 | 328                                                                                 | 329                                                                                   |
|    |    |    |
| 330                                                                                 | 331                                                                                 | 332                                                                                   |
|   |   |   |
| 333                                                                                 | 334                                                                                 | 335                                                                                   |
|  |  |  |

【 0 2 8 2 】

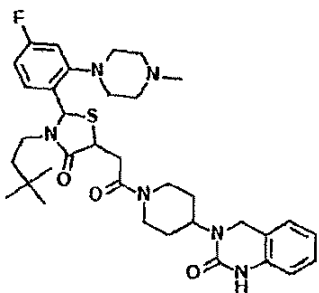
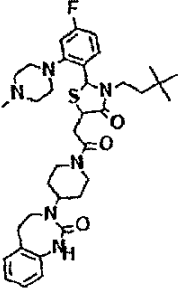
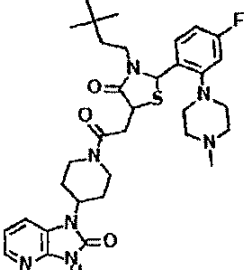
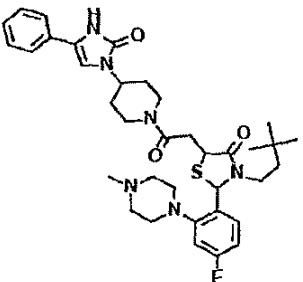
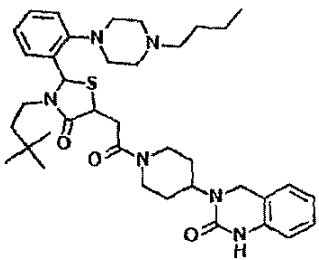
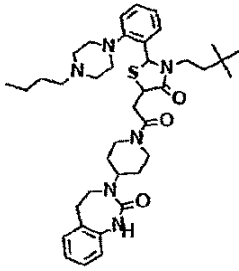
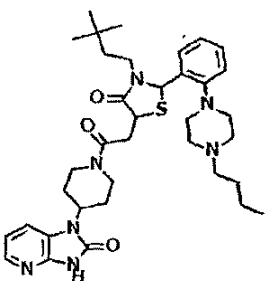
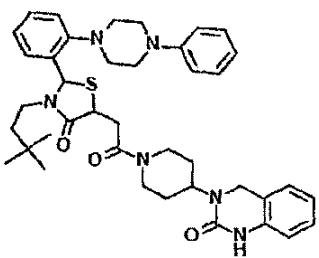
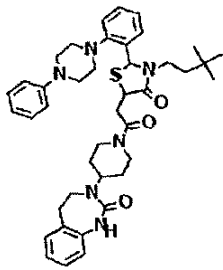
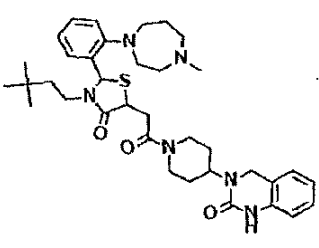
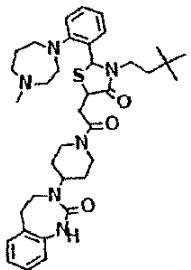
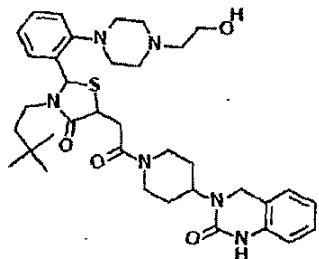
【表 1 A - 5】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 336                                                                                 | 337                                                                                 | 338                                                                                   |
|    |    |    |
| 339                                                                                 | 340                                                                                 | 341                                                                                   |
|    |    |    |
| 342                                                                                 | 343                                                                                 | 344                                                                                   |
|  |  |   |
| 345                                                                                 | 346                                                                                 | 347                                                                                   |
|  |  |  |

【表 1 A - 6】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 348                                                                                 | 349                                                                                 | 350                                                                                   |
|    |    |    |
| 351                                                                                 | 352                                                                                 | 353                                                                                   |
|    |    |    |
| 354                                                                                 | 355                                                                                 | 356                                                                                   |
|   |   |   |
| 357                                                                                 | 358                                                                                 | 359                                                                                   |
|  |  |  |

【表 1 A - 7】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>360</p>    | <p>361</p>    | <p>362</p>    |
| <p>363</p>    | <p>364</p>    | <p>365</p>    |
| <p>366</p>   | <p>367</p>  | <p>368</p>   |
| <p>369</p>  | <p>370</p>  | <p>371</p>  |

【 0 2 8 5 】

【表 1 A - 8】

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 372 | 373 | 374 |
|     |     |     |
| 375 | 376 | 377 |
|     |     |     |
| 378 | 379 | 380 |
|     |     |     |
| 381 | 382 | 383 |
|     |     |     |

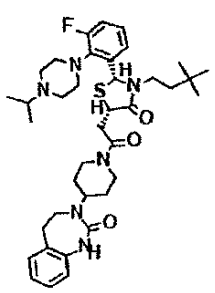
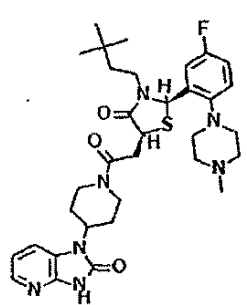
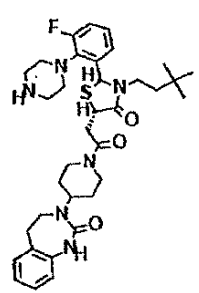
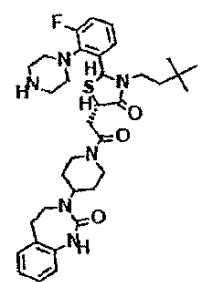
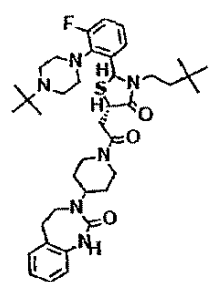
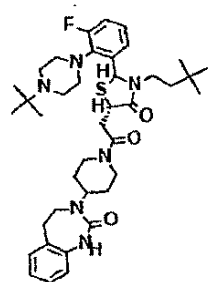
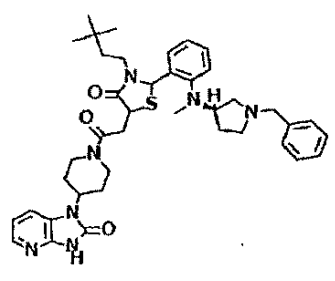
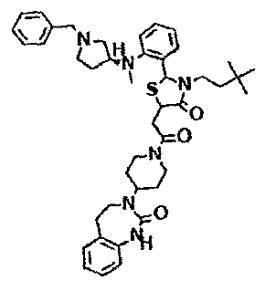
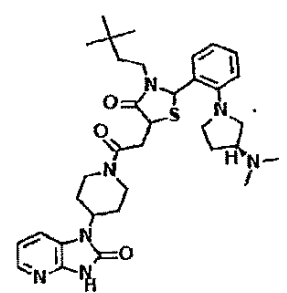
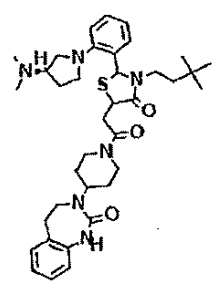
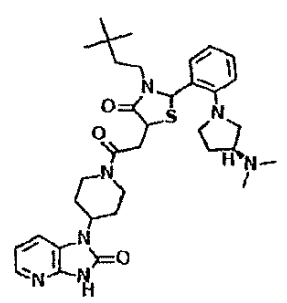
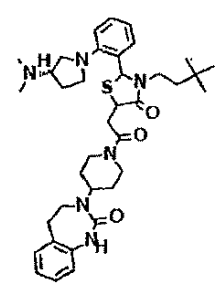
【 0 2 8 6 】

【表 1 A - 9】

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 384 | 385 | 386 |
|     |     |     |
| 387 | 388 | 389 |
|     |     |     |
| 390 | 391 | 392 |
|     |     |     |
| 393 | 394 | 395 |
|     |     |     |

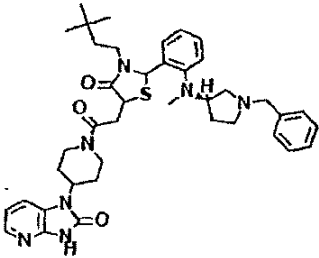
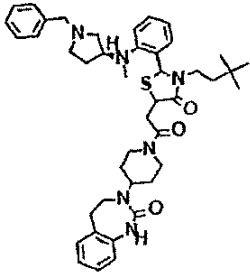
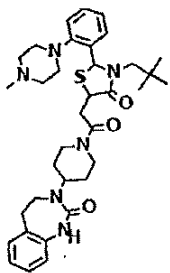
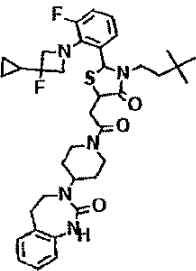
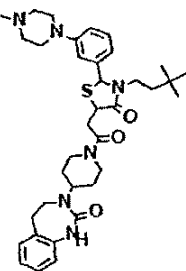
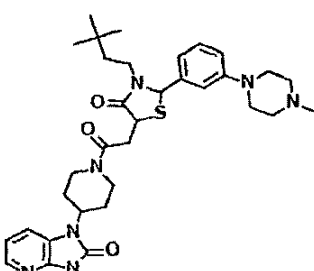
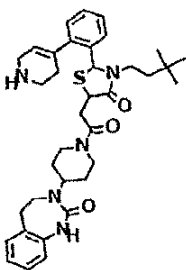
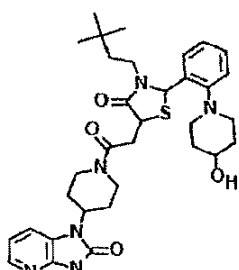
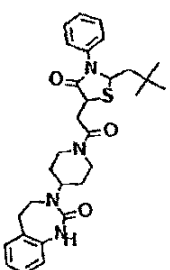
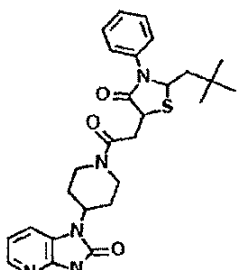
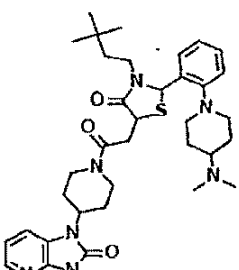
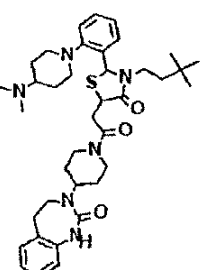
【 0 2 8 7 】

【表 1 A - 1 0】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 396                                                                                 | 397                                                                                 | 398                                                                                   |
|    |    |    |
| 399                                                                                 | 400                                                                                 | 401                                                                                   |
|    |    |    |
| 402                                                                                 | 403                                                                                 | 404                                                                                   |
|  |   |   |
| 405                                                                                 | 406                                                                                 | 407                                                                                   |
|  |  |  |

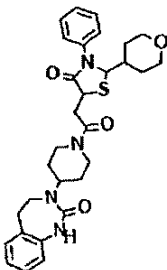
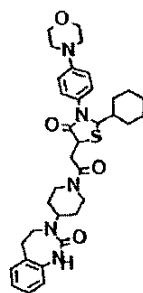
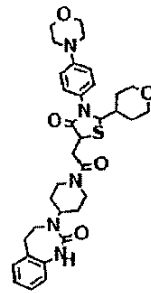
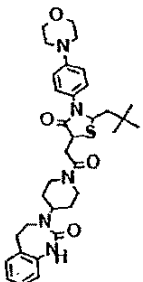
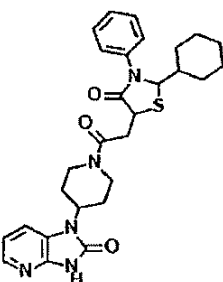
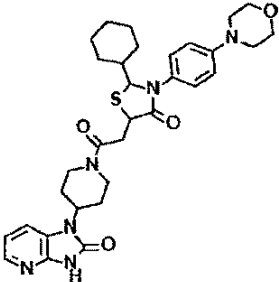
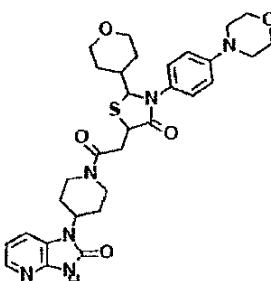
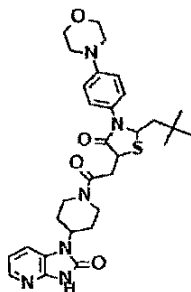
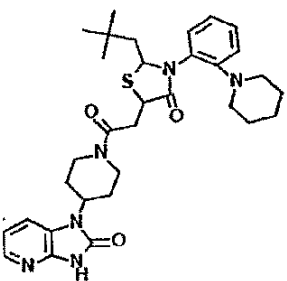
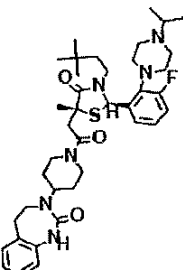
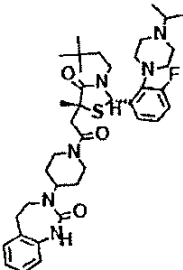
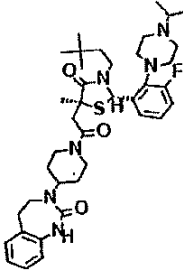
【 0 2 8 8 】

【表 1 A - 1 1】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 408                                                                                 | 409                                                                                 | 410                                                                                   |
|    |    |    |
| 411                                                                                 | 412                                                                                 | 413                                                                                   |
|    |    |    |
| 414                                                                                 | 415                                                                                 | 416                                                                                   |
|   |   |   |
| 417                                                                                 | 418                                                                                 | 419                                                                                   |
|  |  |  |

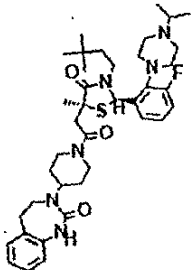
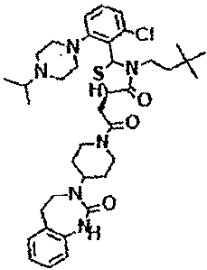
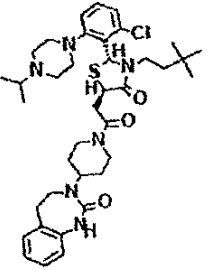
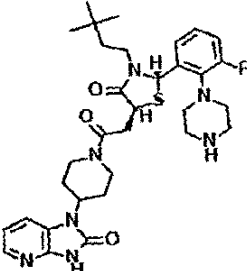
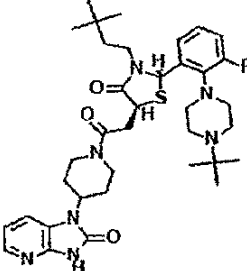
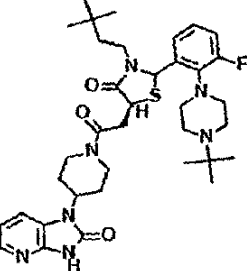
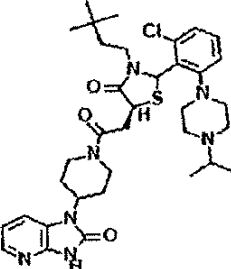
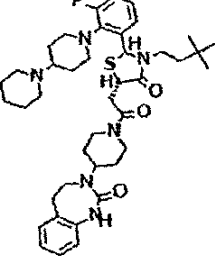
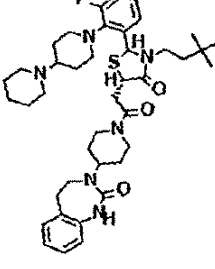
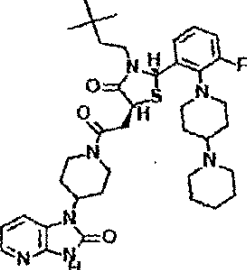
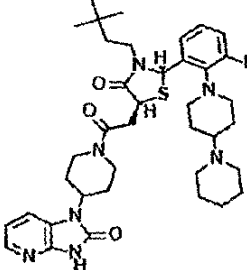
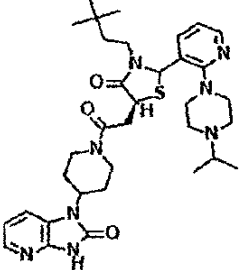
【 0 2 8 9】

【表 1 A - 1 2】

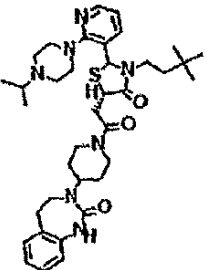
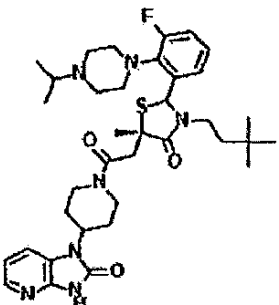
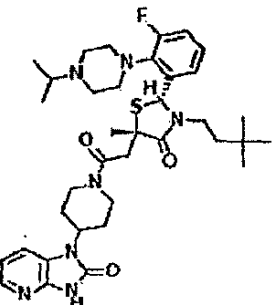
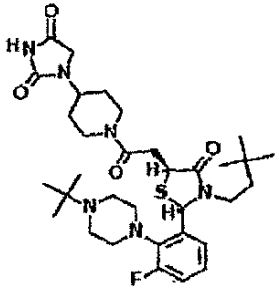
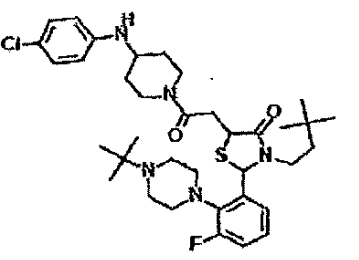
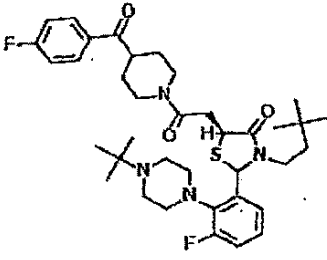
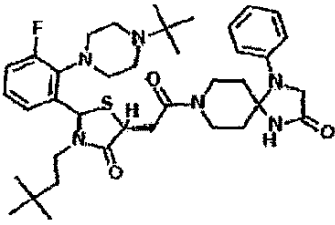
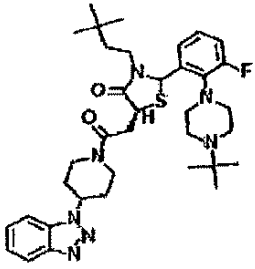
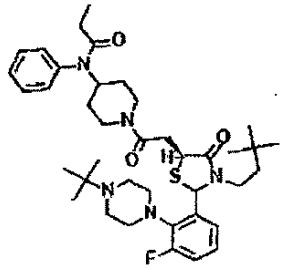
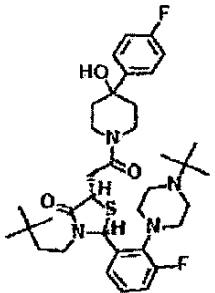
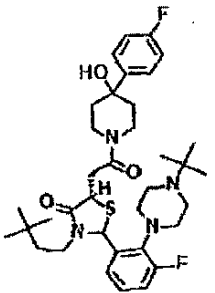
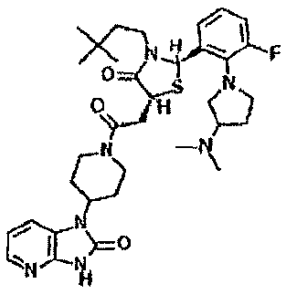
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 420                                                                                 | 421                                                                                 | 422                                                                                   |
|    |    |    |
| 423                                                                                 | 424                                                                                 | 425                                                                                   |
|    |    |    |
| 426                                                                                 | 427                                                                                 | 428                                                                                   |
|   |   |   |
| 429                                                                                 | 430                                                                                 | 431                                                                                   |
|  |  |  |

【 0 2 9 0 】

【表 1 A - 1 3】

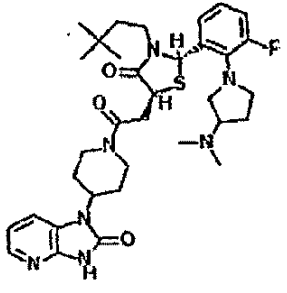
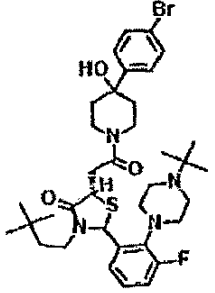
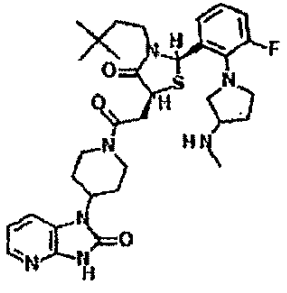
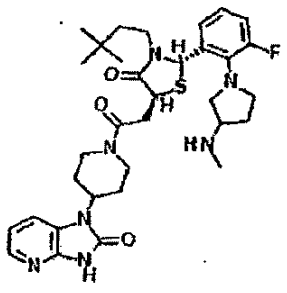
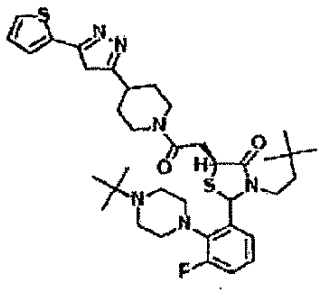
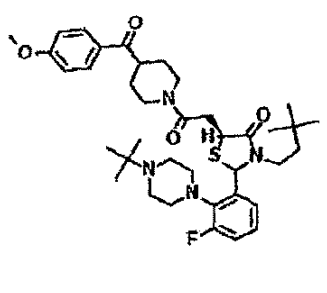
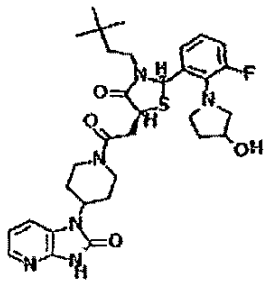
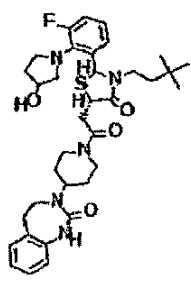
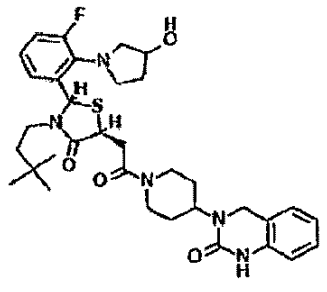
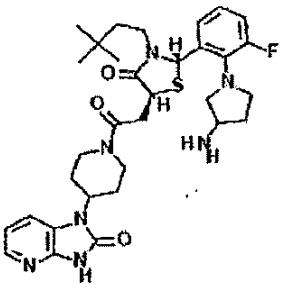
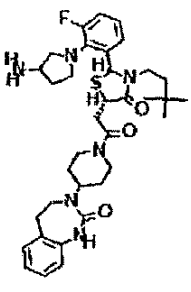
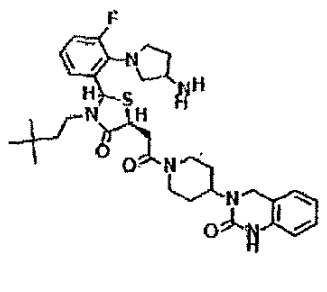
|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 432                                                                                 | 433                                                                                 | 434                                                                                   |
|    |    |    |
| 435                                                                                 | 436                                                                                 | 437                                                                                   |
|    |    |    |
| 438                                                                                 | 439                                                                                 | 440                                                                                   |
|   |   |   |
| 441                                                                                 | 442                                                                                 | 443                                                                                   |
|  |  |  |

【表 1 A - 1 4】

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>444</p>    | <p>445</p>    | <p>446</p>    |
| <p>447</p>    | <p>448</p>    | <p>449</p>    |
| <p>450</p>  | <p>451</p>   | <p>452</p>   |
| <p>453</p>  | <p>454</p>  | <p>455</p>  |

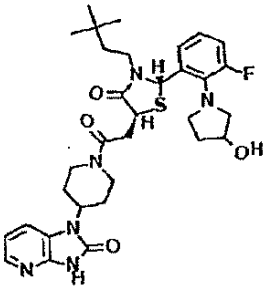
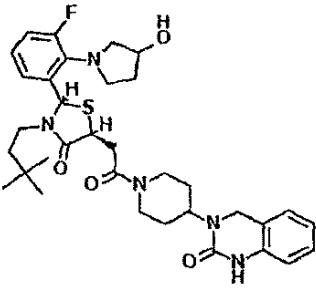
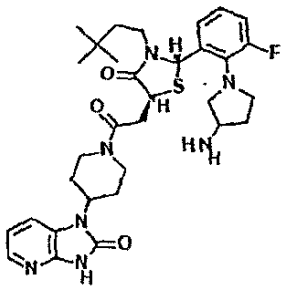
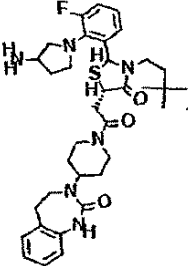
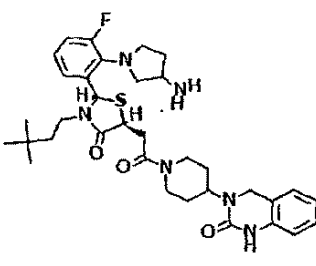
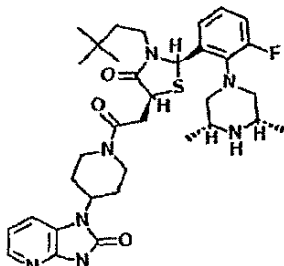
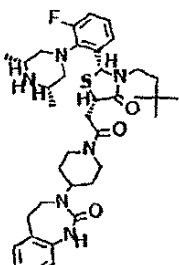
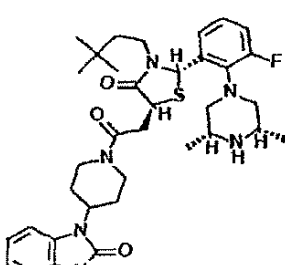
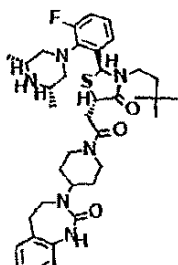
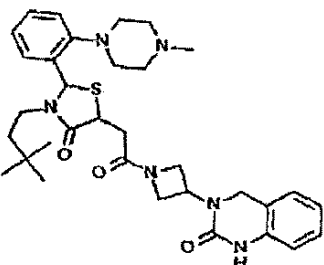
【 0 2 9 2 】

【表 1 A - 1 5】

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 456                                                                                 | 457                                                                                 | 458                                                                                   |
|    |    |    |
| 459                                                                                 | 460                                                                                 | 461                                                                                   |
|    |    |    |
| 462                                                                                 | 463                                                                                 | 464                                                                                   |
|   |   |   |
| 465                                                                                 | 466                                                                                 | 467                                                                                   |
|  |  |  |

【 0 2 9 3 】

【表 1 A - 1 6】

|                                                                                                |                                                                                               |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>468</p>    | <p>469</p>   | <p>470</p>   |
| <p>471</p>    | <p>472</p>   | <p>473</p>   |
| <p>474</p>   | <p>475</p>  | <p>476</p>  |
| <p>477</p>  |                                                                                               |                                                                                                 |

【0294】

本発明の化合物は、当該分野で周知の方法により容易に製造することができる。本発明の化合物を製造するための合成スキームが、説明する目的のために下記に示される。

【0295】

スキーム 1：式 I の化合物の製造：

【0296】

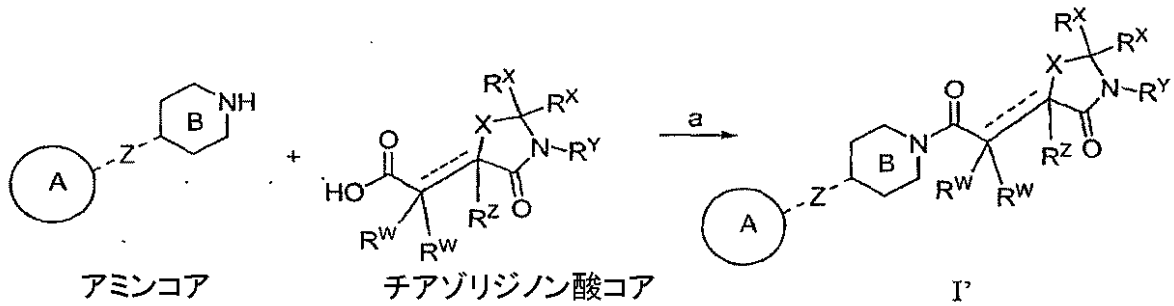
10

20

30

40

【化 4 4】



10

a) HATU、D<sup>i</sup>PEA、DMF、室温、16時間。

【0297】

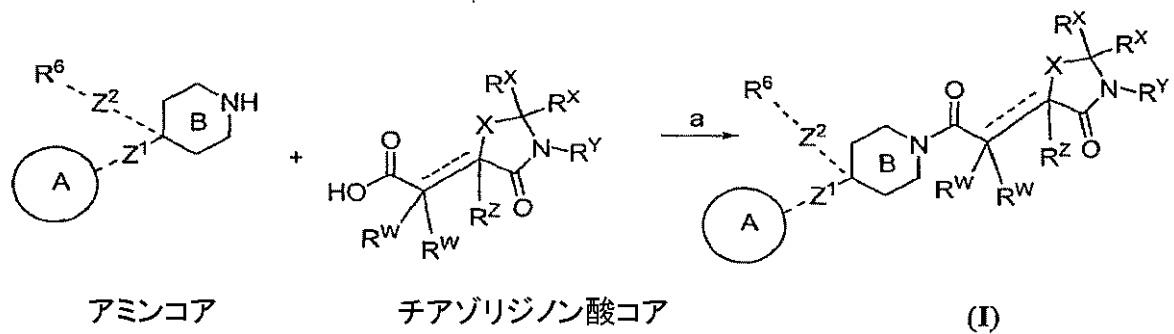
式 I の化合物は、上記のスキーム 1 に示されるように製造され、ここで環 A を含むアミノコアとチアゾリジノン酸コアを適切な反応条件下で結合して式 I の化合物を提供する。

【0298】

スキーム 1 A：式 I の化合物の製造：

【0299】

【化 4 5】

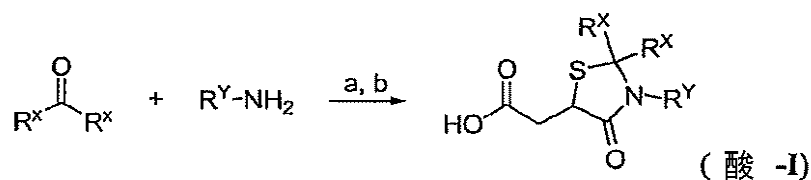


20

スキーム 2：チアゾリジノンコア酸（酸-I）の製造：

【0300】

【化 4 6】



a) DMF または トルエン または ベンゼン、4 Å 分子篩、80 °C、1 から 2 時間

b) メルカプトコハク酸、80 °C、16 時間。

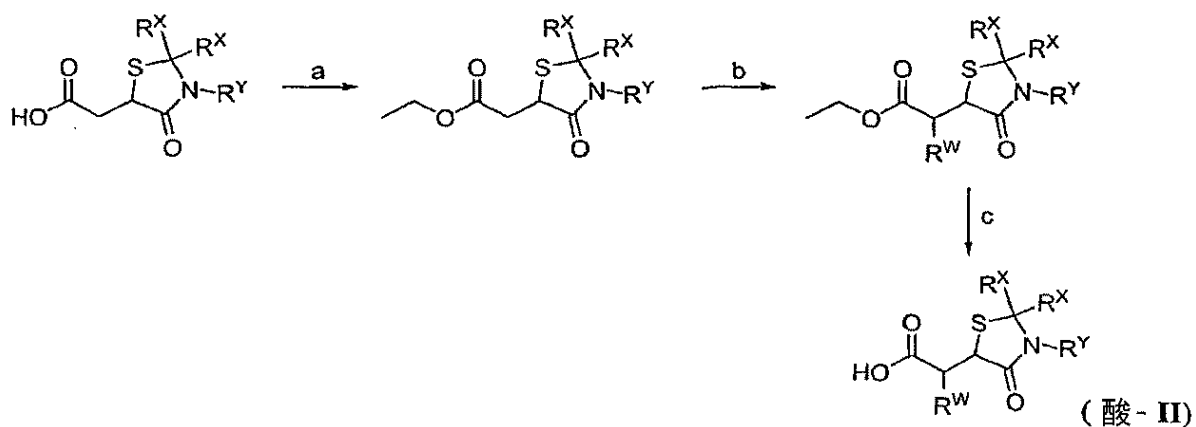
【0301】

スキーム 3：チアゾリジノンコア酸（酸-I I）の製造：

【0302】

40

【化 4 7】

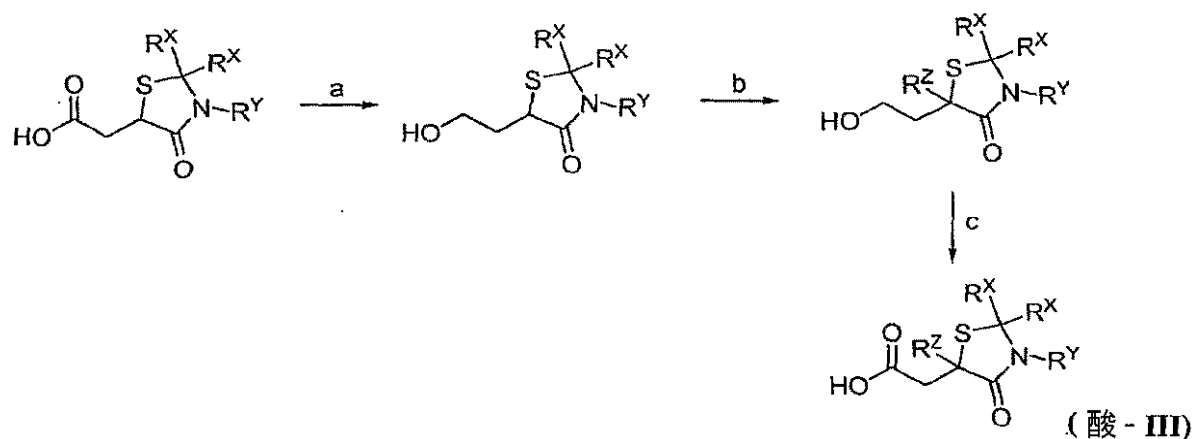
a) EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、80℃、24時間b) LiHMDS、THF、15分、その後R<sup>W</sup>-LG、0℃から室温、16時間、NaOH（水溶液）、MeOH；ここで、LGは適切な脱離基である。

【0303】

スキーム4：チアゾリジノンコア酸（酸-I I I）の製造：

【0304】

【化 4 8】

a) BOP、D<sup>i</sup>PEA、THF、6時間、次いでNaBH<sub>4</sub>、室温b) LiCl、LiHMDS、R<sup>Z</sup>-LG、-78℃から-40℃；ここで、LGは適切な脱離基である。

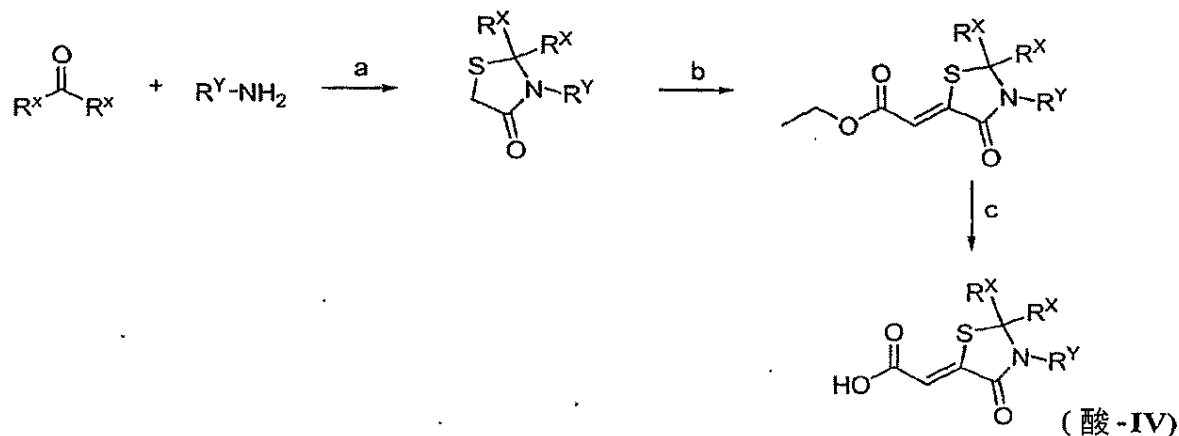
【0305】

c) ジョーンズ酸化、0℃

スキーム5：チアゾリジノンコア酸（酸-I V）の製造：

【0306】

【化 4 9】



a) THF／トリメトキシオルソフォルマート、チオ酢酸、80℃、16時間またはDMF、2時間、80℃、その後チオ酢酸、80℃、16時間

b) LDA、-78℃から室温、その後エチルグリオキサレート、室温、16時間

c) NaOH（水溶液）、MeOH。

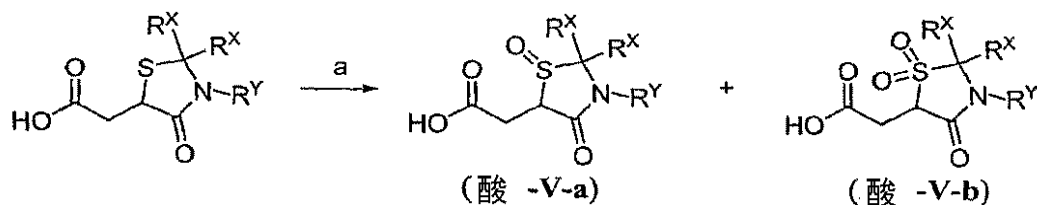
【0307】

スキーム6：チアゾリジノンコア酸（酸V）の製造：

20

【0308】

【化50】



a) mCPBA、CHCl<sub>3</sub>、0℃から室温、16時間。

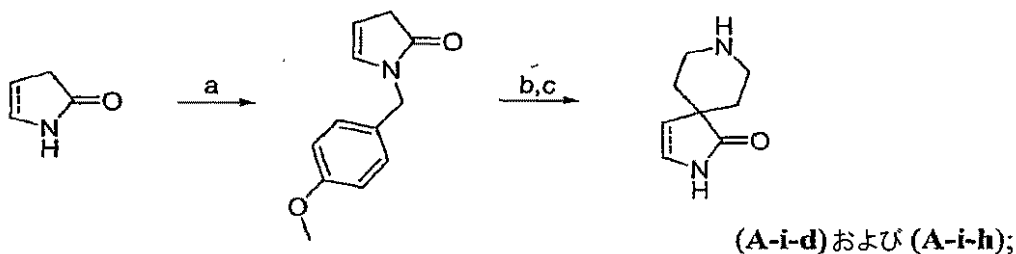
【0309】

30

スキーム7：アミンコア（C-A-i-d）の製造：

【0310】

【化51】



40

a) 4-メトキシベンジルクロリド、TEA、DMF

b) tert-ブチルビス（2-クロロエチル）カルバマート、LDA、THF

c) TFA／DCM

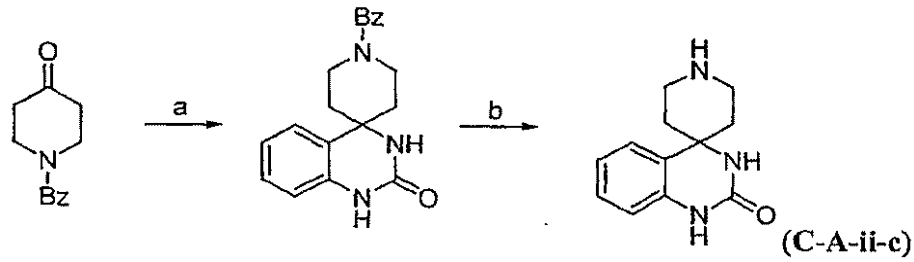
環AがA-i-e（上記参照）であるアミンコアC-A-i-eは、スキーム7の方法を使用して製造することができる。

【0311】

スキーム8：アミンコアC-A-i-i-cの製造：

【0312】

【化 5 2】



a) ポリリン酸、100℃、その後フェニル尿素、150℃

10

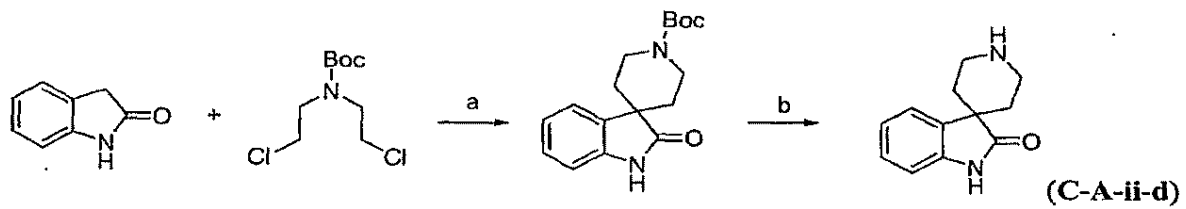
b) MeOH、HCl、Pd/C、H<sub>2</sub>。

【0313】

スキーム 9：アミンコア C-A-ii-d の製造：

【0314】

【化 5 3】



20

a) LiHMDS

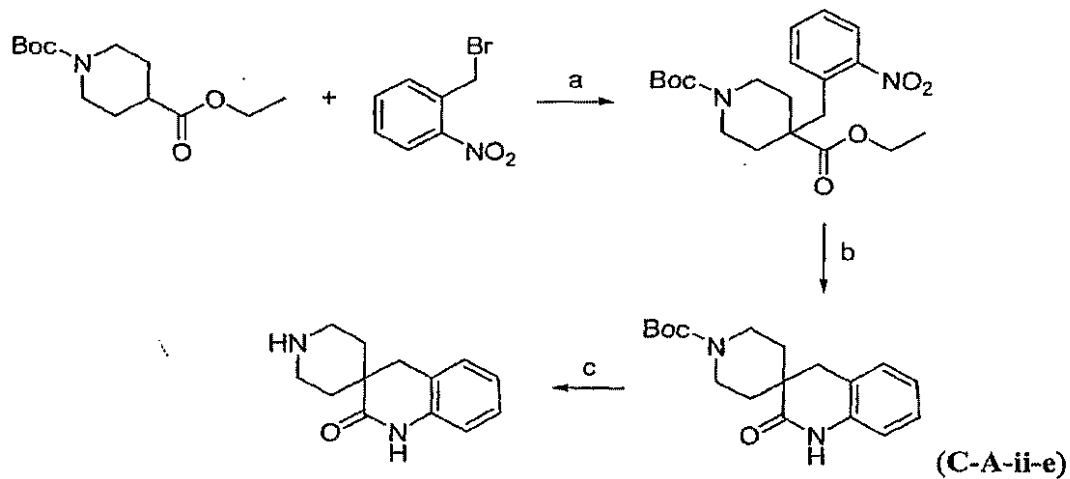
b) TFA/DCM。

【0315】

スキーム 10：アミンコア C-A-ii-e の製造：

【0316】

【化 5 4】



30

a) NaHMDS

b) H<sub>2</sub>、Pd/C

c) HCl。

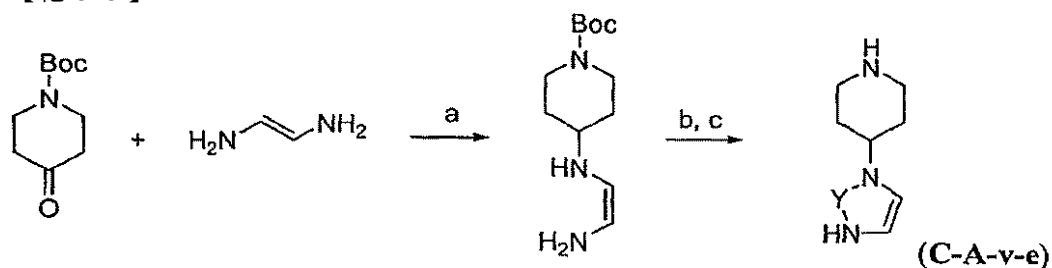
【0317】

スキーム 11：アミンコア C-A-v-e の製造：

【0318】

40

【化 5 5】

a)  $\text{NaBH}_4\text{CN}$ b) CDI または  $\text{SOCl}_2$  または 1, 1'-スルホニルジイミダゾール

c) TFA / DCM

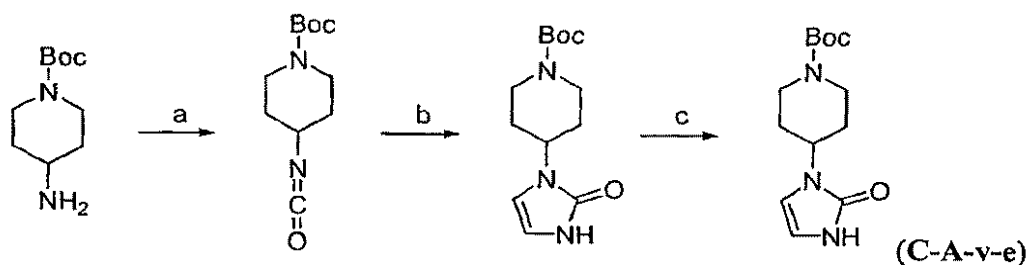
A-v-a、A-v-c および A-v-f の環 A の実施形態をそれぞれ含むアミンコア C-A-v-a、C-A-v-c、および C-A-v-f は、スキーム 11 の方法を使用して容易に製造することができる。

【0319】

スキーム 12 : アミンコア C-A-v-e の別途製造 :

【0320】

【化 5 6】

a)  $\text{COCl}_2$ 

b) アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール

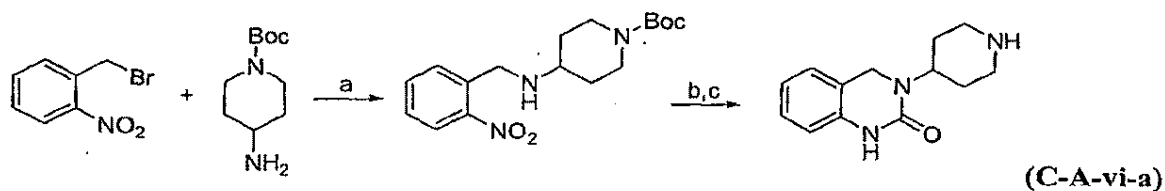
c) TFA / DCM。

【0321】

スキーム 13 : アミンコア C-A-vi-a の製造 :

【0322】

【化 5 7】



a) TEA、DCM、室温、16 時間

b) CDI、THF / DCM、16 時間

c) TFA / DCM。

【0323】

スキーム 14 : アミンコア C-A-vi-c の製造 :

【0324】

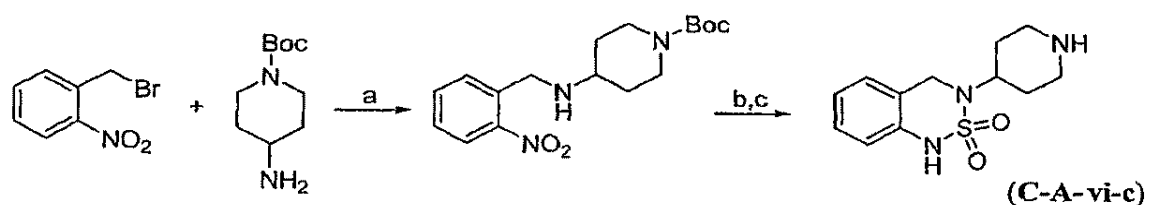
10

20

30

40

【化58】



a) TEA、DCM、室温、16時間

b) 1, 1'-スルホニルジイミダゾール、THF/DCM

c) TFA/DCM。

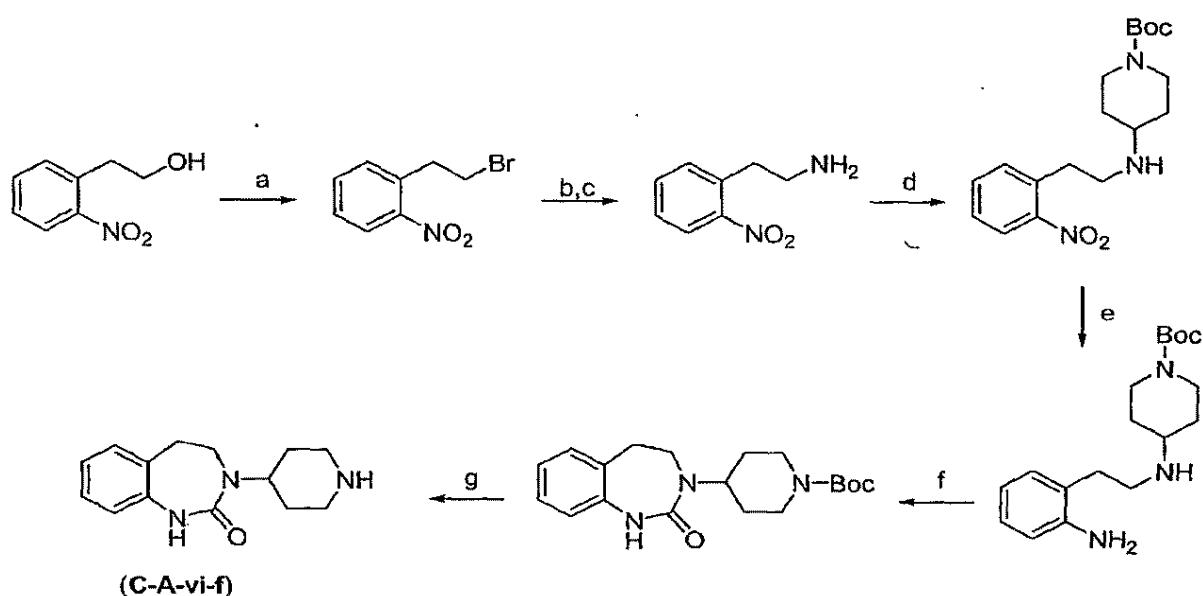
10

【0325】

スキーム15：アミンコアC-A-vi-fの製造：

【0326】

【化59】



20

30

a)  $\text{PPh}_3$ 、 $\text{CBr}_4$ 、DCM、0℃から室温、一晩b)  $\text{NaN}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ c) 1)  $\text{PPh}_3$ 、トルエン、室温、16時間；2) 酢酸/酢酸中48%  $\text{HBr}$ 、100℃、1時間d) tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、AcOH、DMF

e) CDI、THF

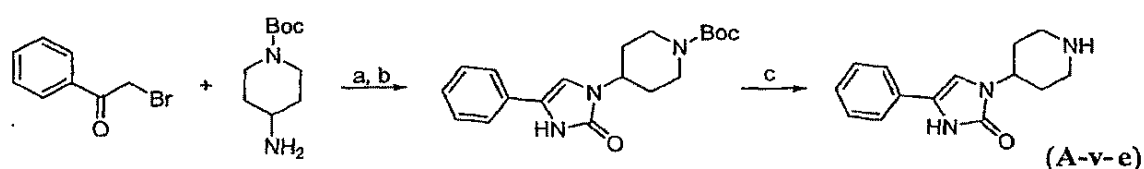
f) TFA/DCM。

【0327】

スキーム16：アミンコアA-v-eの製造：

【0328】

【化60】

a) DCM、 $\text{DIPEA}$ 

50

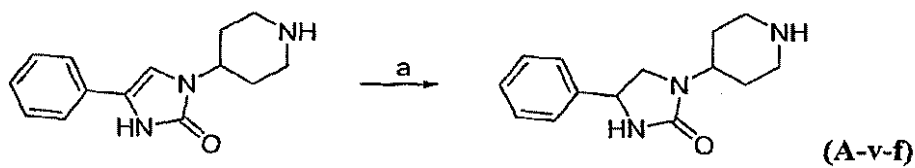
- b)  $\text{NaOCN}$ 、 $\text{AcOH}$ 、  
c)  $\text{TFA}/\text{DCM}$ 。

【0329】

スキーム17：アミンコアA-v-fの製造：

【0330】

【化61】



10

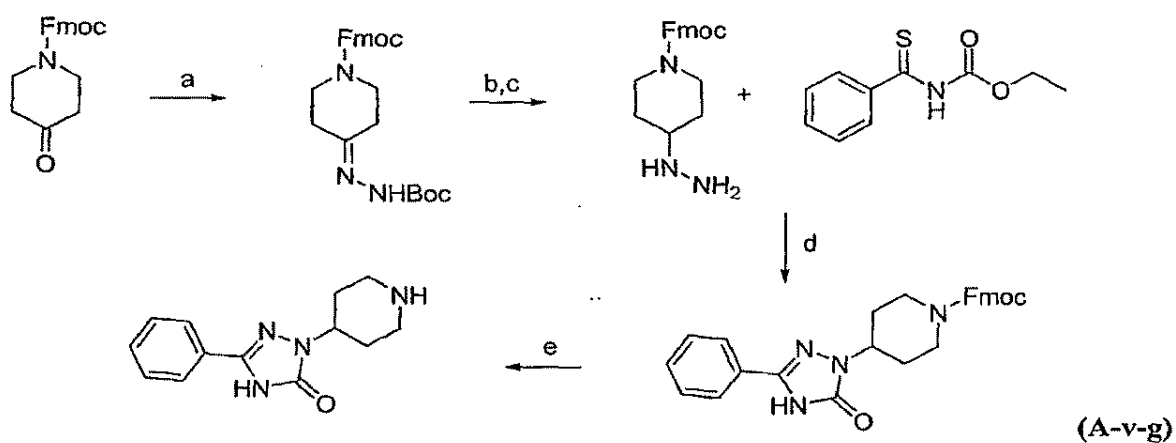
- a)  $\text{H}_2$ 、 $\text{Pd}/\text{C}$ 、 $\text{MeOH}$ 。

【0331】

スキーム18：アミンコアA-v-gの製造：

【0332】

【化62】



20

- a)  $\text{H}_2$   $\text{NNHBOC}$ 、 $\text{EtOH}$   
b)  $\text{PtO}_2$ 、 $\text{AcOH}$ 、 $\text{H}_2$   
c)  $\text{TFA}$   
d)  $\text{DiPEA}$ 、 $\text{THF}$   
e)  $\text{Et}_2\text{NH}$ 、 $\text{THF}$ 。

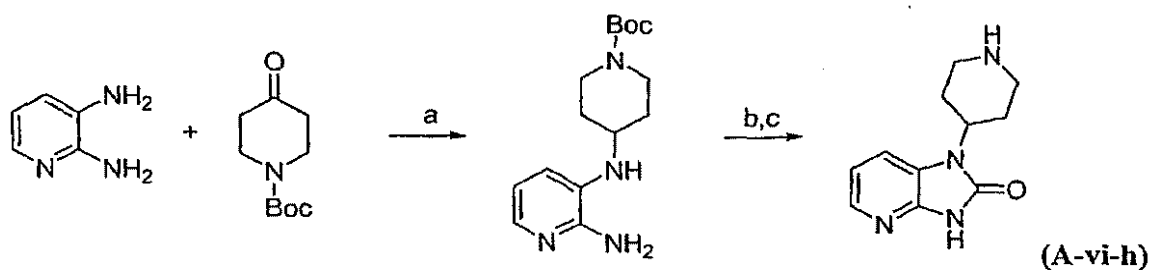
30

【0333】

スキーム19：アミンコアA-vi-hの製造：

【0334】

【化63】



40

- a)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{DCE}$   
b)  $\text{CDI}$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$   
c)  $\text{HCl}$ 、 $\text{Et}_2\text{O}$ 。

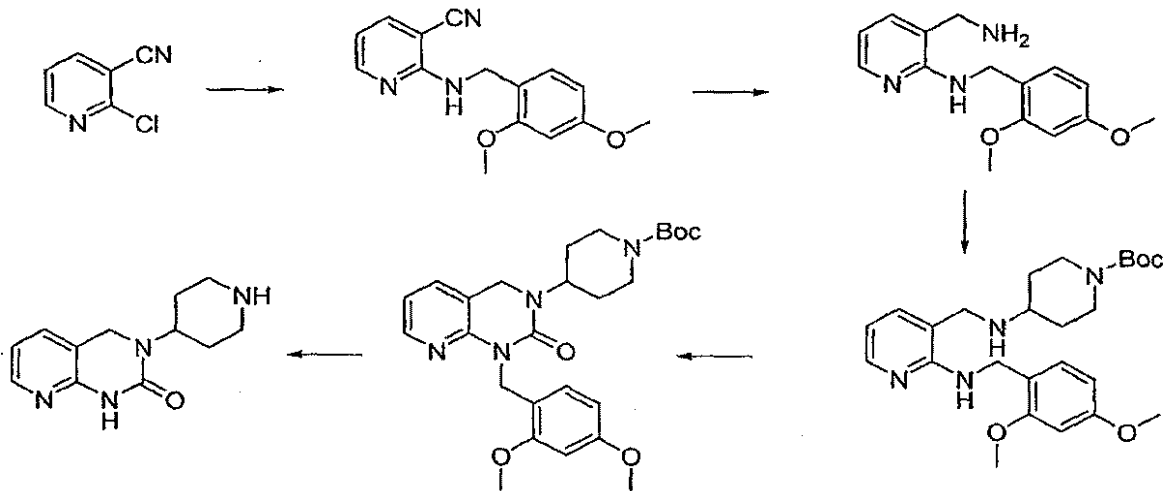
【0335】

スキーム20：アミンコアA-vi-iの製造：

50

【0336】

【化64】



(A-vi-i)

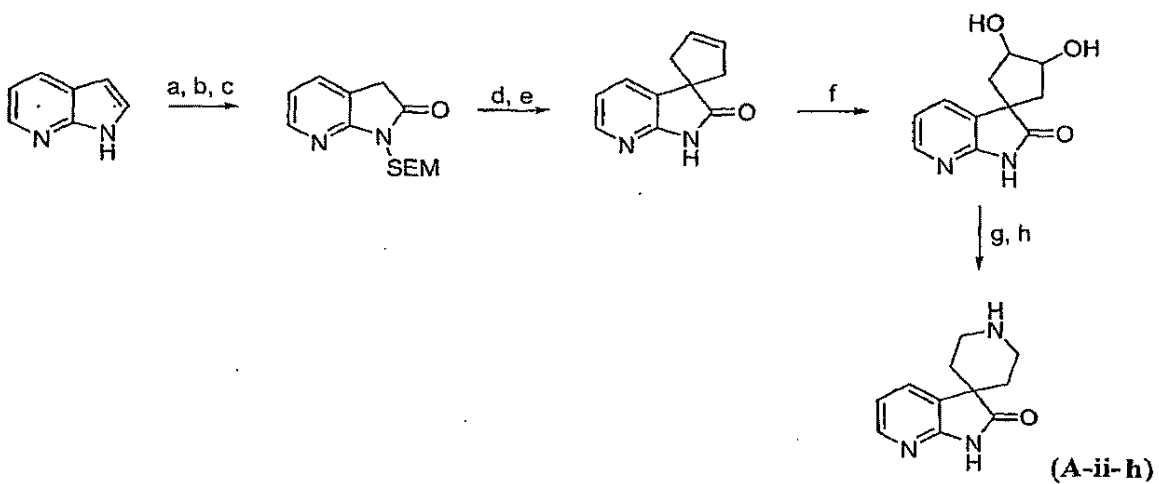
- a) 2, 4-ジメトキシベンジルアミン、DMA、TEA  
 b)  $\text{LiAlH}_3$ 、THF  
 c) tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート、NaBH(OAc)  
 c) 3、AcOH、DCE  
 d) CDI、DMF  
 e) TFA/DCM。

【0337】

スキーム21：アミンコアA-ii-hの製造：

【0338】

【化65】



(A-ii-h)

- a) NaH、SEM-Cl、DMF  
 b) ピリジン臭化水素酸塩過臭化物、ジオキサン  
 c) Zn、AcOH  
 d) シス-1, 4-ジクロロブタ-2-エン、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、DMF  
 e) TFA/DCM  
 f)  $\text{OsO}_4$ 、 $\text{Me}_3\text{N}-\text{O}$ 、DCM  
 g)  $\text{NaIO}_4$ 、EtOH、 $\text{H}_2\text{O}$   
 h)  $\text{NH}_4\text{OH}$ 、 $\text{H}_2$ 、Pd/C。

【0339】

スキーム22：アミンコアA-ii-iの製造：

10

20

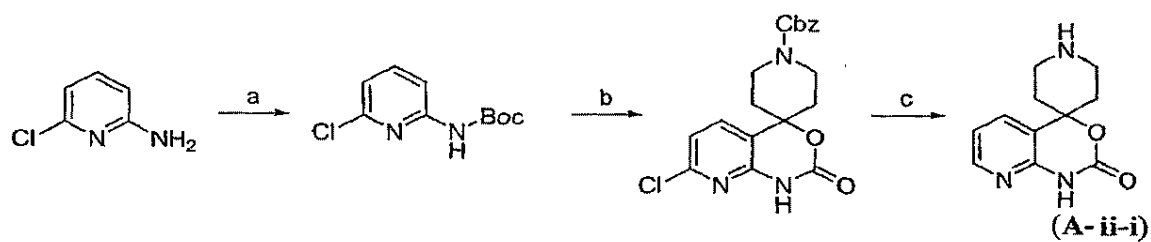
30

40

50

【0340】

【化66】

a) NaHMDS、 $\text{BOC}_2\text{O}$ 、THF

10

b)  $n\text{BuLi}$ 、TMEDA、ベンジル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート、THFc)  $\text{H}_2$ 、Pd/C

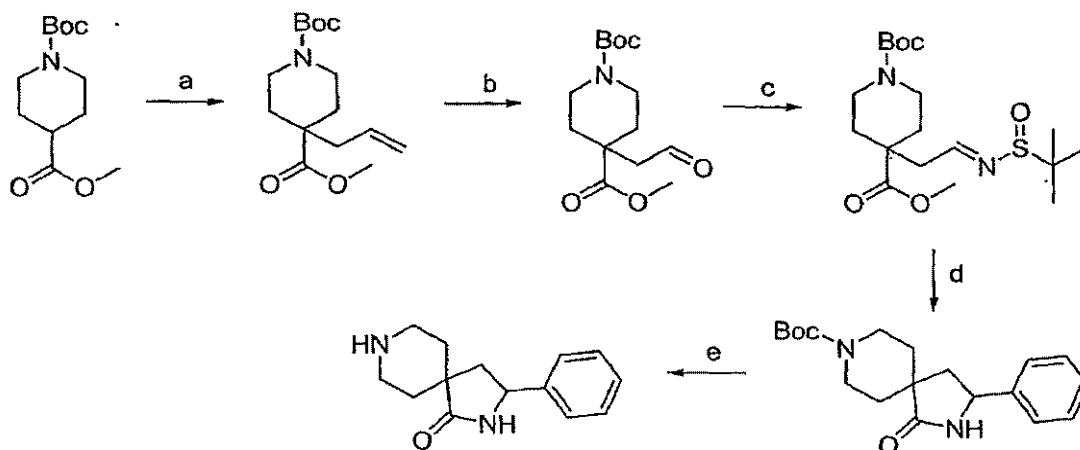
d) EtOH。

【0341】

スキーム23：アミンコアA-i-hの製造：

【0342】

【化67】



20

30

**A-i-h**

a) KHMDS、臭化アリル、THF

b)  $\text{O}_3$ 、MeOH、DCM、その後 $\text{Me}_2\text{S}$ c)  $t\text{BuSONH}_2$ 、 $\text{CuSO}_4$ 、DCEd)  $\text{PhLi}$ 、 $\text{Et}_2\text{O}$ 

e) HCl、MeOH。

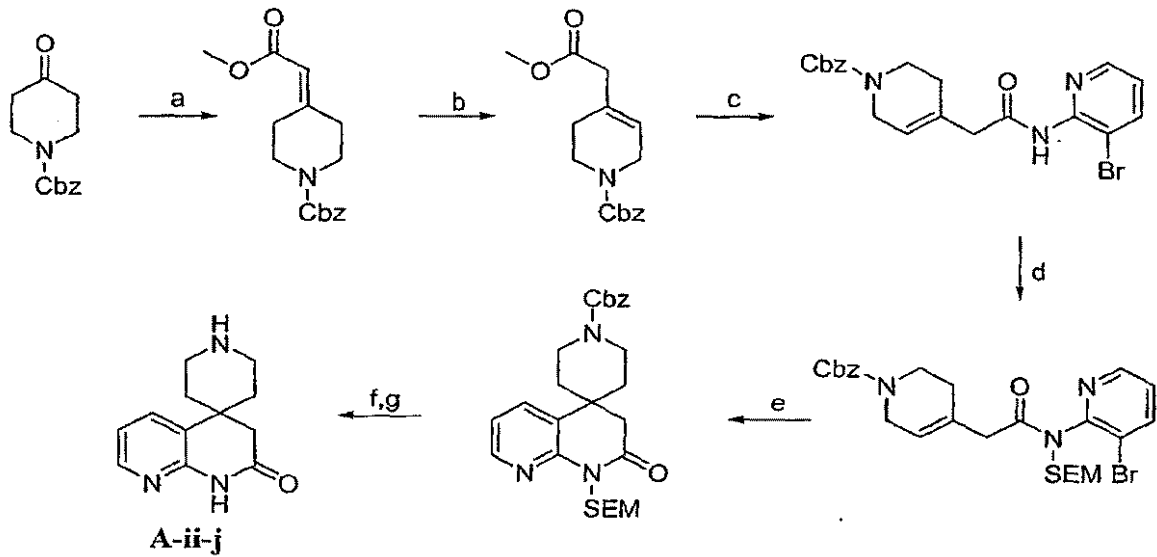
【0343】

スキーム24：アミンコアA-ii-jの製造：

40

【0344】

## 【化 6 8】



10

a) (2-メトキシ-2-オキソエチル) (トリフェニル) ホスホニウムクロリド、ベンゼン

b) DBU、DMF

c) 3-ブromo-2-アミノピリジン、AlMe<sub>3</sub>、DCE

20

d) NaH、SEM-Cl、THF

e) Pd(<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、ジシクロヘキシルメチルアミン、ジオキサン

f) TFA

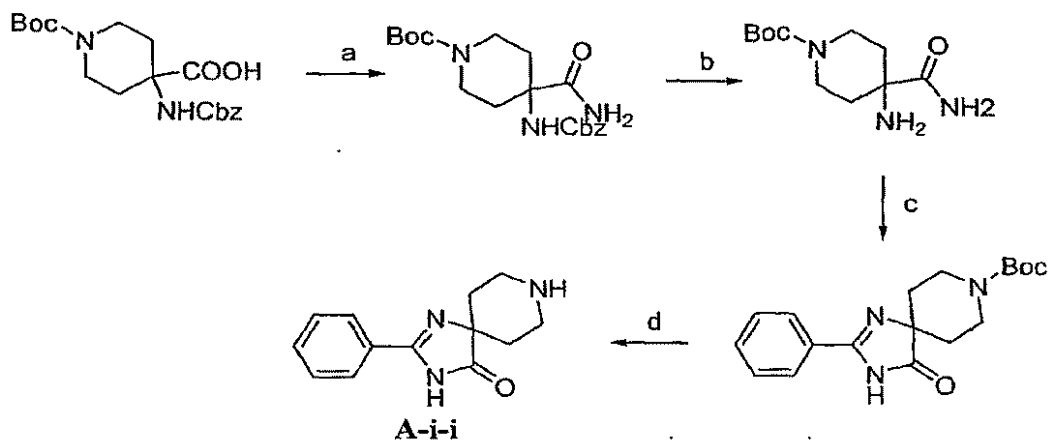
g) H<sub>2</sub>、Pd/C。

## 【0345】

スキーム25：アミンコアA-i-iの製造：

## 【0346】

## 【化 6 9】



30

a) EDC、HOBT、NH<sub>3</sub>、TEA、DMF

b) H<sub>2</sub>、Pd/C、EtOH

c) 1-(トリメトキシメチル)ベンゼン、トルエン

d) TFA/DCM。

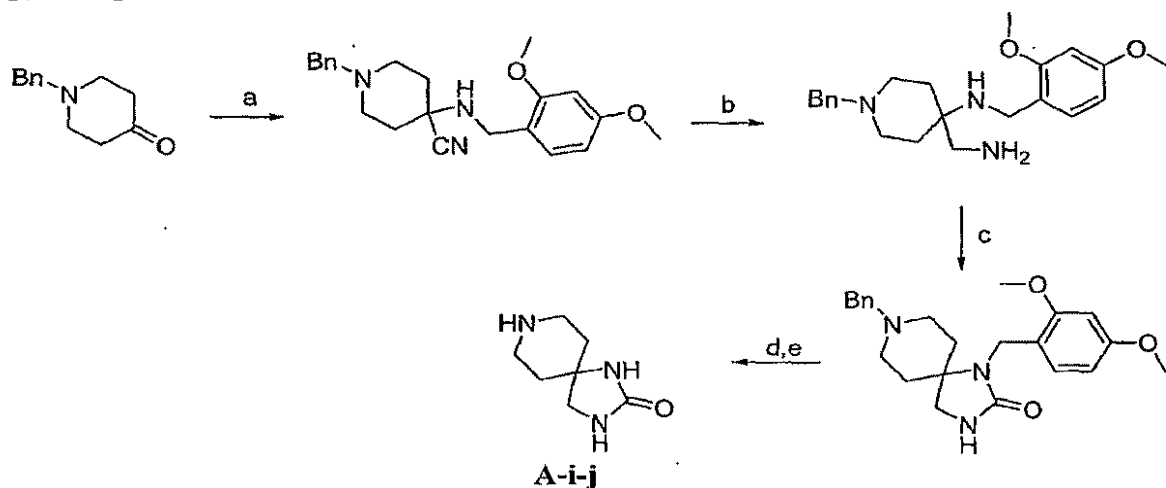
## 【0347】

スキーム26：アミンコアA-i-jの製造：

## 【0348】

40

【化 7 0】



a) 2, 4-ジメトキシベンジルアミン、TMSCN

b)  $H_2$ 、Rh/アルミナ

c) CDI

d) TFA/DCM

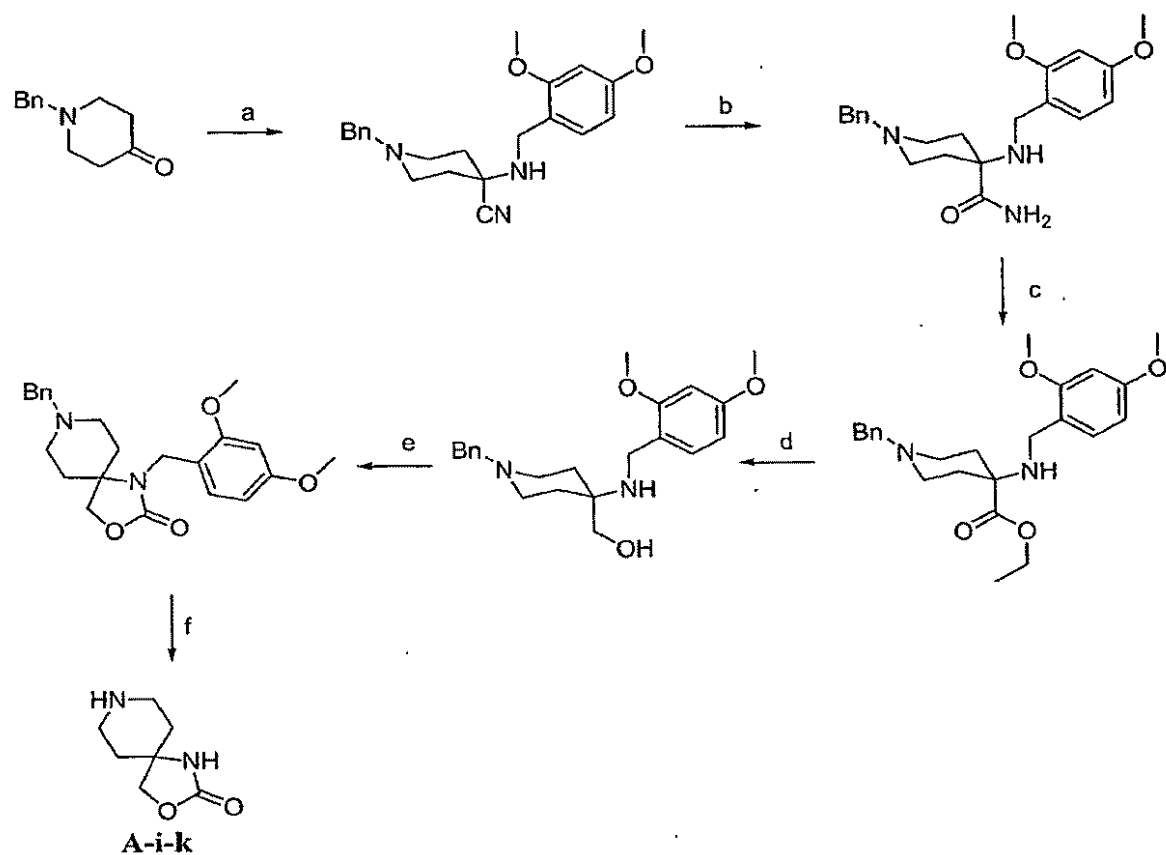
e)  $H_2$ 、Pd/C。

【0349】

スキーム 27：アミンコア A-i-k の製造：

【0350】

【化 7 1】



a) 2, 4-ジメトキシベンジルアミン、TMSCN

b)  $H_2SO_4$ 

c) 1) KOH

2)  $H_2SO_4$ 、KOH

10

20

30

40

50

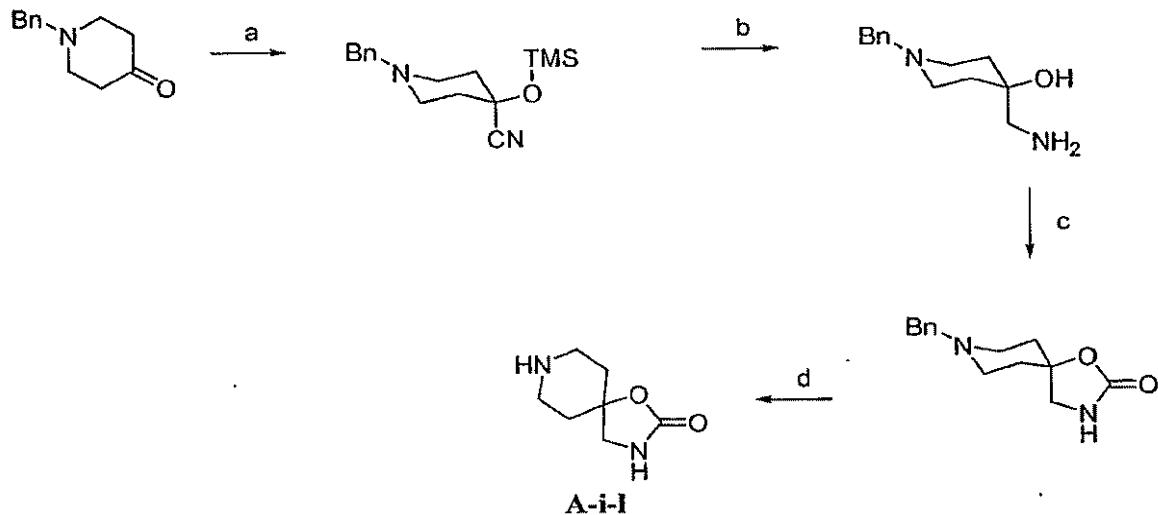
- d)  $\text{LiAlH}_4$   
 e)  $\text{CDI}$   
 f) 1)  $\text{TFA}/\text{DCM}$   
 2)  $\text{H}_2$ 、 $\text{Pd}/\text{C}$ 。

【0351】

スキーム28：アミンコアA-i-1の製造：

【0352】

【化72】



- a)  $\text{TMSCN}$   
 b)  $\text{LiAlH}_4$   
 c)  $\text{COCl}_2$   
 d) 1)  $\text{TFA}/\text{DCM}$   
 2)  $\text{H}_2$ 、 $\text{Pd}/\text{C}$ 。

【0353】

アミンコアA-i-aは、WO2005097795に開示された方法によって製造することが可能である。アミンコアA-i-i-aは、US2006293281に開示された方法によって製造することが可能である。縮合6員環がピリジルであるアミンコアA-i-i-aは、WO2007016087に開示された方法によって製造することが可能である。アミンコアA-v-bは、WO2006044504に開示された方法によって製造することが可能である。アミンコアA-v-iは、WO2006044504に開示された方法によって製造することが可能である。HCl塩としてのアミンコアA-v-i-bは、WO2005056550に開示された方法によって製造することが可能である。アミンコアA-v-i-dは、Chem. Pharm. Bull., 34(5), pp. 1907-1916 (1986)に開示された方法によって製造することが可能である。アミンコアA-v-i-eは、市販され入手可能である。アミンコアA-v-hは、WO2007016087に開示された方法によって製造することが可能である。スキーム、実験、または本明細書中で言及されていない他のアミンコアは、当業者に公知の方法により製造することができる。

【0354】

本発明の特定の化合物は、治療のために遊離型で、またはそれが適切な場合、その医薬的に許容される誘導体として存在することができることもまた認識されるであろう。本発明によれば、医薬的に許容される誘導体は、これらに限定されないが、医薬的に許容される塩、エステル、このようなエステルの塩、または必要とする患者への投与により、本明細書中で別な方法で記述された化合物、またはこれらの代謝物もしくは残留物を直接的または間接的に提供可能なその他の任意の付加物または誘導体を含む。

【0355】

本明細書中で使用される用語「医薬的に許容される塩」は、十分な医学的な判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを引き起こすことなく、ヒトおよび下等動物の組織との接触使用に適した、そして便益／危険比率の釣り合った塩を指す。「医薬的に許容される塩」は、被投与者に対する投与時に、直接的または間接的に本発明の化合物またはその活性代謝物もしくは残留物を提供することができる、本発明の化合物の非毒性塩、またはエステルの塩を指す。本明細書中で使用される用語「その活性代謝物もしくは残留物」は、その代謝物もしくは残留物もまたCGRPのアンタゴニストであることを意味する。

#### 【0356】

医薬的に許容される塩は当該分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J . Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19で医薬的に許容される塩に関する詳細を記述しており、それは引用により本明細書中に取り込まれる。本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、適切な無機および有機の酸および塩基に由来する塩を含む。医薬的に許容される非毒性酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と共に形成されるアミノ基の塩、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と共に形成されるアミノ基の塩、またはイオン交換樹脂などの、当該分野で使用される他の方法により形成される塩である。その他の医薬的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレン硫酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、蔞酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩やその他の塩を含む。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩を含む。本発明は、本明細書に開示された化合物の何れの塩基性窒素含有基の4級化をも想定している。このような4級化により、水溶性もしくは油溶性の、または分散性の生成物が得られる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩にはナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。その他の医薬的に許容される塩には、それが適切である場合、非毒性アンモニウム塩、4級アンモニウム塩、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などのカウンターイオンを利用して形成されるカチオン性アミンが含まれる。

#### 【0357】

上記したように、本発明の医薬的に許容される組成物は、さらに医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含み、これらには、本明細書中で使用されているような溶剤、希釈剤、もしくはそのほかの液体ビヒクル、分散剤や懸濁剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤や乳化剤、保存剤、固形結合剤、滑沢剤などの所望される特定の剤形に適切なものとしての何れか、もしくは全てが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、医薬的に許容される組成物の調剤に使用される様々な担体、およびそれらの調剤法に関する公知の技術を開示している。従来の担体媒体が、望ましくない生物学的効果を生じるか、またはそうでなければその医薬的に許容される組成物の何れかの成分（複数を含む）と有害な相互作用を起こすような、本発明の化合物とは不適合な媒体である

10

20

30

40

50

場合を除き、その媒体の使用は、本発明の範囲内であると考えられる。医薬的に許容される担体として使用される材料のいくつかの例として、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、燐酸塩などの緩衝剤、グリシン、ソルビン酸、もしくはソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分的なグリセリンエステル混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩や電解質、コロイド状シリカ、3ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、ラクトース、グルコースおよびショ糖などの糖；コーンスターチやポテトスターチなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースやセルロースアセテートなどのセルロースとその誘導体；トラガカント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターや坐剤用ワックスなどの賦形剤；ピーナツ油；綿実油；菜種油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油や大豆油などの油；ポリピレングリコールやポリエチレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルやラウリル酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質を含まない水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液を含み、そしてその他にラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸マグネシウムなどの毒性のない適用可能な滑沢剤、さらに着色料、放出剤、コーティング剤、甘味料、風味料や香料、保存剤および酸化防止剤もまた、処方する人の判断により、その組成物に存在させることができる。

10

**【0358】**

20

本発明の医薬的に許容される組成物は、経口的に、経腸的に、非経口的に、槽内に、経膈的に、腹腔内に、局所的（粉末、軟膏、または点滴薬により）に、頬側的に、口腔もしくはまたは鼻腔噴霧剤として、その他により、治療される感染の重篤度に依存してヒトおよび他の動物に投与することができる。ある実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日当たり1回以上、1日につき被験者の体重当たり約0.01mg/kgから約50mg/kg、好ましくは約1mg/kgから約25mg/kgの用量レベルで経口的または非経口的に投与することが可能である。

**【0359】**

経口投与用の液体投薬剤形は、これらに限定されないが、医薬的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を含む。活性化化合物に加え、液体投薬剤形は、例えば水やその他の溶剤、可溶化剤およびエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油やゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステルのような乳化剤、ならびにこれらの混合物などの当該分野で通常使用される不活性希釈剤を含んでもよい。不活性希釈剤のほかに、経口用組成物はまた、湿潤剤、乳化剤や懸濁化剤、甘味料、風味料や香料などのアジュバントをも含むことができる。

30

**【0360】**

40

注射用製剤、例えば無菌の注射用水性剤または油性懸濁剤は、適切な分散剤、または湿潤剤、および懸濁化剤を用い、当該分野で公知の方法に従って製剤化されてよい。無菌の注射用製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液などのように、非毒性の非経口的に許容される希釈剤や溶剤中での無菌の注射可能な溶液、懸濁液またはエマルジョンである。これらの許容されるビヒクルや溶剤のうち、水、リンゲル液（米国薬局方）、および等張塩化ナトリウム溶液が使用され得る。さらに、無菌の不揮発性油が、溶剤や懸濁化媒体として慣習的に使用される。この目的のため、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射用剤の調製に使用される。

**【0361】**

50

注射用製剤は、例えば細菌除去フィルターでの濾過により無菌化するか、滅菌水またはその他の無菌の注射可能な媒体に使用直前に溶解または分散させることができる無菌化固体組成物の形態の無菌薬剤を配合することによって無菌化することができる。

#### 【0362】

本発明の化合物の効果を持続させるため、皮下注射または筋肉注射からの化合物の吸収を遅らせることがしばしば望ましい。これは、水に対する溶解性の低い結晶性または非晶質性物質の液体懸濁液の使用により達成される。化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、それが今度は、結晶の大きさや形状に依存し得る。あるいはまた、非経口的に投与された化合物の吸収遅延は、油性ビヒクル中への化合物の溶解または懸濁により達成される。注射用デポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中において、化合物をマイクロカプセルのマトリクス化することにより調製される。化合物の放出速度は、化合物のポリマーに対する比率や、使用される特定ポリマーの性質により調節することができる。そのほかの生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポ型注射用製剤はまた、生体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中への化合物の封入により調製される。

10

#### 【0363】

直腸または腔内投与用の組成物は、好ましくは坐薬であり、これは例えばココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬用ワックスなどの、周囲温度では固体であるが、体温では液体となるため、直腸内または腔内で融解して活性化合物を放出するような適切な無刺激性の賦形剤または担体と、本発明の化合物を混合することで調製することができる。

20

#### 【0364】

経口投与用の固形投薬剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤を含む。そのような固形投薬剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムやリン酸2カルシウムなどの少なくとも1つの不活性で医薬的に許容される賦形剤や担体、および／またはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセリンなどの保湿剤、d) 寒天-寒天、炭酸カルシウム、ポテトスターチまたはタピオカスターチ、アルギン酸、特定のケイ酸、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールやモノステアリン酸グリセリンなどの湿潤剤、h) カオリンやベントナイト粘土などの吸収剤、およびi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、その投薬剤形は、また、緩衝剤を含んでもよい。

30

#### 【0365】

類似形態の固形組成物は、また、ラクトースまたは乳糖や高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いた軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセルにおける充填剤としても使用され得る。錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固形投薬剤形は、腸溶性コーティングやその他の医薬調剤分野で周知のコーティングなどのコーティングやシェルを用いて調製することができる。それらは場合により乳白剤を含むことがあり、腸管の特定の部位でのみ、もしくは優先的に、場合により遅延的な方法で活性成分（複数を含む）を放出するような組成物とすることができる。使用することのできる包埋組成物の例としては、重合物質やワックスが挙げられる。類似形態の固形組成物は、また、ラクトースまたは乳糖や高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いた軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセルにおける充填剤としても使用され得る。

40

#### 【0366】

活性化合物は、また、上記した1つ以上の賦形剤によりマイクロカプセルの形態とすることができる。錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固形投薬剤形は、

50

腸溶性コーティング、放出制御コーティングやその他の医薬調剤分野で周知のコーティングなどのコーティングやシェルを用いて調製することができる。そのような投薬剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合されてもよい。そのような投薬剤形は、また、通常の実務のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースなどの錠剤用滑沢剤および他の錠剤用助剤を含んでもよい。錠剤、カプセル剤および丸剤の場合、投薬剤形は、また、緩衝剤を含んでもよい。それらは場合により乳白剤を含むことがあり、腸管の特定の部位でのみ、もしくは優先的に、場合により遅延的な方法で活性成分（複数を含む）を放出するような組成物とすることができる。使用することのできる包埋組成物の例としては、重合物質やワックスが挙げられる。

10

### 【0367】

本発明化合物の局所的または経皮的な投薬形態は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤または貼付剤を含む。活性成分は、医薬的に許容される担体やそのほかの必要とされる保存料や緩衝剤などと、必要に応じて、無菌状態下において混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲内にあると考えられる。さらに、本発明は、化合物の身体への制御された送達を提供する付加的な利点を有する経皮貼付剤としての使用も考えられる。このような投薬形態は、化合物を適切な媒体中に溶解または分散させることにより調製される。吸収促進剤は、化合物の皮膚透過を高めるために利用される。透過速度は、速度制御膜の提供、または化合物のポリマーマトリクスやゲルへの分散の何れかにより制御することができる。

20

### 【0368】

本発明の化合物および医薬的に許容される組成物は、また、併用療法で 사용할ことができ、つまり、該化合物および医薬的に許容される組成物は、1つ以上の所望の治療剤または医療手順と同時に、その前に、またはその後に投与することができることが認識されるであろう。併用計画で使用するための治療（治療剤または手順）の特定の組み合わせは、所望の治療および／または手順ならびに達成されるべき所望の治療効果に対する適合性が考慮されるであろう。また、使用される治療は、同じ障害（例えば、発明化合物は、同じ障害を治療するために使用される他の薬剤と同時に投与されてもよい）に対する所望の効果を達成し得るか、または異なる効果（例えば、任意の副作用効果の制御）を達成し得る。本明細書で 사용되는場合、特定の疾患、または病態を治療または予防するために通常、投与されるさらなる治療剤は、「治療される疾患または状態に対して適切なもの」として知られている。例えば、例示的なさらなる治療剤には以下のものが含まれるがこれらに限定されない：非オピオイド性鎮痛剤（例えば、エトドラク、インドメタシン、スリダク、トルメチンなどのインドール類；ナブメトンなどのナフチルアルカノン；ピロキシカムなどのオキシカム類；アセトアミノフェンなどのパラアミノフェノール誘導体；フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジンなどのプロピオン酸類；アスピリン、トリサルチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサルなどのサリチル酸類；メクロフェナム酸、メフェナム酸などのフェナム酸類；およびフェニルブタゾンなどのピラゾール；またはオピオイド（麻薬）アゴニスト（例えば、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロポキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、およびペンタゾシン）。加えて、非薬物的な鎮痛アプローチが、本発明の1つ以上の化合物の投与とともに利用されてもよい。例えば、麻酔学的なアプローチ（髄腔内注入、神経遮断）、脳神経外科アプローチ（CNS経路の神経剥離術）、神経刺激的アプローチ（経皮電氣的神経刺激、脊柱刺激）、理学療法的アプローチ（理学療法、矯正装置、透熱療法）、または心理的アプローチ（認識方法—催眠、バイオフィードバック、または行動論的方法）もまた、利用されてもよい。さらなる適切な治療剤またはアプローチは、一般的に、The Merck Manual、Seventeenth Edition、Mark H. BeersおよびRobert Berkow編、Merck Research

30

40

50

Laboratories、1999、ならびにthe Food and Drug Administrationのウェブサイト、www.fda.govに記載されており、これらの全体の内容は引用により本明細書に取り込まれる。

#### 【0369】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、唯一の活性薬剤としてその治療剤を含む組成物で通常投与される量を超えない。好ましくは、現在開示されている組成物のさらなる治療剤の量は、唯一の活性薬剤として薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%から100%の範囲でとなろう。

#### 【0370】

本発明の化合物またはその医薬的に許容される組成物はまた、移植可能な医療デバイス（例えば、人工器官、人工弁、代用血管、ステント、およびカテーテル）をコーティングするための組成物中に配合され得る。したがって、本発明は別の態様において、移植可能デバイスをコーティングするための組成物を含み、この組成物は、上記で一般的にそして本明細書においてクラスおよびサブクラスで記載される通りの本発明の化合物と、該移植可能デバイスをコーティングするのに適した担体を含む。さらに別の態様において、本発明は、上記で一般的にそして本明細書においてクラスおよびサブクラスで記載される通りの本発明の化合物と、該移植可能デバイスをコーティングするのに適した担体を含む組成物でコーティングされた移植可能デバイスを含む。適切なコーティング剤およびコーティングされた移植可能デバイスの一般的な調製は、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号に記載されている。これらのコーティング剤は、代表的には生体適合性のポリマー物質（例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセタート、およびそれらの混合物）である。これらのコーティング剤は、組成物において制御された放出特性を与えるために、場合により、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせから成る適切なトップコートによりさらに被覆され得る。

#### 【0371】

本発明の化合物は、患者でのCGRP受容体の拮抗方法に有用であり、この場合、前記患者は、例えばこうした拮抗作用が必要な哺乳類であり、前記方法は、本化合物の有効量の投与を含む。本発明は、CGRP受容体のアンタゴニストとして本明細書に開示される化合物の使用に関する。霊長類、特にヒトに加えて、様々な他の哺乳類を本発明の方法に従って治療することができる。

#### 【0372】

本発明の別の実施態様は、患者でのCGRP受容体が関与する疾患または障害を治療する、制御する、改善する、またはこうした疾病または疾患のリスクを軽減するための方法に関し、この方法は、CGRP受容体のアンタゴニストである化合物の治療有効量を前記患者に投与することを含む。

#### 【0373】

さらに、本発明は、ヒトおよび動物におけるCGRP受容体活性に対する拮抗作用の医薬を製造するための方法に関し、この方法は、本発明の化合物を製薬的担体または希釈剤と組み合わせることを含む。

#### 【0374】

一般に、本方法での治療を受ける被験者は、CGRP受容体活性の拮抗作用が望まれる哺乳類、例えばヒトの男性または女性である。用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床家によって探求されている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起する主題化合物の量を意味する。本明細書で用いる用語「治療」は、上述の状態についての、特にこうした疾病または疾患に罹患しやすい患者における、治療と予防または予防的治療の両方を指す。

#### 【0375】

CGRPアンタゴニストとして作用する本発明の化合物の能力が、本発明の化合物をヒ

10

20

30

40

50

トおよび動物、特にヒトにおけるCGRPが関与する疾患に有用な薬物にする。

【0376】

本発明の化合物は、次の状態または疾患の1つまたはそれ以上の治療、予防、改善、制御、またはこれらのリスクの軽減に有用である：頭痛、偏頭痛、群発性頭痛、慢性緊張型頭痛、疼痛、慢性疼痛、神経原性炎症および炎症性疼痛、神経因性疼痛、眼痛、歯痛、糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、血管障害、炎症、関節炎、気管支過敏症、喘息、ショック、敗血症、オピエート離脱症候群、モルヒネ耐性、男性および女性の顔面紅潮、アレルギー性皮膚炎、脳炎、脳損傷、癲癇、神経変性疾患、皮膚病、神経性皮膚発赤、バラ色皮膚および紅斑、耳鳴り、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膀胱炎、ならびにCGRP受容体の拮抗作用により治療または予防することができる他の状態。特に重要なのは、偏頭痛および群発性頭痛を含む頭痛の緊急のまたは予防的治療である。

10

【0377】

さらに、本発明の化合物は、本明細書において特に言及されている疾患、障害および状態を予防、治療、制御、改善、またはこれらのリスクを軽減する方法において有用である。

【0378】

さらに、本発明の化合物は、他の薬剤と併用で、上述の疾患、障害および状態を予防、治療、制御、改善する、またはこれらのリスクを軽減する方法において有用である。

【0379】

本発明の化合物は、式Iの化合物または他の薬物が有用であり得る疾患または状態を治療、予防、制御、改善する、またはこれらのリスクを軽減する際に、1つ以上の他の薬物と併用して用いることができ、前記薬物との併用がいずれの薬物の単独使用よりも安全であるか、またはより有効である。こうした他の薬物（複数を含む）は、これ（ら）が通常使用される経路および量で、式Iの化合物と同時に、または逐次的に投与することができる。式Iの化合物を1つ以上の他の薬物と同時に使用する場合、こうした他の薬物および式Iの化合物を含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかしながら、この併用療法は、式Iの化合物と1つ以上の他の薬物を異なって重なるスケジュールで投与する療法も包含する。1つ以上の他の活性成分と併用する場合、本発明の化合物および他の活性成分は、各々単独で使用するより低い用量で使用することができることが想定される。従って、本発明の医薬組成物は、式Iの化合物に加えて、1つ以上の他の活性成分を含有するものを包含する。

20

30

【0380】

例えば、本化合物は、抗炎症薬または抗鎮痛薬または抗偏頭痛薬、例えば、エルゴタミンもしくは5-HT<sub>1A</sub>アゴニスト、特に5-HT<sub>1B/1D</sub>アゴニスト（例えば、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタン、およびリザトリプタン）；シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤（例えば、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブまたはパラコキシブ）；非ステロイド性抗炎症薬またはサイトカイン抑制性抗炎症薬、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、スリンダク、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ケトロラク、エトドラク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ジクロフェナク、オキサプロジン、アパゾン、ニメスリド、ナブメトン、テニダップ、エタネルセプト、トルメチン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ジフルニサル、サルサラート、オルサラジンまたはスルファサラジンなど；またはステロイド性鎮痛薬と併用することができる。同様に、本化合物は、疼痛改善薬、例えば、アセトアミノフェン、フェナセチン、コデイン、フェンタニル、スフェンタニル、メタドン、アセチルメタドール、ブプレノルフィンまたはモルヒネと共に投与することができる。

40

【0381】

加えて、本化合物は、インターロイキン阻害剤、例えばインターロイキン-1阻害剤；

50

NK-1 受容体アンタゴニスト、例えばアプレピタント；NMDAアンタゴニスト；NR2Bアンタゴニスト；ブラジキニン-1 受容体アンタゴニスト；アデノシンA1 受容体アゴニスト；ナトリウムチャンネル遮断薬、例えばラモトリギン；オピエートアゴニスト、例えば酢酸レボメタジルまたは酢酸メタジル；リポキシゲナーゼ阻害剤、例えば5-リポキシゲナーゼの阻害剤；アルファ受容体アンタゴニスト、例えばインドラミン；アルファ受容体アゴニスト；バニロイド受容体アンタゴニスト；mGluR5アゴニスト、アンタゴニストまたは増強剤；GABA<sub>A</sub>受容体モジュレータ、例えば、アカンプロセートカルシウム；ニコチンを含む、ニコチン性アンタゴニストまたはアゴニスト；ムスカリン性アゴニストまたはアンタゴニスト；選択的セロトニン再取り込み阻害剤、例えばフルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチン、エスシタロプラム、またはシタロプラム；3環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリン、ドキセピン、プロトリプチリン、デシプラミン、トリミプラミン、またはイミプラミン；ロイコトリエンアンタゴニスト、例えばモンテルカストまたはザフィルルカスト；一酸化窒素阻害剤または一酸化窒素合成阻害剤と併用することができる。

10

#### 【0382】

また、本化合物は、麦角アルカロイド、例えば、エルゴタミン、エルゴノビン、エルゴノビン、メチルエルゴノビン、メテルゴリン、エルゴロイドメシル酸塩、ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエルゴコルニン、ジヒドロエルゴクリスチン、ジヒドロエルゴクリプチン、ジヒドロ-1-エルゴクリプチン、ジヒドロ- $\theta$ -エルゴクリプチン、エルゴトキシシン、エルゴコルニン、エルゴクリスチン、エルゴクリプチン、1-エルゴクリプチン、 $\theta$ -エルゴクリプチン、エルゴシン、エルゴスタン、プロモクリプチン、またはメチセルギドと併用することができる。

20

#### 【0383】

加えて、本化合物は、ベーターアドレナリン作動性アンタゴニスト、例えばチモロール、プロパノロール、アテノロール、またはナドロールなど；MAO阻害剤、例えば、フェネルジン；カルシウムチャンネル遮断薬、例えば、フルナリジン、ニモジピン、ロメリジン、ベラパミル、ニフェジピン、プロクロルペラジンまたはガバペンチン；神経弛緩薬、例えば、オランザピンおよびクエチアピン；抗痙攣薬、例えば、トピラマート、ゾニサミド、トナベルサト、カラベルサトまたはジバルプレックスナトリウム；アンジオテンシンIIアンタゴニスト、例えばロサルタンおよびカンデサルタンシレキセチル；アンジオテンシン変換酵素阻害剤、例えばリシノプリル；またはボツリヌス毒素A型と併用することができる。

30

#### 【0384】

本化合物は、増強剤、例えばカフェイン、H<sub>2</sub>-アンタゴニスト、シメチコン、水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウム；うっ血除去薬、例えばフェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、またはレボ-デスオキシ-エフェドリン；鎮咳薬、例えば、コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、またはデキストロメトルファン；利尿薬；消化管運動促進薬、例えば、メトクロプラミドまたはドンペリドン、ならびに鎮静性および非鎮静性抗ヒスタミン剤と併用することができる。

40

#### 【0385】

特に好ましい実施態様において、本化合物は、抗偏頭痛薬：例えば、エルゴタミン；5-HT<sub>1A</sub>アゴニスト、とりわけ5-HT<sub>1B/1D</sub>アゴニスト、特に、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタンおよびリザトリプタン；およびシクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、特に、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、メロキシカム、バルデコキシブまたはパラコキシブと併用される。

#### 【0386】

上記併用は、本発明の化合物と1つの他の活性化合物との併用ばかりでなく、2つ以上

50

の他の活性化合物との併用も包含する。同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患または状態を予防する、治療する、制御する、改善する、またはこれらのリスクを軽減する際に使用される他の薬物と併用することができる。こうした他の薬物は、これらが通常使用される経路および量で、本発明の化合物と同時に、または逐次的に投与されてもよい。本発明の化合物を1つ以上の他の薬物と同時に使用するときは、本発明の化合物に加えてこうした他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて1つ以上の他の活性成分も含有するものを包含する。

#### 【0387】

本発明の化合物の他の活性成分（複数を含む）に対する化合物の重量比は変化させることができ、これは各成分の有効用量に依存するであろう。一般に、各々の有効用量が使用されるであろう。従って、例えば、本発明の化合物を別の薬剤と併用するとき、本発明の化合物の他の薬剤に対する重量比は、一般に約1000：1から約1：1000、または約200：1から約1：200の範囲であろう。本発明の化合物と他の活性成分の併用も一般には上述の範囲内であろうが、各場合、各活性成分の有効用量を使用すべきである。

#### 【0388】

こうした併用において、本発明の化合物と他の活性薬剤は、別々に投与してもよいし、一緒に投与してもよい。さらに、1つの要素の投与は、他の薬剤（複数を含む）の投与の前であってもよいし、同時であってもよいし、後であってもよく、同じ投与経路によってもよいし、異なる投与経路によってもよい。

#### 【0389】

本発明の化合物は、経口投与経路、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、槽内注射もしくは注入、皮下注射、または移植）投与経路、吸入スプレーによる投与経路、経鼻投与経路、経膈投与経路、経腸投与経路、舌下投与経路、または局所投与経路により投与することができ、単独でまたは一緒に、各投与経路に適する通常の非毒性の医薬的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する適切な投薬単位製剤に調合することができる。温血動物の治療に加えて、本発明の化合物は、ヒトでの使用に有効である。

#### 【0390】

本明細書中に記載される発明をより十分に理解するために、以下の実施例が、示される。これらの実施例は、説明する目的のみのためであり、いかなる方法においても本発明を限定するように解釈すべきでないことを理解すべきである。

#### 【実施例】

#### 【0391】

##### 一般的LC/MS方法

LC/MSデータは、PES c i e x API-150-EX LC/MS、Shimadzu LC-8Aポンプ、Gilson 215オートサンプラー、Gilson 819注入モジュール、3.0mL/分の流速、10から99% (CH<sub>3</sub>CN) (0.035% TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% TFA) 勾配、Phenomenex Luna 5u C18カラム (50×4.60mm)、Shimadzu SPD-10A UV/VIS検出器、Cedex 75 ELSD検出器を使用して得た。

#### 【0392】

##### ジアステレオマー混合物分離のための質量スペクトル法：

Semi-Prep Gilson HPLCは、Gilson 322ポンプ、Gilson 215液体ハンドラー、Gilson 819注入モジュールを使用して、本発明での様々なジアステレオマー混合物を精製するために使用された。流速は、20から70%のCH<sub>3</sub>CN (0.1% TFA) / H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) の勾配を使用して、Gilson 156 UV/VIS検出器でモニターしながら、Agilent Zorbax、SB-C18カラム (21.2×100mm、5um) 上で15.0mL/分であった。

10

20

30

40

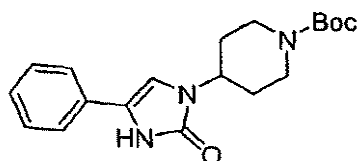
50

## 【0393】

tert-ブチル4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニルイミダゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

## 【0394】

## 【化73】



10

tert-ブチル-4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニルイミダゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートは、J. Med. Chem., 2005, 48, 5921で記述されたように合成された。2-ブロモ-1-フェニルエタノン(5g、25mmol)のDCM溶液(10ml)をtert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシラート(6g、30mmol)とD<sup>i</sup>PEA(9.84ml、57.5ml)のDCM(50ml)攪拌溶液に、1時間かけて滴下して加え、次に反応混合物を室温で16時間、攪拌した。シアン酸ナトリウム(3.41g、52.5mmol)を加え、次いで反応混合物を0℃に冷却し、酢酸でpHを4に調節し、反応混合物を0℃から室温で16時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ろ過し、DCM(3×)で抽出した。有機層を合わせ、水(3×)、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。残渣をエーテルで粉末化し、濾過し、固体をエーテルで洗浄して淡黄色固体(4.04g、47%)を得た。LC/MS(10%から99%):M/Z(M+H)<sup>+</sup>(実測値)=344;t<sub>R</sub>=3.01。

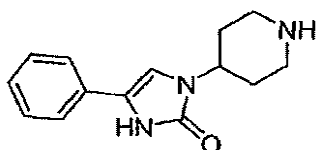
20

## 【0395】

5-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2(3H)-オン

## 【0396】

## 【化74】



30

tert-ブチル4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニルイミダゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(4g)のDCM(20ml)溶液に、TFA(4ml)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。蒸発して所望のTFA塩を得た(定量的)。LC/MS(10%から99%):M/Z(M+H)<sup>+</sup>(実測値)=244;t<sub>R</sub>=1.06。

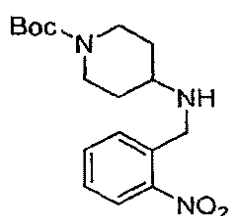
## 【0397】

tert-ブチル4-(2-ニトロベンジルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート

40

## 【0398】

## 【化75】



1-(ブロモメチル)-2-ニトロベンゼン(13.2g、61mmol)のDCM(

50

60 ml) の溶液を、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (14.6 g、73 mmol) と TEA (13.4 ml、91 mmol) の DCM (100 ml) 溶液に滴下して添加し、反応混合物を更に 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水に注ぎ、分液した。次いで、水層を DCM (2×) で抽出した。有機層を合わせ、水 (2×)、塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発乾固した。残渣を EtOAc に取り込み、シリカの大きな詰め物で濾過した。シリカを、TLC 分析により更なる物質が溶出されないのを示すまで EtOAc で洗浄した。蒸発により、生成物をオレンジ色の油 (24 g、74%) として得た。LC/MS (10% から 99%) : M/Z (M+H)<sup>+</sup> (実測値) = 336 ; t<sub>R</sub> = 2.23。

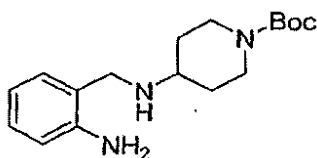
【0399】

10

tert-ブチル 4-(2-アミノベンジルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0400】

【化76】



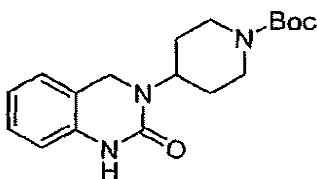
tert-ブチル 4-(2-ニトロベンジルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (24 g、71.6 mmol) の MeOH (150 ml) 溶液を水素雰囲気下で 24 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、蒸発して粗製のアミンを得て、これはさらに精製することなく使用された。

20

tert-ブチル 4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0401】

【化77】



30

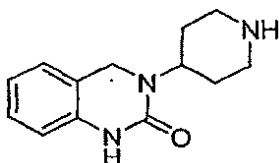
tert-ブチル 4-(2-ニトロベンジルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (13.2 g、43.2 mmol) の THF (400 ml) 溶液に、CDI (7.7 g、47.5 mmol) の 1:1 の DCM:THF (100 ml) 溶液を 1 時間にわたり滴下して加え、反応混合物をさらに 16 時間攪拌した。反応混合物を蒸発して油を得て、これを EtOAc で処理して所望の生成物を沈殿させた。沈殿物を冷たい EtOAc で洗浄し、乾燥して黄色の固体 (3.5 g) を得た。LC/MS (10% から 99%) : M/Z (M+H)<sup>+</sup> (実測値) = 332 ; t<sub>R</sub> = 3.01。

3,4-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オン

40

【0402】

【化78】



tert-ブチル 4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.5 g、10.6 mmol) の DCM (20 ml) 溶液に、TFA (15 ml) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混

50

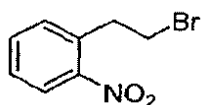
合物を蒸発し、次いでEtOH(2×)と共蒸発して所望の生成物(定量的)のTFA塩を得た。LC/MS(10%から99%):M/Z(M+H)<sup>+</sup>(実測値)=232;t<sub>R</sub>=0.38。

【0403】

1-(2-ブロモエチル)-2-ニトロベンゼン

【0404】

【化79】



10

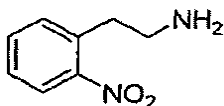
1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロベンゼン(21ml、150mmol)とトリフェニルホスフィン(39.2g、150mmol)とのDCM(400ml)溶液に、0℃でCBr<sub>4</sub>(49.5g、150mmol)を少しずつ加え、反応混合物は一晩中0℃から室温で攪拌した。反応混合物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、分液して、有機層を塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。残渣をEtOAcで処理し、析出したPh<sub>3</sub>Oを濾過し、溶媒を除去した。これを2回より多く繰り返した。カラムクロマトグラフィ(Hx中0%から10%のEtOAc)による精製により、油を得て、これは放置すると固化した。

【0405】

2-(2-ニトロフェニル)エタナミン

【0406】

【化80】



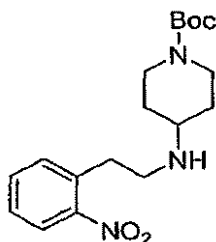
20

1-(2-ブロモエチル)-2-ニトロベンゼン(6.96g、30.5mmol)のCH<sub>3</sub>CN溶液に、NaN<sub>3</sub>(6g、91.6mmol)の水(20ml)溶液を加え、反応混合物を20時間還流した。溶液を冷却し、DCM(3×)で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。残渣をトルエン(160ml)に取り込み、これにPPh<sub>3</sub>(8g、30.5mmol)を加え、反応混合物は室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、残渣を酢酸(30ml)と48%HBr/酢酸(30ml)により100℃で1時間処理した。反応混合物を冷却し、濃縮し、DCMで抽出した。水層をNaOH水溶液でpH~10に調整し、EtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した(4.2g)。tert-ブチル4-(2-ニトロフェネチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【0407】

【化81】



40

2-(2-ニトロフェニル)エタナミン(4g、24mmol)とtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(4.8g、24mmol)のMeOH(48ml)中での攪拌溶液に、酢酸を加えてpH5とした。NaBH<sub>3</sub>CN(2.3g、3

50

6 mmol) を添加し、反応混合物は3時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発し、残渣を EtOAc と飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液に取り込んだ。分液し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、蒸発乾固した。カラムクロマトグラフィ (DCM 中 0% から 7% MeOH) による精製は、所望の生成物を与えた。LC/MS (10% から 99%) : M/Z ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (実測値) = 350 ;  $t_R$  = 2.22。

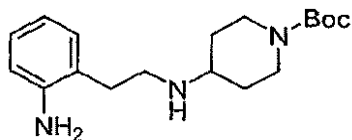
【0408】

tert-ブチル 4-(2-アミノフェネチルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0409】

【化82】

10



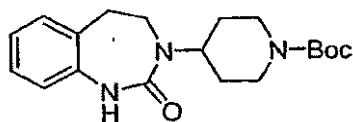
tert-ブチル 4-(2-ニトロフェネチルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (10.5 g) の EtOH (180 ml) 溶液に、10% Pd/C (1.05 g) を加え、反応混合物を一晩中  $\text{H}_2$  雰囲気下、室温で攪拌した。反応混合物を濾過し、得られた溶液を蒸発乾固して所望の生成物 (9.6 g) を得た。LC/MS (10% から 99%) : M/Z ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (実測値) = 320 ;  $t_R$  = 2.06。

20

tert-ブチル 4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-3-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0410】

【化83】



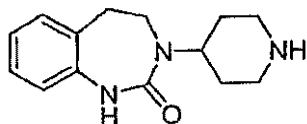
tert-ブチル 4-(2-アミノフェネチルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (6.9 g, 30 mmol) の DMF (110 ml) 溶液に、CDI (4.86 g, 30 mmol) を少しずつ加え、次に反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、水、塩水で洗浄し、蒸発乾固して所望の生成物を得た。LC/MS (10% から 99%) : M/Z ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (実測値) = 346 ;  $t_R$  = 3.24。

30

4,5-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン

【0411】

【化84】



40

tert-ブチル 4-(1,2,4,5-テトラヒドロ-2-オキソベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-3-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (10 g, 2.89 mmol) の DCM (5 ml) 溶液に、TFA (5 ml) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発し、そして、EtOH (2×) と共蒸発して所望の生成物 (定量的) の TFA 塩を得た。LC/MS (10% から 99%) : M/Z ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (実測値) = 246 ;  $t_R$  = 1.75。

【0412】

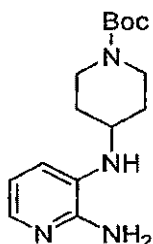
tert-ブチル 4-(2-アミノピリジン-3-イルアミノ) ピペリジン-1-カル

50

ボキシラート

【0413】

【化85】



10

2, 3-ジアミノピリジン (3.0 g、27.5 mmol) の DCE (45 ml) 溶液に、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート (5.75 g、28.8 mmol) を加え、少しずつ  $\text{NaBH}(\text{Oac})_3$  (8.7 g、41.7 mmol) を添加する前に反応混合物を室温で5分間攪拌し、反応が LC/MS によって終了したと判断されるまで、室温で攪拌を続けた。反応は、5% NaOH でクエンチし、分液し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。蒸発により、所望の生成物を茶色の固体 (4.96 g) として得た。LC/MS (10% から 99%) : M/Z (M+H)<sup>+</sup> (実測値) = 293 ;  $t_R$  = 2.31。

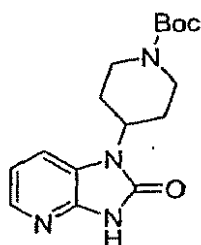
【0414】

tert-ブチル 4-(2, 3-ジヒドロ-2-オキソイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート

20

【0415】

【化86】



30

tert-ブチル 4-(2-アミノピリジン-3-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシラート (3.0 g、10.3 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (206 ml) 溶液に、室温で CDI (4.2 g、25.7 mmol) を少しずつ加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を DCM と水に取り込んだ。分液し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、蒸発乾固した。カラムクロマトグラフィ (DCM 中、1 から 10% の MeOH) により精製して、所望の固形物をベージュ色固体 (3.55 g) として得た。LC/MS (10% から 99%) : M/Z (M+H)<sup>+</sup> (実測値) = 319 ;  $t_R$  = 2.31。

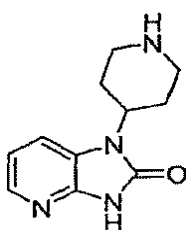
【0416】

1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オン

40

【0417】

【化87】



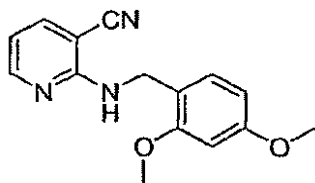
50

tert-ブチル4-(2,3-ジヒドロ-2-オキソイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.39g、10.7mmol)のEt<sub>2</sub>O(20ml)中の2N HCl溶液を0℃から室温で2時間にわたり攪拌した。溶媒を蒸発し、残渣をEt<sub>2</sub>Oで粉末化し、濾過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥して所望生成物(2.62g)のビス-HCl塩を得た。LC/MS(10%から99%):M/Z(M+H)<sup>+</sup>(実測値)=219;t<sub>R</sub>=0.36。

2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン-3-カルボニトリル

【0418】

【化88】



10

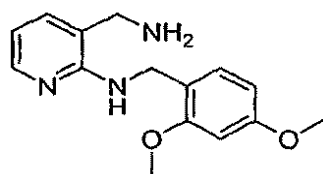
2-クロロ-3-シアノピリジン(4.0g、28.9mmol)のDMA(58ml)溶液に、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(5.2ml、34.6mmol)とTEA(4.8ml(34.6mmol))を加え、反応混合物を80℃で4時間攪拌した。反応混合物を水中へ注ぎ、Et<sub>2</sub>Oで抽出した。有機層を合わせて、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。カラムクロマトグラフィ(DCM中、0.5%から5%のEtOAc(0.1%TEAを含む))により所望の生成物を得た。LC/MS(10%から99%):M/Z(M+H)<sup>+</sup>(実測値)=270;t<sub>R</sub>=3.05。

20

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(アミノメチル)ピリジン-2-アミン

【0419】

【化89】



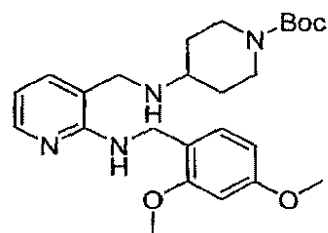
30

2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン-3-カルボニトリル(0.55g、2.04mmol)とLiAlH<sub>4</sub>(1Nの2.2ml、4.4mmol)の溶液を、反応がLCMSによって終了したと判断されるまで室温で攪拌した。反応を、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、分液した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、溶媒を減圧下、除去して所望の生成物を得たが、これはさらに精製されることなく使用された。LC/MS(10%から99%):M/Z(M+H)<sup>+</sup>(実測値)=274;t<sub>R</sub>=0.28。

tert-ブチル-4-((2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0420】

【化90】



40

DCE(8ml)とAcOH(115μL、2.04mmol)中のN-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(アミノメチル)ピリジン-2-アミン(2.04mmol)

50

と *tert*-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.41 g、2.04 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0.43 g、2.04 mmol) を加えた。反応が LCMS によって終了したと判断されるまで反応物を室温で攪拌した。反応混合物を DCM と飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液で希釈し、分液し、有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、蒸発乾固した。カラムクロマトグラフィ (MeOH/DCM) により精製して、所望の生成物 (0.64 g、69%) を得た。LC/MS (10% から 99%) :  $M/Z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (実測値) = 457 ;  $t_R$  = 2.19。

【0421】

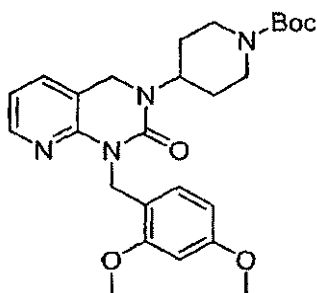
*tert*-ブチル 4-(1-(2,4-ジメトキシベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボ

10

キシレート

【0422】

【化91】



20

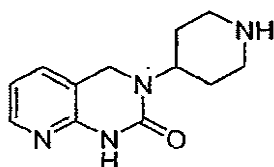
*tert*-ブチル-4-(2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.89 g、6.33 mmol) の DMF (42 ml) 溶液に、CDI (1.23 g、7.6 mmol) を少しずつ加え、反応混合物を 120℃ で 2 時間攪拌した。CDI をさらに添加し (0.82 g)、反応混合物を 130℃ で 6 時間攪拌し、室温で 16 時間攪拌した。反応物は水で希釈して、DCM で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、蒸発乾固した。カラムクロマトグラフィ (Hex 中、10 から 80% の EtOAc) による精製により所望の生成物 (1.17 g) を得た。LC/MS (10% から 99%) :  $M/Z$  ( $MH+H$ )<sup>+</sup> (実測値) = 483 ;  $t_R$  = 3.58。

30

3,4-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

【0423】

【化92】

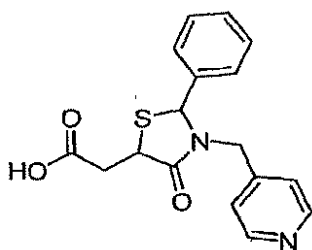


2-4-(オキソ-2-フェニル-3-((ピリジン-4-イル)メチル)チアゾリジン-5-イル)酢酸

40

【0424】

【化93】



50

4 Å 分子篩を含む DMF (0.5 ml) 中、ベンズアルデヒド (0.75 mmol、79.6 mg) と 2-(ピリジン-4-イル) エタナミン (97.3 mg、0.9 mmol) の溶液を 80℃ で 2 時間加熱した。メルカプトコハク酸 (1.13 mmol、168 mg) の DMF (0.2 ml) 溶液を加え、80℃ でさらに 16 時間反応させた。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を 1N HCl、水で洗浄し、蒸発乾固して所望の生成物を得て、これは更に精製することなく使用された。LC/MS (10% から 99%) : M/Z (M+H)<sup>+</sup> (実測値) = 329 ; t<sub>R</sub> = 1.95。

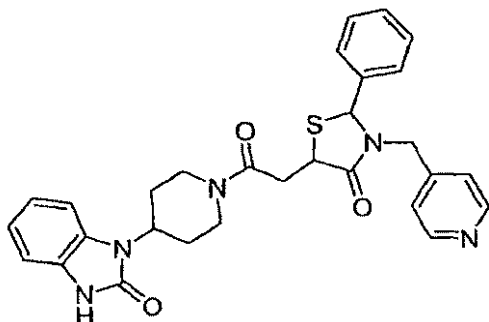
【0425】

1-(1-(2-(4-オキソ-2-フェニル-3-((ピリジン-4-イル)メチル)チアゾリジン-5-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (化合物番号 45)

10

【0426】

【化94】



20

2-(4-オキソ-2-フェニル-3-((ピリジン-4-イル)メチル)チアゾリジン-5-イル)酢酸 (0.15 mmol、49 mg)、1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (0.15 mmol、33 mg) および D<sup>1</sup>PEA (0.375 mmol、65.3 μl) の 4:1 の CH<sub>3</sub>CN:DMF (0.5 ml) 溶液に、HATU (0.18 mmol、68 mg) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。10% から 99% の CH<sub>3</sub>CN (0.035% TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% TFA) を使用する分取逆相 HPLC によって精製して表題化合物を得た。LC/MS (10% から 99%) : M/Z (M+H)<sup>+</sup> (実測値) = 528.1 ; t<sub>R</sub> = 2.28。H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (s, 1H)、8.60 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、7.40-7.38 (m, 2H)、7.33-7.29 (m, 5H)、7.06-6.92 (m, 4H)、5.55-5.53 (m, 1H)、4.55 (d, J = 4.4 Hz, 2H)、4.45-4.42 (m, 3H)、4.07 (d, m, 2H)、3.42-3.41 (m, 1H)、3.20-3.15 (m, 1H)、3.01-2.90 (m, 1H)、2.66 (m, 2H)、1.88 (m, 2H) ppm。

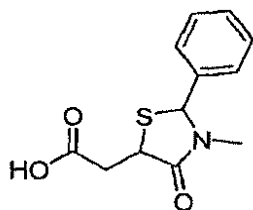
30

【0427】

2-(3-メチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)酢酸

【0428】

【化95】



40

4 Å 分子篩を含む DMF (0.5 ml) 中、ベンズアルデヒド (0.75 mmol、79.6 mg) とメチルアミン塩酸塩 (60.8 mg、0.9 mmol) の溶液を 80℃ で 2 時間加熱した。メルカプトコハク酸 (1.13 mmol、168 mg) の DMF (0.

50

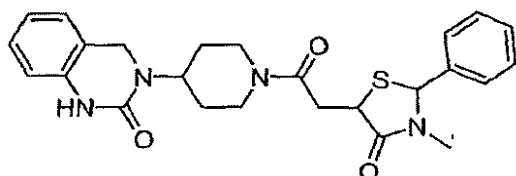
2 ml) 溶液を加え、80℃でさらに16時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を1N HCl、水で洗浄し、蒸発乾固して所望の生成物を得て、これは更に精製することなく使用された。

【0429】

3, 4-ジヒドロ-3-(1-(2-(3-メチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) キナゾリン-2(1H)-オン (化合物番号273)

【0430】

【化96】



10

2-(3-メチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル) 酢酸 (0.2 mmol, 50 mg)、3, 4-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル) キナゾリン-2(1H)-オンのTFA塩 (0.15 mmol, 49 mg) およびD<sup>1</sup>PEA (0.375 mmol, 65.3 μl) の4:1のCH<sub>3</sub>CN:DMF (0.5 ml) 溶液にHATU (0.18 mmol, 68 mg) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。10%から99%のCH<sub>3</sub>CN (0.035% TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% TFA) を使用する分取逆相HPLCによって精製して表題化合物を得た。LC/MS (10%から99%): M/Z (M+H)<sup>+</sup> (実測値) = 465.5; t<sub>R</sub> = 2.18. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.22 (m, 5H)、7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.00 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、6.95-6.89 (m, 2H)、6.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、5.46-5.41 (m, 1H)、4.70 (m, 1H)、4.56 (m, 1H)、4.26 (m, 3H)、3.86 (m, 1H)、3.50 (m, 1H)、3.32 (m, 1H)、3.12-3.08 (m, 1H)、2.89-2.73 (m, 1H)、1.69 (m, 3H) ppm。

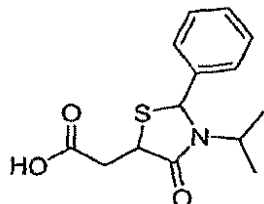
20

【0431】

2-(3-イソプロピル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル) 酢酸

【0432】

【化97】



30

ベンズアルデヒド (0.75 mmol, 79.6 mg) とイソプロピルアミン (53.1 mg, 0.9 mmol) の4 Å分子篩を含むDMF (0.5 ml) 溶液を80℃で、2時間加熱した。メルカプトコハク酸 (1.13 mmol, 168 mg) のDMF (0.2 ml) 溶液を加え、80℃でさらに16時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を1N HCl、水で洗浄し、蒸発乾固して所望の生成物を得て、これは更に精製することなく使用された。

40

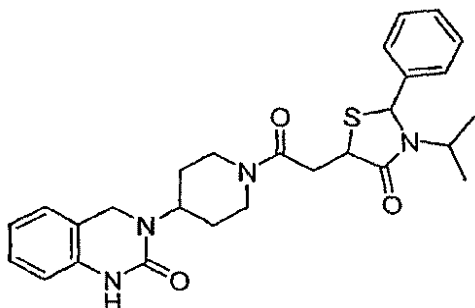
【0433】

3, 4-ジヒドロ-3-(1-(2-(3-イソプロピル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) キナゾリン-2(1H)-オン (化合物番号255)

【0434】

50

## 【化 9 8】



10

2-(3-イソプロピル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)酢酸 (0.2 mmol, 56 mg)、1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (0.15 mmol, 33 mg) および D<sup>1</sup>PEA (0.375 mmol, 65.3 μl) の 4:1 の CH<sub>3</sub>CN:DMF (0.5 ml) 溶液に、HATU (0.18 mmol, 68 mg) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。10% から 99% の CH<sub>3</sub>CN (0.035% TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% TFA) を使用する分取逆相 HPLC によって精製して表題化合物を得た。LC/MS (10% から 99%) : M/Z (M+H)<sup>+</sup> (実測値) = 493.5 ; t<sub>R</sub> = 3.1。H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.25 (m, 5H)、7.14–7.10 (m, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.00 (m, 1H)、6.93–6.89 (m, 1H)、6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、5.56 (m, 1H)、4.72 (m, 1H)、4.47–4.41 (m, 2H)、4.27–4.19 (m, 2H)、4.02–3.96 (m, 1H)、3.87 (m, 1H)、3.36–3.29 (m, 1H)、3.13–3.10 (m, 1H)、2.70 (m, 2H)、1.70–1.60 (m, 3H)、1.20 (dd, J = 2.0, 6.9 Hz, 3H)、0.94 (m, 3H)。

20

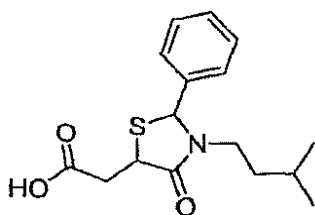
## 【0435】

2-(3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)酢酸

## 【0436】

## 【化 9 9】

30



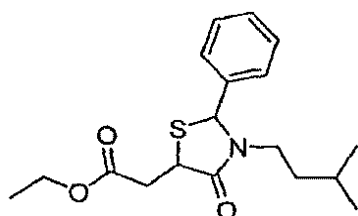
ベンズアルデヒド (5.06 ml, 50 mmol) とイソペンチルアミン (5.82 ml, 50 mmol) の溶液を 80℃ で 2 時間攪拌し、メルカプトコハク酸 (7.51 g, 50 mmol) を加え、80℃ でさらに 16 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、蒸発乾固した。カラムクロマトグラフィ (EtOAc/Hx) の精製により所望の生成物を黄色油 (11.3 g) として得た。

40

エチル 2-(3-イソプロピル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)アセタート

## 【0437】

## 【化 100】



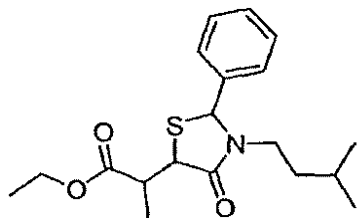
50

EtOH (20 ml) と  $H_2SO_4$  (1 ml) 中、2-(3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)酢酸 (2.2 g, 7.2 mmol) の溶液を16時間還流した。溶液を蒸発乾固し、残渣をEtOAcに取り込み、飽和 $Na_2CO_3$ 水溶液 (3×)、塩水で洗浄し、蒸発して所望の生成物を油として得た。

エチル 2-(3-イソプロピル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)プロパノアート

【0438】

【化101】



10

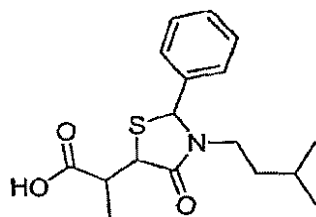
エチル 2-(3-イソプロピル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)アセタート (84 mg, 0.25 mmol) の THF 攪拌溶液に、0℃で LiHMDS (1N の 0.28 ml, 0.28 mmol) を滴下して加え、反応混合物を 0℃から室温で16時間にわたって攪拌した。反応混合物を 1N HCl 中に注ぎ、EtOAc (4×) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、蒸発乾固した。分取 TLC (7:1; Hx:EtOAc) の精製により所望の生成物を油 (12 mg) として得た。

【0439】

2-(3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)プロパン酸

【0440】

【化102】



30

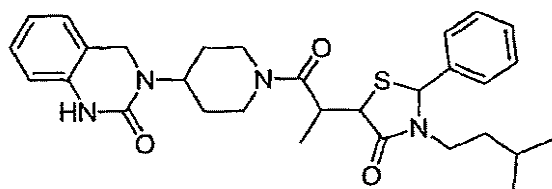
2-(3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)プロパン酸 (12 mg, 0.034 mmol) および NaOH 水溶液 (1N の 0.068 ml, 0.068 mmol) の MeOH (0.2 ml) 溶液を 60℃で16時間攪拌した。溶液を 1N HCl (1N の 0.068 ml) で中和し、溶媒を除去し、粗製の生成物をさらに精製することなく使用した。

【0441】

3-(1-(2-(3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (化合物番号 156)

【0442】

【化103】



2-(3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イル)プロパ

50

ン酸 (11 mg、0.034 mmol)、3,4-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オンTFA (17 mg、0.051 mmol)とD<sup>1</sup>PEA (24  $\mu$ l、0.14 mmol)のDMF (0.2 ml)溶液に、HATU (17 mg、0.044 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。10%から99%のCH<sub>3</sub>CN (0.035% TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% TFA)を使用する分取逆相HPLCにより精製して表題化合物を得た。

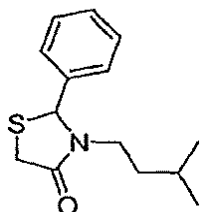
【0443】

3-イソペンチル-2-フェニルチアゾリジン-4-オン

【0444】

【化104】

10



イソペンチルアミン (0.58 ml、5 mmol)、ベンズアルデヒド (1 ml、10 mmol) およびメルカプト酢酸 (1.05 ml、15 mmol)のTHF (7 ml)とトリメトキシオルトホルマート (2 ml)溶液を75℃で16時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc (3×)で抽出した。有機層を合わせ、1N HCl (2×)、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。カラムクロマトグラフィ(Hx中、10から25%のEtOAc)により精製して、所望の生成物を油(1.07 g、86%)として得た。

20

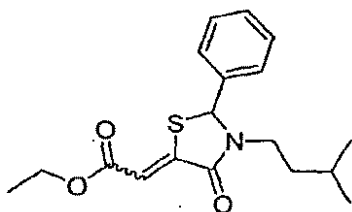
【0445】

エチル 2-(3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イリデン)アセタート

【0446】

【化105】

30



THF中、3-イソペンチル-2-フェニルチアゾリジン-4-オン (0.25 g、1 mmol)の攪拌溶液にLDA (THF中、~1Mの1.1 ml; nBuLiとジイソプロピルアミンから新たに調製された)を-78℃で加え、反応混合物を室温にまで加温した。グリオキサール酸エチル (トルエン中、~50% w/vの0.24 ml、1.2 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間、攪拌した。反応混合物を1N HCl中へ注ぎ、EtOAc (3×)で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。カラムクロマトグラフィによる精製(Hx中、5から15%のEtOAc)により、所望の生成物を油として得た。

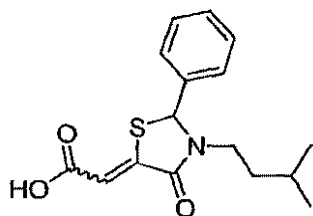
40

【0447】

2-(3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イリデン)酢酸

【0448】

## 【化106】



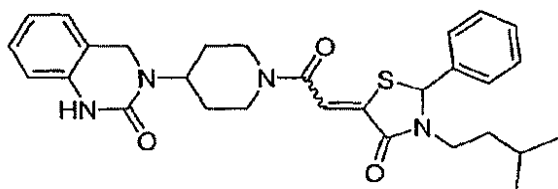
エチル 2- (3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イリデン) アセタート (0.031 g、0.1 mmol) と NaOH 水溶液 (1 N の 0.3 ml) の MeOH 溶液を 40 °C で 2 時間攪拌した。HCl (1 N の 0.5 ml) を加え、MeOH を蒸発した。水と EtOAc を加え、分液した。水層を EtOAc (2 ×) で抽出し、すべての有機層を合わせ、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発乾固して所望の生成物をオレンジ色の油 (11 mg、36 %) として得た。

## 【0449】

3, 4-ジヒドロ-3- (1- (2- (3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イリデン) アセチル) ピペリジン-4-イル) キナゾリン-2 (1H) -オン

## 【0450】

## 【化107】



2- (3-イソペンチル-4-オキソ-2-フェニルチアゾリジン-5-イリデン) 酢酸 (11 mg、0.036 mmol)、3, 4-ジヒドロ-3- (ピペリジン-4-イル) キナゾリン-2 (1H) -オン、TFA (18 mg、0.054 mmol) と D<sup>1</sup>PEA (22 μl、0.14 mmol) の DMF (0.2 ml) 溶液に、HATU (16 mg、0.043 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。10 % から 99 % の CH<sub>3</sub>CN (0.035 % TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05 % TFA) を使用する分取逆相 HPLC により精製して表題化合物を得た。

## 【0451】

製造 A : 1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-キノリン] -2' (3'H) -オンの合成

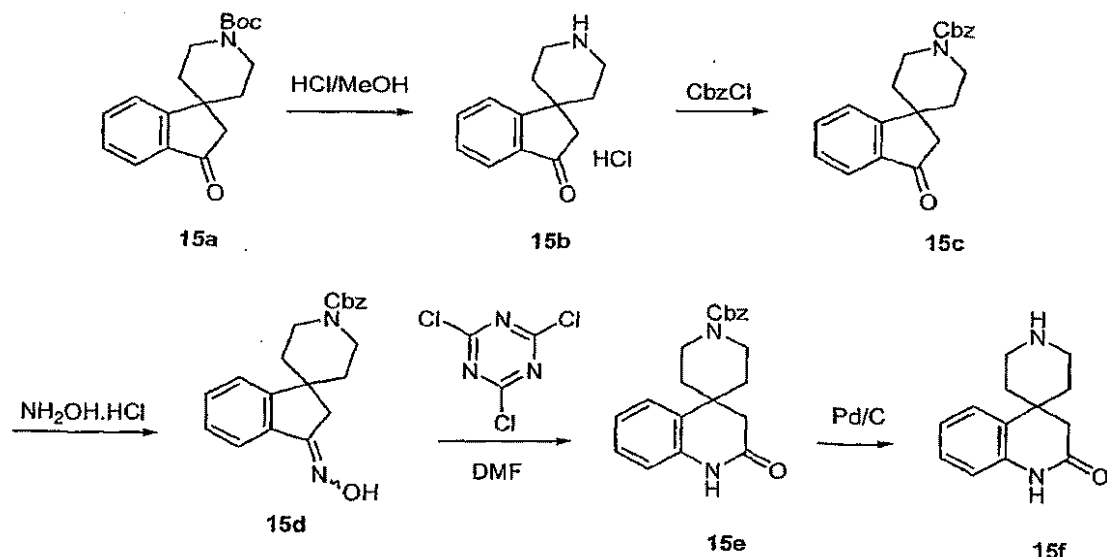
## 【0452】

10

20

30

【化108】



tert-ブチル3-オキソ-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート(20g、66.4mmol)とMeOH/HCl(2.5mol/L、100mL)の混合物を室温で攪拌した。蒸発後、残渣を石油エーテルで洗浄し、スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-3(2H)-オン塩酸塩(15.4g、97.6%)を得た。

【0453】

スピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-3(2H)-オン塩酸塩(5.0g、24.84mmol)およびEt<sub>3</sub>N(7.54g、74.53mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)溶液に、Cbz-Cl(4.66g、27.33mmol)を0℃で滴下して加えた。反応は室温にまで加温し、一晩中、攪拌した。沈殿物を濾過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥してベンジル3-オキソ-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート(6.1g、収率99%)を得た。

【0454】

NH<sub>2</sub>OH·HCl(1.43g、20.6mmol)とNaOAc(1.52g、18.53mmol)を含むEtOH(30mL)中のベンジル3-オキソ-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート(3g、10.3mmol)の溶液を1.5時間加熱還流した。溶媒を蒸発除去し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と水に分配した。有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、ベンジル3-(ヒドロキシイミノ)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート(3.14g、収率99%)を得たが、これは次の工程に直接使用された。

【0455】

2,4,6-トリクロロ-[1,3,5]-トリアジン(1.32g、7.16mmol)を25℃に維持されたDMF(9.6mL)に加えた。反応はTCTが消費されるまでTLCによってモニターされた。次いで、DMF(17mL)中、ベンジル3-(ヒドロキシイミノ)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート(1.6g、4.77mmol)を加えた。その添加後、混合物を一晩中室温で攪拌した。水を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、続いて1N HClと塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製してベンジル2'-オキソ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,4'-キノリン]-1-カルボキシラート(260mg、収率16%)を得た。

【0456】

MeOH(20mL)中、ベンジル2'-オキソ-2',3'-ジヒドロ-1'H-ス

10

20

30

40

50

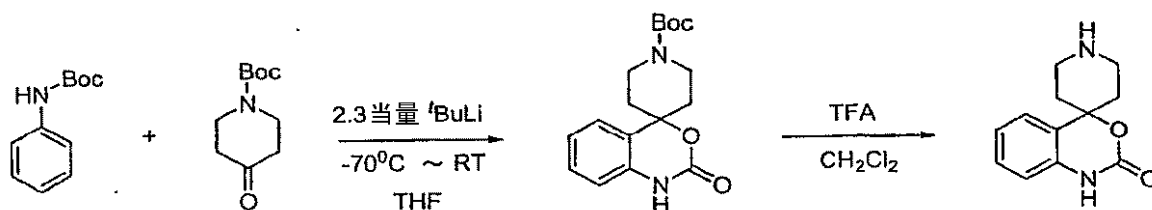
ピロ [ピペリジン-4, 4'-キノリン]-1-カルボキシラート (1.2 g、3.4 mmol) と Pd/C (200 mg) の混合物を室温で3時間、大気圧の下で水素化した。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLCにより2回精製して、1'-ヒスピロ [ピペリジン-4, 4'-キノリン]-2 (3'H)-オン (110 mg、11%) をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1H)、7.29-7.45 (m, 3H)、3.45 (d, J=12.3 Hz, 2H)、3.20 (t, J=12.3 Hz, 2H)、2.96 (s, 2H)、2.10-2.21 (m, 2H)、1.70 (d, J=14.1 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 217.06 [M+H]<sup>+</sup>。

【0457】

製造B: スピロ [4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4, 4'-ピペリジン]-2 (1H)-オン

【0458】

【化109】



N-Boc-アニリン (16.12 g、83.4 mmol) を無水テトラヒドロフラン (120 mL) に溶解し、-70°Cに冷却した。この溶液に窒素雰囲気下で、ペンタン (110 mL、187 mmol) 中tert-ブチルリチウムの1.7 M溶液を-70°Cで滴下して加えた。-70°Cで30分間維持した後、溶液を-20°Cまで加温し、その温度で2時間、維持した。溶液を再び-70°Cに冷却し、N-Boc-4-ピペリドン (15.98 g、80.2 mmol) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下して処理した。溶液を室温にまで、ゆっくりと加温し、カリウムtert-ブトキシド (25 mg) で処理し、窒素雰囲気下、一晩中室温で攪拌した。溶液をジエチルエーテル (300 mL) で希釈し、氷-H<sub>2</sub>O浴中で冷却して、1.0 N HCl (水溶液) でpH7に調節した。分液し、水層をジエチルエーテル (100 mL) で1回抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>Oおよび飽和塩水で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して39.09 gの粗製の生成物を粘性の淡黄色油として得た。粗製の生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン中、25から50%の酢酸エチル) により精製してtert-ブチル2-オキソ-1, 2-ジヒドロスピロ [ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-4, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラートを淡黄色の固体 (8.687 g、34%収率) として得た。LC/MS m/z 319.0 [M+H]<sup>+</sup> (保持時間2.72分 (RP-C<sub>18</sub>、10から99%CH<sub>3</sub>CN/0.05%TFA)) ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 9.06 (br s, 1H)、7.28 (m, 1H)、7.12 (m, 2H)、6.91 (d, J=8.5 Hz, 1H)、4.12 (br d, J=9.9 Hz, 2H)、3.36 (br t, J=12.4 Hz, 2H)、2.13 (br d, J=13.1 Hz, 2H)、1.98 (m, 2H)、1.51 (s, 9H)。

【0459】

tert-ブチル2-オキソ-1, 2-ジヒドロスピロ [ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-4, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート (6.71 g、21.1 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (20 mL) で処理し、室温で45分間攪拌した。反応物を減圧濃縮し、アセトニトリルに再溶解し、再び減圧濃縮した。粗製のTFA塩を氷-H<sub>2</sub>O浴中で冷却し、氷冷した飽和塩水 (20 mL) とH<sub>2</sub>O (50 mL) に溶解して、氷冷35%のNaOH (水溶液) で塩基性とした。少量

の生成物（50 mLの酢酸エチルでの抽出から得られる）を水層に加えて結晶化させる。得られた懸濁液を氷-H<sub>2</sub>O浴中で冷却し、濾過し、氷冷したH<sub>2</sub>Oで濯ぎ、乾燥して、3.071 gのスピロ[ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4,4'-ピペリジン]-2(1H)-オンの遊離塩基を白色結晶性固体として得た。さらに800 mgの遊離塩基を、母液の酢酸エチル抽出(10×50 mL)により得て、次いで粗製の遊離塩基をアセトニトリルにより粉末化した(総収率=84%)。LC/MS m/z 219.2 [M+H]<sup>+</sup>、保持時間0.58分(RP-C<sub>18</sub>、10から99%CH<sub>3</sub>CN/0.05%TFA)；<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.17 (br s、1H)、7.23 (m、2H)、7.02 (m、1H)、6.87 (dd、J=8.2、1.2 Hz、1H)、2.89 (m、2H)、2.82 (m、2H)、1.84 (m、4H)。

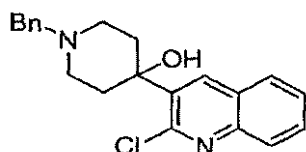
10

【0460】

1-ベンジル-4-(2-クロロキノリン-3-イル)ピペリジン-4-オール

【0461】

【化110】



20

THF(5 mL)中、-78℃のLDA(ヘプタン/THF中2 Mの3.4 mL)の溶液に、2-クロロキノロン(1.0 g、6.11 mmol)のTHF(10 mL)溶液を滴下して加え、反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、1-ベンジルピペリジン-4-オン(1.22 g、6.22 mmol)のTHF(2 mL)溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78℃から室温にまで2時間かけて攪拌し、-20℃に冷却し、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。カラムクロマトグラフィ(DCM中、1から15%MeOH)による精製により所望の生成物を得た。LC/MS(10%から99%)：M/Z(M+H)<sup>+</sup>(実測値)=353；t<sub>R</sub>=2.24。

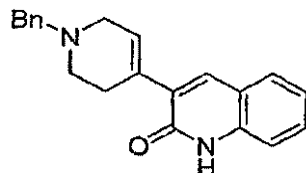
【0462】

30

3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン

【0463】

【化111】



1-ベンジル-4-(2-クロロキノリン-3-イル)ピペリジン-4-オール(1 g、2.84 mmol)の6N HCl(9 mL)の溶液を100℃で8時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水を加え、析出した生成物を濾過し、乾燥した(0.27 g)。LC/MS(10%から99%)：M/Z(M+H)<sup>+</sup>(実測値)=317；t<sub>R</sub>=2.18。

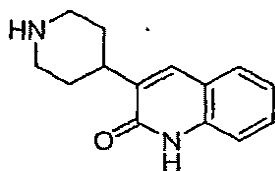
40

【0464】

3-(ピペリジン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン

【0465】

【化 1 1 2】



3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン(0.25g、0.29mmol)および10%Pd/C(130mg)のMeOH(20ml)溶液を40℃で6時間攪拌した。触媒を濾過し、溶媒を蒸発して所望の生成物を得た。LC/MS(10%から99%):M/Z(M+H)<sup>+</sup>(実測値) = 229; t<sub>R</sub> = 1.27。

10

【0466】

本発明の特定の化合物に関する分析データは、以下の表2に示される。

【0467】

表2

【0468】

【表 2 - 1】

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 1     | 533.5        | 3.36       |
| 2     | 633.         | 1.45       |
| 3     | 603.5        | 3.35       |
| 4     | 551.5        | 3.22       |
| 5     | 599.5        | 3.07       |
| 6     | 549.5        | 1.98       |
| 7     | 632.7        | 2.34       |
| 8     | 549.5        | 3.63       |
| 9     | 507.5        | 3.24       |
| 10    | 620.5        | 1.89       |
| 11    | 563.5        | 3.77       |
| 12    | 521.         | 3.31       |
| 13    | 621.5        | 3.77       |
| 14    | 595.5        | 3.8        |
| 15    | 559.3        | 3.72       |
| 16    | 597.5        | 3.62       |
| 17    | 633.         | 1.47       |
| 18    | 569.5        | 3.37       |
| 19    | 593.5        | 3.17       |
| 20    | 615.5        | 3.23       |
| 21    | 577.7        | 3.94       |
| 22    | 619.7        | 1.39       |
| 23    | 621.5        | 3.8        |
| 24    | 507.3        | 3.25       |
| 25    | 571.5        | 3.72       |
| 26    | 567.5        | 3.72       |
| 27    | 562.4        | 3.28       |
| 28    | 615.7        | 1.41       |
| 29    | 506.4        | 2.96       |
| 30    | 509.7        | 2.91       |
| 31    | 545.7        | 3.64       |
| 32    | 527.3        | 1.98       |
| 33    | 555.3        | 3.55       |
| 34    | 647.         | 1.46       |
| 35    | 529.3        | 3.12       |
| 36    | 583.3        | 1.86       |
| 37    | 541.7        | 3.8        |
| 38    | 507.5        | 3.25       |
| 39    | 626.7        | 1.53       |
| 40    | 633.5        | 1.42       |
| 41    | 535.5        | 3.54       |
| 42    | 704.7        | 2.23       |
| 43    | 536.3        | 2.24       |
| 44    | 571.3        | 3.57       |

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 45    | 542.5        | 2.13       |
| 46    | 542.5        | 2.39       |
| 47    | 620.5        | 1.27       |
| 48    | 585.3        | 3.82       |
| 49    | 634.5        | 1.74       |
| 50    | 632.7        | 1.49       |
| 51    | 563.7        | 2.08       |
| 52    | 661.7        | 1.47       |
| 53    | 568.5        | 2.22       |
| 54    | 585.3        | 3.84       |
| 55    | 619.5        | 3.68       |
| 56    | 612.5        | 1.52       |
| 57    | 555.5        | 2.13       |
| 58    | 555.3        | 3.37       |
| 59    | 606.4        | 2.39       |
| 60    | 601.5        | 1.37       |
| 61    | 563.5        | 3.34       |
| 62    | 573.4        | 3.06       |
| 63    | 546.5        | 3.27       |
| 64    | 563.5        | 3.36       |
| 65    | 641.3        | 3.89       |
| 66    | 573.4        | 3.05       |
| 67    | 539.5        | 3.45       |
| 68    | 667.5        | 1.42       |
| 69    | 508.6        | 3.1        |
| 70    | 634.5        | 1.93       |
| 71    | 543.5        | 2.31       |
| 72    | 690.5        | 2.16       |
| 73    | 563.5        | 3.82       |
| 74    | 557.5        | 4.15       |
| 75    | 501.5        | 3.5        |
| 76    | 589.5        | 1.98       |
| 77    | 562.5        | 2.41       |
| 78    | 535.5        | 3.51       |
| 79    | 587.3        | 3.79       |
| 80    | 551.5        | 3.47       |
| 81    | 665.7        | 1.46       |
| 82    | 550.5        | 2.42       |
| 83    | 549.5        | 3.12       |
| 84    | 531.         | 1.78       |
| 85    | 517.5        | 1.21       |
| 86    | 513.3        | 3.53       |
| 87    | 525.5        | 3.5        |
| 88    | 615.5        | 1.88       |

【 0 4 6 9 】

【表 2 - 2】

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 89    | 603.5        | 3.77       |
| 90    | 551.5        | 3.22       |
| 91    | 541.5        | 2.05       |
| 92    | 583.5        | 3.6        |
| 93    | 535.5        | 3.51       |
| 94    | 574.5        | 2.         |
| 95    | 527.3        | 1.96       |
| 96    | 505.3        | 3.2        |
| 97    | 487.5        | 1.41       |
| 98    | 549.7        | 3.63       |
| 99    | 733.7        | 2.26       |
| 100   | 553.5        | 2.08       |
| 101   | 549.5        | 1.89       |
| 102   | 619.5        | 2.58       |
| 103   | 579.5        | 3.64       |
| 104   | 507.         | 3.22       |
| 105   | 487.5        | 1.37       |
| 106   | 604.7        | 2.21       |
| 107   | 507.5        | 3.27       |
| 108   | 528.1        | 2.28       |
| 109   | 533.3        | 3.11       |
| 110   | 533.         | 3.28       |
| 111   | 492.5        | 3.43       |
| 112   | 567.5        | 3.53       |
| 113   | 535.5        | 2.95       |
| 114   | 587.5        | 1.32       |
| 115   | 601.5        | 1.84       |
| 116   | 489.5        | 3.         |
| 117   | 551.5        | 3.12       |
| 118   | 537.4        | 2.95       |
| 119   | 633.         | 1.41       |
| 120   | 634.5        | 1.74       |
| 121   | 564.7        | 1.84       |
| 122   | 553.6        | 3.16       |
| 123   | 563.7        | 3.79       |
| 124   | 564.7        | 2.91       |
| 125   | 621.5        | 3.22       |
| 126   | 565.5        | 3.55       |
| 127   | 569.5        | 3.44       |
| 128   | 556.5        | 2.39       |
| 129   | 651.5        | 1.39       |
| 130   | 588.5        | 2.13       |
| 131   | 588.4        | 3.22       |
| 132   | 479.3        | 3.02       |

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 133   | 551.5        | 3.22       |
| 134   | 549.5        | 1.98       |
| 135   | 597.5        | 3.65       |
| 136   | 607.3        | 1.96       |
| 137   | 583.5        | 3.58       |
| 138   | 519.5        | 3.28       |
| 139   | 551.5        | 3.44       |
| 140   | 626.5        | 1.58       |
| 141   | 493.1        | 3.76       |
| 142   | 681.7        | 1.47       |
| 143   | 538.7        | 3.52       |
| 144   | 620.7        | 1.68       |
| 145   | 601.5        | 3.15       |
| 146   | 469.5        | 2.56       |
| 147   | 561.5        | 3.7        |
| 148   | 522.         | 1.52       |
| 149   | 553.5        | 3.57       |
| 150   | 648.7        | 1.79       |
| 151   | 515.7        | 1.96       |
| 152   | 578.5        | 1.89       |
| 153   | 612.5        | 1.46       |
| 154   | 541.7        | 2.06       |
| 155   | 571.5        | 3.6        |
| 156   | 535.         | 3.52       |
| 157   | 534.4        | 2.77       |
| 158   | 555.3        | 3.6        |
| 159   | 537.5        | 3.06       |
| 160   | 620.5        | 1.89       |
| 161   | 619.7        | 1.38       |
| 162   | 619.7        | 1.36       |
| 163   | 633.5        | 1.37       |
| 164   | 579.5        | 3.62       |
| 165   | 571.5        | 3.75       |
| 166   | 573.5        | 1.91       |
| 167   | 477.3        | 4.08       |
| 168   | 574.5        | 2.05       |
| 169   | 605.5        | 3.61       |
| 170   | 539.5        | 3.38       |
| 171   | 549.5        | 3.62       |
| 172   | 535.5        | 3.45       |
| 173   | 618.7        | 1.41       |
| 174   | 531.5        | 3.37       |
| 175   | 586.5        | 3.47       |
| 176   | 522.         | 1.52       |

10

20

30

40

【 0 4 7 0 】

【表 2 - 3】

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 177   | 479.5        | 3.         |
| 178   | 579.5        | 3.39       |
| 179   | 589.5        | 3.3        |
| 180   | 563.7        | 3.67       |
| 181   | 567.5        | 3.95       |
| 182   | 522.5        | 2.54       |
| 183   | 601.7        | 1.83       |
| 184   | 606.5        | 1.83       |
| 185   | 556.5        | 2.48       |
| 186   | 521.6        | 2.67       |
| 187   | 527.3        | 3.19       |
| 188   | 513.5        | 3.52       |
| 189   | 559.3        | 3.13       |
| 190   | 547.3        | 3.15       |
| 191   | 547.5        | 1.74       |
| 192   | 487.5        | 1.82       |
| 193   | 719.7        | 2.21       |
| 194   | 621.5        | 3.79       |
| 195   | 525.5        | 3.41       |
| 196   | 515.7        | 3.07       |
| 197   | 577.7        | 3.84       |
| 198   | 578.5        | 1.64       |
| 199   | 647.7        | 1.41       |
| 200   | 510.8        | 2.76       |
| 201   | 529.5        | 1.56       |
| 202   | 557.5        | 3.44       |
| 203   | 589.4        | 3.21       |
| 204   | 549.5        | 3.58       |
| 205   | 579.5        | 3.39       |
| 206   | 589.7        | 3.15       |
| 207   | 529.5        | 3.79       |
| 208   | 559.5        | 3.38       |
| 209   | 529.5        | 1.61       |
| 210   | 583.5        | 3.53       |
| 211   | 578.5        | 1.92       |
| 212   | 557.5        | 3.44       |
| 213   | 578.4        | 2.95       |
| 214   | 565.5        | 3.22       |
| 215   | 618.7        | 2.28       |
| 216   | 589.5        | 3.57       |
| 217   | 585.3        | 3.77       |
| 218   | 471.3        | 2.79       |
| 219   | 607.5        | 1.99       |
| 220   | 537.5        | 3.         |

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 221   | 587.5        | 3.7        |
| 222   | 549.5        | 1.98       |
| 223   | 508.2        | 2.53       |
| 224   | 587.5        | 1.78       |
| 225   | 593.5        | 3.53       |
| 226   | 513.3        | 3.29       |
| 227   | 546.5        | 3.28       |
| 228   | 581.3        | 3.27       |
| 229   | 647.7        | 1.42       |
| 230   | 491.3        | 2.97       |
| 231   | 569.5        | 3.5        |
| 232   | 592.5        | 3.38       |
| 233   | 597.3        | 1.91       |
| 234   | 571.5        | 3.77       |
| 235   | 618.7        | 2.28       |
| 236   | 556.5        | 2.2        |
| 237   | 569.5        | 3.43       |
| 238   | 551.5        | 3.13       |
| 239   | 543.5        | 3.3        |
| 240   | 637.4        | 3.61       |
| 241   | 539.5        | 3.57       |
| 242   | 601.3        | 3.64       |
| 243   | 633.5        | 3.8        |
| 244   | 567.5        | 3.79       |
| 245   | 550.5        | 2.53       |
| 246   | 627.5        | 2.06       |
| 247   | 651.5        | 3.69       |
| 248   | 587.5        | 3.02       |
| 249   | 518.2        | 3.49       |
| 250   | 523.5        | 3.04       |
| 251   | 507.5        | 3.24       |
| 252   | 553.3        | 3.72       |
| 253   | 581.3        | 3.6        |
| 254   | 491.3        | 3.06       |
| 255   | 493.5        | 3.1        |
| 256   | 607.5        | 1.98       |
| 257   | 645.7        | 1.38       |
| 258   | 543.5        | 3.25       |
| 259   | 519.         | 3.07       |
| 260   | 601.5        | 1.34       |
| 261   | 446.5        | 3.03       |
| 262   | 563.7        | 3.75       |
| 263   | 592.7        | 1.98       |
| 264   | 547.5        | 3.57       |

10

20

30

40

【 0 4 7 1 】

【表 2 - 4】

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 265   | 572.7        | 3.4        |
| 266   | 522.5        | 2.96       |
| 267   | 553.5        | 1.91       |
| 268   | 601.3        | 3.61       |
| 269   | 493.3        | 3.13       |
| 270   | 506.4        | 2.77       |
| 271   | 505.5        | 3.14       |
| 272   | 551.5        | 3.41       |
| 273   | 465.5        | 2.88       |
| 274   | 620.7        | 1.24       |
| 275   | 485.5        | 3.31       |
| 276   | 515.7        | 1.98       |
| 277   | 588.7        | 2.05       |
| 278   | 542.5        | 2.35       |
| 279   | 597.5        | 3.65       |
| 280   | 561.5        | 1.78       |
| 281   | 499.1        | 3.98       |
| 282   | 575.5        | 3.05       |
| 283   | 569.5        | 3.45       |
| 284   | 493.5        | 3.13       |
| 285   | 607.5        | 1.54       |
| 286   | 563.5        | 3.32       |
| 287   | 567.5        | 2.85       |
| 288   | 570.5        | 1.33       |
| 289   | 573.5        | 1.27       |
| 290   | 606.5        | 1.62       |
| 291   | 573.5        | 1.73       |
| 292   | 590.7        | 2.16       |
| 293   | 550.5        | 1.79       |
| 294   | 592.7        | 1.79       |
| 295   | 587.5        | 1.34       |
| 296   | 620.7        | 1.71       |
| 297   | 587.5        | 1.79       |
| 298   | 604.5        | 2.23       |
| 299   | 564.5        | 1.88       |
| 300   | 606.5        | 1.86       |
| 301   | 620.7        | 1.78       |
| 302   | 619          | 1.42       |
| 303   | 630          | 1.49       |
| 304   | 606.5        | 1.71       |
| 305   | 525.5        | 1.24       |
| 306   | 525.5        | 1.25       |
| 307   | 649.7        | 1.41       |
| 308   | 589.5        | 2.13       |

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 309   | 609.5        | 2.18       |
| 310   | 623.7        | 2.23       |
| 311   | 595.5        | 2.12       |
| 312   | 549.7        | 2          |
| 313   | 539.5        | 1.32       |
| 314   | 539.6        | 1.31       |
| 315   | 575.7        | 2.08       |
| 316   | 561.5        | 2.02       |
| 317   | 561.5        | 2.04       |
| 318   | 575.5        | 2.09       |
| 319   | 620.4        | 1.61       |
| 320   | 634.4        | 1.68       |
| 321   | 633.7        | 1.47       |
| 322   | 633.7        | 1.5        |
| 323   | 651.5        | 1.42       |
| 324   | 665.5        | 1.48       |
| 325   | 663.7        | 1.42       |
| 326   | 663.7        | 1.45       |
| 327   | 620.5        | 1.32       |
| 328   | 634.7        | 1.41       |
| 329   | 620.5        | 1.3        |
| 330   | 634.5        | 1.35       |
| 331   | 605.5        | 1.48       |
| 332   | 619.7        | 1.56       |
| 333   | 647.7        | 1.41       |
| 334   | 647.7        | 1.49       |
| 335   | 633.5        | 1.45       |
| 336   | 633.5        | 1.47       |
| 337   | 638.5        | 1.26       |
| 338   | 637.5        | 1.39       |
| 339   | 679.7        | 1.49       |
| 340   | 693.7        | 1.52       |
| 341   | 666.5        | 1.34       |
| 342   | 691.5        | 1.51       |
| 343   | 665.7        | 1.41       |
| 344   | 665.5        | 1.42       |
| 345   | 679.7        | 1.46       |
| 346   | 677.7        | 1.44       |
| 347   | 663.7        | 1.39       |
| 348   | 637.7        | 1.34       |
| 349   | 652.5        | 1.26       |
| 350   | 638.5        | 1.18       |
| 351   | 651.5        | 1.46       |
| 352   | 665.5        | 1.49       |

10

20

30

40

【 0 4 7 2 】

【表 2 - 5】

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 353   | 638.5        | 1.26       |
| 354   | 637.7        | 1.42       |
| 355   | 667.5        | 1.47       |
| 356   | 681.7        | 1.52       |
| 357   | 654.7        | 1.29       |
| 358   | 679.7        | 1.46       |
| 359   | 653.7        | 1.41       |
| 360   | 651.5        | 1.45       |
| 361   | 665.5        | 1.5        |
| 362   | 638.5        | 1.29       |
| 363   | 663.7        | 1.44       |
| 364   | 675.7        | 1.56       |
| 365   | 689.5        | 1.63       |
| 366   | 662.5        | 1.38       |
| 367   | 695.7        | 2.02       |
| 368   | 709          | 2.01       |
| 369   | 647.7        | 1.52       |
| 370   | 661.7        | 1.55       |
| 371   | 663.7        | 1.45       |
| 372   | 677.7        | 1.5        |
| 373   | 633          | 1.42       |
| 374   | 633          | 1.42       |
| 375   | 661.6        | 1.53       |
| 376   | 707          | 1.56       |
| 377   | 661.6        | 1.61       |
| 378   | 634.6        | 1.26       |
| 379   | 730.9        | 1.31       |
| 380   | 634.6        | 1.37       |
| 381   | 703.9        | 1.16       |
| 382   | 636.7        | 1.33       |
| 383   | 649.7        | 1.48       |
| 384   | 715.7        | 1.61       |
| 385   | 663.7        | 1.54       |
| 386   | 622.7        | 1.28       |
| 387   | 688.7        | 1.43       |
| 388   | 647.7        | 1.43       |
| 389   | 691.7        | 1.53       |
| 390   | 664.7        | 1.32       |
| 391   | 651.7        | 1.47       |
| 392   | 733.7        | 2.07       |
| 393   | 706.7        | 1.82       |
| 394   | 638.5        | 0.95       |
| 395   | 693.6        | 1.63       |
| 396   | 693.6        | 1.7        |

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 397   | 638.5        | 1.24       |
| 398   | 651.7        | 1.47       |
| 399   | 651.7        | 1.47       |
| 400   | 707.7        | 1.58       |
| 401   | 707.7        | 1.53       |
| 402   | 710.9        | 1.5        |
| 403   | 737.7        | 1.68       |
| 404   | 634.5        | 1.32       |
| 405   | 661.7        | 1.49       |
| 406   | 634.5        | 1.3        |
| 407   | 661.5        | 1.49       |
| 408   | 710.7        | 1.51       |
| 409   | 737.7        | 1.69       |
| 410   | 633.5        | 1.4        |
| 411   | 680.7        | 2.29       |
| 412   | 647.7        | 1.5        |
| 413   | 620.5        | 1.27       |
| 414   | 630          | 1.5        |
| 415   | 621.6        | 1.59       |
| 416   | 535.5        | 1.92       |
| 417   | 508.6        | 1.62       |
| 418   | 648.7        | 1.3        |
| 419   | 675.7        | 1.52       |
| 420   | 549.6        | 1.51       |
| 421   | 632.4        | 1.88       |
| 422   | 634.6        | 1.44       |
| 423   | 620.6        | 1.83       |
| 424   | 520.4        | 1.65       |
| 425   | 605.4        | 1.52       |
| 426   | 607.4        | 1.12       |
| 427   | 593.4        | 1.52       |
| 428   | 591.6        | 1.7        |
| 429   | 707.4        | 1.77       |
| 430   | 707.4        | 1.91       |
| 431   | 707.4        | 1.77       |
| 432   | 707.4        | 1.87       |
| 433   | 709          | 1.49       |
| 434   | 709          | 1.49       |
| 435   | 623          | 1.21       |
| 436   | 680          | 1.29       |
| 437   | 680          | 1.29       |
| 438   | 682          | 1.3        |
| 439   | 733.6        | 1.68       |
| 440   | 733.6        | 1.7        |

10

20

30

40

【 0 4 7 3 】

【表 2 - 6】

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 441   | 706.6        | 1.45       |
| 442   | 706.4        | 1.5        |
| 443   | 649.7        | 1.21       |
| 444   | 676.5        | 1.44       |
| 445   | 680          | 1.48       |
| 446   | 680          | 1.33       |
| 447   | 645.5        | 1.98       |
| 448   | 672.6        | 2.42       |
| 449   | 669.5        | 3.2        |
| 450   | 693.6        | 2.75       |
| 451   | 664.5        | 2.98       |
| 452   | 694.7        | 3.12       |
| 453   | 657          | 3.05       |
| 454   | 657.5        | 3.1        |
| 455   | 652.5        | 1.98       |
| 456   | 652.5        | 1.98       |
| 457   | 717.1        | 2.68       |
| 458   | 638.5        | 1.94       |
| 459   | 638.5        | 2          |

| 化合物番号 | LC/MS<br>M+1 | LC/RT<br>分 |
|-------|--------------|------------|
| 460   | 695.2        | 2.3        |
| 461   | 681.3        | 2.45       |
| 462   | 625.4        | 2.87       |
| 463   | 652.4        | 3.31       |
| 464   | 637.3        | 3.29       |
| 465   | 624.5        | 1.91       |
| 466   | 651.2        | 2.13       |
| 467   | 637.5        | 1.97       |
| 468   | 625.4        | 2.94       |
| 469   | 638.5        | 3.2        |
| 470   | 624.5        | 1.98       |
| 471   | 651.2        | 2.21       |
| 472   | 637.2        | 2.13       |
| 473   | 652.5        | 1.94       |
| 474   | 679.5        | 2.13       |
| 475   | 652.5        | 1.98       |
| 476   | 679.5        | 2.16       |
| 477   | 605          | 1.36       |

10

20

。

## 【0474】

SK-N-MC-BLA (4C10) を使用する CGRP 機能的拮抗作用の測定

CGRP 機能的拮抗作用は、組み換え型 SK-N-MC 株を使用する細胞系転写アッセイにおいて特徴づけられた。転写レポーターシステムを導入するために、SK-N-MC 細胞株は、cAMP 応答性プロモーターの下流に  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子を含むレトロウイルスベクターで形質導入された。 $\beta$ -ラクタマーゼの発現は、内因性 CGRP 受容体の活性化の下流での事象である cAMP 増加によって引き起こされる。単一のクローンは、CGRP 誘発  $\beta$ -ラクタマーゼ活性に基づく蛍光活性細胞分離法 (FACS) を使って分離された。 $\beta$ -ラクタマーゼ活性は、蛍光共鳴エネルギー転移 (FRET) 染料 (CCF4) を使って測定された。CCF4 は、 $\beta$ -ラクタマーゼの基質 (Zlokarnik Gら、Science、279 (5347) : 84-88, 1998) であり、親とは異なる蛍光シグナルを有する生成物に切断された。4C10 クローンは、CGRP の異なる濃度に対する用量依存性の  $\beta$ -ラクタマーゼ発現および先に発表された値と一貫した薬理に対して選択された。SK-N-MC (4C10) 株で、化合物の機能的な拮抗活性を評価するために、化合物は CGRP の存在下で  $\beta$ -ラクタマーゼ発現の阻害に対して評価された。

30

## 【0475】

SK-N-MC (4C10) は、1mM の非必須アミノ酸溶液 (Invitrogen)、100 単位/ml のペニシリン-ストレプトマイシン (Invitrogen)、1mM のピルビン酸ナトリウム (Invitrogen)、および 10% のウシ胎児血清で補充された最小必須培地 (MEM) (Invitrogen) 中で培養された。 $\beta$ -ラクタマーゼアッセイに対しては、MEM 中、1% FBS の低血清が使われた。30,000 細胞が、アッセイの 1 日前に、ポリ-D-リジンでコーティングされた 384-ウェルプレート (Becton Dickinson) の各ウェルにプレート化された。SK-N-MC (4C10) は、200 pM の CGRP の添加前に化合物と 30 分間プレインキュベーションされた。アッセイは、 $\beta$ -ラクタマーゼの発現が可能となるように 37°C で 3 時間インキュベーションされた。CCF4 染料を添加し、室温で 2 時間インキュベーションした。蛍光シグナルは、蛍光プレートリーダーであるトポロジー補正プレートリーダー (

40

50

t c P R) を使用して、生成物に対して400nmの励起波長、460nmの発光波長で、および親化合物に対して535nmで読み取られた。460から535nmの値の比率は、活性化のパーセントを算出するのに用いられた。曲線の当てはめと $IC_{50}$ の算出は、MOD3を使って行われた。

#### 【0476】

化合物の $K_i$ を算出するための $I^{125}$ -CGRP結合置換アッセイ

精製されたSK-N-MC膜は、Perkin Elmerから購入された。膜は迅速に解凍して、氷上に置いた。化合物は、CGRP結合溶液(25mMのTris-HCl、pH7.4、5mMのMgCl<sub>2</sub>、0.1%BSAおよび0.05%のTween)で希釈された。膜は結合溶液で1:20に希釈され、Tissue Matster-50

Homogenizer (Omni International)で30秒間均質化した。均質化された膜を、結合溶液中の化合物に加えた。室温で10分間のインキュベーションの後、46pMの最終濃度の $I^{125}$ -ヨードチロシル-カルシトニン-遺伝子-関連ペプチド(GE healthcare)を、膜と化合物に加えた。室温で2時間のインキュベーションの後、反応は0.5%のPEI処理GF/Cフィルタプレート(Perkin Elmer)により迅速な濾過によって終了させ、フィルタプレートを細胞収集器(Tomtec)を使って氷冷した洗浄溶液(50mMのTris-HCl、pH7.4、5mMのMgCl<sub>2</sub>と0.1%BSA)で洗浄した。フィルタプレートの放射能は、Topcount(Packard)上で読み取った。非特異的結合は、対照反応中で測定され、そこでは1 $\mu$ Mの非標識化CGRPが、 $I^{125}$ -CGRP添加前に膜でプレインキュベーションされた。全結合は、化合物の存在下、膜と $I^{125}$ -CGRPの対照反応において測定された。化合物による $I^{125}$ -CGRPの%置換は、非特異的な全結合対照を使って算出された。曲線の当てはめは、MOD3を使って行われた。化合物の $K_i$ は、膜に対するCGRPの $K_d$ とアッセイのために使用される $I^{125}$ -CGRPの量を使用してChengとPrusoffの式(Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108、1973)によって算出された。

#### 【0477】

表1の本発明の典型的な化合物は、 $I^{125}$ -CGRP結合アッセイおよび上述のCGRP機能的拮抗作用アッセイにおいてCGRPのアンタゴニストであることが分かった。

#### 【0478】

本発明の選択された化合物に対する $IC_{50}$ と $K_i$ データは、下記の表3に示される。表3において、 $IC_{50}$ カラムと $K_i$ カラムに対して、記号は以下の意味を有する:「A」は、 $<1\mu$ Mを意味し;「B」は、 $1\mu$ Mから $5\mu$ Mを意味し;「C」は、 $>5\mu$ Mを意味し、「ND」はデータが無いことを意味する。

#### 【0479】

表3

#### 【0480】

【表 3 - 1】

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 1     | A    | A  |
| 2     | A    | A  |
| 3     | A    | A  |
| 4     | A    | ND |
| 5     | B    | ND |
| 6     | A    | ND |
| 7     | A    | ND |
| 8     | A    | A  |
| 9     | A    | A  |
| 10    | A    | A  |
| 11    | A    | ND |
| 12    | A    | A  |
| 13    | A    | ND |
| 14    | A    | A  |
| 15    | A    | A  |
| 16    | A    | A  |
| 17    | ND   | A  |
| 18    | B    | ND |
| 19    | C    | C  |
| 20    | A    | A  |
| 21    | A    | ND |
| 22    | B    | ND |
| 23    | A    | ND |
| 24    | B    | ND |
| 25    | A    | ND |
| 26    | A    | ND |
| 27    | C    | ND |
| 28    | A    | A  |
| 29    | C    | ND |
| 30    | B    | A  |
| 31    | A    | ND |
| 32    | A    | ND |
| 33    | A    | A  |
| 34    | A    | ND |
| 35    | B    | ND |
| 36    | A    | ND |
| 37    | A    | A  |
| 38    | A    | ND |
| 39    | ND   | ND |

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 40    | ND   | ND |
| 41    | A    | A  |
| 42    | ND   | ND |
| 43    | B    | A  |
| 44    | A    | A  |
| 45    | C    | ND |
| 46    | B    | ND |
| 47    | A    | ND |
| 48    | A    | A  |
| 49    | A    | A  |
| 50    | ND   | ND |
| 51    | A    | ND |
| 52    | ND   | ND |
| 53    | C    | C  |
| 54    | A    | A  |
| 55    | B    | ND |
| 56    | ND   | ND |
| 57    | A    | ND |
| 58    | A    | A  |
| 59    | A    | ND |
| 60    | A    | A  |
| 61    | B    | C  |
| 62    | A    | A  |
| 63    | A    | A  |
| 64    | B    | A  |
| 65    | A    | ND |
| 66    | A    | A  |
| 67    | A    | A  |
| 68    | ND   | ND |
| 69    | A    | ND |
| 70    | A    | A  |
| 71    | C    | ND |
| 72    | ND   | ND |
| 73    | A    | ND |
| 74    | B    | ND |
| 75    | B    | ND |
| 76    | A    | A  |
| 77    | C    | ND |
| 78    | A    | A  |

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 79    | A    | A  |
| 80    | A    | A  |
| 81    | ND   | ND |
| 82    | B    | ND |
| 83    | A    | ND |
| 84    | A    | A  |
| 85    | C    | ND |
| 86    | B    | ND |
| 87    | B    | B  |
| 88    | A    | A  |
| 89    | A    | ND |
| 90    | B    | ND |
| 91    | A    | ND |
| 92    | A    | ND |
| 93    | A    | A  |
| 94    | C    | ND |
| 95    | A    | ND |
| 96    | B    | ND |
| 97    | C    | ND |
| 98    | B    | ND |
| 99    | ND   | ND |
| 100   | A    | ND |
| 101   | C    | ND |
| 102   | A    | A  |
| 103   | C    | ND |
| 104   | C    | C  |
| 105   | C    | C  |
| 106   | A    | A  |
| 107   | A    | A  |
| 108   | C    | ND |
| 109   | B    | A  |
| 110   | C    | C  |
| 111   | C    | ND |
| 112   | C    | ND |
| 113   | A    | A  |
| 114   | A    | A  |
| 115   | A    | A  |
| 116   | B    | A  |
| 117   | B    | ND |

10

20

30

【 0 4 8 1 】

【表 3 - 2】

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 118   | B    | A  |
| 119   | ND   | A  |
| 120   | A    | A  |
| 121   | A    | ND |
| 122   | C    | A  |
| 123   | A    | ND |
| 124   | B    | ND |
| 125   | A    | ND |
| 126   | A    | ND |
| 127   | B    | C  |
| 128   | B    | A  |
| 129   | ND   | ND |
| 130   | B    | ND |
| 131   | C    | ND |
| 132   | B    | ND |
| 133   | C    | ND |
| 134   | A    | ND |
| 135   | A    | ND |
| 136   | A    | ND |
| 137   | A    | ND |
| 138   | A    | ND |
| 139   | B    | ND |
| 140   | ND   | ND |
| 141   | C    | ND |
| 142   | ND   | ND |
| 143   | C    | ND |
| 144   | A    | A  |
| 145   | A    | A  |
| 146   | C    | ND |
| 147   | A    | A  |
| 148   | B    | A  |
| 149   | A    | A  |
| 150   | A    | A  |
| 151   | A    | ND |
| 152   | A    | ND |
| 153   | ND   | ND |
| 154   | A    | ND |
| 155   | A    | ND |
| 156   | A    | ND |
| 157   | C    | ND |
| 158   | B    | ND |
| 159   | A    | A  |
| 160   | A    | A  |
| 161   | A    | ND |
| 162   | ND   | ND |
| 163   | ND   | ND |
| 164   | B    | ND |
| 165   | A    | ND |
| 166   | A    | ND |
| 167   | C    | ND |
| 168   | B    | ND |
| 169   | B    | A  |

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 170   | A    | A  |
| 171   | A    | A  |
| 172   | A    | A  |
| 173   | ND   | ND |
| 174   | A    | A  |
| 175   | A    | A  |
| 176   | B    | A  |
| 177   | B    | ND |
| 178   | B    | ND |
| 179   | A    | ND |
| 180   | B    | ND |
| 181   | A    | ND |
| 182   | A    | A  |
| 183   | A    | A  |
| 184   | A    | A  |
| 185   | A    | ND |
| 186   | C    | ND |
| 187   | B    | A  |
| 188   | A    | A  |
| 189   | C    | ND |
| 190   | C    | B  |
| 191   | A    | ND |
| 192   | A    | ND |
| 193   | ND   | ND |
| 194   | A    | A  |
| 195   | B    | C  |
| 196   | B    | ND |
| 197   | C    | ND |
| 198   | A    | A  |
| 199   | ND   | ND |
| 200   | C    | ND |
| 201   | B    | ND |
| 202   | A    | A  |
| 203   | B    | A  |
| 204   | B    | B  |
| 205   | B    | ND |
| 206   | A    | ND |
| 207   | A    | ND |
| 208   | A    | A  |
| 209   | A    | ND |
| 210   | A    | ND |
| 211   | B    | A  |
| 212   | A    | A  |
| 213   | B    | ND |
| 214   | B    | ND |
| 215   | A    | ND |
| 216   | ND   | ND |
| 217   | A    | ND |
| 218   | C    | ND |
| 219   | B    | ND |
| 220   | ND   | ND |
| 221   | A    | ND |

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 222   | A    | ND |
| 223   | C    | ND |
| 224   | A    | A  |
| 225   | A    | A  |
| 226   | B    | A  |
| 227   | A    | A  |
| 228   | B    | ND |
| 229   | ND   | ND |
| 230   | C    | B  |
| 231   | A    | ND |
| 232   | B    | ND |
| 233   | A    | ND |
| 234   | A    | ND |
| 235   | B    | ND |
| 236   | B    | A  |
| 237   | A    | C  |
| 238   | B    | ND |
| 239   | A    | ND |
| 240   | B    | A  |
| 241   | B    | ND |
| 242   | B    | ND |
| 243   | B    | ND |
| 244   | A    | A  |
| 245   | C    | ND |
| 246   | A    | ND |
| 247   | B    | ND |
| 248   | A    | C  |
| 249   | A    | ND |
| 250   | C    | ND |
| 251   | C    | B  |
| 252   | A    | ND |
| 253   | B    | ND |
| 254   | B    | ND |
| 255   | B    | A  |
| 256   | A    | A  |
| 257   | A    | ND |
| 258   | B    | ND |
| 259   | A    | A  |
| 260   | A    | A  |
| 261   | C    | ND |
| 262   | B    | ND |
| 263   | A    | A  |
| 264   | A    | A  |
| 265   | A    | A  |
| 266   | A    | A  |
| 267   | A    | ND |
| 268   | A    | A  |
| 269   | B    | ND |
| 270   | C    | ND |
| 271   | A    | A  |
| 272   | B    | ND |
| 273   | B    | ND |

10

20

30

40

【 0 4 8 2 】

【表 3 - 3】

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 274   | A    | ND |
| 275   | C    | ND |
| 276   | B    | ND |
| 277   | A    | ND |
| 278   | A    | A  |
| 279   | A    | A  |
| 280   | A    | ND |
| 281   | C    | ND |
| 282   | A    | A  |
| 283   | B    | A  |
| 284   | B    | ND |
| 285   | A    | ND |
| 286   | B    | C  |
| 287   | B    | B  |
| 288   | A    | A  |
| 289   | A    | A  |
| 290   | A    | A  |
| 291   | A    | ND |
| 292   | B    | ND |
| 293   | A    | ND |
| 294   | A    | ND |
| 295   | A    | A  |
| 296   | A    | A  |
| 297   | A    | A  |
| 298   | A    | ND |
| 299   | A    | A  |
| 300   | A    | ND |
| 301   | A    | A  |
| 302   | A    | A  |
| 303   | A    | A  |
| 304   | ND   | A  |
| 305   | B    | ND |
| 306   | C    | C  |
| 307   | A    | A  |
| 308   | A    | ND |
| 309   | B    | ND |
| 310   | A    | ND |
| 311   | B    | ND |
| 312   | A    | ND |
| 313   | A    | ND |
| 314   | C    | ND |
| 315   | A    | A  |
| 316   | C    | ND |
| 317   | B    | A  |
| 318   | A    | ND |
| 319   | A    | ND |
| 320   | A    | ND |
| 321   | A    | ND |
| 322   | B    | ND |
| 323   | A    | ND |
| 324   | A    | A  |
| 325   | A    | ND |

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 326   | ND   | ND |
| 327   | ND   | ND |
| 328   | A    | A  |
| 329   | ND   | ND |
| 330   | B    | A  |
| 331   | A    | A  |
| 332   | C    | ND |
| 333   | B    | ND |
| 334   | A    | ND |
| 335   | A    | A  |
| 336   | A    | A  |
| 337   | ND   | ND |
| 338   | A    | ND |
| 339   | ND   | ND |
| 340   | C    | C  |
| 341   | A    | A  |
| 342   | B    | ND |
| 343   | ND   | ND |
| 344   | A    | ND |
| 345   | A    | A  |
| 346   | A    | ND |
| 347   | A    | A  |
| 348   | B    | C  |
| 349   | A    | A  |
| 350   | A    | A  |
| 351   | B    | A  |
| 352   | A    | ND |
| 353   | A    | A  |
| 354   | A    | A  |
| 355   | ND   | ND |
| 356   | A    | ND |
| 357   | A    | A  |
| 358   | C    | ND |
| 359   | ND   | ND |
| 360   | A    | ND |
| 361   | B    | ND |
| 362   | B    | ND |
| 363   | A    | A  |
| 364   | C    | ND |
| 365   | A    | A  |
| 366   | A    | ND |
| 367   | A    | A  |
| 368   | ND   | ND |
| 369   | B    | ND |
| 370   | A    | ND |
| 371   | A    | A  |
| 372   | C    | ND |
| 373   | B    | ND |
| 374   | B    | B  |
| 375   | A    | A  |
| 376   | A    | ND |
| 377   | B    | ND |

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 378   | A    | ND |
| 379   | A    | ND |
| 380   | A    | A  |
| 381   | C    | ND |
| 382   | A    | ND |
| 383   | B    | ND |
| 384   | C    | ND |
| 385   | B    | ND |
| 386   | ND   | ND |
| 387   | A    | ND |
| 388   | C    | ND |
| 389   | A    | A  |
| 390   | C    | ND |
| 391   | C    | C  |
| 392   | C    | ND |
| 393   | A    | ND |
| 394   | A    | A  |
| 395   | C    | ND |
| 396   | B    | ND |
| 397   | C    | C  |
| 398   | C    | ND |
| 399   | C    | ND |
| 400   | A    | A  |
| 401   | A    | A  |
| 402   | A    | A  |
| 403   | B    | A  |
| 404   | B    | ND |
| 405   | B    | A  |
| 406   | ND   | A  |
| 407   | A    | A  |
| 408   | A    | ND |
| 409   | C    | A  |
| 410   | A    | ND |
| 411   | B    | ND |
| 412   | A    | ND |
| 413   | A    | ND |
| 414   | B    | C  |
| 415   | B    | A  |
| 416   | ND   | ND |
| 417   | B    | ND |
| 418   | C    | ND |
| 419   | B    | ND |
| 420   | C    | ND |
| 421   | A    | ND |
| 422   | A    | ND |
| 423   | A    | ND |
| 424   | A    | ND |
| 425   | A    | ND |
| 426   | B    | ND |
| 427   | ND   | ND |
| 428   | C    | ND |
| 429   | ND   | ND |

【0 4 8 3】

【表 3 - 4】

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 430   | C    | ND |
| 431   | A    | A  |
| 432   | A    | A  |
| 433   | C    | ND |
| 434   | A    | A  |
| 435   | B    | A  |
| 436   | A    | A  |
| 437   | A    | A  |
| 438   | A    | ND |
| 439   | A    | ND |
| 440   | ND   | ND |
| 441   | A    | ND |
| 442   | A    | ND |
| 443   | A    | ND |
| 444   | C    | ND |
| 445   | B    | ND |

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 446   | A    | A  |
| 447   | A    | A  |
| 448   | A    | ND |
| 449   | ND   | ND |
| 450   | ND   | ND |
| 451   | B    | ND |
| 452   | A    | ND |
| 453   | A    | ND |
| 454   | C    | ND |
| 455   | B    | ND |
| 456   | B    | A  |
| 457   | A    | A  |
| 458   | A    | A  |
| 459   | A    | A  |
| 460   | ND   | ND |
| 461   | A    | A  |

| 化合物番号 | IC50 | Ki |
|-------|------|----|
| 462   | A    | A  |
| 463   | B    | A  |
| 464   | B    | ND |
| 465   | B    | ND |
| 466   | A    | ND |
| 467   | B    | ND |
| 468   | A    | ND |
| 469   | A    | A  |
| 470   | A    | A  |
| 471   | A    | A  |
| 472   | A    | ND |
| 473   | C    | ND |
| 474   | B    | A  |
| 475   | A    | A  |
| 476   | C    | ND |
| 477   | C    | A  |

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|                           |                     |
|---------------------------|---------------------|
| A 6 1 K 31/517 (2006.01)  | A 6 1 K 31/4545     |
| A 6 1 K 31/438 (2006.01)  | A 6 1 K 31/517      |
| A 6 1 K 31/5386 (2006.01) | A 6 1 K 31/438      |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01)   | A 6 1 K 31/5386     |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01)    | A 6 1 P 29/00       |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01)    | A 6 1 P 3/10        |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01)   | A 6 1 P 9/10        |
| A 6 1 P 11/08 (2006.01)   | A 6 1 P 19/02       |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01)   | A 6 1 P 11/08       |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01)   | A 6 1 P 11/06       |
| A 6 1 P 25/36 (2006.01)   | A 6 1 P 31/04       |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01)   | A 6 1 P 25/36       |
| A 6 1 P 37/08 (2006.01)   | A 6 1 P 17/00       |
| A 6 1 P 25/08 (2006.01)   | A 6 1 P 37/08       |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01)   | A 6 1 P 25/08       |
| A 6 1 P 27/16 (2006.01)   | A 6 1 P 25/00       |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01)    | A 6 1 P 27/16       |
| A 6 1 P 13/10 (2006.01)   | A 6 1 P 1/04        |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   | A 6 1 P 13/10       |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)   | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
|                           | A 6 1 K 45/00       |

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 グティエレス, コリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 0 7, カーディフーバイーザーシー, マンチェスター アベニュー 2 2 1 5

(72)発明者 ターミン, アンドレアス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 4, エンシニタス, ワンダリング ロード 2 0 8 0

(72)発明者 ハディダールア, サラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホーヤ, トリー パインズ 2 3 5 6 ナンバー 1 6

(72)発明者 ジョシ, プラモッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サン ディエゴ, ライフ ウェイ 1 2 7 6 7

(72)発明者 バーゲロン, ダニエル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 9 4 1, ル メサ, スタンフォード アベニュー 7 0 5 0

(72)発明者 ヨー, サンヒー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サン ディエゴ, メドーラン プレイス 9 1 2 3

(72)発明者 ビンチ, ヘイリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2, サン ディエゴ, カミノ ノゲラ 7 7 2 8

(72)発明者 カム, ジョン

- アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, フェアモント ストリート  
23アール
- (72)発明者 ナンタクマー, シュガンティ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02459, ニュートン, スピアーズ ロード 253
- (72)発明者 カオ, チンロン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02165, ニュートン, マディソン アベニュー 4  
5

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 特表2005-538959 (JP, A)  
国際公開第2004/092166 (WO, A1)  
国際公開第2004/017965 (WO, A1)  
国際公開第2005/013894 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 417/14  
C07D 471/10  
C07D 498/10  
A61K 31/4545  
A61K 31/517  
CAplus (STN)  
REGISTRY (STN)