

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-506047

(P2009-506047A)

(43) 公表日 平成21年2月12日 (2009. 2. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 403/06 (2006. 01)	C 0 7 D 403/06	C S P
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/02 (2006. 01)	A 6 1 P 11/02	4 C 0 6 3
A 6 1 P 37/08 (2006. 01)	A 6 1 P 37/08	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 6
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 138 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-528106 (P2008-528106)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月23日 (2006. 8. 23)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年4月18日 (2008. 4. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/032911
 (87) 国際公開番号 W02007/024944
 (87) 国際公開日 平成19年3月1日 (2007. 3. 1)
 (31) 優先権主張番号 60/711, 398
 (32) 優先日 平成17年8月25日 (2005. 8. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

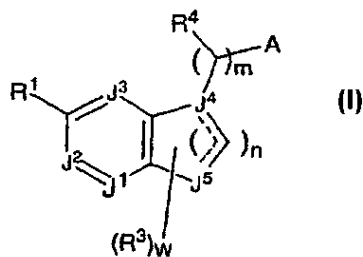
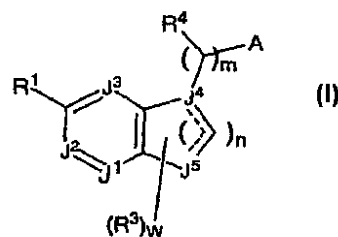
(71) 出願人 596129215
 シェーリング コーポレイション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 033-0530, ケニルワース, ギャロ
 ッピング ヒル ロード 2000
 (71) 出願人 507195014
 ファーマコピア, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08
 512, クランベリー, イーストパー
 ク ブールバード 3000
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 機能的に選択的な $\alpha 2 C$ アドレナリン受容体アゴニストとしてのイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

1つの実施形態において、本発明は、 $\alpha 2 C$ アドレナリン受容体アゴニストの抑制剤であるイミダゾール誘導体、該化合物を製造する方法、該化合物を1種以上含有する医薬組成物、該化合物を1種以上含む医薬製剤を製造する方法、および該化合物または医薬組成物を使用する、 $\alpha 2 C$ アドレナリン受容体に関連する1種以上の状態の治療、予防、抑制または回復方法を提供する。1つの実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物を提供する。

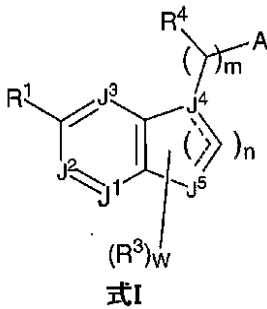


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式：

【化 1】



10

で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、

Aは、1～3個のヘテロ原子を含有する5員複素環であって、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換されている5員複素環であり；

J¹、J²およびJ³は、独立して、-N-、-N(O)-または-C(R²)-であり；

J⁴は、CまたはNであり；

J⁵は、-C(R⁶)-または-N(R⁶)-であり；

20

【化 2】

は、単結合または二重結合であり；

R¹は、-(CH₂)_qYR⁷、-(CH₂)_qNR⁷YR^{7'}、-(CH₂)_qNR⁷R^{7'}、-(CH₂)_qOYR⁷、-(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}、-P(=O)(OR⁷)(OR^{7'})、-P(=O)(NR⁷R^{7'})₂および-P(=O)R⁸₂からなる群から選択され；

Yは、結合、-C(=O)-、-C(=O)NR⁷-、-C(=O)O-、-C(=NR⁷)-、-C(=NOR⁷)-、-C(=NR⁷)NR⁷-、-C(=NR⁷)NR⁷O-、-S(O)_p-、-SO₂NR⁷-および-C(=S)NR⁷-からなる群から選択され；

30

R²は、独立して、H、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、-SR⁷、-NR⁷R^{7'}、-(CH₂)_qYR⁷、-(CH₂)_qNR⁷YR^{7'}、-(CH₂)_qOYR⁷、-(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}、-P(=O)(OR⁷)(OR^{7'})、-P(=O)NR⁷R^{7'}、および-P(=O)R⁸₂、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換され；

R³は、独立して、Hおよび(=O)、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換され、ただし、wが3の場合、2個以下のR³基は(=O)でもよく；

40

R⁴は、独立して、Hおよび-CN、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換され；

R⁵は、独立して、H、ハロ、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}および-S

50

R^7 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-S(O)_pR^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7'}$ 、 $-SO_2R^8$ および $-SO_2NR^7R^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

10

R^7 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-S(O)_pR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

$R^{7'}$ は、独立して、 H 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、少なくとも1個のハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基で置換され；あるいは

20

R^7 および $R^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 N 原子に加えて、 O 、 N 、 $-N(R^9)$ および S からなる群から選択されるヘテロ原子を1または2個有する、3～8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1～5個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

30

R^9 は、独立して、 H 、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)-OR^{10}$ および $-S(O)_pOR^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

40

m は1～5であり；

n は1～3であり；

p は0～2であり；

q は0～6であり；および

w は1～3であり；

ただし、

(a) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_qOYR^7$ であり、 q が

50

0であり、かつAが非置換イミダゾリルである場合は、Yは結合以外であり；

(b) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_q YR^7$ であり、qが0であり、かつAが非置換イミダゾリルの場合、Yは結合以外であり；

(c) J^4 がNの場合、 J^5 は $-C(R^6)-$ であり；および

(d) J^4 がCの場合、 J^5 は $-N(R^6)-$ である。

【請求項2】

$J^1 \sim J^3$ は、それぞれ、 $-C(R^2)-$ であり；

Aは、少なくとも1個の環窒素を含有する5員複素環であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^{7'} R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Yは、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^2 は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)NR^7 R^{7'}$ および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^3 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-S(O)_p R^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7 R^{7'}$ 、 $-SO_2 R^7$ および $-SO_2 NR^7 R^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキ

10

20

30

40

50

シ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^7 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^7 および $\text{R}^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 N 原子に加え、 O 、 N 、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を 1 または 2 個有する 3～8 員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される 1～5 個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され、

R^9 は、独立して、 H 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$ および $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^{11} は、独立して、 H およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

m は 1 または 2 であり；

n は 1 または 2 であり；

p は 0～2 であり；

q は 0～3 であり；

w は 1～3 であり、

ただし、

(a) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OYR}^7$ であり、 q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルの場合、 Y は結合以外のものであり；

(b) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{YR}^7$ であり、 q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルの場合、 Y は、結合以外であり；

(c) J^4 が N の場合、 J^5 は $-\text{C}(\text{R}^6)-$ であり；および

(d) J^4 が C の場合、 J^5 は $-\text{N}(\text{R}^6)-$ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

A がイミダゾリルである請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

J^4 が N である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】

J^5 が $-\text{N}(\text{R}^6)-$ である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

構造式：

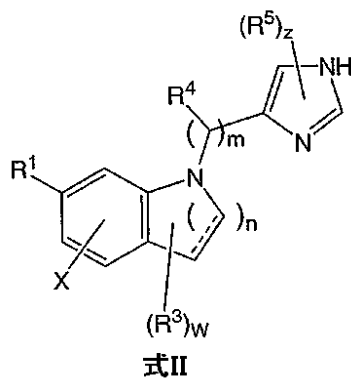
10

20

30

40

【化 3】



10

で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、
Xは、Hまたはハロであり；

【化 4】

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

20

Yは、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^3 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

30

R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-S(O)_p R^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

40

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7 R^{7'}$ 、 $-SO_2 R^7$ および $-SO_2 NR^7 R^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールア

50

ルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；または

R^7 および $\text{R}^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N原子に加え、O、N、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を1または2個有する3～8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1～5個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^9 は、独立して、H、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$ および $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

mは1～5であり；

nは1～3であり；

pは0～2であり；

qは0～6であり；

wは1～3であり；および

zは0～3であり；

ただし、

(a) R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{OYR}^7$ であり、qが0であり、かつzが0の場合、Yは、結合以外であり；および

(b) R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{YR}^7$ であり、qが0であり、かつzが0の場合、Yは結合以外である）。

【請求項7】

nが1であり、mが1であり、および R^4 がHである請求項6記載の化合物。

【請求項8】

nが1であり、mが1であり、wが0であり、および R^4 がHである請求項6記載の化合物。

【請求項9】

構造式：

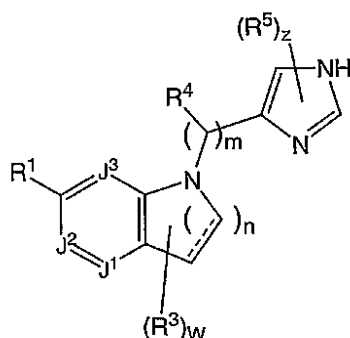
10

20

30

40

【化 5】



式III

で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、 J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して、 $-N-$ または $-C(R^2)-$ であり；

【化 6】

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Y は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^2 は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7'$ 、 $-(CH_2)_qYR^7$ 、 $-(CH_2)_qNR^7YR^7$ 、 $-(CH_2)_qOYR^7$ 、 $-(CH_2)_qON=CR^7R^7'$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^7')$ 、 $-P(=O)NR^7R^7'$ 、および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R³ は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換され；

R⁴ は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換され；

R⁵ は、独立して、H、ハロ、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'} および-SR⁷、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、-OH、-CN、-

NO_2 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ および $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

$\text{R}^{7'}$ は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；または

R^7 および $\text{R}^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N 原子に加え、O、N、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を 1 または 2 個有する 3～8 員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される 1～5 個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^9 は、独立して、H、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$ および $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^{11} は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から独立して選択される部分であり；

m は 1～5 であり；

n は 1～3 であり；

p は 0～2 であり；

q は 0～6 であり；

w は 1～3 であり；および

z は 0～3 であり、

ただし、

(a) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{OYR}^7$ であり、 q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルである場合、Y は結合以外であり；

(b) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{YR}^7$ であり、 q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルである場合、Y は、結合以外であり；

(c) J^4 が N の場合、 J^5 は $-\text{C}(\text{R}^6)-$ であり；および

(d) J^4 が C の場合、 J^5 は $-\text{N}(\text{R}^6)-$ である。

【請求項 10】

n が 1 であり、 m が 1 であり、および R^4 が H である請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

n が 1 であり、 m が 1 であり、 w が 0 であり、および R^4 が H である請求項 9 記載の化合物。

10

20

30

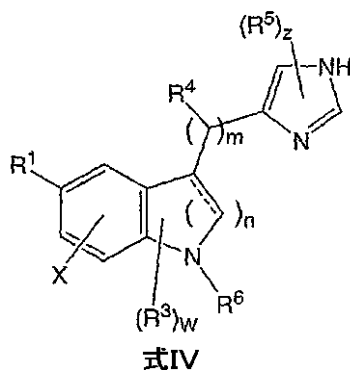
40

50

【請求項 12】

構造式：

【化 7】



10

で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、
Xは、Hまたはハロであり；

【化 8】

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Yは、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^3 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-S(O)_p R^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7 R^{7'}$ 、 $-SO_2 R^7$ および $-SO_2 NR^7 R^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

50

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ および $-S(O)_p R^4$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

$R^{7'}$ は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；または

R^7 および $R^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N原子に加え、O、N、 $-N(R^9)$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を1または2個有する3～8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1～5個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^9 は、独立して、H、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)-OR^{10}$ および $-S(O)_p -OR^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

m は1～5であり；

n は1～3であり；

p は0～2であり；

q は0～6であり；

w は1～3であり；および

z は0～3であり；

ただし、

(a) R^1 が $-(CH_2)_q OYR^7$ であり、q が0であり、かつ z が0の場合、Y は、結合以外であり；および

(b) R^1 が $-(CH_2)_q YR^7$ であり、q が0であり、かつ z が0の場合、Y は、結合以外である)。

【請求項13】

n が1であり、m が1であり、および R^4 および R^5 がHである請求項12記載の化合物。

【請求項14】

n が1であり、m が1であり、w が0であり、および R^4 および R^5 がHである請求項12記載の化合物。

【請求項15】

R^1 が、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR$

10

20

30

40

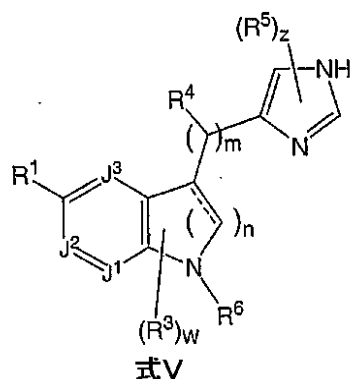
50

⁷ および $-(CH_2)_q ON=CR^7R^{7'}$ からなる群から選択される請求項 12 記載の化合物。

【請求項 16】

構造式：

【化 9】



10

で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、 J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して、 $-N-$ または $-C(R^2)-$ であり；

【化 10】

は、単結合または二重結合であり；

20

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Y は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2 NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^2 は、独立して、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)NR^7 R^{7'}$ および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

30

R^3 は、独立して、 H および $(=O)$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され、ただし、 w が 3 の場合、2 個以下の R^3 基は、 $(=O)$ でもよく；

40

R^4 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、 H 、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基か

50

らなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-S(O)_pR^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7'}$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2NR^7R^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

10

$R^{7'}$ は、独立して、 H 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；または

R^7 および $R^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒に、 N 原子に加え、 O 、 N 、 $-N(R^9)$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を1または2個有する3～8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1～5個の R^5 部分で置換され；

20

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^9 は、独立して、 H 、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)-OR^{10}$ および $-S(O)_p-OR^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；および

30

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

40

m は1～5であり；

n は1～3であり；

p は0～2であり；

q は0～6であり；

w は1～3であり；および

z は0～3であり、

ただし、

(a) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_qOYR^7$ であり、 q が0であり、かつ z が0である場合、 Y は結合以外であり；および

(b) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_qYR^7$ であり、 q が0

50

であり、かつ z が 0 である場合、 Y は結合以外である）。

【請求項 17】

n が 1 であり、 m が 1 であり、かつ R^4 および R^5 が H である請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

n が 1 であり、 m が 1 であり、 w が 0 であり、かつ R^4 および R^5 が H である請求項 16 記載の化合物。

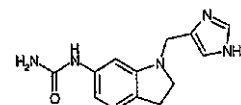
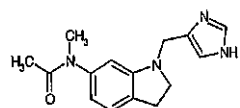
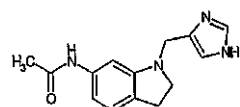
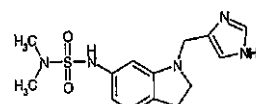
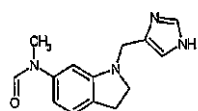
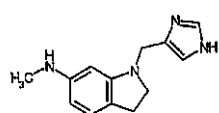
【請求項 19】

R^1 が、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ および $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ からなる群から選択される請求項 16 記載の化合物。

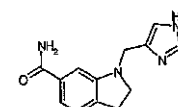
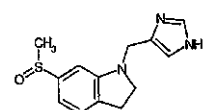
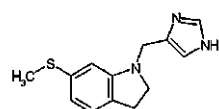
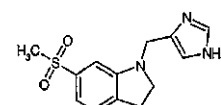
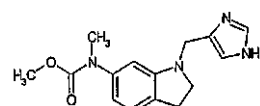
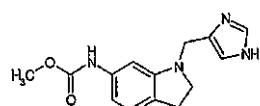
10

【請求項 20】

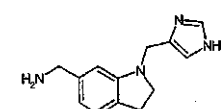
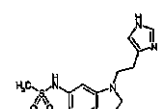
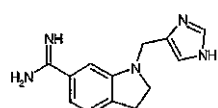
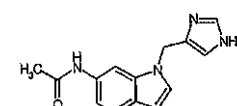
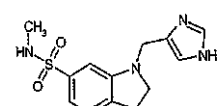
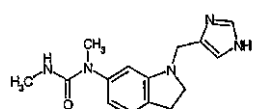
【化 1 1】



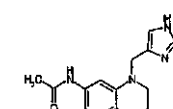
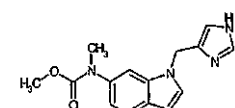
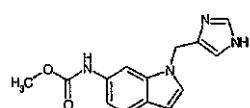
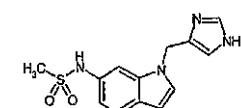
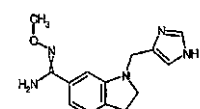
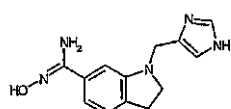
10



20

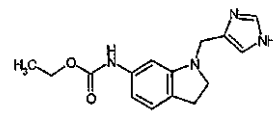
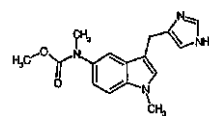
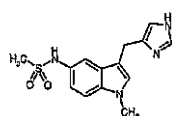
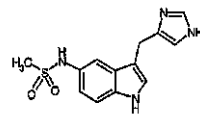
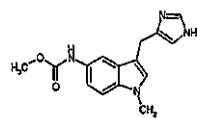
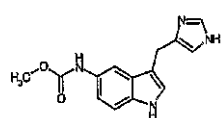


30

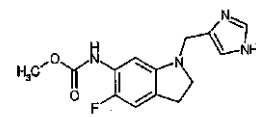
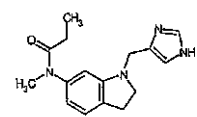
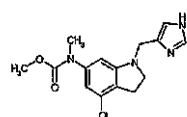
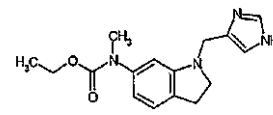
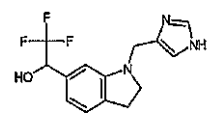
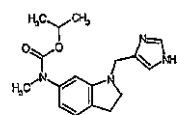


40

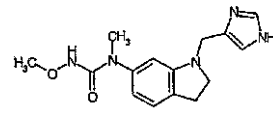
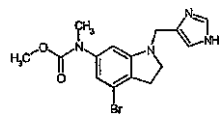
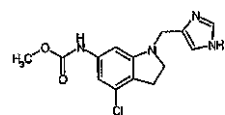
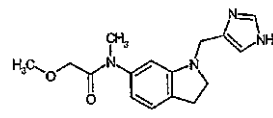
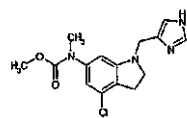
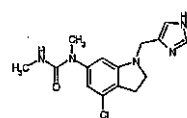
【化 1 2】



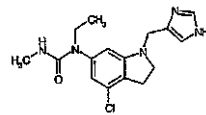
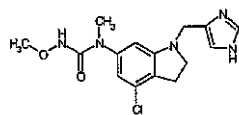
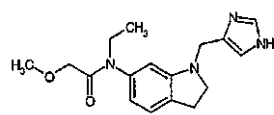
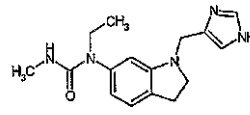
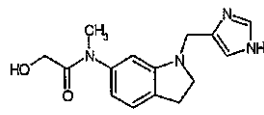
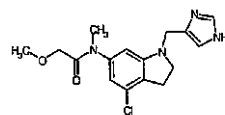
10



20

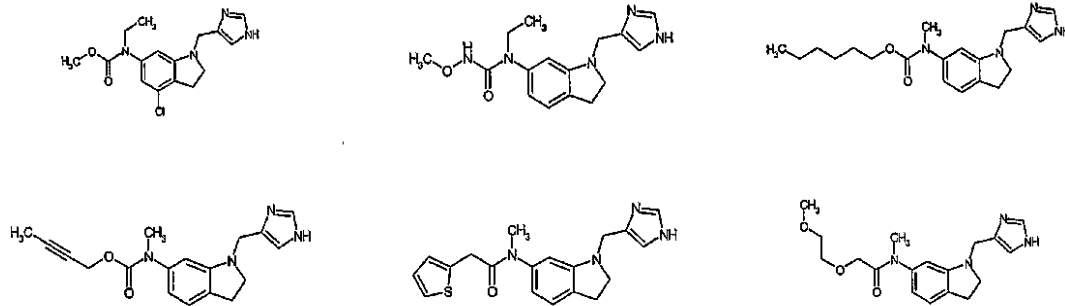


30



40

【化 1 3】



10

からなる群から選択される化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物。

【請求項 2 1】

少なくとも 1 種の請求項 1 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物と、少なくとも 1 種の医薬的に許容しうる担体、補助剤またはビヒクルと、を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

少なくとも 1 種の請求項 2 0 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物と、少なくとも 1 種の医薬的に許容しうる担体、補助剤またはビヒクルとを含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

さらに、1 種以上の追加の治療剤を含む請求項 2 1 記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 4】

さらに、1 種以上の追加の治療剤を含む請求項 2 2 記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記追加の治療剤が、ステロイド類、PDE-4 抑制剤、抗ムスカリン様作動剤、クロモリンナトリウム、 H_1 受容体アンタゴニスト、5-HT₁ アゴニスト、NSAID、アンギオテンシン変換酵素抑制剤、アンギオテンシン II 受容体アゴニスト、 β -遮断剤、 β -アゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、利尿剤、アルドステロンアンタゴニスト、イオンチャネル型薬剤、ナトリウム利尿ペプチド、疼痛管理薬剤、抗不安剤、抗片頭痛剤、および心臓の状態、精神病性障害および緑内障を治療するのに適した治療剤からなる群から選択される請求項 2 3 記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 6】

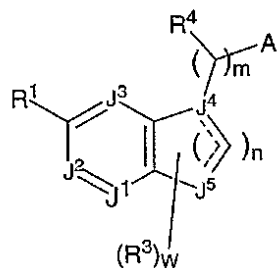
前記追加の治療剤が、ステロイド類、PDE-4 抑制剤、抗ムスカリン様作動剤、クロモリンナトリウム、 H_1 受容体アンタゴニスト、5-HT₁ アゴニスト、NSAID、アンギオテンシン変換酵素抑制剤、アンギオテンシン II 受容体アゴニスト、 β -遮断剤、 β -アゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、利尿剤、アルドステロンアンタゴニスト、イオンチャネル型薬剤、ナトリウム利尿ペプチド、疼痛管理薬剤、抗不安剤、抗片頭痛剤、および心臓の状態、精神病性障害および緑内障を治療するのに適した治療剤からなる群から選択される請求項 2 4 記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

$\alpha 2C$ アドレナリン受容体を選択的に刺激することを必要とする細胞において、該刺激を行うための方法であって、該細胞に、少なくとも 1 種の式 I :

40

【化 1 4】



式I

10

で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を、治療的に効果的な量で接触させることを含む方法（式中、

A は、1～3 個のヘテロ原子を含有する 5 員複素環であって、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して、 $-N-$ 、 $-N(O)-$ または $-C(R^2)-$ であり；

J^4 は、C または N であり；

J^5 は、 $-C(R^6)-$ または $-N(R^6)-$ であり；

【化 1 5】

20

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Y は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2 NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^2 は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)NR^7 R^{7'}$ および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

30

R^3 は、独立して、H および $(=O)$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され、ただし、w が 3 である場合、2 個以下の R^3 基は $(=O)$ でもよく；

40

R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シク

50

ロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-S(O)_pR^7$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7'}$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2NR^7R^{7'}$ の少なくとも 1 個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

$R^{7'}$ は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；または

R^7 および $R^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N 原子に加え、O、N、 $-N(R^9)$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を 1 または 2 個有する 3～8 員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される 1～5 個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^9 は、独立して、H、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)-OR^{10}$ および $-S(O)_p-OR^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^{11} は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

m は 1～5 であり；

n は 1～3 であり；

p は 0～2 であり；

q は 0～6 であり；および

w は 1～3 であり；

ただし、

(a) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_qOYR^7$ であり、q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルである場合、Y は結合以外であり；

10

20

30

40

50

(b) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_q YR^7$ であり、 q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルである場合、 Y は結合以外であり；

(c) J^4 が N である場合、 J^5 は $-C(R^6)-$ であり；および

(d) J^4 が C である場合、 J^5 は $-N(R^6)-$ である。

【請求項 28】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、請求項 1 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含む方法。

【請求項 29】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、請求項 6 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含む方法。

10

【請求項 30】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、請求項 9 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含む方法。

【請求項 31】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、請求項 12 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含む方法。

20

【請求項 32】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、請求項 16 記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 33】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳類に、請求項 20 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を投与することを含む方法。

【請求項 34】

前記状態が、アレルギー性鼻炎、うっ血、疼痛、下痢、緑内障、うっ血性心不全、心臓虚血、うつ病、うつ状態、不安症、片頭痛、ストレス性尿失禁、虚血症による神経細胞障害および統合失調症からなる群から選択される請求項 28 記載の方法。

30

【請求項 35】

前記状態がうっ血である請求項 34 記載の方法。

【請求項 36】

前記うっ血が、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、血管運動神経性鼻炎、薬物性鼻炎、蓄膿症、急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎と関連する請求項 35 記載の方法。

【請求項 37】

前記うっ血が、ポリープにより起こる、または通常の間欠性に関連する請求項 35 記載の方法。

40

【請求項 38】

前記状態が疼痛である請求項 34 記載の方法。

【請求項 39】

前記疼痛が、神経障害、炎症、関節炎、糖尿病に関連する請求項 34 記載の方法。

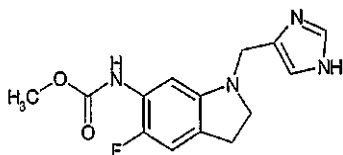
【請求項 40】

単離および精製された形態の請求項 1 記載の化合物。

【請求項 41】

式：

【化 1 6】

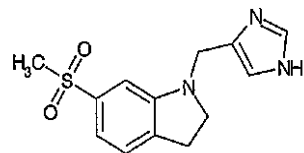


で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 2】

式：

【化 1 7】



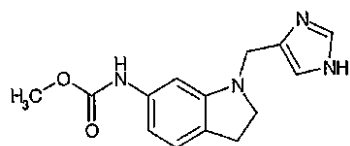
10

で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 3】

式：

【化 1 8】



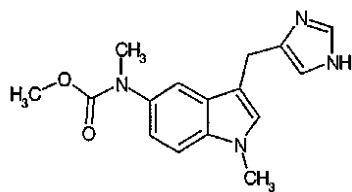
20

で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 4】

式：

【化 1 9】



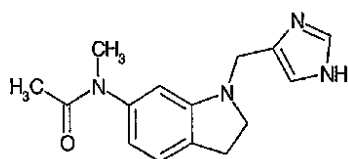
30

で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 5】

式：

【化 2 0】



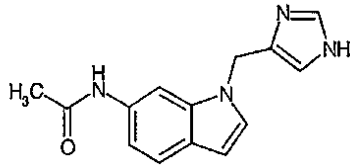
40

で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 6】

式：

【化 2 1】

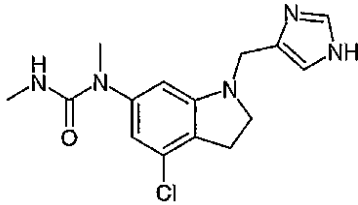


で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 7】

式：

【化 2 2】



で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 8】

治療を必要とする哺乳類のうっ血を治療する方法であって、哺乳類に、アドレナリン活性を有する化合物であって、 $\alpha 2 c$ 受容体に機能的に選択的なアゴニストである化合物の少なくとも 1 種を有効用量投与することを含む方法。

20

【請求項 4 9】

前記 $\alpha 2 c$ 受容体に機能的に選択的なアゴニストが、GTP γ S アッセイで分析した場合、30 % E_{max} 以上の効力を有する請求項 4 2 記載の方法。

【請求項 5 0】

治療を必要とする哺乳類のうっ血を、血圧を変更することなく治療する方法であって、該哺乳類に、アドレナリン活性を含む化合物であって、 $\alpha 2 c$ 受容体アッセイに機能的に選択的なアゴニストであり、 $\alpha 2 c$ 受容体での効力が $\leq 30 \% E_{max}$ (GTP γ S 分析) である化合物を、有効用量投与することを含む方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、 $\alpha 2 C$ アドレナリン受容体アゴニストとして有用なインドリン化合物、該化合物を生成する方法、該化合物を含有する医薬組成物、および該化合物および組成物を使用して、疾患状態、たとえば、うっ血（鼻を含む）、片頭痛、うっ血性心不全、心臓虚血、緑内障、疼痛および精神病性障害を、 $\alpha 2 A$ 受容体アゴニスト治療に付随する実質的に有害な副作用を伴うことなく処置する、治療および予防方法に関する。

【背景技術】

40

【0002】

(発明の背景)

アドレナリン受容体の α - および β - ファミリーへの最初の分類は、1948 年、Ahlquist によって初めて記載された（非特許文献 1）。作用的には、 α - アドレナリン受容体は、殆どの興奮作用（血管収縮、子宮の刺激および瞳孔拡張）に関連することが示された。 β - アドレナリン受容体は、血管拡張、気管支拡張および心筋刺激に関係していた（非特許文献 2）。この早期の研究から、 α - アドレナリン受容体は、 $\alpha 1$ - および $\alpha 2$ - アドレナリン受容体に細分類されてきた。 α - アドレナリン受容体のクローニングおよび発現により、 $\alpha 1$ - ($\alpha 1 A$ 、 $\alpha 1 B$ 、 $\alpha 1 D$) および $\alpha 2$ - ($\alpha 2 A$ 、 $\alpha 2 B$ 、 $\alpha 2 C$) アドレナリン受容体の複数のサブタイプの存在が確認されている（非特許文献 3

50

；非特許文献 4）。

【0003】

$\alpha 2$ アドレナリン受容体薬剤の現在の治療的用途は、内因性カテコールアミンの生理的作用の多くを仲介する該薬剤の能力と関連する。これらの受容体に作用し、高血圧、眼圧、眼の充血および鼻詰まりを制御し、鎮痛および麻酔を誘発する多くの薬剤がある。

【0004】

$\alpha 2$ アドレナリン受容体は、腹側外側骨髄中に見出すことができ、神経伝達物質ノルエピネフリンおよび抗高血圧薬クロニジンに応答し、交感神経のアウトフローを減らし、動脈圧を下げるということが知られている（非特許文献 5；非特許文献 6）。また、クロニジンおよび他のイミダゾリンは、イミダゾリン受容体（正式には、イミダゾリンーグアニジニウム受容部位、IGRSと言われる）に結合する（非特許文献 6）。ある研究者は、血圧降下剤としてのイミダゾリン類の中樞効果および末梢効果は、イミダゾリン受容体に関連するかもしれないと推測している（非特許文献 6；非特許文献 7）。

【0005】

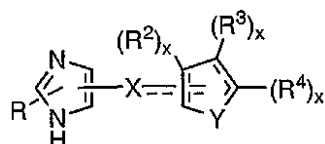
アドレナリン活性を有する化合物は、当該分野で周知であり、数多くの特許および科学刊行物に記載されている。アドレナリン活性は、ヒトを始めとする哺乳類種の動物を治療し、多数の疾患および状態の症状および状態を治癒し、緩和するのに有用であることは、一般的に知られている。言い換えれば、当該分野では、活性成分としてアドレナリン化合物を、または該化合物の複数を有する医薬組成物は、とりわけ、緑内障、慢性疼痛、片頭痛、心臓疾患および精神病性障害を治療するのに有用であることは、一般的に認められている。

【0006】

たとえば、公開された PCT 出願、特許文献 1 は、以下の一般式：

【0007】

【化 2 3】



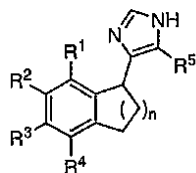
で表される、 $\alpha 2$ アゴニスト活性を有する化合物を開示する。

【0008】

$\alpha 2$ -アゴニスト特性を有する他のクラスの化合物が、特許文献 2 に開示され、以下の一般式：

【0009】

【化 2 4】



（式中、 $n = 1 \sim 2$ であり、 $R^1 \sim R^3$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシであり、 R^5 は水素またはアルキルである）で表される。

【0010】

$\alpha 2$ 受容体に親和性を持つと報告される、他のクラスの化合物として、以下の 2 種の化合物が挙げられる（非特許文献 8）：

【0011】

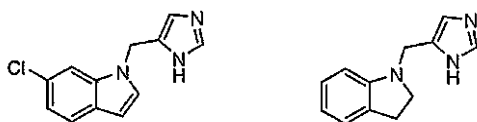
10

20

30

40

【化 25】



また、アドレナリン活性を有する化合物、たとえば、 $\alpha 2 A$ アゴニストは、望ましくない副作用を伴うことがあることも公知である。そのような副作用の例として、高血圧および低血圧、鎮静作用、自発運動および体温の変動が挙げられる。

【0012】

本発明によれば、 $\alpha 2 A$ 受容体サブタイプよりも、 $\alpha 2 C$ または $\alpha 2 B / \alpha 2 C$ (以下、 $\alpha 2 C$ または $\alpha 2 B / 2 C$ と言う) 受容体サブタイプのアゴニストとして、選択的に、好ましくは特異的に作用するアドレナリン化合物、つまり $\alpha 2 A$ 受容体サブタイプよりも、 $\alpha 2 C$ または $\alpha 2 B / 2 C$ 受容体サブタイプに機能的に選択的なアゴニストであるアドレナリン化合物は、アドレナリン受容体に関連する、望ましい治療的特性を有するが、血圧の変化または鎮静のような 1 以上の望ましくない副作用がないことが発見された。本発明の目的に関し、 $\alpha 2 C$ 受容体での化合物の効力が $\geq 30\% E_{max}$ (GTP γ S 分析) であり、 $\alpha 2 A$ 受容体でのその効力が $\leq 30\% E_{max}$ (GTP γ S 分析) の場合、化合物は、 $\alpha 2 A$ 受容体サブタイプより、 $\alpha 2 C$ 受容体サブタイプに特異的な、あるいは少なくとも機能的に選択的なアゴニストであると定義される。

【特許文献 1】国際公開第 02/076950 号パンフレット

【特許文献 2】米国特許第 5,658,938 号明細書

【非特許文献 1】Ahlgquist RP, 「A Study of the Adrenergic Receptors」Am. J. Physiol. 153:586-600 (1948)

【非特許文献 2】Landsら, 「Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympathomimetic amines」, Nature 214:597-598 (1967)

【非特許文献 3】Michelら, 「Classification of $\alpha 1$ -Adrenoceptor Subtypes」, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 352:1-10 (1995)

【非特許文献 4】Macdonaldら, 「Gene Targeting-Homing in $\alpha 2$ -Adrenoceptor-Subtype Function」, TIPS, 18:211-219 (1997)

【非特許文献 5】Bousquetら, 「Role of the Ventral Surface of the Brain Stem in the Hypothetical Action of Clonidine」, Eur. J. Pharmacol., 34:151-156 (1975)

【非特許文献 6】Bousquetら, 「Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments」, 26:S1-S6 (1995)

【非特許文献 7】Reisら, 「The Imidazoline Receptor: Pharmacology, Functions, Ligands, and Relevance to Biology and Medicine」, Ann. N. Y. Acad. Sci., 763:1-703 (1995)

【非特許文献 8】Bagleyら, Med. Chem. Res. 1994, 4:346-364

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

有害な副作用を最小限にしつつ、 $\alpha 2 C$ アドレナリン受容体に関連する疾患および障害

を治療するための新しい化合物、処方剤、治療および療法の必要がある。さらに、 $\alpha 2 A$ 受容体サブタイプに関し、 $\alpha 2 C$ または $\alpha 2 B / 2 C$ 受容体サブタイプに機能的に選択的な化合物を開発する必要がある。したがって、本発明の目的は、そのような疾患および障害の治療、予防または回復に有用な化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

(発明の要旨)

多くの実施形態において、本発明は、機能的に選択的な $\alpha 2 C$ アドレナリン受容体アゴニストとしての、新規なクラスのヘテロ環化合物、その代謝物、立体異性体、塩、溶媒和物、または多形体、そのような化合物を生成する方法、そのような化合物を1種以上含む医薬組成物、そのような化合物を1種以上含む医薬製剤を製造する方法、およびそのような化合物または医薬組成物を使用して、 $\alpha 2 C$ 受容体に関連する1以上の状態を、治療、予防、抑制または回復する方法を適用する。

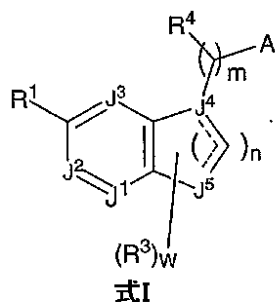
10

【0015】

一態様では、本願は、式Iで示される一般構造を有する化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または代謝物、溶媒和物または多形体を開示する。

【0016】

【化26】



20

(式中、

Aは、1～3個のヘテロ原子を含有する5員複素環であって、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換されている5員複素環であり；

30

J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して、 $-N-$ 、 $-N(O)-$ または $-C(R^2)-$ であり；

J^4 は、CまたはNであり；

J^5 は、 $-C(R^6)-$ または $-N(R^6)-$ であり；

【0017】

【化27】

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

40

Yは、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^2 は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^7$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)NR^7 R^{7'}$ 、および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、ア

50

ルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^3 は、独立して、Hおよび(=O)、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され、ただし、wが3の場合、2個以下の R^3 基は(=O)でもよく；

R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}および-SR⁷、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}および-S(O)_pR⁷置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}および-SR⁷置換基、および-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁷、-C(=O)NR⁷R^{7'}、-SO₂R⁷および-SO₂NR⁷R^{7'}で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、-OH、-CN、-NO₂、-N(R^{1 1})₂および-SR^{1 1}置換基の少なくとも1個で置換され；

$R^{7'}$ は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、少なくとも1個のハロ、-OH、-CN、-NO₂、-N(R^{1 1})₂および-SR^{1 1}置換基で置換され；あるいは

R^7 および $R^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N原子に加えて、O、N、-N(R⁹)-およびSからなる群から選択されるヘテロ原子を1または2個有する、3~8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1~5個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、-OH、-CN、-NO₂、-N(R^{1 1})₂および-SR^{1 1}置換基の少なくとも1個で置換され；

R^9 は、独立して、H、-C(O)-R^{1 0}、-C(O)-OR^{1 0}および-S(O)_p-OR^{1 0}、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、-OH、-CN、-NO₂、-N(R^{1 1})₂および-SR^{1 1}置換基の少なくとも1個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

m は1～5であり；

n は1～3であり；

p は0～2であり；

q は0～6であり；および

w は1～3であり；

ただし、

(a) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_q OYR^7$ であり、 q が0であり、かつAが非置換イミダゾリルである場合は、Yは結合以外であり；

(b) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_q YR^7$ であり、 q が0であり、かつAが非置換イミダゾリルの場合、Yは結合以外であり；

(c) J^4 がNの場合、 J^5 は $-C(R^6)-$ であり；および

(d) J^4 がCの場合、 J^5 は $-N(R^6)-$ である。

【0018】

式Iの化合物は、 $\alpha 2C$ アドレナリン受容体アゴニストとして有用でありえ、アレルギー性鼻炎、うっ血（鼻詰まり（これに限定されない）を含む）、片頭痛、うっ血性心不全、心臓虚血、緑内障、ストレス誘発性尿失禁、虚血症からの神経細胞障害、および精神病的障害の治療および予防において有用でありえる。さらに、式Iの化合物は、疼痛（慢性および急性の両方）、たとえば、炎症、神経障害、関節炎（リウマチ性関節炎を含む）、糖尿病（たとえば、真性糖尿病または尿崩症）によって起きる疼痛、または原因不明の疼痛の治療において有用でありえる。治療することができる他の疼痛は、侵害受容性疼痛および内臓が原因の疼痛、または原因不明の他の疾患または複数の疾患における炎症または神経の損傷に続発する疼痛がある。

【0019】

あるいは、本発明は、治療を必要とする哺乳類のうっ血を治療する方法であって、哺乳類に、アドレナリン活性を有する化合物であって、 $\alpha 2c$ 受容体に機能的に選択的なアゴニストである化合物の少なくとも1種を、有効量投与することを含む方法を提供する。

【0020】

本発明のさらなる実施形態では、治療を必要とする哺乳類のうっ血を治療する方法であって、哺乳類に、アドレナリン活性を有する化合物であって、 $\alpha 2C$ 受容体に機能的に選択的なアゴニストであり、GTP γ S分析で分析された時、30% E_{max} 以上の効力を有し、 $\alpha 2A$ 受容体でのその効力は、 $\leq 30\% E_{max}$ (GTP γ S分析)である化合物の少なくとも1種を、有効量投与することを含む方法が提供される。

【0021】

本発明の他の実施形態は、治療用量で血圧を変化することなく、治療を必要とする哺乳類のうっ血を治療する方法であって、哺乳類に、アドレナリン活性を有する化合物であって、 $\alpha 2C$ 受容体の選択的なアゴニストである化合物の少なくとも1種を有効用量投与することを含む方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

(詳細な説明)

1実施形態では、本発明は、構造式Iで表される、あるヘテロ環化合物であって、種々の部分は上記の通りである化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を

10

20

30

40

50

開示する。

【0023】

1実施形態では、 $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_q OYR^7$ であり、 q が0であり、かつAが非置換イミダゾリルである場合、Yは結合以外である。

【0024】

他の実施形態では、 $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_q YR^7$ であり、 q が0であり、かつAが非置換イミダゾリルである場合、Yは結合以外である。

【0025】

他の実施形態では、 J^4 がNである場合、 J^5 は $-C(R^6)-$ である。

【0026】

他の実施形態では、 J^4 がCである場合、 J^5 は $-N(R^6)-$ である。

【0027】

他の実施形態では、 $J^1 \sim J^3$ はそれぞれ $-C(R^2)-$ である。

【0028】

他の実施形態では、Aは、少なくとも1個の環窒素を含有する5員複素環である。

【0029】

他の実施形態では、 R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})$ および $-P(=O)R^8_2$ から選択される。

【0030】

他の実施形態では、Yは、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ から選択される。

【0031】

他の実施形態では、 R^2 は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)NR^7 R^{7'}$ および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換される。

【0032】

他の実施形態では、 R^3 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換される。

【0033】

他の実施形態では、 R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換される。

【0034】

他の実施形態では、 R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリー

10

20

30

40

50

ルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-S(O)_pR^7$ 置換基の少なくとも1個で置換される。

【0035】

他の実施形態では、 R^6 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7'}$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2-NR^7R^{7'}$ の少なくとも1個で置換される。

10

【0036】

他の実施形態では、 R^7 または $R^{7'}$ は、独立して、 H 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換される。

【0037】

他の実施形態では、 R^7 および $R^{7'}$ は、これらが結合する N 原子と一緒にあって、アジリジン、アセチジン、ピロール、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルフォリン環を形成し、これらはそれぞれ、場合によっては、 R^5 で置換される。

20

【0038】

他の実施形態では、 R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換される。

【0039】

他の実施形態では、 m は1である。

30

【0040】

他の実施形態では、 n は1である。

【0041】

他の実施形態では、 p は0～2である。

【0042】

他の実施形態では、 q は0～3である。

【0043】

他の実施形態では、 A はイミダゾリルである。

【0044】

他の実施形態では、 J^4 は N である。

40

【0045】

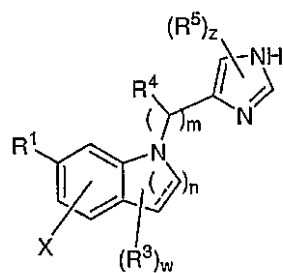
他の実施形態では、 J^5 は $-N(R^6)-$ である。

【0046】

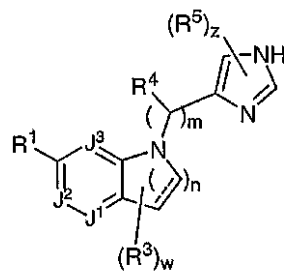
他の実施形態では、本発明は、構造式 I I～V（種々の部分は、前記した通りである）で表される化合物、その医薬的に許容しうる塩、溶媒和物またはエステルを開示する。

【0047】

【化 2 8】

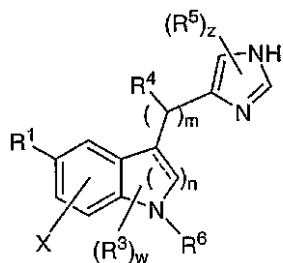


式II

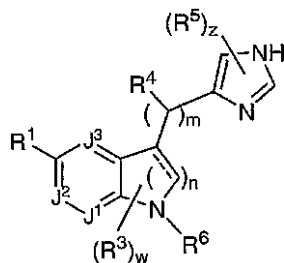


式III

10



式IV



式V

20

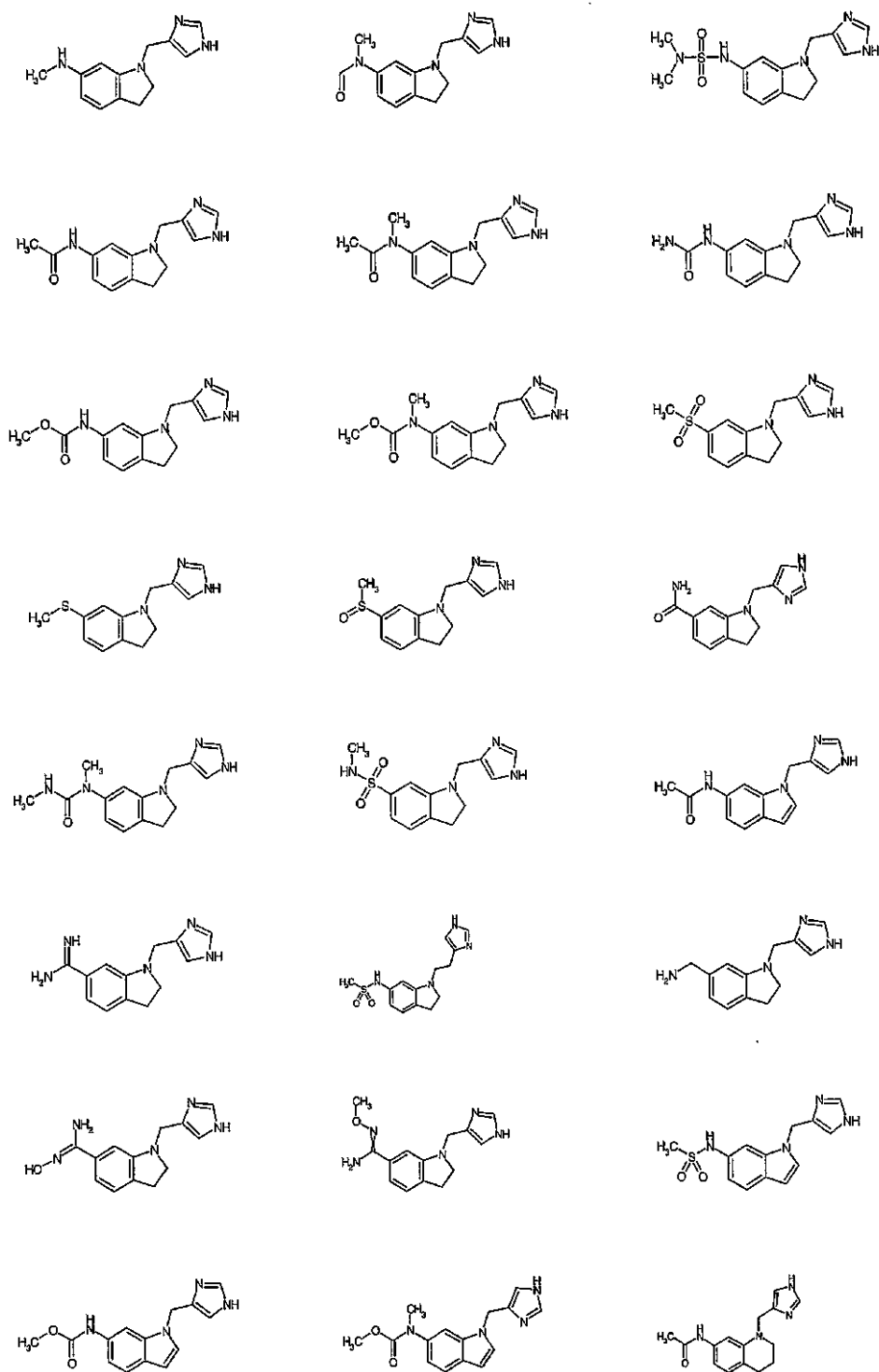
(式中、Xは、ハロまたはHであり、zは0～3である)。

【0048】

本発明の化合物の群を以下に示す。

【0049】

【化 29】



10

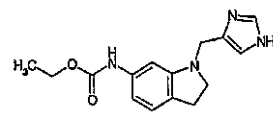
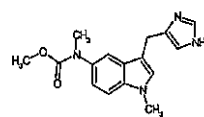
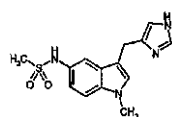
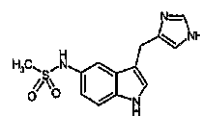
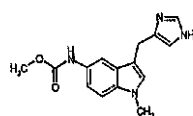
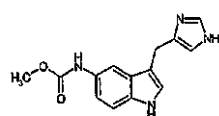
20

30

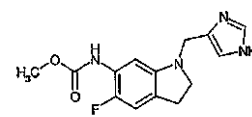
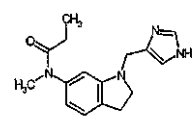
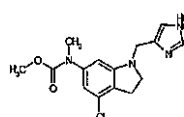
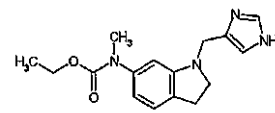
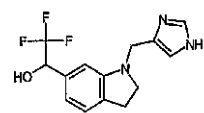
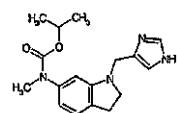
40

【0050】

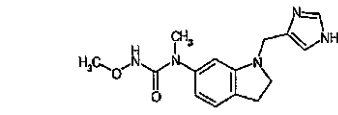
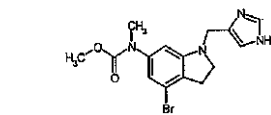
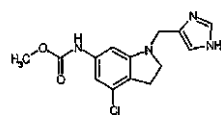
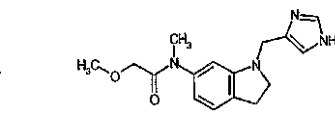
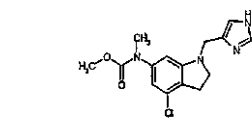
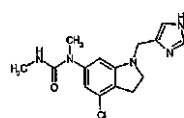
【化 30】



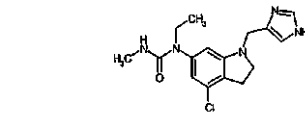
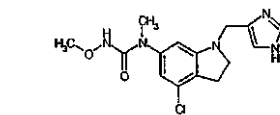
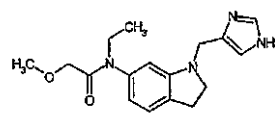
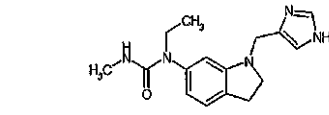
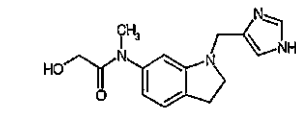
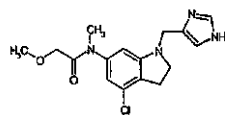
10



20



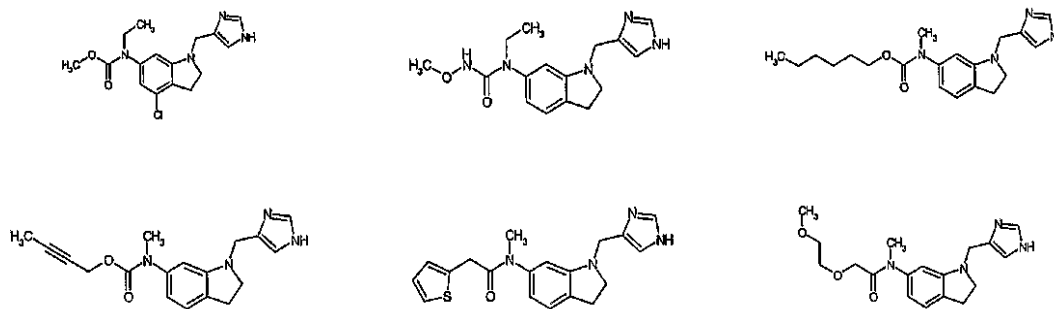
30



40

【0051】

【化 3 1】



10

前記およびこの開示の全てを通して、以下の用語は、特に断らない限り、以下の意味を持つものと理解すべきである。

【0052】

「患者」は、ヒトも動物も両方含む。

【0053】

「哺乳類」は、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【0054】

「うっ血」は、全ての種類のうっ血を言い、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、血管運動神経性鼻炎、薬物性鼻炎、蓄膿症、急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎に関連するうっ血、あるいはうっ血がポリープによって起こる場合、または通常の風邪に関連して起こる場合が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0055】

「アルキル」は、脂肪族炭化水素基であって、直鎖または分岐状でもよく、鎖中に約1～約20個の炭素原子を含む基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖中に、約1～約12個の炭素原子を含有する。さらに好ましいアルキル基は、鎖中に、約1～約6個の炭素原子を含有する。分岐状は、1個以上の低級アルキル基、たとえば、メチル、エチルまたはプロピルが、直鎖アルキル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」は、直鎖または分岐状でもよい鎖中に、約1～約6個の炭素原子を有する基を意味する。用語「置換アルキル」は、アルキル基が、同じまたは異なってもよい置換基、1個以上によって置換されていることを意味し、各置換基は、独立して、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、 $-NH$ （アルキル）、 $-NH$ （シクロアルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、カルボキシおよび $-C(O)O$ アルキルからなる群から選択される。適切なアルキル基の限定ではない例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルおよび t -ブチルが挙げられる。

30

【0056】

「アルキニル」は、脂肪族炭化水素基であって、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有し、直鎖または分岐状でもよく、鎖中に約2～約15個の炭素原子を含む基を意味する。好ましいアルキニル基は、鎖中に約2～約12個の炭素原子を、より好ましくは鎖中に、約2～約4個の炭素原子を含む。分岐状は、1個以上の低級アルキル基、たとえば、メチル、エチルまたはプロピルが、直鎖アルキニル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキニル」は、直鎖または分岐状でもよい鎖中の約2～約6個の炭素原子を意味する。適切なアルキニル基の限定ではない例として、エチニル、プロピニル、2-ブチニルおよび3-メチルブチニルが挙げられる。用語「置換アルキニル」は、アルキニル基が、同じまたは異なってもよい置換基、1個以上によって置換されていることを意味し、各置換基は、独立して、アルキル、アリールおよびシクロアルキルからなる群から選択される。

40

【0057】

「アリール」は、約6～約14個の炭素原子、好ましくは約6～約10個の炭素原子を含む、芳香族単環式または多環式環構造を意味する。アリール基は、場合によっては、同

50

じまたは異なってもよく、本明細書で規定される「環構造置換基」1個以上で置換される。適切なアリール基の限定ではない例として、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【0058】

「ヘテロアリール」は、約5～約14個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含む芳香族単環式または多環式環構造であって、環原子の1個以上が、炭素以外の元素、たとえば、窒素、酸素またはイオウ、単独、または組合せである環構造を意味する。約5～約6個の環原子を含有するヘテロアリールが好ましい。「ヘテロアリール」は、場合によっては、同じまたは異なってもよく、本明細書で規定される「環構造置換基」1個以上で置換されうる。語根ヘテロアリールの前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、それぞれ、少なくとも1個の窒素、酸素またはイオウ原子が、環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、場合によっては、対応するN-オキシドに酸化されうる。適切なヘテロアリールの限定ではない例として、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。

10

20

【0059】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アリールアルキル基（該基中、アリールおよびアルキルは先に記載された通りである）を意味する。低級アルキル基を含むアラルキルが好ましい。適切なアラルキル基の限定ではない例として、ベンジル、2-フェネチルおよびナフタレニルメチルが挙げられる。親部分への結合は、アルキルを介する。

【0060】

「アルキルアリール」は、アルキルアリール基（該基中、アルキルおよびアリールは先に記載された通りである）を意味する。低級アルキル基を含むアルキルアリールが好ましい。適切なアルキルアリール基の限定ではない例は、トリルである。親部分への結合は、アリールを介する。

30

【0061】

「シクロアルキル」は、約3～約10個の炭素原子、好ましくは約5～約10個の炭素原子を含む、非芳香族単環式または多環式環構造を意味する。約5～約7個の環原子を含有するシクロアルキル環が好ましい。シクロアルキルは、場合によっては、同じまたは異なってもよく、本明細書で規定される「環構造置換基」1個以上で置換されうる。適切な単環式シクロアルキルの限定ではない例として、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。適切な多環式シクロアルキルの限定ではない例として、1-デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。

【0062】

「ハロゲン」および「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。フッ素、塩素または臭素が好ましく、フッ素および塩素がより好ましい。

40

【0063】

「環構造置換基」は、芳香族または非芳香族環構造に結合する置換基であって、たとえば、環構造上の置換可能な水素を置換する置換基である。環構造置換基は、同じまたは異なってもよく、それぞれ、独立して、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルアルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチ

50

オ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $Y_1 Y_2 N-$ 、 $Y_1 Y_2 N-$ アルキル、 $Y_1 Y_2 N C(O)-$ および $Y_1 Y_2 N S O_2-$ （式中、 Y_1 および Y_2 は、同じまたは異なってもよく、独立して、水素、アルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される）からなる群から選択される。

【0064】

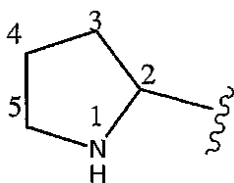
「ヘテロシクリル」は、約3～約10個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含む非芳香族飽和単環式または多環式環構造であって、該環構造中の1個以上の原子は、炭素以外の元素、たとえば、窒素、酸素またはイオウ、単独、または組合せである環構造を意味する。該環構造では、酸素および／またはイオウ原子が隣接することはない。約5～約6個の環原子を含有するヘテロシクリルが好ましい。語根ヘテロシクリルの前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、それぞれ、少なくとも1個の窒素、酸素またはイオウ原子が、環原子として存在することを意味する。ヘテロシクリル環においては、たとえば、 $-N(Boc)$ 、 $-N(Cbz)$ 、 $-N(Tos)$ 基などのように、任意の $-NH$ に保護基が存在してもよく、そのような保護部分も本発明の一部と考えられる。ヘテロシクリルは、場合によっては、同じまたは異なってもよく、本明細書で規定された、「環構造置換基」1個以上で置換されうる。ヘテロシクリルの窒素またはイオウ原子は、場合によっては、対応する N -オキシド、 S -オキシドまたは S 、 S -ジオキシドに酸化することができる。適切な単環式ヘテロシクリル基の限定ではない例として、ペペリジル、ピロリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニルなどが挙げられる。

【0065】

本発明のヘテロシクリル含有構造において、 N 、 O または S に隣接する炭素原子上の水酸基および他のヘテロ原子に隣接する炭素上の N および S 基は存在しないことに留意すべきである。したがって、たとえば、環：

【0066】

【化32】



において、2および5の印がついた炭素に直接結合する $-OH$ は存在しない。

【0067】

「アルキニルアルキル」は、アルキニル-アルキル基（該基中、アルキニルおよびアルキルは先に記載された通りである）を意味する。低級アルキニルおよび低級アルキル基を含有するアルキニルアルキルが好ましい。親部分への結合は、アルキルを介する。適切なアルキニルアルキル基の限定ではない例は、プロパルギルメチルが挙げられる。

【0068】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール-アルキル基（該基中、ヘテロアリールおよびアルキルは先に記載された通りである）を意味する。低級アルキル基を含有するヘテロアラルキルが好ましい。適切なアラルキル基の限定ではない例として、ピリジルメチルおよびキノリン-3-イルメチルが挙げられる。親部分への結合はアルキルを介する。

【0069】

「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルアルキル基（該基中、ヘテロシクリルおよびアルキルは先に記載された通りである）を意味する。低級アルキル基を含有するヘテロシクリルアルキルが好ましい。適切なヘテロシクリルアルキル基の限定ではない例として、ペペリジルメチル、ペペリジリエチル、ピロリジルメチル、モルホリニルプロピル、ペペラジニリエチル、アジンジルメチル、アゼチジリエチル、オキシラニルプロピルなどが挙げられる。親部分への結合はアルキル基を介する。

【0070】

10

20

30

40

50

「ヘテロシクレニル」(または「ヘテロシクロアルケネイル」)は、約3～約10個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含む非芳香族単環式または多環式環構造であって、環構造の1個以上の原子が、炭素以外の元素、たとえば、窒素、酸素またはイオウ原子の単独または組合せであり、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合または炭素-窒素二重結合を含有する環構造を意味する。環構造内で、酸素および/またはイオウ原子が隣接して存在することはない。約5～約6個の環原子を含有するヘテロシクレニル環が好ましい。語根ヘテロシクレニルの前の接頭語アザ、オキサまたはチアは、それぞれ、少なくとも1個の窒素、酸素またはイオウ原子が、環原子として存在することを意味する。ヘテロシクレニルは、場合によっては、環構造置換基(該「環構造置換基」は前記の通りである)、1個以上で置換されうる。ヘテロシクレニルの窒素またはイオウ原子は、場合によっては、対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS, S-ジオキシドに酸化されうる。適切な単環式アザヘテロシクレニル基の限定ではない例として、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジル、1, 2-ジヒドロピリジル、1, 4-ジヒドロピリジル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニルなどが挙げられる。適切なオキサヘテロシクレニル基の限定ではない例として、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、ジヒドロフラニル、フルオロジヒドロフラニルなどが挙げられる。適切な多環式オキサヘテロシクレニル基の限定ではない例は、7-オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプテニルである。適切な単環式チアヘテロシクレニル環の限定ではない例として、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

10

20

【0071】

「ヒドロキシアルキル」は、HO-アルキル基(該基中、アルキルは先に規定した通りである)を意味する。低級アルキルを含有するヒドロキシアルキルが好ましい。適切なヒドロキシアルキル基の限定ではない例として、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルが挙げられる。

【0072】

「アシル」は、カルボキシル基の-OHがある他の置換基によって置き換えられた有機酸基を意味する。適切な限定ではない例として、H-C(O)-、アルキル-C(O)-、シクロアルキル-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-およびヘテロアリール-C(O)-基(これらにおいて、種々の基は、先に記載された通りである)が挙げられる。親部分への結合は、カルボニルを介する。低級アルキルを含有するアシルが好ましい。適切なアシル基の限定ではない例として、ホルミル、アセチルおよびプロパノイルが挙げられる。

30

【0073】

「アロイル」は、アリール-C(O)基(該基中、アリール基は先に記載された通りである)を意味する。親部分への結合はカルボニルを介する。適切な基の限定ではない例として、ベンゾイルおよび1-ナフトイルが挙げられる。

【0074】

「アルコキシ」は、アルキル-O基(該基中、アルキル基は先に記載された通りである)を意味する。適切なアルコキシ基の限定ではない例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシおよびn-ブトキシが挙げられる。親部分への結合はエーテル酸素を介する。

40

【0075】

「アリールオキシ」は、アリール-O基(該基中、アリール基は先に記載された通りである)を意味する。適切なアリールオキシ基の限定ではない例として、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。親部分への結合はエーテル酸素を介する。

【0076】

「アラルキルオキシ」は、アラルキル-O基(該基中、アラルキル基は先に記載された通りである)を意味する。適切なアラルキルオキシ基の限定ではない例として、ベンジルオキシ、および1-または2-ナフタレンメトキシが挙げられる。親部分への結合はエー

50

テル酸素を介する。

【0077】

「アルキルチオ」は、アルキル-S基（該基中、アルキル基は先に記載された通りである）を意味する。適切なアルキルチオ基の限定ではない例として、メチルチオおよびエチルチオが挙げられる。親部分への結合はイオウを介する。

【0078】

「アリールチオ」は、アリール-S基（該基中、アリール基は先に記載された通りである）を意味する。適切なアリールチオ基の限定ではない例として、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。親部分への結合はイオウを介する。

【0079】

「アラルキルチオ」は、アラルキル-S基（該基中、アラルキル基は先に記載された通りである）を意味する。適切なアラルキルチオ基の限定ではない例は、ベンジルチオである。親部分への結合はイオウを介する。

【0080】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル-O-CO-基を意味する。適切なアルコキシカルボニル基の限定ではない例として、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。親部分への結合はカルボニルを介する。

【0081】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール-O-C(O)-基を意味する。適切なアリールオキシカルボニル基の限定ではない例として、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。親部分への結合はカルボニルを介する。

【0082】

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル-O-C(O)-基を意味する。適切なアラルコキシカルボニル基の限定ではない例は、ベンジルオキシカルボニルである。親部分への結合はカルボニルを介する。

【0083】

「アルキルスルホニル」は、アルキル-S(O₂)-基を意味する。アルキル基が低級アルキルである基が好ましい。親部分への結合はスルホニルを介する。

【0084】

「アリールスルホニル」は、アリール-S(O₂)-基を意味する。親部分への結合はスルホニルを介する。

【0085】

用語「置換した」は、指定された原子上の1個以上の水素が示された群から選択されたもので置き換わることを意味し、ただし、指定された原子の、現状での正常な原子価を超えることなく、および置換の結果、安定な化合物となることが条件である。置換基および／または変数の組合せは、そのような組合せの結果安定な化合物となる場合のみ可能である。「適切な化合物」または「適切な構造」は、反応混合物から有用な程度に精製された形態への単離および効果のある治療剤への製剤に十分耐える強さを持つ化合物を意味する。

【0086】

原子価の必要条件が全て満たされていれば、式(I)の炭素は、1～3個のケイ素原子と置き換えることができることに留意されたい。

【0087】

用語「場合によっては、置換された」は、特定の基、ラジカルまたは部分による任意的な置換を意味する。

【0088】

本明細書の本文、スキーム、実施例および表中で、原子価が不十分なヘテロ原子は、原子価を満足するだけの水素原子を有することを想定することにも留意すべきである。

【0089】

化合物における官能基が「保護」と呼ばれている場合、これは、該化合物が反応する時

10

20

30

40

50

、該基が、該保護部位における望ましくない副反応を排除するように改変された形態にあることを意味する。適切な保護基は、当業者によって、またたとえば、T. W. Greeneら, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New Yorkのような標準的な教科書を参照することによって、認識されるであろう。

【0090】

任意の変数（たとえば、アリール、複素環、 R^2 など）が構造または式において複数存在する場合、各部分におけるその定義は、他の全ての定義とは独立する。

【0091】

本明細書で使用される用語「組成物」は、特定された成分を特定量含む産物、および直接または間接的に、特定された成分を特定量組み合わせ得られる産物を包含するものである。

【0092】

また、本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もここで意図するものである。本明細書で使用される用語「プロドラッグ」は、対象に投与された時、代謝または化学のプロセスによって化学的変換を受け、式 I の化合物またはその塩および／または溶媒和物を産生する薬物前駆体である化合物を示す。プロドラッグに関する検討は、T. Higuchi および V. Stella, *Pro-drugs, Novel Delivery Systems* (1987) として、the A. C. S. Symposium Series の第 14 巻、および *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press にあり、これらは参照によって本明細書に組入れられる。

【0093】

たとえば、式 (I) の化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩、水和物または溶媒和物がカルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、該酸基の水素原子を、たとえば、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_{12})$ アルカノイルオキシメチル、4～9 個の炭素原子を有する 1- (アルカノイルオキシ) エチル、5～10 個の炭素原子を有する 1-メチル-1- (アルカノイルオキシ) -エチル、3～6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7 個の炭素原子を有する 1- (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、5～8 個の炭素原子を有する 1-メチル-1- (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、3～9 個の炭素原子を有する N- (アルコキシカルボニル) アミノメチル、4～10 個の炭素原子を有する 1- (N- (アルコキシカルボニル) アミノ) エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン-4-イル、ジ-N, N- $(C_1 - C_2)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_3)$ アルキル（たとえば、 β -ジメチルアミノエチル）、カルバモイル- $(C_1 - C_2)$ アルキル、N, N-ジ $(C_1 - C_2)$ アルキルカルバモイル- $(C_1 - C_2)$ アルキル、およびピペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ $(C_2 - C_3)$ アルキルなどのような基によって置き換えることによって形成するエステルを含むことができる。

【0094】

同様に、式 I の化合物が、アルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子を、たとえば、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシメチル、1- $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシ) エチル、1-メチル-1- $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシ) エチル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルオキシメチル、N- $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイル、 α -アミノ $(C_1 - C_4)$ アルカニル、アリールアシルおよび α -アミノアシル、または α -アミノアシル- α -アミノアシル（ここで、各 α -アミノアシル基は、独立して、天然の L-アミノ酸、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1 - C_6) \text{ アルキル})_2$ またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタール型の水酸基の脱離によって得られるラジカル）から選択される）などのような基によって置き換えることによって形成することがで

きる。

【0095】

式 I の化合物に第一および第二アミン、またはイミダゾールまたはピペラジン環のような窒素含有ヘテロ環におけるような-NH官能基が導入されている場合、プロドラッグは、アミン基の水素原子を、たとえば、R-カルボニル、RO-カルボニル、NR R'-カルボニル（ここで、RおよびR'は、それぞれ独立して、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、ベンジルであり、またR-カルボニルは、天然α-アミノアシルまたは天然α-アミノアシルである）、-C(OH)C(O)OY¹（式中、Y¹はH、(C₁-C₆)アルキルまたはベンジルである）、-C(OY²)Y³（式中、Y²は(C₁-C₄)アルキルであり、Y³は(C₁-C₆)アルキル、カルボキシ(C₁-C₆)アルキル、アミノ(C₁-C₄)アルキル、あるいはモノ-N-またはジ-N、N-(C₁-C₆)アルキルアミノアルキルである）、-C(Y⁴)Y⁵（式中、Y⁴は、Hまたはメチルであり、Y⁵は、モノ-N-またはジ-N、N-(C₁-C₆)アルキルアミノモルフォリノ、ピペリジン-1-イルまたはピロリジン-1-イルなどである）などのような基によって置き換えることによって形成することができる。

10

【0096】

「有効量」または「治療的に効果的な量」は、所望の治療的、緩和的、抑制的または予防的効果を生み出すのに有効な本発明の化合物または組成物の量を記載することを意味する。

【0097】

「カプセル」は、活性成分を含む組成物を保持するまたは含有するための、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、あるいは変性ゼラチンまたはデンプンで作られた特定の容器または封入物を記載することを意味する。硬質シェルカプセルは、普通、比較的高いゲル強度の骨とポークスキンゼラチンとのブレンドで作られている。カプセルそれ自身は、少量の色素、不透明剤、可塑剤、および防腐剤を含有してもよい。

20

【0098】

「錠剤」は、活性成分と適切な賦形剤とを含有する圧縮されたまたは成型された固体製剤を記載することを意味する。錠剤は、混合物または顆粒によって製造することができ、湿式造粒、乾式造粒または締固め法によって圧縮することによって得られる。

【0099】

「経口ゲル」は、親水性半固体マトリックス中に分散または可溶化させた活性成分を記載することを意味する。

30

【0100】

「形成用粉末」は、水または液汁中に分散することができる活性成分および適切な賦形剤を含有する粉末ブレンドを言う。

【0101】

「賦形剤」は、通常、組成物または剤形の主な部分を作りあげる物質を言う。適切な賦形剤として、糖類、たとえば、ラクトース、サッカロース、マンニトールおよびソルビトール；麦類、トウモロコシ、コメおよびジャガイモから誘導されるデンプン類；およびセルロース、たとえば、微結晶性セルロースが挙げられる。組成物中の賦形剤の量は、全組成物の約10～約90重量%、好ましくは約25～約75%、より好ましくは約30～約60重量%、さらにより好ましくは約12～約60%の範囲を変動しうる。

40

【0102】

「崩壊剤」は、錠剤をばらばらにして（崩壊して）、薬剤を放出するのを助けるために、組成物に加えられる物質を言う。適切な崩壊剤として、デンプン類；「冷水溶性」変性デンプン類、たとえば、ナトリウムカルボキシメチルデンプン；天然および合成ゴム類、たとえば、ローカストビーン、カラヤ、グア、トラガカントおよびアガー；セルロース誘導体、たとえば、メチルセルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロース；微結晶性セルロースおよび架橋微結晶性セルロース類、たとえば、ナトリウムクロスカルメロース；アルギネート類、たとえば、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウム；クレイ、た

50

たとえば、ベントナイト；および発泡性混合物が挙げられる。組成物中の崩壊剤の量は、組成物の約 2 ～ 約 15 重量％、より好ましくは約 4 ～ 約 10 重量％の範囲を変動しうる。

【0103】

「結合剤」は、粉末を結合または「接着し」、顆粒を形成することによって、これらを凝集する、すなわち、製剤において「接着剤」として作用する物質を言う。結合剤は、賦形剤または増量剤ですでに得られている凝集強度を強化する。適切な結合剤として、糖類、たとえば、サッカロース；麦類、トウモロコシ、コメ、およびジャガイモから誘導されるデンプン類；天然ゴム、たとえば、アカシア、ゼラチンおよびトラガカント；アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸アンモニウムカルシウムのような海草の誘導体；メチルセルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースのようなセルロース物質およびヒドロキシプロピルメチルセルロース；ポリビニルピロリドン；および無機物、たとえば、ケイ酸マグネシウムアルミニウムが挙げられる。組成物中の結合剤の量は、組成物の約 2 ～ 約 20 重量％、より好ましくは約 3 ～ 約 10 重量％、さらにより好ましくは約 3 ～ 約 6 重量％の範囲を変動しうる。

【0104】

「滑剤」は、錠剤、顆粒剤などが圧縮された後、摩擦や磨耗を減らすことによって、これらをモールドまたはダイから取り出すことができるように、剤形に加えられる物質を記載することを意味する。適切な滑剤として、ステアリン酸金属塩、たとえば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、またはステアリン酸カリウム；ステアリン酸；高融点ワックス類；および水溶性滑剤、たとえば、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコールおよび d'1ーロイシンが挙げられる。滑剤は、顆粒の表面およびそれらと錠剤プレスの部分との間に存在しなければならないので、普通、圧縮の直前のステップで加えられる。組成物中の滑剤の量は、組成物の約 0.2 ～ 約 5 重量％、好ましくは約 0.5 ～ 約 2 ％、より好ましくは約 0.3 ～ 約 1.5 重量％の範囲を変動しうる。

【0105】

「滑沢剤」は、固化を防ぎ、造粒の流れ特性を改善し、流れが平滑かつ均一になるようにする物質を意味する。適切な滑沢剤として、シリコンジオキシドおよびタルクが挙げられる。組成物中の滑沢剤の量は、組成物の約 0.1 ％～約 5 重量％、好ましくは約 0.5 ～ 約 2 重量％の範囲を変動しうる。

【0106】

「着色剤」は、組成物または剤形を着色する医薬品添加物を言う。そのような医薬品添加物として、食品用色素およびクレーや水酸化アルミニウムのような適切な吸着剤上に吸着させた食品用色素を挙げることができる。着色剤の量は、組成物の約 0.1 ～ 約 5 重量％、好ましくは約 0.1 ～ 約 1 ％で変化することができる。

【0107】

「バイオアベイラビリティ」は、標準またはコントロールと比較した、活性薬剤成分または治療成分が投与剤形から体循環に吸収された割合または程度を言う。錠剤を製造する従来の方法は、公知である。そのような方法として、直接圧縮および締固めにより製造された造粒の圧縮のような乾燥方法、または湿式方法、他の特定の手順が挙げられる。たとえば、カプセル、坐薬などのような投与の他の形態を作る従来の方法もよく知られている。

【0108】

式 I の化合物は塩を形成することができ、これらも本発明の範囲内である。本明細書で式 I の化合物と記載される場合、特に断らない限り、その塩の記載も含まれると理解される。本明細書で使用される用語「塩（複数も含む）」は、無機および／または有機酸で形成される酸性塩、および無機および／または有機塩基で形成される塩基性塩を示す。さらに、式 I I I の化合物が、ピリジンまたはイミダゾール（これらに限定されない）のような塩基部分と、およびカルボン酸（これに限定されない）のような酸部分との両方を含有する場合、双生イオン（「分子内塩」）を形成してもよく、これらも本明細書で使用する

用語「塩（複数を含む）」の範囲内である。医薬的に許容しうる（すなわち、非毒性の生理的に許容しうる）塩が好ましいが、他の塩も有用である。式 I の化合物の塩は、たとえば、塩が析出するビヒクルのようなビヒクル中で、または水性ビヒクル中で、式 I の化合物を、ある量、たとえば等量の酸または塩基と反応させ、次いで凍結乾燥することによって生成してもよい。

【0109】

代表的な酸付加塩として、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩としても知られている）などが挙げられる。さらに、医薬化合物から医薬的に有用な塩を形成するのに適切と一般的に考えられる酸が、たとえば、S. Bergerら, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Andersonら, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; および *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D. C. のウェブサイト) で検討されている。これらの開示は参照によって本明細書に組入れられる。

【0110】

代表的な塩基塩として、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウムおよびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミンのような有機塩基（たとえば、有機アミン類）との塩、およびアルギニン、リシンのようなアミノ酸との塩、などが挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（たとえば、メチル、エチルおよびブチル塩化物、臭化物、およびヨウ化物）、硫酸ジアルキル（たとえば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチル）、長鎖ハライド（たとえば、デシル、ラウリル、およびステアリル塩化物、臭化物およびヨウ化物）、アラルキルハライド（たとえば、臭化ベンジルおよびフェネチル）、その他のような薬剤で、四級化してもよい。

【0111】

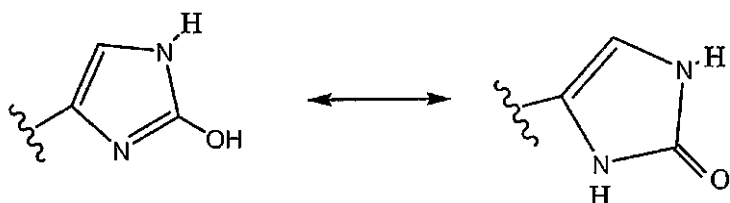
そのような酸性塩および塩基性塩は、全て、本発明の範囲内の医薬的に許容しうる塩であり、酸性塩および塩基性塩は全て、本発明の目的に関し、対応する化合物の遊離の形態と同等であると考えられる。

【0112】

式 I の化合物、ならびにその塩、溶媒和物およびプロドラッグは、それらの互変異性型（たとえば、アミドまたはイミノエーテルとして）で存在してもよい。そのような互変異性型は全て、本発明では、本発明の一部と想定する。たとえば、

【0113】

【化 33】



である。

【0114】

本発明の化合物の全ての立体異性体（たとえば、幾何異性体、光学異性体など）（該化

10

20

30

40

50

合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグ、ならびにプロドラッグの塩および溶媒和物を含む）、たとえば、エナンチオマー型（不斉炭素の不存在下でも存在しうる）、回転異性体、アトロプ異性体およびジアステレオマー型を始めとする、種々の置換基上の不斉炭素またはイオウに起因して存在する異性体は、本発明の範囲内であると想定される。たとえば、式（I）の化合物に、二重結合または縮合環が導入されている場合、シスーおよびトランスー型、および混合物は、本発明の範囲内に包含される。本発明の個々の立体異性体は、たとえば、実質的に他の異性体とは関係なく存在してもよく、あるいは、たとえば、ラセミ体として他の全ての、あるいは他の選択された立体異性体と混合されていてもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 推奨事項によって規定されるSまたはR立体配置を有することができる。「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、ラセミ体またはプロドラッグの塩、溶媒和物およびプロドラッグにも同様に適用されるものである。

10

【0115】

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法、たとえば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶法によって、物理的、化学的相違に基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、適正な光学的活性化合物（たとえば、キラル補助剤、たとえば、キラルアルコールまたはモッシャーの酸塩化物）と反応させ、エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換すること（たとえば、加水分解）によって分離することができる。また、式（I）の化合物のあるものは、アトロプ異性体（たとえば、置換ビアリール類）でもよく、これらは本発明の一部と考えられる。エナンチオマーは、キラルHPLCカラムを使用して分離することもできる。

20

【0116】

式Iの化合物の多型形態、および式Iの化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグは、本発明に含まれるものである。

【0117】

また、本発明は、本発明の同位体標識された化合物であって、本明細書で挙げた化合物と同一であるが、1個以上の原子が、通常自然界で発見される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている化合物も包含する。本発明の化合物に導入することができるアイソトープの例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素のアイソトープ、たとえば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が挙げられる。

30

【0118】

ある同位体標識された式（I）の化合物（たとえば、 ^3H および ^{14}C で標識化されたものは、化合物および／または基質組織分布分析において有用である。トリチウム（すなわち、 ^3H ）および炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）アイソトープは、簡単に生成および検出できることから、特に好ましい。さらに、重水素（すなわち ^2H ）のようなより重いアイソトープを用いる置換により、より大きな代謝安定性（たとえば、半減期が長くなる、または必要用量が減る）ことに起因する、一定の治療的利点を与えられ、したがって、状況によっては好ましい場合がある。同位体標識された式（I）の化合物は、一般的に、適正に同位体標識された試薬で、同位体標識されていない試薬を置換することにより、本明細書の以下に記載のスキームおよび／または実施例に開示された手順に類似の手順に習って生成することができる。

40

【0119】

本発明による化合物は薬理学的特性を有し、特に式Iの化合物は、 $\alpha 2\text{C}$ アドレナリン受容体アゴニストとして有用でありうる。

【0120】

式Iの化合物の好ましい用量は、約0.001～500mg／体重1kg／日である。

50

式 I の化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物の特に好ましい用量は、約 0.01 ~ 25 mg / 体重 1 kg / 日である。

【0121】

また、本発明の化合物は、1 種以上の治療剤、たとえば、ステロイド類、PDE-4 抑制剤、抗ムスカリン様作動剤、クロモリンナトリウム、H₁ 受容体アンタゴニスト、5-HT₁ アゴニスト、NSAID、アンギオテンシン変換酵素抑制剤、アンギオテンシン II 受容体アゴニスト、β-遮断剤、β-アゴニスト（長時間作用型および短時間作用型の両方を含む）、ロイコトリエンアンタゴニスト、利尿剤、アルドステロンアンタゴニスト、イオンチャネル型薬剤、ナトリウム利尿ペプチド、疼痛管理／鎮痛剤、抗不安剤、抗片頭痛剤、および心臓の状態、精神病性障害および緑内障の治療に適切な治療剤との組み合わせ（一緒にまたは連続して投与される）においても有用である。

10

【0122】

適切なステロイド類として、プレドニソロン、フルカチゾン（プロピオン酸エステルまたはフロン酸エステルのような全てのエステルを含む）、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、モメタゾン（フロン酸モメタゾンのようないかなるエステル形態も含む）、ブダサミン（budasamine）、シクレソニド、ベタミサゾン、デキサメタゾン、プレドニソン、フルニソリドおよびコルチゾンが挙げられる。

【0123】

適切な PDE-4 抑制剤として、ロフルミラスト、セオフィリン、ロリプラム、ピクラミラスト、シロミラスト、および CDP-840 が挙げられる。

20

【0124】

適切な抗ムスカリン剤として、イプラトロピウムブロマイドおよびチオトロピウムブロマイドが挙げられる。

【0125】

適切な H₁ アンタゴニストとして、アステミゾール、アザタジン、アゼラスチン、アクリバスチン、ブロムフェニラミン、セチリジン、クロルフェニルアミン、クレマスチン、シクリジン、カレバスチン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、デスカルボエトキシロラチジン（descarboethoxylorazoline）、ジフェンヒドラミン、ドキシルアミン、ジメチンデン、エバステル、エピナスチン、エフレチリザイン（efletirizine）、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラチジン、レボカバスチン、メクリジン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、ロラタジン、レボカバスチン、メクリジン、ミゾラスチン、メキタジン、ミアンセリン、ノベラスチン、ノルアステミゾール、ピクマスト、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、トリペレナミン、テメラスチン、トリメブラジンまたはトリプロリジンが挙げられる。

30

【0126】

適切な抗炎症剤として、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナブメトン、ネプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダクおよびトルメチンが挙げられる。

40

【0127】

適切なアルドステロンアンタゴニストとして、スピロノラクトンが挙げられる。

【0128】

適切なイオンチャネル型薬剤として、ジギタリスが挙げられる。

【0129】

適切なアンギオテンシン II 受容体アゴニストとして、イルベサルタンおよびロサルタンが挙げられる。

【0130】

適切な利尿剤として、スピロノラクトン、メチクロチアジド、ブメタニド、トルセミド、ヒドロフルメチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロチアジド、トリアムテレ

50

ン、エタクリン酸、メチクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ベンズチアジド、ヒドロクロロチアジド、キネサゾン、ヒドロクロロチアジド、クロルサリドン、フロセミド、インダパミド、ヒドロクロロチアジド、トリアムテレン、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、アミロリドHCl、アミロリドHCl、メトラゾン、トリクロルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ポリチアジド、ヒドロフルメチアジド、クロルサリドンおよび、メトラゾンが挙げられる。

【0131】

適切な疼痛管理／鎮痛剤として、セレコキシブ、アミトリプチリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ギャバペンチン、トラマドール、ロフェコキシブ、オキシコドンHCl、アセタミノフェノキシコドンHCl、カルバマゼピン、ジクロフェナク、ジクロフェナク、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトラクトロメタミン、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダク、トルメチンナトリウム、バルデコキシブ、ジクロフェナク／ミソプロストール、オキシコンチン、ピコジン、ダルボセット、硫酸モルヒネ、ジラウジッド、スタドール、スタドールNS、アセタミノフェンおよびコデイン、アセタミノフェンおよびコデイン#4、Lidoder m（登録商標）パッチ、およびパーコセットが挙げられる。

10

【0132】

適切な β -遮断剤として、アセブトロール、アテノロール、アテノロール／クロルサリドン、ベタキソロール、フマル酸ビソプロロール、ビソプロロール／HCTZ、ラベテロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、ピンドロール、プロプラノロール、プロプラノロール／HCTZ、ソタロールおよびチモロールが挙げられる。

20

【0133】

適切な β -アゴニストとして、ドブタミン、リトドリン、サルブタモール、レバルブテロール、メタプロテモール (metaproteamol)、フォルモテロール、フェノテロール、バンブテロール、ブロカテロール (brocaterol)、クレンブテロール、テルブタリン、ツロブテロール、エピネフィリン、イソプレナリンおよびヘキソプレナリンが挙げられる。

【0134】

適切なロイコトリエンアンタゴニストとして、レバミソールが挙げられる。

30

【0135】

適切な抗片頭痛剤として、コハク酸ロバトリプタン (rovatriptan)、ナラトリプタンHCl、安息香酸リザトリプタン、コハク酸スマトリプタン、ゾルミトリプタン、マレイン酸アルモトリプタン、マレイン酸メチセルジド、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、酒石酸エルゴタミン、酒石酸エルゴタミン／カフェイン、Fioricet（登録商標）、Fiorninal（登録商標）、Depakene（登録商標）、およびDepakote（登録商標）が挙げられる。

【0136】

適切な抗不安および抗うつ剤として、アミトリプトリンHCl、ブプロピオンHCl、臭化水素酸シタロプラム、クロミプラミンHCl、デシプラミン、フルオキセチン、マレイン酸フルボキサミン、マプロチリンHCl、ミルタザピン、ネファゾドンHCl、ノルトリプチリン、パロキセチンHCl、プロトリプチリンHCl、セルトラリンHCl、ドキセピン、およびマレイン酸トリミプラミンが挙げられる。

40

【0137】

適切なアンギオテンシン変換酵素抑制剤として、カプトプリル、エナラプリル、エナラプリル／HCTZ、リシノプリル、リシノプリル／HCTZ、およびAceon（登録商標）が挙げられる。

【0138】

本発明の化合物の薬理学的特性は、数多くの薬理学的分析によって確認される。後で記載する代表的な薬理学的分析は、本発明による化合物およびそれらの塩を用いて行われた

50

。

【0139】

また、本発明は、少なくとも1種の式Iの化合物、あるいは該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物と、少なくとも1種の医薬的に許容しうる担体とを含む医薬組成物にも関する。

【0140】

本発明で記載される化合物から医薬組成物を製造するために用いられる不活性な医薬的に許容しうる担体は、固体状でも液体状でもあり得る。固体形態製剤として、粉末剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル、カシェ剤および座剤が挙げられる。粉末剤および錠剤は、約5～約95%の活性成分が含まれてもよい。適切な固体担体は、当該分野で公知であり、たとえば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖またはラクトースが挙げられる。錠剤、粉末剤、カシェ剤およびカプセルは、経口投与のために適切な固体剤形として使用することができる。医薬的に許容しうる担体および種々の組成物を造る方法の例は、A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18編, (1990), Mack Publishing社, Easton, Pennsylvaniaに見出すことができる。

10

【0141】

液体形態製剤として、溶液、懸濁液および乳液が挙げられる。例として、非経口注射剤のために、水溶液または水-プロピレングリコール溶液が挙げられ、経口の溶液、懸濁液および乳液のために、甘味剤および不透明化剤の添加が挙げられる。また、液体形態製剤は、鼻腔内投与用の溶液または懸濁液も含む。

20

【0142】

吸入に適切な噴霧製剤としては、溶液および粉末形態の固体が挙げられ、これは、医薬的に許容しうる担体、たとえば、不活性圧縮気体、たとえば窒素と組み合わせられてもよい。

【0143】

また、使用の直前に、経口または非経口投与用のどちらかの液体形態製剤に変換されることが意図される固体形態製剤も含まれる。そのような液体形態として、溶液、懸濁液および乳液が挙げられる。

【0144】

また、本発明の化合物は、経皮的に送達されてもよい。経皮的組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび／または乳液の形態を取ることができ、この目的のために当該分野で従来から使われるマトリックスまたは貯蔵タイプの経皮パッチ剤も含みうる。

30

【0145】

本発明の化合物は、皮下的に送達してもよい。

【0146】

該化合物は経口投与されるのが好ましい。

【0147】

医薬製剤は単位剤形の形が好ましい。そのような形態では、製剤は、所望の目的を達成するために、活性成分の適正な量、たとえば、有効量を含有する、適切な大きさにされた単位用量に小分けされる。

40

【0148】

製剤の単位用量中の活性成分の量は、約1mg～約100mg、好ましくは約1mg～約50mg、より好ましくは約1mg～約25mgで変化し、あるいは特定の用途に従って、該範囲で調整される。

【0149】

使用される投与量は、患者の需要および治療すべき状態の重篤度に依存して変化しうる。特定の状況での正しい投与量レジメンの決定は、当業者の技術範囲内である。便宜上、1日の総投与量を分割し、必要に応じて、1日の間に分けて投与してもよい。

【0150】

50

本発明の化合物および／またはその医薬的に許容しうる塩の投与量および回数は、年齢、患者の状態および大きさ、治療すべき症状の重篤度などの要因を考慮しながら、担当の医師の判断に従って調節されるであろう。典型的に推奨される経口投与用の1日の投与量レジメンは、2～4回の分割用量で、約1mg／日～約500mg／日、好ましくは1mg／日～200mg／日の範囲で変化する。

【0151】

本発明の他の態様は、治療的に効果的な量の少なくとも1種の式Iの化合物、あるいは該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物と、医薬的に許容しうる担体、ビヒクルまたは賦形剤とを含むキットである。

【0152】

本発明のさらに他の態様は、ある量の少なくとも1種の式Iの化合物、あるいは該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物と、ある量の少なくとも1種の先に挙げた治療剤とを含むキットであって、この2種以上の成分の量は、所望の治療的効果を得ることになる量であるキットである。

【0153】

本明細書で開示した発明を、以下の製造例および実施例によって説明するが、これらは、開示の範囲を限定すると解釈すべきではない。当業者には、代替の機構的経路および類似の構造が明らかであろう。

【0154】

NMRデータが存在する場合、¹Hスペクトルは、Varian VXR-200 (200MHz, ¹H)、Varian Gemini-300 (300MHz)、Varian Mercury VX-400 (400MHz) またはBruker-Biospin AV-500 (500MHz) のいずれかを使用して得、プロトンの数および括弧 () で示した重複度とともに、ppmで報告する。LC/MSデータがある場合、分析は、Applied Biosystems API-100質量スペクトロメーターおよびC18カラム、10-95%CH₃CN-H₂O (0.05%TFAとともに) 勾配を使用して行った。観察された親イオンを示す。

【0155】

以下の溶媒および試薬は、括弧 () でそれらの省略形で表す場合がある。

Me = メチル; Et = エチル; Pr = プロピル; Bu = ブチル; Ph = フェニル、および Ac = アセチル

μl = マイクロリッター

AcOEt または EtOAc = 酢酸エチル

AcOH または HOAc = 酢酸

ACN = アセトニトリル

atm = 気圧

Boc または BOC = tert-ブトキシカルボニル

DCM または CH₂Cl₂ : ジクロロメタン;

DIEA = ジイソプロピルエチルアミン

DMAp = 4-ジメチルアミノピリジン

DMF = ジメチルホルムアミド

DMS = ジメチルスルフィド

DMSO = ジメチルスルホキシド

EDCI = 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

Fmoc = 9-フルオレニルメトキシカルボニル

g = グラム

h = 時間

HATU = O-(7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HOBt = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

10

20

30

40

50

L A H = リチウムアルミニウムヒドリド
 L C M S = 液体クロマトグラフィー質量スペクトル
 m i n = 分
 m g = ミリグラム
 m L = ミリリットル
 m m o l = ミリモル
 M C P B A = 3-クロロペルオキシ安息香酸
 M e O H : メタノール
 M S = 質量分析
 N M R = 核磁気共鳴スペクトロスコピー
 R T または r t = 室温 (周辺温度、約 25 °C)
 T E A または E t ₃ N = トリエチルアミン
 T F A = トリフルオロ酢酸
 T H F = テトラヒドロフラン
 T L C = 薄層クロマトグラフィー
 T M S = トリメチルシリル
 T o s または t o s y l = p-トルエンスルホニル
 T r = トリフェニルメチル

10

【実施例】

【0156】

20

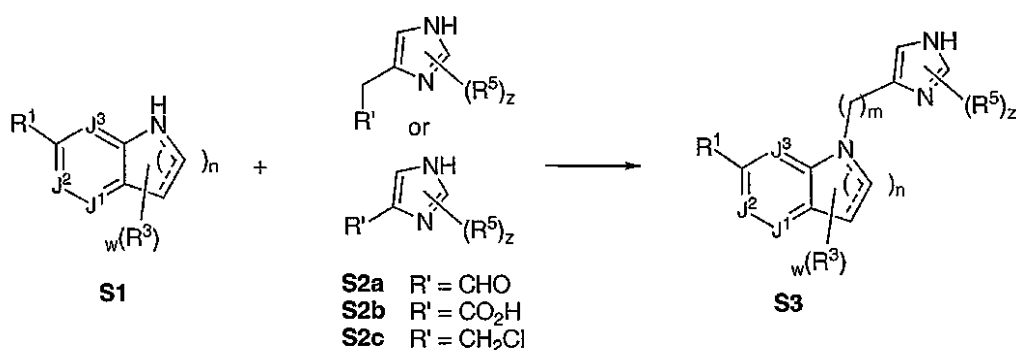
本発明の化合物は、スキーム 1 および 2 で概略的に述べる一般的方法によって生成することができる。スキーム 1 は、S 1 および S 2 を一緒に結合する方法を示す。これらの方法の例として、S 1 と、求電子性 S 2 化合物との反応が挙げられる。種々の実施形態において、R' は、カルボキシアルデヒド (還元アミノ化によってカップリングに導く)、カルボン酸 (アミドカップリングに導く)、または塩化メチレン (アルキル化によってカップリングに導く) である。

【0157】

【化 3 4】

スキーム 1:

30



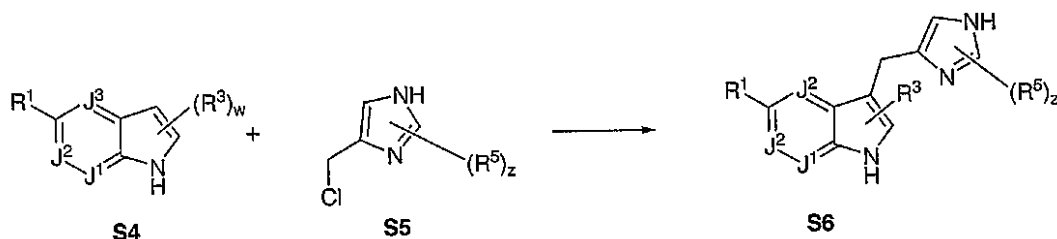
もう 1 つの実施形態に依れば、化合物 S 6 は、S 4 の S 5 によるアルキル化によって生成される。種々の S 1 および S 4 フラグメントの合成において採用される代表的な手順は、以下の実施例において記載する。

40

【0158】

【化 3 5】

スキーム2:



記載した化合物の生成において使用される出発物質および試薬は、Aldrich Chemical 社 (Wisconsin, USA) および Acros Organics 社 (New Jersey, USA) のような商業的供給者から入手可能であるか、当業者に公知の文献記載の方法によって生成した。

【0159】

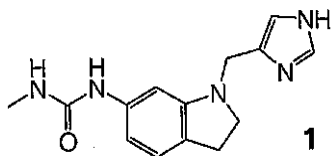
式 S3 および S6 の化合物は、先に概略を述べた一般的方法によって生成することができる。代表的な化合物は、以下の実施例で記載するように、あるいは当該分野で公知の出発物質から生成した。これらの実施例は、本発明をさらに説明するために載せるものである。これらは説明の目的だけのためのものであり、本発明の範囲をいかなる方法によっても限定するように考えるべきではない。

【0160】

(製造例 1)

【0161】

【化 36-1】



ステップ 1 ~ 2

【0162】

【化 36-2】



攪拌した 6-ニトロインドリン (8.0 g, 48.8 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、ピリジン (9.9 mL, 122 mmol)、(Boc)₂O (10.6 g, 48.6 mmol) および触媒 DMAP を加えた。混合物を一晩攪拌した。反応物を食塩水で洗浄し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、濃縮した。クロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により 1-Boc-6-ニトロインドリン (10 g, 78%) を得た。

【0163】

攪拌した 1-Boc-6-ニトロインドリン (3.5 g, 13.2 mmol) の MeOH / EtOAc (80 mL / 40 mL) 溶液に、10% Pd / C (700 mg) を加えた。反応物を H₂ (1 気圧) 下で一晩攪拌した。混合物を、セライトでろ過し、濃縮し、1A (3.1 g, 100%) を得た。

【0164】

ステップ 3 ~ 4

【0165】

10

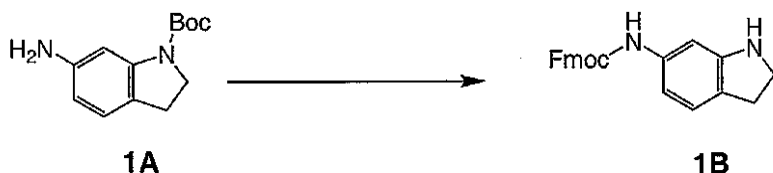
20

30

40

50

【化 3 7】



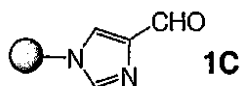
攪拌した化合物 1 A (1.33 g, 5.68 mmol) のジオキサン (36 mL) およ
 び H_2O (10 mL) 溶液に、 0°C で、 Na_2CO_3 (66 g, 6.25 mmol) およ
 び Fmoc-Cl (1.61 g, 6.25 mmol) を加えた。反応物を、 0°C で 1.5 10
 時間、次いで室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣を H_2O (50 mL) と
 DCM (50 mL) との間で分配した。水相を DCM (50 mL) で抽出した。合わせた
 有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (10~30% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、2.31 g (90%) を得た。こ
 の化合物を、30% TFA/DCM (50 mL) 中で 0.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下
 除去し、飽和 NaHCO_3 溶液を加えた (50 mL)。混合物を DCM (3×50 mL)
 で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、濃縮し、1 B (1.6
 g, 80%) を得た。

【0166】

ステップ 5

【0167】

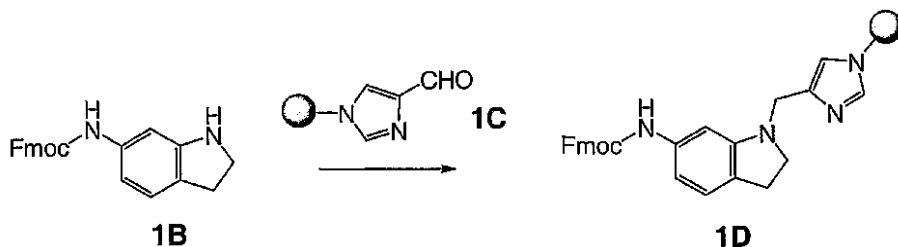
【化 3 8】



樹脂結合イミダゾール-4-カルボキシアルデヒド (1 C) を、以下のように生成した。
 2-クロロトリチルクロリド樹脂 (1 g, 1.1~1.6 mmole/g, Novabiochem, 100~200メッシュ, 1%DVB) を、乾燥 DMF (5 mL) および
 1, 2-ジクロロエタン (5 mL) 中に懸濁し、次いで、4-イミダゾールカルボキシアル
 デヒド (0.28 g, 3.3 mmol) および TEA (0.46 mL, 3.3 mmol) 30
 を加えた。混合物を一晩振盪した。樹脂をろ過し、DMF (3×10 mL)、MeOH (3×10 mL)、および DCM (4×10 mL) で洗浄し、一晩高真空下で乾燥した。

【0168】

【化 3 9】



樹脂 1 C (0.3 g, 0.42 mmol) および 1 B (0.6 g, 1.68 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (8 mL) および N, N-ジメチルアセタミド (2 mL) 懸濁液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.71 g, 3.36 mmol) を加えた。混合物を一晩振盪した。樹脂をろ過し、DMF (3×10 mL)、MeOH (3×10 mL)、および DCM (4×10 mL) で洗浄し、樹脂 1 D を得た。

【0169】

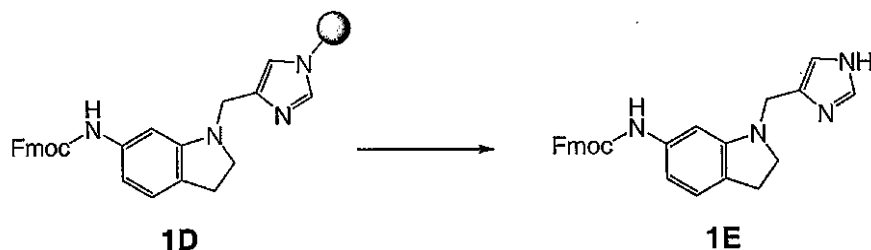
10

20

30

40

【化 4 0】



少量の樹脂 1 D (1 0 m g) を、5 0 % T F A / D C M 中で 1 時間切断した。樹脂をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を L C - M S で同定すると、所望の切断生成物 1 E の単一ピークを得た。M S m/z 4 3 7 (M H +) 。

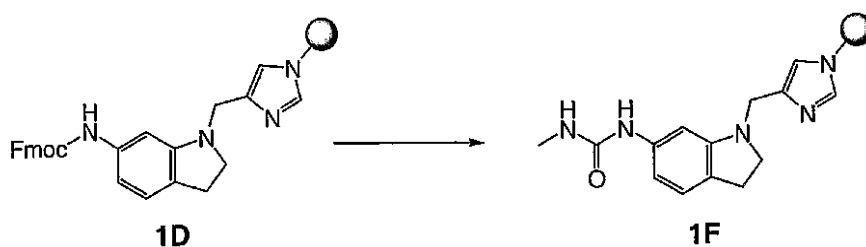
10

【 0 1 7 0 】

ステップ 6 ~ 8

【 0 1 7 1 】

【化 4 1】



20

樹脂 1 D (2 5 m g) を、3 0 % ピペリジン / D M F (5 m L) 中で 2 時間振盪した。樹脂をろ過し、D M F (3 × 1 0 m L) 、M e O H (3 × 1 0 m L) 、および D C M (4 × 1 0 m L) で洗浄した。次いで、樹脂を D C M (4 m L) に懸濁し、M e N C O (0 . 1 g) を加えた。混合物を一晩振盪した。樹脂を D C M (3 × 1 0 m L) 、M e O H (3 × 1 0 m L) 、および D C M (4 × 1 0 m L) で洗浄し、樹脂 1 F を得た。

【 0 1 7 2 】

樹脂 1 F を 5 0 % T F A / D C M (1 0 m L) 中で 3 時間切断し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、化合物 1 を T F A 塩として得た。M S m/z 2 7 2 (M H +)

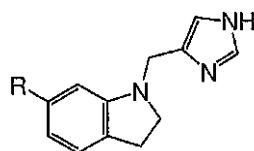
30

表 1 の化合物は、樹脂 1 D を脱保護し、表に示す異なる試薬でキャッピングすることによって、上記と類似の方法で生成した。樹脂から切断後、最終化合物は、G i l s o n H P L C (Y M C C O M B I P R E P O D S - A Q 5 0 × 2 0 m m I . D . 、5 ミクロン粒径、2 0 m L / 分、1 0 分勾配：1 0 ~ 9 0 % A C N : H ₂ O 、0 . 1 % T F A で) によってさらに精製することができる。あるいは、化合物 1 G および 1 H は、以下の実施例 4 に記載するような手順によって生成することができる。また、化合物 1 、1 I および 1 J は、以下の実施例 5 に記載するような手順によって生成することもできる。

【 0 1 7 3 】

【表 1】

表1

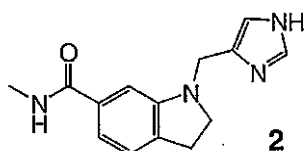


化合物	試薬	R	MS (MH ⁺)
1G	ClCO ₂ Me ピリジン		273
1H	Ac ₂ O ピリジン		257
1I	Me ₃ SiNCO		258
1J	CH ₃ SO ₂ Cl DIPEA		371

(製造例 2)

【0174】

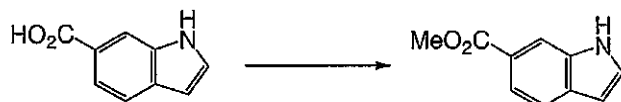
【化42-1】



ステップ 1

【0175】

【化42-2】

**2A**

攪拌した 1H-インドール-6-カルボン酸 (1.5 g, 9.31 mmol) の MeOH (200 mL) 溶液に、濃 H₂SO₄ (3 mL) を加えた。反応物を 15 時間還流し、室温に冷却した。混合物を飽和 NaHCO₃ で中性とし、MeOH を減圧除去した。残った混合物を、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により、2A (1.4 g, 88%) を白色固体として得た。

【0176】

ステップ 2

【0177】

10

20

30

40

【化 4 3】



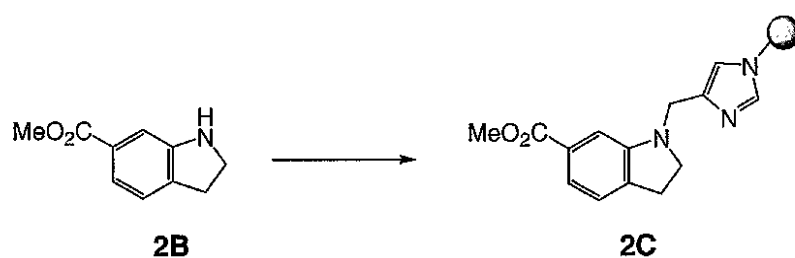
攪拌した 2 A (1 g, 5.7 mmol) の DCM (20 mL) および TFA (10 mL) 溶液を、 -20°C で、 Et_3SiH (10 mL) を用いて処理した。反応物を室温にゆっくりと暖め、その後 17 時間攪拌した。反応物を、2 N の NaOH で pH 8 になるまでクエンチした。混合物を DCM (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (10 Na_2SO_4) し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により 2 B (0.5 g, 49%) を得た。

【0178】

ステップ 3

【0179】

【化 4 4】



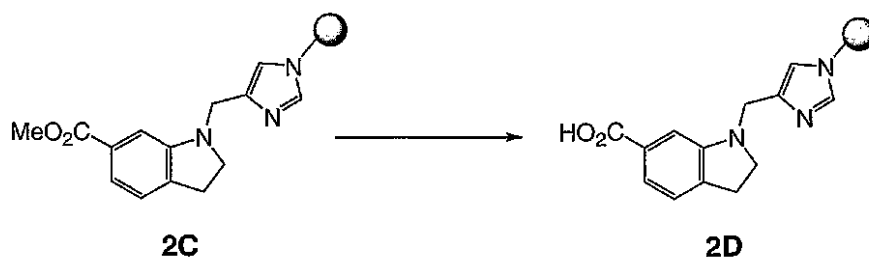
実施例 1、ステップ 5 に見られる方法と類似の方法で、2 B と樹脂 1 C を、樹脂 2 C に変換した。

【0180】

ステップ 4

【0181】

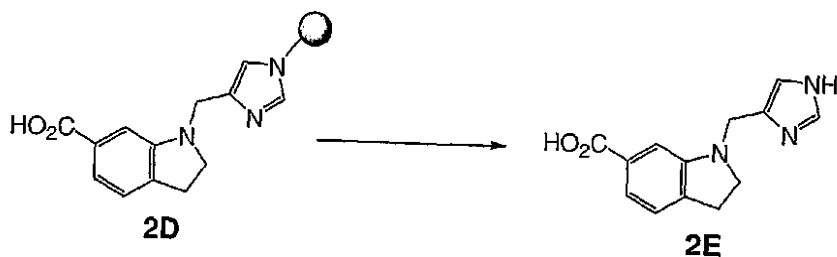
【化 4 5】



樹脂 2 C (0.16 g) を、KOH (7.2 g) を H_2O (2 mL) / MeOH (60 mL) / ジオキサン (60 mL) に溶解して生成した 8 mL の溶液で処理した。混合物を一晩振盪した。樹脂をろ過し、ジオキサン (3 $\times$ 10 mL)、MeOH (3 $\times$ 10 mL)、DCM (4 $\times$ 10 mL) で洗浄し、高真空でポンプ吸引し、樹脂 2 D を得た。

【0182】

【化 4 6】



少量の樹脂 2 D (1 0 m g) を 5 0 % T F A / D C M 中 で 1 時 間 切 断 し た 。 樹 脂 を ろ 過 し 、 ろ 液 を 減 圧 濃 縮 し 、 残 渣 が 、 所 望 の 切 断 生 成 物 2 E で あ る こ と を 、 L C - M S で 同 定 し た 。 M S m / z 2 7 1 (M H +)

10

ステップ 5 ~ 6

【 0 1 8 3 】

【化 4 7】



20

樹 脂 2 D (0 . 1 g , 0 . 1 6 m m o l) を 、 1 : 1 の D C M : D M F (3 m L) に 懸 濁 し 、 M e N H ₂ (2 M / T H F , 0 . 5 m L) 、 E D C I (0 . 1 6 m L , 1 m m o l) お よ び H O B t (0 . 0 7 4 g , 0 . 4 8 m m o l) で 処 理 し た 。 混 合 物 を 一 晩 振 盪 し た 。 樹 脂 を ろ 過 し 、 D M F (3 × 1 0 m L) 、 M e O H (3 × 1 0 m L) 、 お よ び D C M (4 × 1 0 m L) で 洗 浄 し 、 樹 脂 2 F を 得 た 。

【 0 1 8 4 】

実 施 例 1 、 ス テ ッ プ 8 で 見 ら れ る 方 法 と 類 似 の 方 法 で 、 2 F を 標 題 の 化 合 物 2 に 変 換 し た 。 M S m / z 2 5 7 (M H +)

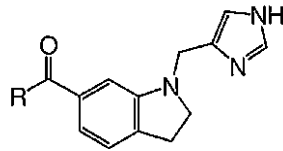
30

表 2 中 の 化 合 物 は 、 樹 脂 2 D か ら 出 発 し て 、 表 に 示 す 異 な る 試 薬 で カ ッ プ リ ン グ す る こ と に よ り 、 同 様 に 生 成 す る こ と が で き る 。 必 要 で あ れ ば 、 最 終 化 合 物 を 、 実 施 例 1 に 記 載 の よ う に 、 さ ら に 精 製 す る こ と が で き る 。

【 0 1 8 5 】

【表 2】

表2

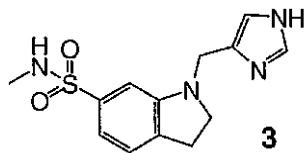


化合物	試薬	R	MS (MH+)
2G	NH ₄ Cl DIPEA	NH ₂	243
2H			314
2I			301
2J	Me ₂ NH		271
2K	モルホリン		313

(製造例 3)

【0186】

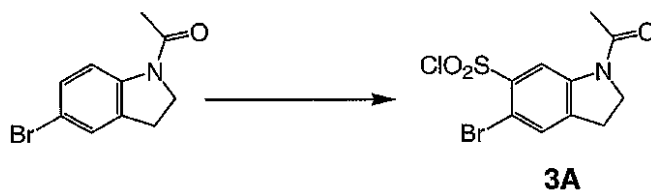
【化48-1】



ステップ 1

【0187】

【化48-2】



3A

クロルスルホン酸 (5 g, 42.9 mmol) を氷浴で冷却し、1-(5-ブロモイン
ドリル-1-イル)エタノン (2.4 g, 10 mmol) で処理した。反応物を 0℃で 2
0分攪拌し、次いで7時間で70℃に加熱した。冷却した後、混合物を氷にゆっくりと注
ぎ込んだ。析出物をろ過し、H₂Oで洗浄し、一晚、高真空でポンプ吸引し、化合物 3A
および出発物質を、¹H NMRで測定して、2:3の割合で含有する粗混合物を得た。

【0188】

ステップ 2

【0189】

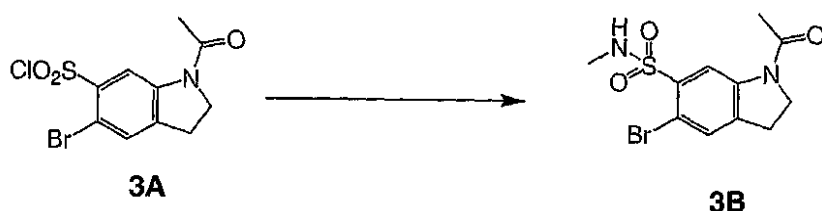
10

20

30

40

【化 4 9】



前記混合物の 1 / 3 を D C M (1 0 m L) に溶解し、M e N H ₂ (2 M / T H F , 5 m L) で処理した。反応物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、E t O A c と水との間で分配した。水層を、E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、ろ過し、濃縮した。クロマトグラフィー (6 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) により 3 B (0 . 3 9 g) を得た。

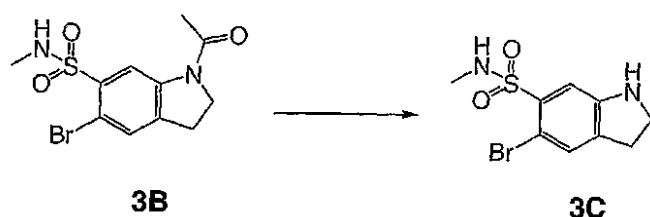
10

【 0 1 9 0 】

ステップ 3

【 0 1 9 1 】

【化 5 0】



20

化合物 3 B (0 . 3 9 g , 1 . 1 7 m m o l) に、3 7 % H C l (1 0 m L) を加え、混合物を 1 . 5 時間還流した。反応物を冷却し、H ₂ O で希釈し、次いで、2 N の N a O H で塩基性とした。E t O A c (2 × 5 0 m L) による抽出の後、有機層を乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、ろ過し、濃縮し、3 C (0 . 2 6 g , 7 6 %) を得た。

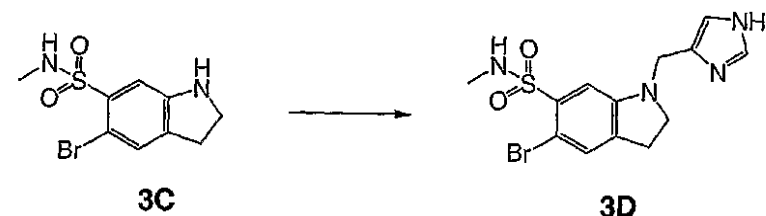
【 0 1 9 2 】

ステップ 4 ~ 5

【 0 1 9 3 】

【化 5 1】

30



実施例 1、ステップ 5 および 8 に見られる方法と類似の方法で、3 C を化合物 3 D に変換した。M S m / z 3 7 1 (M H +) 。あるいは、3 C を 4 - イミダゾールカルボキシアリドと反応させ、実施例 4、ステップ 1 で記載するように 3 D に変換することもできる。

40

【 0 1 9 4 】

ステップ 6

3 D (0 . 1 4 g , 0 . 3 7 m m o l) および 1 0 % P d / C (2 0 m g) の混合物を、M e O H (1 0 m L) 中、5 0 p s i の H ₂ で一晩水素化し、セライトでろ過した。ろ液を減圧濃縮した。残渣を、G l i s o n 2 1 5 H P L C (Y M C C O M B I P R E P O D S - A Q 5 0 x 2 0 m m I . D . 、5 ミクロン、2 0 m L / 分、1 0 分勾配：1 0 ~ 9 0 A C N / H ₂ O 、0 . 1 % T F A で) により精製し、標題化合物 3 を得た。M S

50

m/z 293 (MH⁺)。

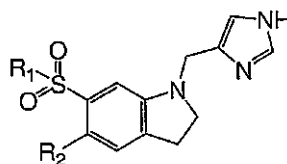
【0195】

表3の化合物は、化合物3Aから出発して、表に示す異なるアミンとカップリングさせることにより、先に記載するのと同様に生成することができる。

【0196】

【表3】

表3

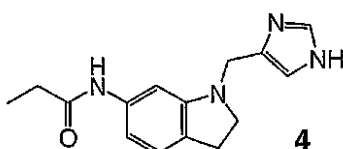


化合物	試薬	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)
3E	NH ₃ /MeOH	NH ₂	H	279
3F	Me ₂ NH/THF	NMe ₂	Br	385
3G	Me ₂ NH/THF	NMe ₂	H	307

(製造例4)

【0197】

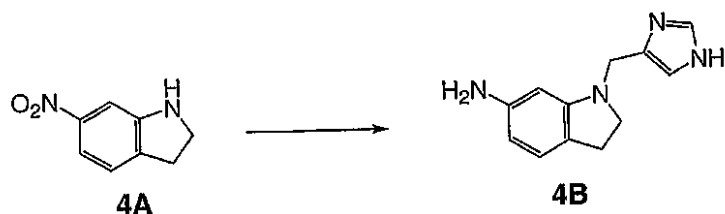
【化52】



ステップ1～2

【0198】

【化53】



攪拌した4A (5 g, 30 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (100 mL) 溶液に、4-イミダゾールカルボキシアルデヒド (2.9 g, 30 mmol) およびHOAc (3 mL) を加えた。混合物を1時間攪拌し、NaBH(OAc)₃ (13 g, 61 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、NaHCO₃ および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮した (7 g, 94%)。

【0199】

得られた生成物を、実施例1、ステップ2に見られる方法と類似の方法で水素化し、4Bを得た。

【0200】

ステップ3

DCM (10 mL) 中の化合物4B (0.43 g, 2 mmol) に、TEA (0.7 mL, 5 mmol) およびEtCOCl (0.35 mL, 4 mmol) を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。2NのNaOHを加えた後、混合物をDCM (3×30 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮した。クロマトグラフィー (2～5%の7NのNH₃-MeOH/DCM) によって、標題化合物4 (0.173 g

）を得た。MS m/z 271 (MH⁺)。

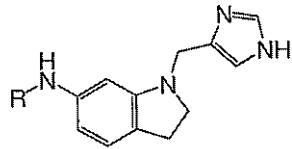
【0201】

表4の化合物は、化合物4Bから出発して、類似の方法で生成した。

【0202】

【表4】

表4

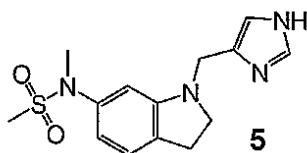


化合物	R	スペクトルデータ
4C		MS 285 (MH ⁺)
4D		MS 285 (MH ⁺)
4E		MS 309 (MH ⁺)
4F		MS 319 (MH ⁺)
4G		MS 300 (MH ⁺)
4H		¹ H NMR(CD ₃ OD): 7.61 (s, 1H), 6.96 (d, 3H), 6.80 (d, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 2.85 (t, 2H)

(製造例5)

【0203】

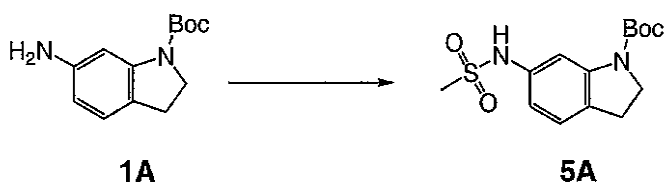
【化54-1】



ステップ1

【0204】

【化54-2】



攪拌した1A (0.96 g, 4.1 mmol) のDCM (50 mL) 溶液に、ピリジン

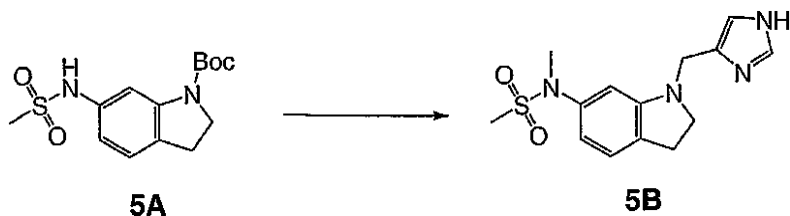
(0.33 mL, 4.1 mmol) およびメタンスルホン酸無水物 (0.71 g, 4.1 mmol) を加えた。反応物を、室温で5時間攪拌した。水を加え、混合物をDCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) により、5A (1.2 g, 94%) を得た。

【0205】

ステップ2～4

【0206】

【化55】



攪拌した5A (0.73 g, 2.34 mmol) の1M NaOH (10 mL) 溶液に、MeI (0.44 mL) を加えた。混合物を一晩攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、減圧濃縮した。次いで、残渣を、実施例1、ステップ4および実施例4、ステップ1に見られる方法と類似の方法で、脱保護し、5Bに変換した。MS m/z 307 (MH⁺)

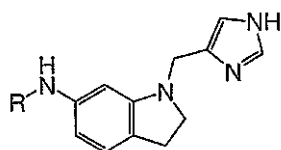
【0207】

以下の化合物は、化合物1Aを、それぞれ、クロロギ酸エチル、N, N-ジメチルスルファモイルクロリド、またはメタンスルホン酸無水物と反応させ、次いでBoc脱保護および還元アルキル化を行うことによって製造することができる。

【0208】

【表5】

表5

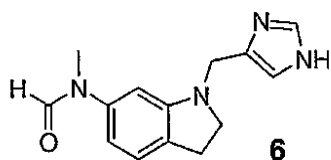


化合物	R	MS (MH ⁺)
5C		287
5D		322
5E		293

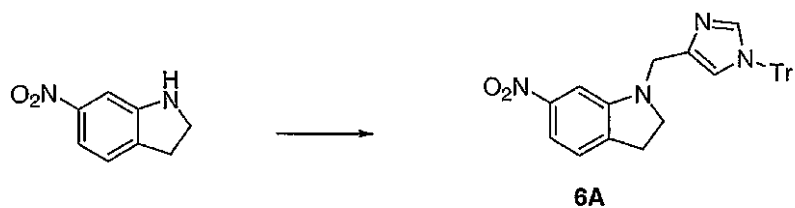
(製造例6)

【0209】

【化56-1】

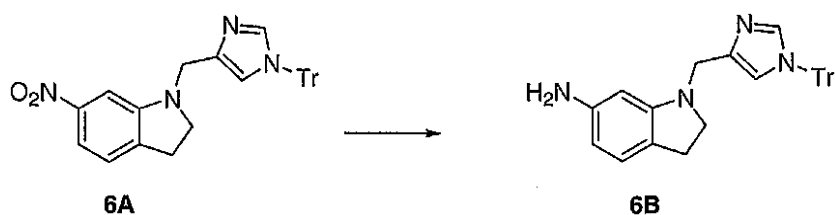


ステップ 1
【0210】
【化56-2】



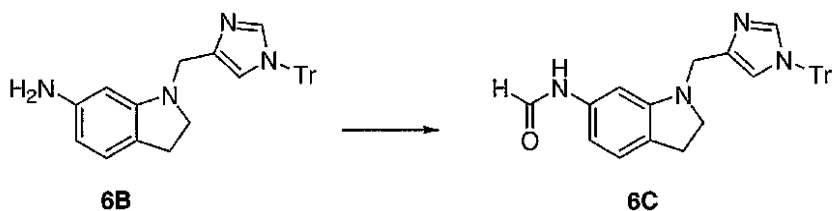
実施例 4、ステップ 1 に見られる方法と類似の方法で、6-ニトロインドリンを 1-トリチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒドと反応させ、6A に変換した。

【0211】
ステップ 2
【0212】
【化57】



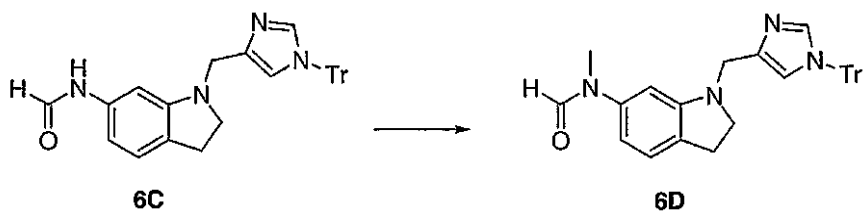
6A (3.0 g, 6.2 mmol) の EtOH との混合物を、10% Pd/C で処理し、50 psi の H_2 で 4 時間水素化した。反応物をセライトでろ過し、濃縮し、6B を黄褐色の発泡体として得た (2.75 g, 98%)。

【0213】
ステップ 3
【0214】
【化58】



6B (1.1 g, 2.4 mmol) のギ酸エチル溶液を一晩還流した。反応物を 1/3 の体積になるまで濃縮し、 CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、濃縮した。クロマトグラフィー (30~100% EtOAc / ヘキサン) によって 6C を黄色発泡体として得た (0.41 g, 35%)。

【0215】
ステップ 4~5
【0216】
【化59】



6C (0.17 g, 0.35 mmol) の THF (10 ml) 溶液を、ゆっくり LAH (0.13 g, 3.5 mmol) の THF (10 ml) スラリーに加えた。反応物を、1

時間還流し、氷浴で冷却し、水、次いで10% NaOH水溶液でゆっくりクエンチした。混合物をEtOAcで希釈し、セライトでろ過し、濃縮し、黄褐色フィルムを得た。次いで、この物質を、ギ酸ブチルで一晩還流した。クロマトグラフィー（0～5% 7NのNH₃-MeOH/CH₂Cl₂）により、6Dを黄色フィルムとして得た（0.020g, 11%）。

【0217】

6D（0.014g, 0.03mmol）のCH₂Cl₂（3mL）溶液を、Et₃SiH（9μL, 0.03mmol）およびTFA（28μL, 0.3mmol）で処理し、20℃で2時間撹拌した。クロマトグラフィー（5% 7NのNH₃-MeOH/CH₂Cl₂）により、標題化合物6を黄色フィルム（0.006g, 85%）として得た。LMC Sm/z 257（MH⁺）。

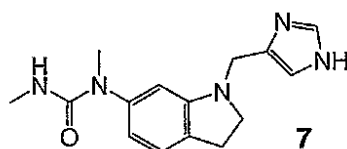
10

【0218】

（製造例7）

【0219】

【化60-1】

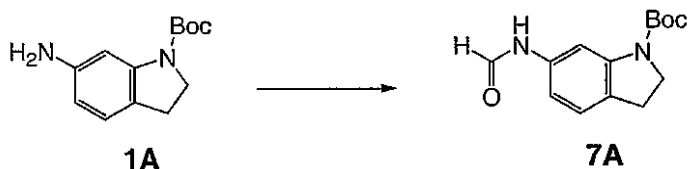


20

ステップ1

【0220】

【化60-2】



30

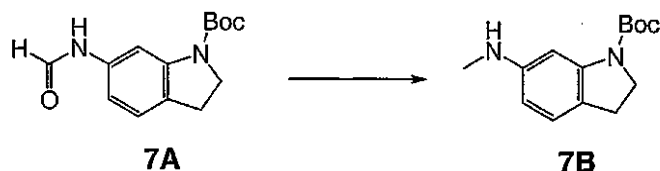
Ac₂O（9.71mL, 103mmol）のサンプルを0℃で冷却し、HCO₂H（3.95mL, 103mmol）を滴下した。混合物を、0℃で5分撹拌し、次いで55℃で2時間加熱した。反応物を0℃に冷却し、1A（9g, 38.4mmol）のTHF（100mL）溶液を加えた。混合物を0℃で30分撹拌し、溶媒を減圧下除去し、7Aを得た。

【0221】

ステップ2

【0222】

【化61】



40

化合物7AをTHF（100mL）に溶解し、THF（77mL, 142.8mmol）中の2MのBH₃-SMe₂で処理し、2時間還流した。次いで、反応物を、MeOHで処理し、10分間還流した。次いで、混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を水に溶解し、EtOAc（3×120mL）で抽出した。合わせた有機層を、乾燥（Na₂SO₄）し、ろ過し、濃縮し、7B（8.85g, 93%）を得た。

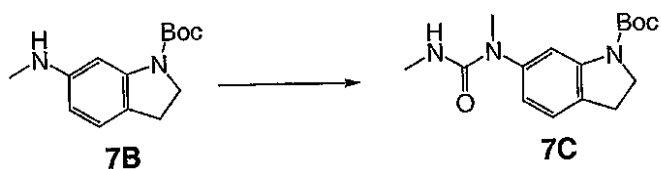
【0223】

ステップ3～5

50

【0224】

【化62】



7B (0.26 g, 1.05 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、MeNCO (0.072 g, 1.26 mmol) で一晩攪拌し、濃縮して、7Cを得た。

【0225】

10

実施例 1、ステップ 4 および実施例 4、ステップ 1 に見られる方法と類似の方法で、7C を脱保護し、標題化合物 7 に変換した。MS m/z 286 (MH⁺)。

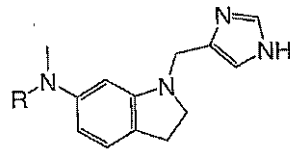
【0226】

表 6 の化合物 7D ~ 7N は、化合物 7B から出発して、イソシアネート、酸塩化物、またはクロロギ酸塩と反応させ、次いで、上記のように、脱保護および還元アルキル化を行うことにより、生成することができる。

【0227】

【表 6】

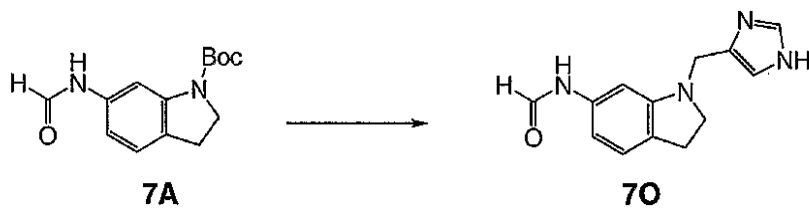
表6



化合物	R	MS (MH+)
7D		287
7E		272
7F		271
7G		285
7H		301
7I		315
7J		348
7K		300
7L		300
7M		336
7N	H	229

【0228】

【化63】



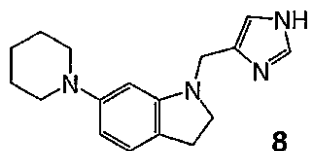
実施例 1、ステップ 4 および実施例 4、ステップ 1 で見られる方法と類似の方法で、7A を脱保護し、7O に変換する。MS m/z 243 (MH⁺)。次いで、化合物 7O を、実施例 7、ステップ 2 に記載するように、BH₃-Me₂S によって還元し、化合物 7N を得た。

【0229】

(製造例 8)

【0230】

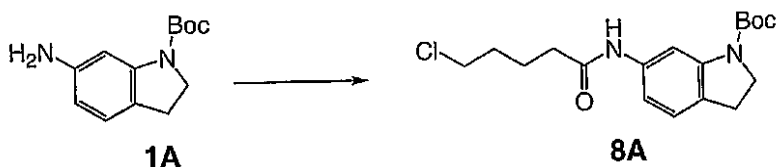
【化 6 4】



ステップ 1

【0 2 3 1】

【化 6 5】



10

実施例 4、ステップ 3 に見られる方法と類似の方法で、1 A を 5-クロロバレリルクロリドと反応させ、8 A を得た。

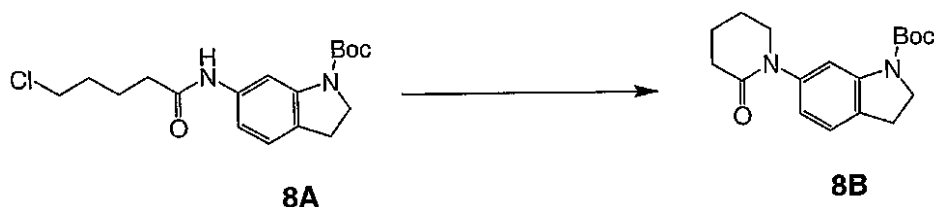
【0 2 3 2】

ステップ 2

【0 2 3 3】

【化 6 6】

20



攪拌した化合物 8 A (3.1 g, 8 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、5 N の NaOH (100 mL) で処理し、一晚攪拌した。混合物を、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) により、8 B (1.73 g, 68%) を得、8 A (1.2 g) を回収した。

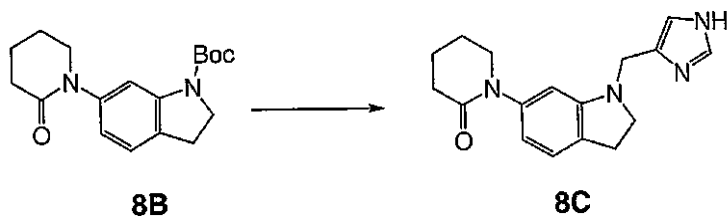
30

【0 2 3 4】

ステップ 3 ~ 5

【0 2 3 5】

【化 6 7】



40

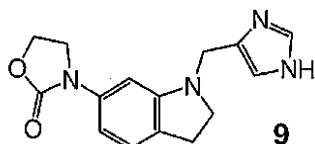
実施例 1、ステップ 4 および実施例 4、ステップ 1 に見られる方法と類似する方法で、8 B を脱保護し、8 C に変換した。(MSm/z 297 MH⁺)。次いで、8 C を、実施例 7、ステップ 2 に見られる方法と類似の方法で、BH₃-THF と反応させ、標題化合物 8 を得た。MSm/z 283 (MH⁺)。

【0 2 3 6】

(製造例 9)

【0 2 3 7】

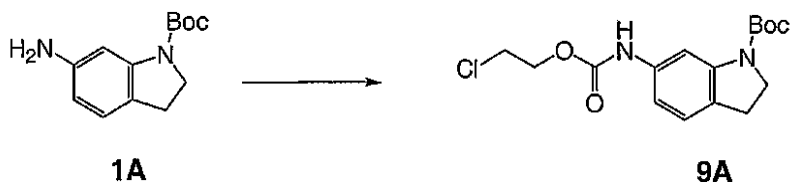
【化 6 8 - 1】



ステップ 1

【0 2 3 8】

【化 6 8 - 2】



10

実施例 4、ステップ 3に見られる方法と類似の方法で、1 Aを、クロロギ酸 2-クロロエチルと反応させ、9 Aを得た。

【0 2 3 9】

ステップ 2 ~ 4

【0 2 4 0】

20

【化 6 9】



攪拌した化合物 9 A (0.41 g, 1.2 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、NaH (0.1 g, 油中 60%) を加えた。混合物を一晩攪拌した。溶媒を高真空下で除去し、EtOAc (20 mL) を加えた。混合物を、1 M の HCl で素早く洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) で精製し、9 B (0.23 g) を得た。

30

【0 2 4 1】

実施例 1、ステップ 4 および実施例 4、ステップ 1 に見られる方法に類似する方法で、9 B を脱保護し、標題化合物 9 に変換した。MS m/z 285 (MH⁺)。

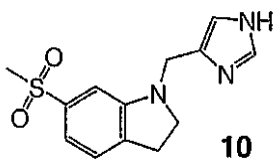
【0 2 4 2】

(製造例 10)

【0 2 4 3】

【化 7 0 - 1】

40



ステップ 1 ~ 2

【0 2 4 4】

【化 70-2】



攪拌した 1-ヒドロキシ-6-メチルスルホニルインドール 10A (1.5 g, 7.1 mmol) の TFA (20 mL) 溶液に、1 M の BH_3 -THF (20 mL) を加えた。反応物を、室温で、30 分攪拌した。反応物を濃縮し、1 N の NaOH で処理した。混合物を DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30~50% EtOAc/ヘキサン) により 10B (1.05 g, 75%) を得た。

10

【0245】

実施例 4、ステップ 1 に見られる方法と類似の方法で、10B を 4-イミダゾールカルボキシアルデヒドで反応させ、標題化合物 10 を得た。MS m/z 278 (MH⁺)。

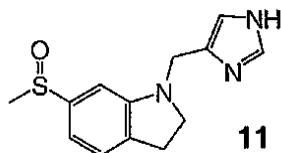
【0246】

(製造例 11)

【0247】

【化 71-1】

20

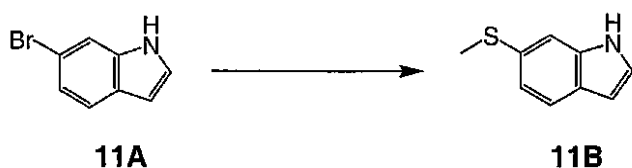


ステップ 1

【0248】

【化 71-2】

30



KH (鉍物油中 30%、ヘキサンで洗浄、0.68 g, 5.1 mmol) の無水 THF (10 mL) 懸濁液に、0℃で、アルゴン下、11A (1 g, 5.1 mmol) の THF (10 mL) 溶液を加えた。15 分後、該溶液を -78℃ に冷却し、 $t\text{-BuLi}$ (ペンタン中 1.7 M, 6 mL, 10 mmol) を滴下した。15 分後 (-78℃)、DMS (0.92 mL, 10.2 mmol) を滴下した。溶液を室温まで徐々に温め、一晚攪拌した。次いで、反応物を、飽和 NH_4Cl (15 mL) で留意深くクエンチした。ろ液を水で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5~25% EtOAc/ヘキサン) で精製し、化合物 11B (1.2 g) を得た。

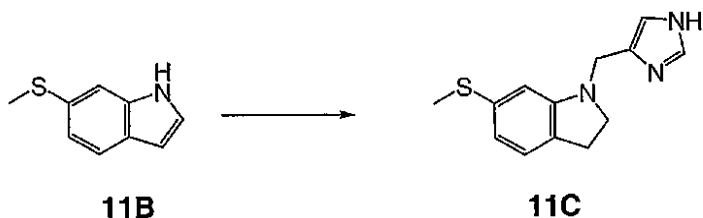
40

【0249】

ステップ 2~3

【0250】

【化 7 2】



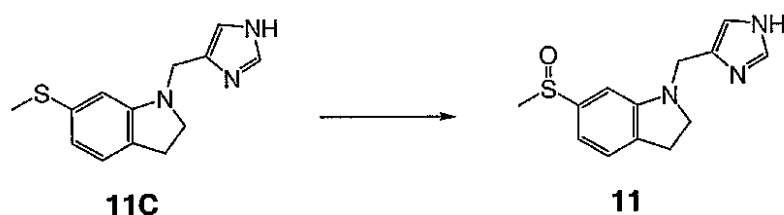
実施例 10、ステップ 1 および実施例 4、ステップ 1 に見られる方法と類似の方法で、11B を BH_3 - THF で還元し、次いで 11C に変換した。MS m/z 246 (MH^+)。 10

【0251】

ステップ 4

【0252】

【化 7 3】



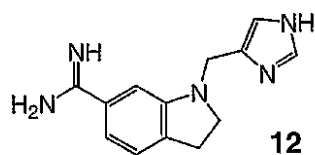
攪拌し、 0°C に冷却された化合物 11C (0.69 g, 2.82 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、MCPBA (0.63 g, 2.8 mmol) を加えた。反応物を 5 分間攪拌し、1 N の NaOH (10 mL) / H_2O (20 mL) を加えた。混合物を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィー (2 ~ 5 % の 7 N の NH_3 - MeOH / DCM) により 11 (0.183 g, 25 %) を得た。MS m/z 262 (MH^+)。 20

【0253】

(製造例 12)

【0254】

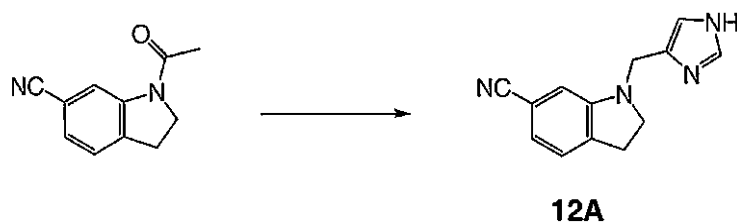
【化 7 4 - 1】



ステップ 1 ~ 2

【0255】

【化 7 4 - 2】



1-アセチル-6-シアノインドリン (2.4 g, 12.9 mmol, Tetrahedron, 1967, 23, 3823) を、5 N の NaOH (20 mL)、MeOH (60 mL) およびジオキサン (60 mL) を含有する溶液中で攪拌した。混合物を室温で週 50

末にかけて攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣を水（100 mL）とDCM（100 mL）との間で分配した。水層をDCM（2×75 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィー（10～30% EtOAc／ヘキサン）によって、6-シアノインドリン（0.95 g, 51%）を得、次いでこれを、実施例4、ステップ1に見られる方法と類似する方法で12Aに変換した。

【0256】

ステップ3

【0257】

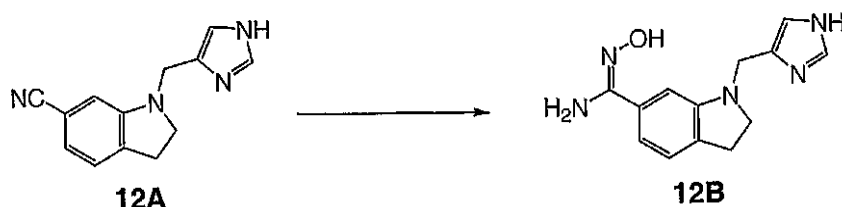
【化75】



攪拌した化合物12A（0.1 g, 0.45 mmol）のMeOH（60 mL）溶液を、HClガスを使用し、0℃で15分間、バブリングした。反応物を一晩攪拌し、溶媒を減圧下除去した。残渣を2 Nの NH_3 ／MeOH（50 mL）に溶解し、4時間攪拌した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィー（7 Nの NH_3 ／MeOHを5～15%含有するDCM）に供し、標題化合物12（0.062 g, 57%）を得た。MSm/z 242（MH⁺）。

【0258】

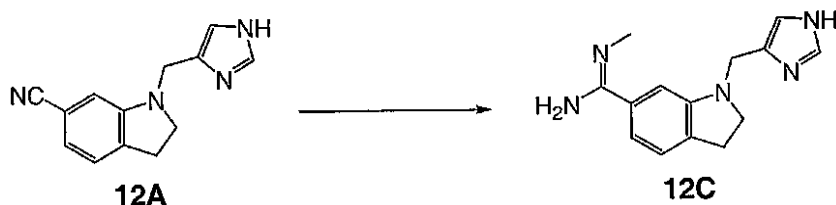
【化76】



化合物12Bは、化合物12Aから、以下のようにして生成することができる。攪拌された12A（0.197 g, 0.88 mmol）のEtOH（100 mL）溶液に、 NH_2OH （ H_2O 中50%, 0.5 mL, 15 mmol）を加えた。反応物を、24時間還流した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィー（10～15%の7 Nの NH_3 ／MeOHを含有するDCM）に供し、12B（0.22 g, 98%：収率）を得た。MSm/z 258（MH⁺）。

【0259】

【化77】



化合物12Cは、化合物12Aから、以下のようにして生成することができる。化合物12A（0.1 g, 0.44 mmol）を、EtOH（2 mL）に溶解し、メチルアミン（ H_2O 中40%, 1 mL）を加えた。混合物を一晩還流した。溶媒を減圧下除去し、残渣を、HPLC（Waters SunFire™ Prep C18 5 μM, 19～100 mmカラムを使用し、勾配：5～90% H_2O ／ CH_3CN ）によって精製し、

10

20

30

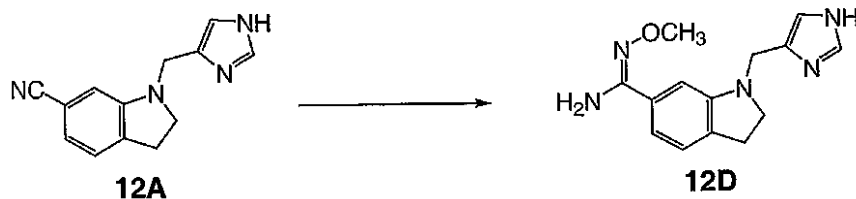
40

50

12C (0.028 g, 25%) を得た。MS m/z 256 (MH⁺)。

【0260】

【化78】



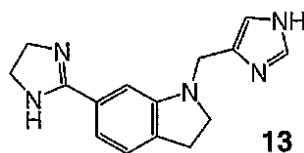
化合物12Dは化合物12Aから以下のようにして生成することができる。攪拌した化合物12A (0.3 g, 1.34 mmol) のMeOH (30 mL) 溶液を、HCl ガスを用いて、0℃で15分間バブリングした。反応物を一晩攪拌し、溶媒を減圧下除去した。残渣をMeOH (30 mL) に溶解し、TEA (3.4 mL, 24 mmol) およびオーメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド (2 g, 24 mmol) で処理し、24時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣を精製 (逆相HPLC) し、12D (0.16 g, 44%) を得た。MS m/z 272 (MH⁺)。

【0261】

(製造例13)

【0262】

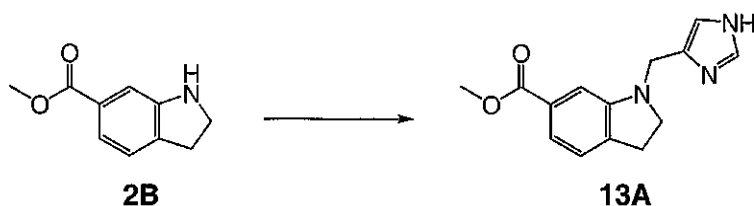
【化79-1】



ステップ1～2

【0263】

【化79-2】



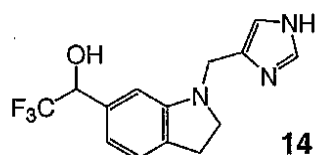
実施例4、ステップ1に見られる方法と類似の方法で、2Bを4-イミダゾールカルボキシアルデヒドと反応させ、13Aを得た。化合物13A (0.075 g, 0.3 mmol)、1,2-アミノエタン (0.067 mL) およびAlMe₃ (トルエン中2M, 0.5 mL) の混合物を一晩還流した。反応物を濃縮し、分取HPLC (先に記載したような) によって精製し、標題化合物13を得た。MS m/z 268 (MH⁺)。

【0264】

(製造例14)

【0265】

【化80-1】



ステップ1

10

20

30

40

50

【0266】

【化80-2】



撹拌した化合物14A (0.28 g, 1.93 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、TMS-CF₃ (THF中0.5 M, 3.8 mL, 1.9 mmol) およびCsF (0.61 g, 4 mmol) を加えた。反応物を室温で4時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、H₂O (10 mL) を加えた。水性混合物をEtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、濃縮し、粗14Bを得た。¹⁹F NMR (CDCl₃) : 78.78 (d)。

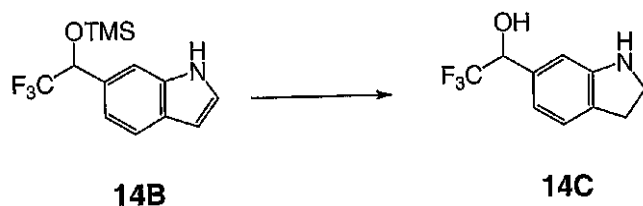
10

【0267】

ステップ2~3

【0268】

【化81】



20

撹拌した化合物14B (0.2 g, 0.7 mmol) のDCM (25 mL) 溶液に、NaCNBH₃ (0.3 g, 4.76 mmol) およびAcOH (0.1 mL) を加えた。反応物を一晩撹拌し、飽和NaHCO₃ でクエンチした。水層をEtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、濃縮し、14Cを得た。

30

【0269】

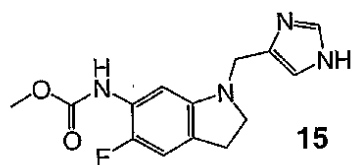
実施例4、ステップ1で見られる方法と類似の方法で、14Cを4-イミダゾールカルボキシルデヒドと反応させ、標題化合物14を得た。MS m/z 298 (MH⁺)。

【0270】

(製造例15)

【0271】

【化82-1】

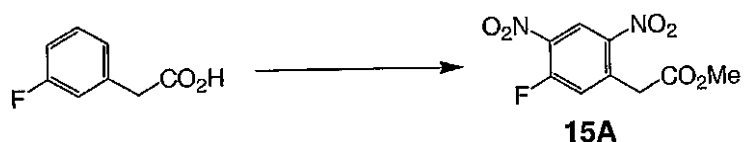


40

ステップ1

【0272】

【化82-2】



50

ウォーターバスによって温度を20～35℃に維持しながら、攪拌した3-フルオロフェニル酢酸(10.1g, 65.5mmol)の濃H₂SO₄(20mL)溶液に、HNO₃(90%, 12mL)および濃H₂SO₄(15mL)の溶液を、添加漏斗を使用して滴下した。反応物を35℃で一晩攪拌し、次いで、水に注ぎ入れた。析出物をろ過し、水洗し、次いで真空下、80℃で5時間乾燥した。固体をMeOHに溶解し、0.5mLの濃H₂SO₄を加えた。反応物を、5時間還流し、一晩、室温で冷却した。混合物を氷浴で冷却し、3NのNaOHをpH=5が得られるまで加えた。混合物を減圧濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、濃縮した。クロマトグラフィー(5～20% EtOAc/ヘキサン)によって15A(40%)を得た。

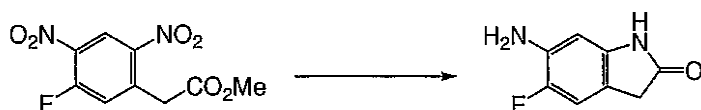
10

【0273】

ステップ2

【0274】

【化83】



15A

15B

攪拌した化合物15A(6.83g, 26.5mmol)のMeOH(80mL)溶液に、10%Pd/C(0.68g)を加えた。反応物をH₂(1気圧)下、一晩攪拌した。混合物をセライトでろ過し、溶媒を減圧下除去し、5.05gの水素化生成物(96%)を得た。この物質を10%HCl(50mL)に溶解し、混合物を0.5時間還流した。反応物を室温に冷却し、50%NaOHで、pH=8の塩基性にし、EtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、濃縮し、15B(3.92g, 93%)を得た。

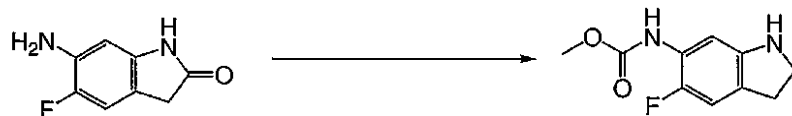
20

【0275】

ステップ3～4

【0276】

【化84】



15B

15C

化合物15B(0.305g, 1.84mmol)の懸濁物に、ピリジン(0.3mL, 3.68mmol)およびClCO₂Me(0.24mL, 3.11mmol)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、析出物をろ過した。析出物を、DCM、飽和NH₄Cl、H₂Oおよび3NのHClで洗浄した。DCM層を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、濃縮し、析出物(高真空で乾燥)を合わせ、0.455gの対応するメチルカルバメートを得た。固体をTHF(10mL)に溶解し、BH₃-SMe₂(2M/THF, 1.84mL, 3.68mmol)を加えた。反応物を3時間還流し、MeOHでクエンチし、さらに10分還流した。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10～25% EtOAc/ヘキサン)で精製し、15C(0.24g, 63%)を得た。

40

【0277】

実施例4、ステップ1で記載した方法に類似の方法で、化合物15Cを4-イミダゾールカルボキシアルデヒドと反応させ、標題化合物15を得た。MSm/z 291(MH⁺)。

【0278】

50

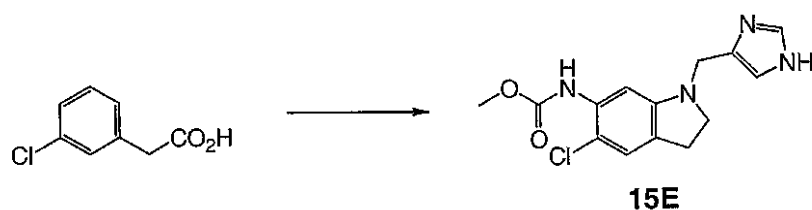
【化 8 5】



化合物 15D は、化合物 15B から出発して、メタンスルホン酸無水物／ピリジンを用い、次いで BH_3 還元および 4-イミダゾールカルボキシアルデヒドを用いた還元アルキル化によって、先に記載したように、製造することができる。MS m/z 311, (MH^+)。

【0279】

【化 8 6】



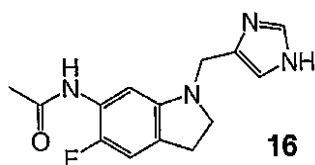
化合物 15E (MS m/z 307, MH^+) は、3-クロロフェニル酢酸から出発して、以下に記載するように、ステップ 2 (ニトロ基の還元) を、ラネー Ni を用いて行うこと以外、実施例 15 に記載した方法と類似の方法を使用して、生成することができる。攪拌した 3-クロロ-4, 6-ジニトロフェニル酢酸の EtOH 溶液に、ラネー Ni を加えた。反応物を H_2 (1 気圧) 下、4 時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、溶媒を減圧下除去した。この物質を 10% の HCl (10 mL) に溶解し、混合物を 0.5 時間還流した。反応物を室温に冷却し、50% NaOH で $\text{pH} = 8$ の塩基性として、EtOAc (30 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (60~80% EtOAc / ヘキサン) で精製した。

【0280】

(製造例 16)

【0281】

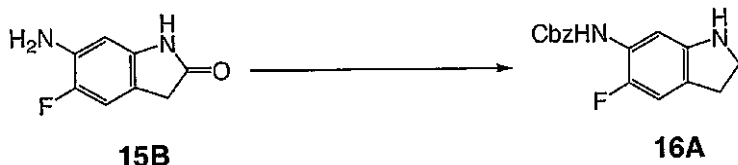
【化 8 7-1】



ステップ 1 ~ 2

【0282】

【化 8 7-2】



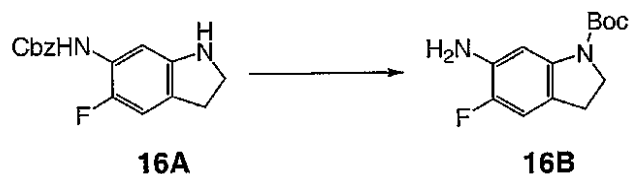
実施例 15、ステップ 3、4 に見られる方法と類似の方法で、15B をベンジルクロロホルメートと反応させ、次いで $\text{BH}_3 - \text{SMe}_2$ で還元して 16A を得た。

【0283】

ステップ 3 ~ 4

【0284】

【化88】



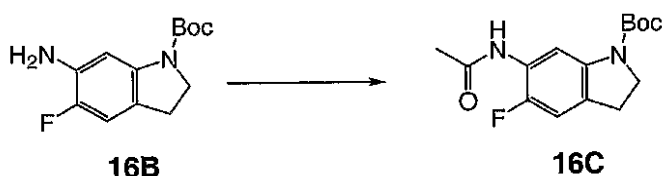
実施例 1、ステップ 1、2 に見られる方法に類似の方法で、16A を保護し、次いで水素化して、16B を得た。

【0285】

ステップ 5 ~ 7

【0286】

【化89】



攪拌した化合物 16B (170 mg, 0.67 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、ピリジン (0.11 mL, 1.34 mmol) および Ac₂O (0.076 mL, 0.8 mmol) を加えた。反応物を 1 時間攪拌し、次いで、さらに Ac₂O (0.02 mL) を加えた。反応物を、一晩攪拌し、濃縮した。残渣を、水で希釈し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、NH₄Cl および水で洗浄した。有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、濃縮し、化合物 16C (200 mg, 100%) を得た。実施例 1、ステップ 4 および実施例 4、ステップ 1 に見られる方法と類似する方法で、16C を脱保護し、標題化合物 16 に変換した。MS m/z 275 (MH⁺)。

【0287】

化合物 16D および 16E (表 7) は、化合物 16B から出発して、メチルイソシアネートまたは N, N-ジメチルスルファモイルクロリド / 2, 6-ルチジンを使用し、次いで先に記載したように、Boc 脱保護、および還元アルキル化によって、生成することができる。化合物 16F (表 7) は、化合物 16A から、先に記載したように、4-イミダゾールカルボキシアルデヒドを用いる還元アルキル化、および水素化により Cbz 基を除去することにより生成することができる。

【0288】

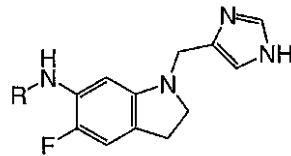
10

20

30

【表 7】

表7



化合物	R	MS (MH+)
16D		290
16E		340
16F	H	233

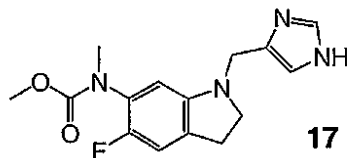
10

(製造例 17)

【0289】

【化90-1】

20



ステップ 1 ~ 5

【0290】

【化90-2】

30



実施例 7 (ステップ 1 ~ 2) に見られる方法と類似の方法で、16B を 17A に変換した。次いで、実施例 15 (ステップ 3)、実施例 1 (ステップ 4) および実施例 4 (ステップ 1) に見られる方法と類似の方法で、17A を ClCO_2Me と反応させ、脱保護し、標題化合物 17 に変換した。MS m/z 305 (MH+)。

【0291】

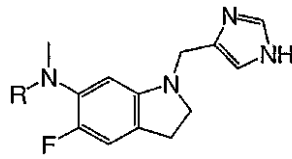
以下の化合物 (表 8) は、化合物 17A を、先に記載したように、それぞれ、 Ac_2O 、メタンスルホン酸無水物、N, N-ジメチルスルファモイルクロリドまたは MeNCO で処理し、次いで Boc 脱保護および還元アルキル化することによって生成することができる。

40

【0292】

【表 8】

表8

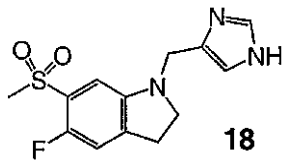


化合物	R	MS (MH+)
17B		289
17C		325
17D		354
17E		304

(製造例 18)

【0293】

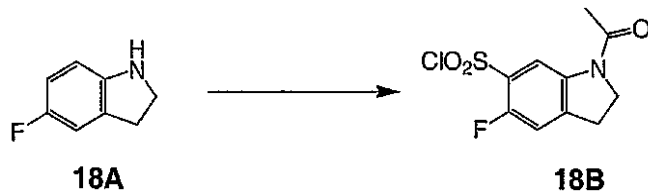
【化91-1】



ステップ 1 ~ 2

【0294】

【化91-2】



実施例 16、ステップ 5 および実施例 3、ステップ 1 に見られる方法に類似する方法で、18A を Ac_2O およびクロロスルホン酸で順番に処理し、18B を得た。

【0295】

ステップ 3 ~ 5

【0296】

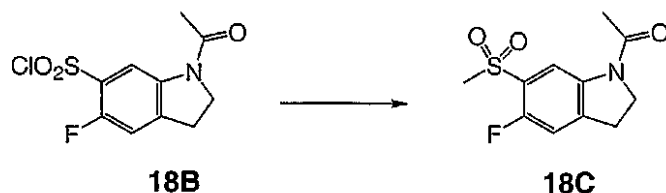
10

20

30

40

【化 9 2】



攪拌した Na_2SO_3 (1.15 g, 9.15 mmol) および Na_2HCO_3 (0.81 g, 9.63 mmol) の H_2O (16 mL) 溶液を、80℃で、18B (1.33 g, 4.82 mmol) を用いて処理した。混合物を、80℃で1時間攪拌し、次いで、
 室温まで放冷し、一晚放置した。反応物を濃縮し、次いで残渣を高真空で乾燥した。水を、
 添加漏斗を介して加え、反応混合物を攪拌しながら、この残渣に、 NaHCO_3 (0.77 g, 9.15 mmol) および硫酸ジメチル (0.69 mL, 7.33 mmol) を
 留意深く加えた。反応物を、週末にかけて還流温度で加熱した。混合物を75℃に冷却し
 た後、ベンゼン (5 mL) を加えた。混合物を簡単に攪拌し、室温に冷却し、アンモニア
 を加えた。溶媒を減圧下除去し、残渣を2Nの NaOH と混合し、 EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層を、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマト
 グラフィー (0～5% MeOH/DCM) によって18C (0.399 g, 32%) を得た。

【0297】

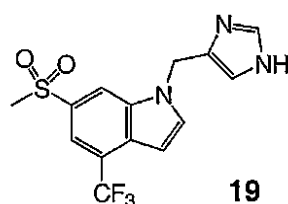
実施例3、ステップ3および実施例4、ステップ1に見られる方法と類似の方法で、18Cを脱保護し、標題化合物18に変換した。 MSm/z 296 (MH^+)。

【0298】

(製造例19)

【0299】

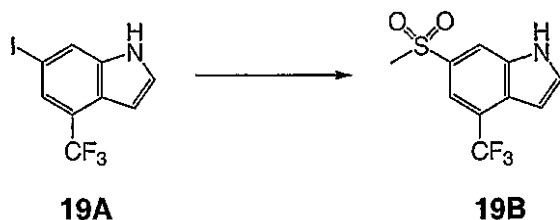
【化 9 3】



ステップ1

【0300】

【化 9 4】



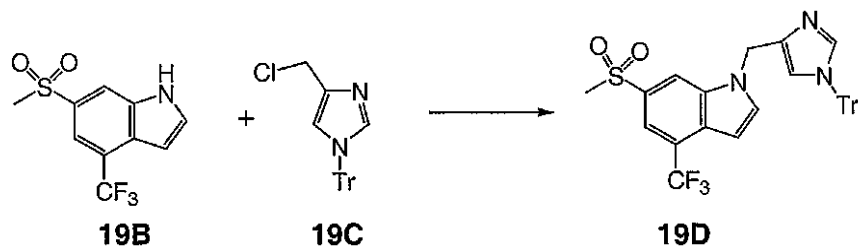
攪拌した化合物19A (0.86 g, 2.76 mmol, Tetrahedron, 2002, 58, 3605) の DMSO (10 mL) 溶液に、硫酸ナトリウム (0.37 g, 3.64 mmol) および銅トリフラートベンゼン複合体 (42 mg, 0.083 mmol) を加えた。混合物を5分攪拌し、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (0.32 mL, 3 mmol) の DMSO (3 mL) 溶液を加えた。反応物を110℃で12時間加熱し、次いで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% MeOH/DCM) で精製し、化合物19B (0.6 g, 81% : 収率) を得た。

【0301】

ステップ2

【0302】

【化95】



10

攪拌した化合物19B (0.1 g, 0.38 mmol) のDMF (15 mL) 溶液に、NaH (0.08 g) を加えた。混合物を5分間攪拌し、化合物19C (0.1 g, J. Med. Chem. 2002, 45, 533) を加えた。反応物を24時間攪拌した。溶媒を高真空下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / DCM) で精製し、19D (0.08 g, 36% : 収率) を得た。

【0303】

ステップ3

化合物19DをEtOH (10 mL) に溶解し、10% Pd/C (10 mg) で処理した。反応物を、H₂ (1気圧) 下、45℃で16時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% MeOH / DCM) で精製し、標題化合物19 (30 mg, 63%) を得た。MS m/z 344 (MH⁺)。

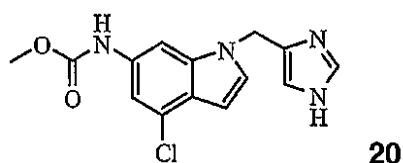
20

【0304】

(製造例20)

【0305】

【化96-1】

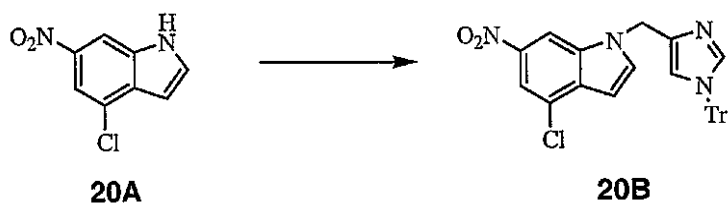


30

ステップ1

【0306】

【化96-2】



40

20Aを、2-クロロ-4,6-ジニトロトルエン (J. Org. Chem., 1985, 50, 1041-1045) から、米国特許第5,969,155号明細書に記載のように生成した。

【0307】

アセトン (40 mL) 中の化合物20A (0.8 g, 4 mmol) を、19C (1.74 g, 4.8 mmol) およびK₂CO₃ (0.67 g, 4.8 mmol) で処理し、次いで48時間還流した。溶媒を減圧下除去し、残渣をDCM (600 mL) に溶解し、水および食塩水で洗浄した。有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、濃縮した。残渣

50

を、クロマトグラフィー（0.5% MeOH / DCM）で精製し、20B（1.9 g, 91%）を黄色固体として得た。

【0308】

【化97】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.21 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.53

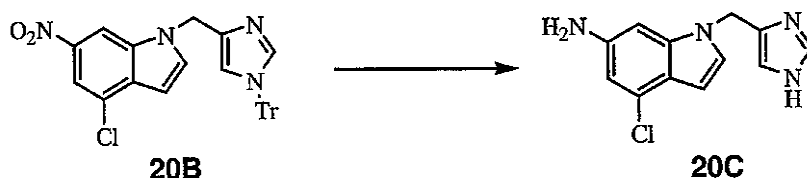
(d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.3 – 7.0 (15H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.26 (s, 2H).

ステップ2～3

【0309】

【化98】

10



攪拌した化合物20B（1.88 g, 3.62 mmol）のEtOH（70 mL）溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （3.27 g, 14.48 mmol）を加えた。反応物を3時間還流し、溶媒を減圧下除去した。残渣を飽和 NaHCO_3 （120 mL）で希釈し、EtOAc（ 3×200 mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO_3 および食塩水で洗浄し、次いで乾燥（ Na_2SO_4 ）し、ろ過し、濃縮して、1.8 gの粗化合物20Cを得た。粗物質をさらに精製することなく、次の反応を行うことができる。少量の粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（2～4%の7Nの NH_3 / MeOHを含有するDCM）によって精製し、純粋な化合物20Cを得た。MSm/z 247 (MH+).

20

【0310】

攪拌した粗化合物20C（0.6 g, 2.43 mmol）のDCM（10 mL）溶液に、TEA（0.34 mL, 2.46 mmol）および ClCO_2Me （0.19 mL, 2.43 mmol）を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、2NのNaOH（10 mL）でクエンチした。溶媒を減圧下除去し、残渣を H_2O とEtOAcとの間で分配した。水層をEtOAc（ 3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（2%の7Nの NH_3 / MeOHを含有するDCM）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を、さらに、分取TLC（1000 ミクロン）によって精製し、純粋な標題化合物20を得た。MSm/z 305 (MH+).

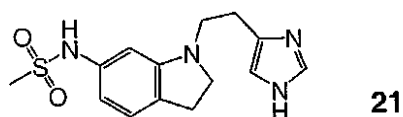
30

【0311】

（製造例21）

【0312】

【化99-1】

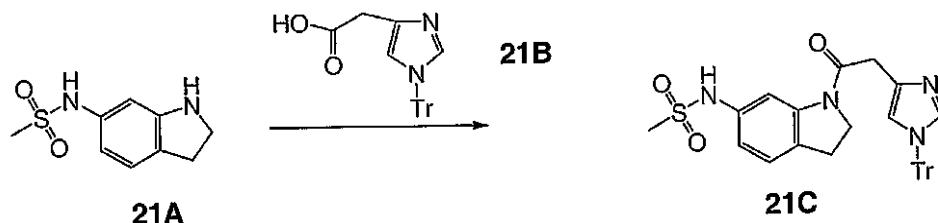


40

ステップ1

【0313】

【化 99-2】



化合物 21A を、実施例 1、ステップ 4 で先に記載したように、化合物 5A を TFA で処理することによって生成した。

10

【0314】

攪拌した化合物 21A (0.5 g, 2.4 mmol) および化合物 21B (0.87 g, 2.4 mmol, Bioconjugate Chem. 2002, 13, 333) の DMF (25 mL) 溶液を、HATU (0.95 g, 2.5 mmol) で処理し、一晩攪拌した。溶媒を高真空下で除去し、水 (50 mL) を加えた。混合物を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% MeOH / DCM) で精製し、21C (1.2 g, 89%) を得た。

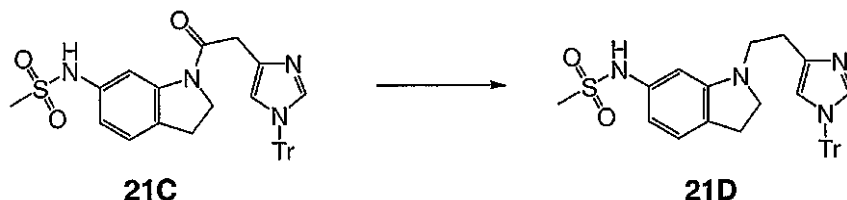
【0315】

ステップ 2 ~ 3

20

【0316】

【化 100】



攪拌した化合物 21C (1.2 g, 2.1 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、B H₃-THF (2 M, 5 mL) を加えた。混合物を 80 °C で 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、MeOH (15 mL) をゆっくり加えた。溶媒を減圧下除去し、残渣を EtOAc と水との間で分配した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、減圧濃縮し、21D (0.85 g, 74%) を得た。

30

【0317】

次いで、実施例 19、ステップ 3 に記載の方法と類似の方法で、化合物 21D を、80 °C で 18 時間水素化し、標題化合物 21 を得た。MS m/z 307 (MH⁺)。

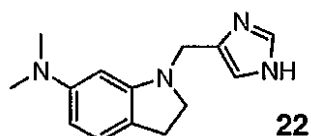
【0318】

(製造例 22)

【0319】

40

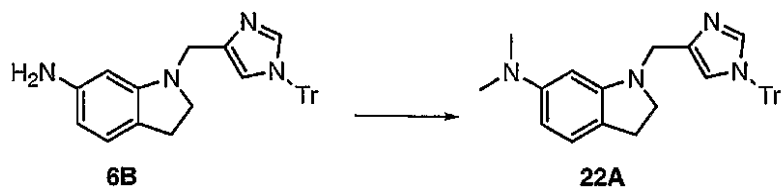
【化 101-1】



ステップ 1 ~ 2

【0320】

【化101-2】



THF中の化合物6B(0.38g, 0.84mmol)に、0℃で、Ar下、n-BuLi(ヘキサン中2.5M, 1.01mL, 2.53mmol)を加えた。混合物を、0℃で1時間攪拌し、次いでMeI(0.052mL, 0.84mmol)で処理した。反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液で処理した。THFを減圧除去し、水層をEtOAc(3×50mL)で抽出した。有機層を、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧濃縮した。クロマトグラフィー(2~2.5%の7%NH₃-MeOH/DCM)によって、22A(0.179g, 44%)を得た。

【0321】

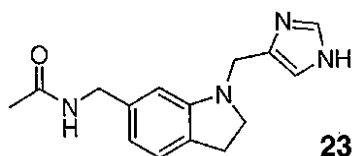
実施例6、ステップ5に見られる方法と類似の方法で、22Aを脱保護し、標題化合物22を得た。MSm/z 243(MH⁺)。

【0322】

(製造例23)

【0323】

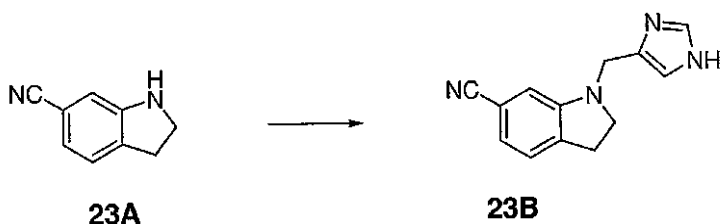
【化102-1】



ステップ1

【0324】

【化102-2】



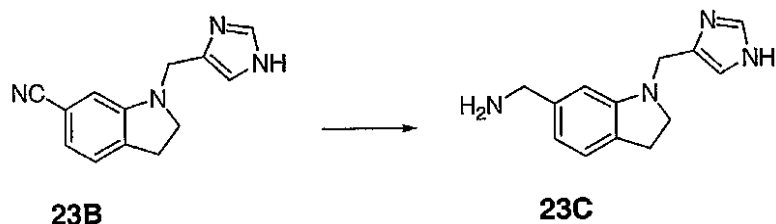
実施例4、ステップ1で見られる方法に類似の方法で、23A(Tetrahedron 1967, 23, 3823)を、4-イミダゾールカルボキシアルデヒドと反応させ、23Bを得た。

【0325】

ステップ2~3

【0326】

【化103】



23B(0.050g, 0.15mmol)の1MのNH₃-MeOH(30mL)溶

10

20

30

40

50

液をラネーニッケルで処理し、2時間水素化（35 psi の H_2 ）し、セライトでろ過した。クロマトグラフィー（3～15%の7Nの $NH_3 - MeOH / CH_2Cl_2$ ）によって、23Cを黄色フィルム（0.029 g, 85%）として得た。LMCSm/z 271 (MH+)

実施例4、ステップ3に見られる方法と類似の方法で、23CをAcClと反応させ、標題化合物23を得た。LMCSm/z 229 (MH+)。

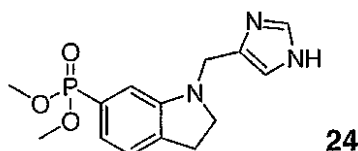
【0327】

（製造例24）

【0328】

【化104-1】

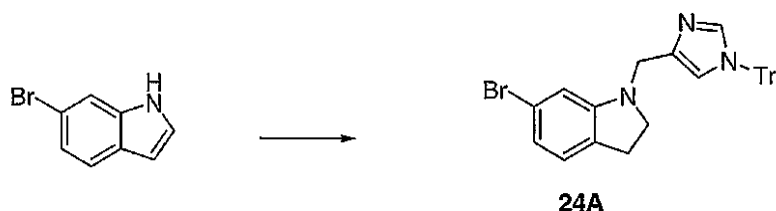
10



ステップ1～2

【0329】

【化104-2】



20

実施例14（ステップ2）および実施例4（ステップ1）に見られる方法と類似する方法で、6-ブロモインドールを $NaCNBH_3$ で還元し、これを1-トリチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒドと反応させ、24Aを得た。

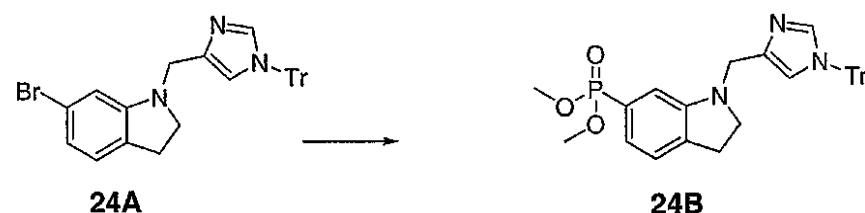
【0330】

ステップ3～4

【0331】

【化105】

30



24A（0.5 g, 0.96 mmol）のDMSO（5 mL）スラリーを、亜リン酸ジメチル（0.2 mL, 2.2 mmol）、DIPEA（0.7 mL, 3.8 mmol）、1,4-ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン（0.041 g, 0.1 mmol）、および $Pd(OAc)_2$ （0.022 g, 0.1 mmol）で処理し、100℃で一晩撹拌した。反応物を水に注ぎ込み、EtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。クロマトグラフィー（0～100% EtOAc／ヘキサン）により、24Bを淡黄色固体（0.081 g, 15%）として得た。

40

【0332】

実施例6、ステップ5に見られる方法と類似の方法で、24Bを脱保護し、標題化合物24を得た。LMCSm/z 308 (MH+)。

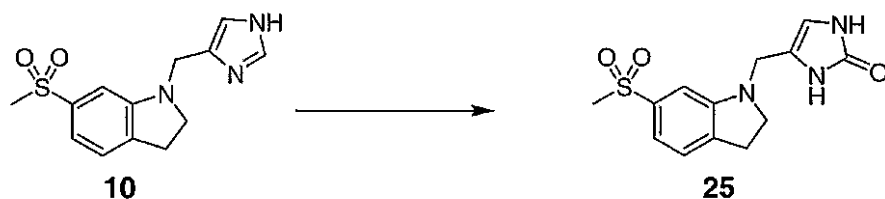
【0333】

（製造例25）

50

【0334】

【化106】



1 : 1 THF-H₂O (10 mL) の化合物 10 (0.24 g, 0.87 mmol) のよく攪拌した混合物に、クロロギ酸フェニル (0.29 mL, 2.3 mmol) を滴下した。反応物を、20℃で4時間攪拌し、次いで EtOAc で希釈した。有機層を単離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、MeOH に溶解し、Et₃N (0.6 mL, 4.3 mmol) で処理し、一晩攪拌した。溶液を、濃縮し、クロマトグラフィー (0~20% の 1 N の NH₃-MeOH / EtOAc) に供し、標題化合物 25 を黄白色固体 (0.079 g, 87%) として得た。LMC Sm / z 294 (MH⁺)。

10

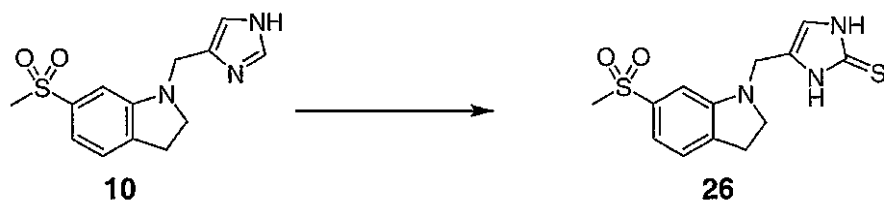
【0335】

(製造例 26)

【0336】

【化107】

20



実施例 25 に見られる方法に類似した方法で、10 をクロロチオノギ酸フェニルで処理し、化合物 26 を得た。LMC Sm / z 310 (MH⁺)。

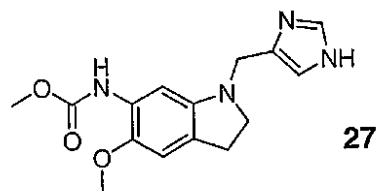
【0337】

(製造例 27)

【0338】

【化108-1】

30

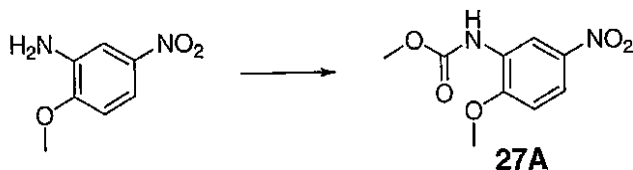


ステップ 1

【0339】

【化108-2】

40



2-メトキシ-5-ニトロアニリン (14.4 g, 85 mmol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液を ClCO₂Me (8.0 mL, 103 mmol) および Et₃N (17.9 mL, 128 mmol) で処理し、20℃で一晩攪拌し、濃縮した。クロマトグラフ

50

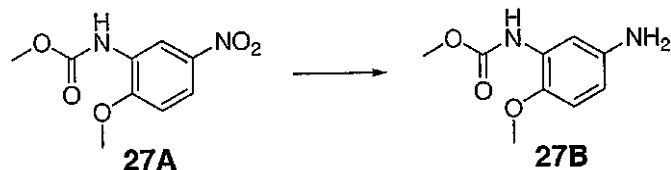
ィー（20～40% EtOAc／ヘキサン）によって、27Aを黄色固体（9.21g, 48%）として得た。

【0340】

ステップ2

【0341】

【化109】



10

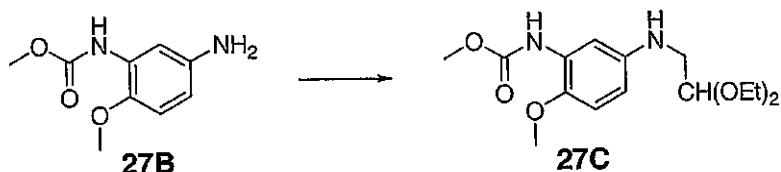
実施例6、ステップ2に見られる方法に類似した方法で、27Aを水素化し、27Bを得た。

【0342】

ステップ3

【0343】

【化110】



20

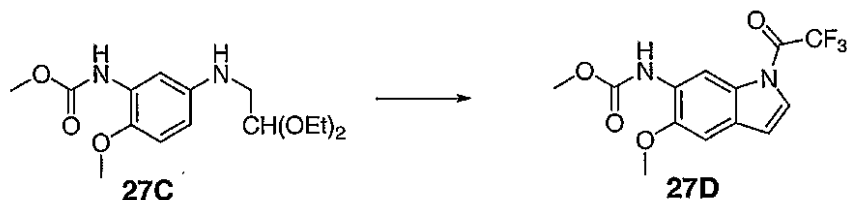
27B（7.8g, 40mmol）のEtOH（100mL）溶液を、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（6.7mL, 44mmol）およびNaHCO₃（3.4g, 40mmol）で処理し、3日間還流加熱した。反応物を、濃縮し、Et₂O中に取り、水洗した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。クロマトグラフィー（0～40% EtOAc／ヘキサン）によって、27C（6.4g, 51%）を得た。

【0344】

ステップ4

【0345】

【化111】



30

27C（5.3g, 17mmol）のTFA（70mL）溶液を、トリフルオロ酢酸無水物（90mL）で処理し、一晩加熱還流した。反応物を濃縮し、クロマトグラフィー（0～40% EtOAc／ヘキサン）に供し、27D（2.9g, 55%）を、黄白色固体として得た。

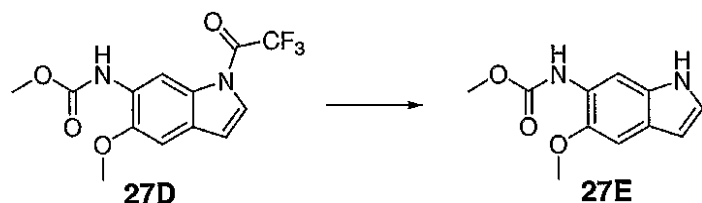
40

【0346】

ステップ5～7

【0347】

【化 1 1 2】



MeOH (20 mL) 中の 27D (2.9 g, 9.2 mmol) 混合物を、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL) で処理し、55℃で1日間加熱した。反応物を濃縮し、 CH_2Cl_2 で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。クロマトグラフィー (20～40% EtOAc / ヘキサン) により、27E (1.6 g, 78%) を得た。

10

【0348】

実施例 14、ステップ 2 および実施例 4、ステップ 1 に見られる方法に類似した方法で、27E を、 NaCNBH_3 と反応させ、次いで標題化合物 27 に変換した。LMC Sm / z 303 (MH⁺)。

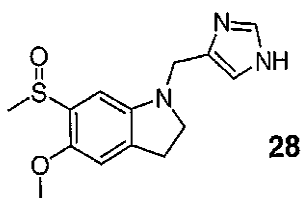
【0349】

(製造例 28)

【0350】

【化 1 1 3 - 1】

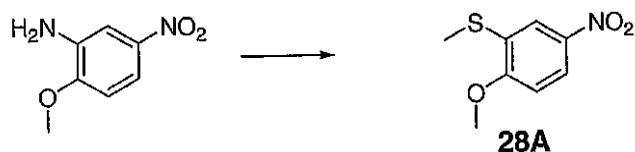
20



ステップ 1

【0351】

【化 1 1 3 - 2】



30

2-メトキシ-5-ニトロアニリン (10.8 g, 64 mmol) および DMS (10.6 mL, 96 mmol) の CH_3CN (100 mL) 溶液を、亜硝酸イソamil (10.3 mL, 77 mmol) でゆっくり処理し、次いで 45℃で1時間加熱した。反応物を濃縮し、クロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) に供し、28A (9.1 g, 71%) を得た。

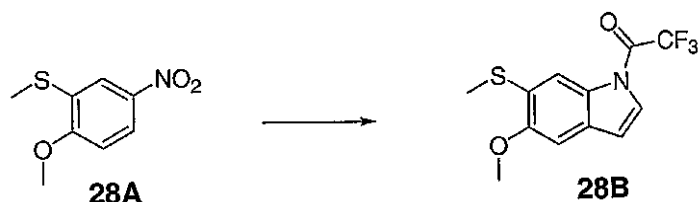
【0352】

ステップ 2～4

40

【0353】

【化 1 1 4】



実施例 27、ステップ 2～4 に見られる方法に類似した方法で、28A を、水素化し、アルキル化し、環化して、28B を得た。

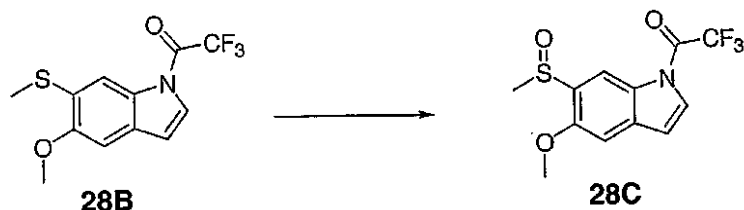
50

【0354】

ステップ5～8

【0355】

【化115】



10

28B (3.16 g, 11 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液を、尿素過酸化水素 (10.3 g, 109 mmol) および K_2HPO_4 (17.1 g, 98 mmol) で処理し、0.5 時間撹拌した。次いで、トリフルオロ酢酸無水物 (3.8 mL, 28 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を 20°C で一晩撹拌し、セライトパッドでろ過した。クロマトグラフィー (0～40% EtOAc / ヘキサン) により、28C (1.5 g, 43%) を得た。

【0356】

実施例 27、ステップ5～7に見られる方法に類似した方法で、28C を脱保護し、還元し、次いで標題化合物 28 に変換した。LMC Sm / z 292 (MH+)。

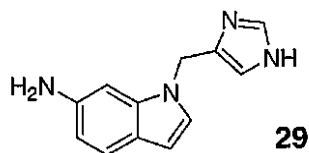
【0357】

20

(製造例 29)

【0358】

【化116-1】



ステップ1

【0359】

30

【化116-2】



4-ヒドロキシメチルイミダゾール (15 g, 111 mmol) のトルエン (100 mL) 懸濁液を、添加漏斗を使用して、 SOCl_2 (8 mL, 144 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液で、ゆっくり処理した。次いで、混合物を 1.5 時間還流し、濃縮して、29B を灰色固体 (15.8 g, 93%) として得た。

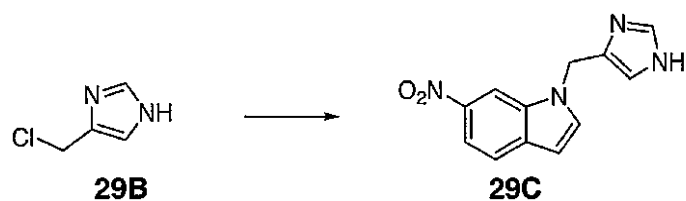
40

【0360】

ステップ2～3

【0361】

【化117】



50

DMF中の6-ニトロインドール(3.5g, 21.8mmol)混合物を、60%NaH(1.3g, 32.7mmol)で処理し、20℃で30分撹拌し、29B(4.0g, 26.2mmol)で処理した。混合物を、70℃で一晩加熱し、セライトでろ過し、濃縮した。クロマトグラフィー(0~7%の1NのNH₃-MeOH/EtOAc)により29Cを黄色固体(1.7g, 32%)として得た。

【0362】

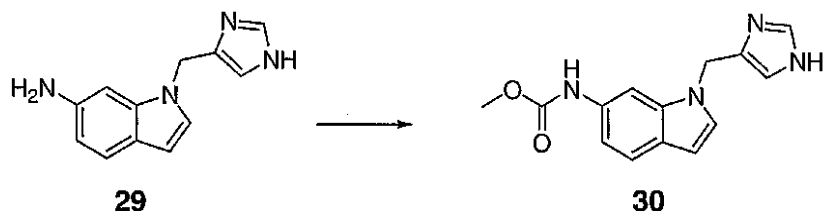
29C(0.46g, 1.9mmol)のEtOH溶液を、ラネーニッケルで処理し、一晩水素化(1気圧H₂)した。混合物をセライトでろ過し、濃縮し、化合物29を灰色固体(0.39g, 98%)として得た。LMC Sm/z 213 (MH⁺)。

【0363】

(製造例30)

【0364】

【化118】



29

30

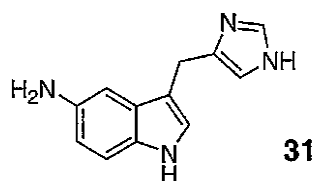
実施例27、ステップ1に見られる方法に類似した方法で、29をClCO₂Meと反応させ、30を得た。LMC Sm/z 271 (MH⁺)。

【0365】

(製造例31)

【0366】

【化119-1】

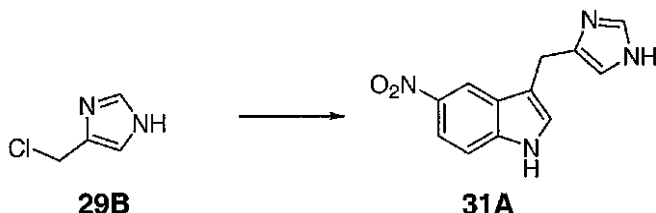


31

ステップ1~2

【0367】

【化119-2】



29B

31A

29B(6.9g, 45.4mmol)のDMF(100mL)溶液を、5-ニトロインドール(14.7g, 90.8mmol)およびKF(セライト上50重量%, 15.8g, 136mmol)で処理し、90℃で一晩加熱した。混合物を、セライトでろ過し、濃縮した。クロマトグラフィー(0~10%の1NのNH₃-MeOH/EtOAc)により、31Aを黄色固体(3.72g, 34%)として得た。

【0368】

実施例29、ステップ3に見られる方法に類似した方法で、31Aを水素化し、化合物31を得た。LMC Sm/z 213 (MH⁺)

(製造例32)

10

20

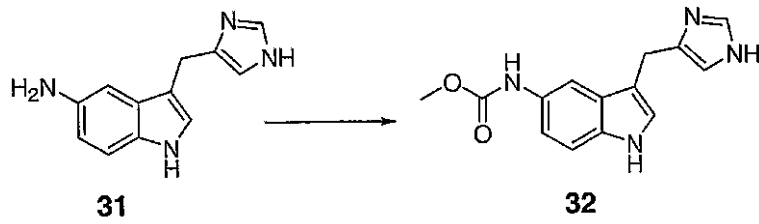
30

40

50

【0369】

【化120】



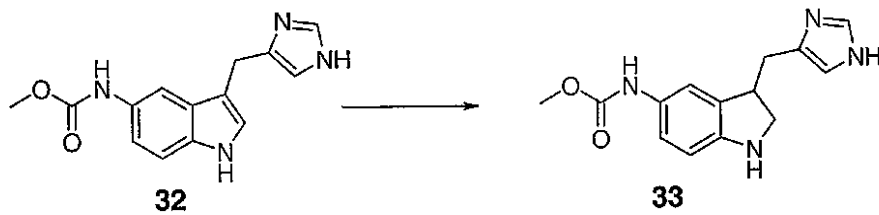
実施例27、ステップ1に見られる方法に類似した方法で、31をClCO₂Meと反応させ、32を得た。LMC Sm/z 271 (MH⁺)。 10

【0370】

(製造例33)

【0371】

【化121】



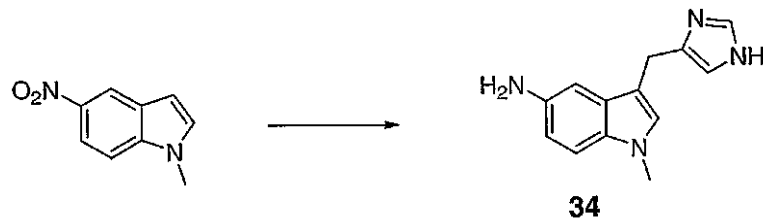
実施例14、ステップ2に見られる方法に類似した方法で、32を、NaCNBH₃で還元し、33を得た。LMC Sm/z 273 (MH⁺)。 20

【0372】

(製造例34)

【0373】

【化122】



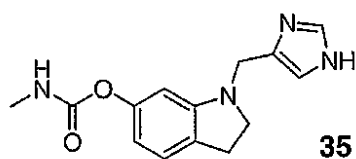
実施例31、ステップ1および実施例29、ステップ3に見られる方法に類似した方法で、N-メチル-5-ニトロインドール (Organic Process Research & Development 2001, 5, 604) を、29Bでアルキル化し、水素化して、化合物34を得た。LMC Sm/z 227 (MH⁺)。 30

【0374】

(製造例35)

【0375】

【化123-1】



ステップ1~3

【0376】

40

【化 1 2 3 - 2】



実施例 14（ステップ 2）、実施例 4（ステップ 1）、および実施例 6（ステップ 2）に見られる方法に類似した方法で、6-ベンジルオキシインドールを NaCNBH_3 で還元し、4-イミダゾールカルボキシアルデヒドと反応させ、水素化して、35Aを得た。

【0377】

ステップ 4

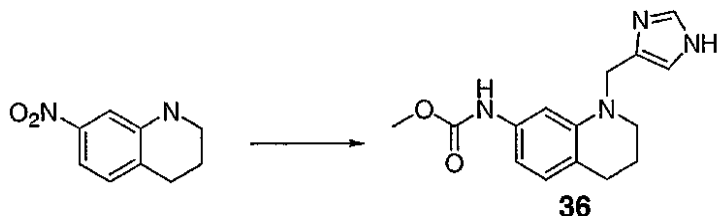
35A（0.12 g, 0.46 mmol）および Et_3N （0.20 mL, 1.12 mmol）のジクロロエタン（10 mL）溶液に、 MeNCO （0.035 g, 0.61 mmol）を滴下し、2 時間還流した。次いで、反応物を 20 °C で一晩攪拌し、濃縮した。物質を、水で処理し、 CH_2Cl_2 （3×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を濃縮した。残渣を Et_2NH （1.5 mL）に取り、一晩攪拌した。反応物を水で処理し、 CH_2Cl_2 （3×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を濃縮し、クロマトグラフィー（2～5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）に供し、35 を白色発泡体（0.015 g, 10%）として得た。LMC Sm/z 273（MH⁺）。

【0378】

（製造例 36）

【0379】

【化 1 2 4】



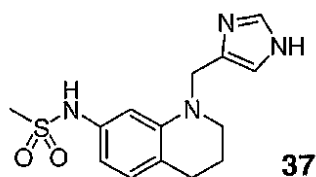
実施例 4（ステップ 1）、実施例 29（ステップ 3）、および実施例 27（ステップ 1）に見られる方法に類似した方法で、7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（米国特許第 5283336 号明細書, 1994）を、4-イミダゾールカルボキシアルデヒドと反応させ、水素化し、次いで ClCO_2Me で処理し、36を得た。LMC Sm/z 287（MH⁺）。

【0380】

（製造例 37）

【0381】

【化 1 2 5 - 1】



ステップ 1～3

【0382】

【化 1 2 5 - 2】



実施例 1（ステップ 1）、実施例 29（ステップ 3）、および実施例 5（ステップ 1）に見られる方法に類似した方法で、7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（米国特許第 5 2 8 3 3 3 6 号明細書, 1 9 9 4）を、(BOC)₂O/DMA Pで処理し、水素化し、次いでメタンスルホン酸無水物/Et₃Nで処理し、37Aを得た。

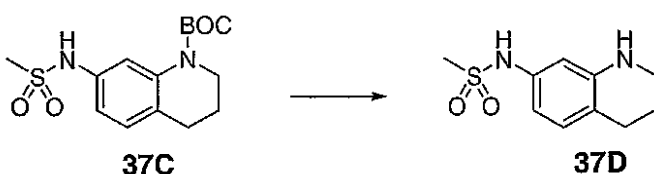
10

【0 3 8 3】

ステップ 4 ~ 5

【0 3 8 4】

【化 1 2 6】



20

37C (0.49 g, 1.5 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液を、4 M の HCl-ジオキサン (10 mL) で処理し、20 °C で 1 時間攪拌し、濃縮した。混合物を MeOH (10 mL) に溶解し、ジメチルアミノメチルポリスチレン樹脂で処理し、20 °C で 1 時間攪拌した。混合物を、ろ過し、濃縮し、37D を黄色のガム状物質 (0.33 g, 97%) として得た。実施例 4、ステップ 1 に見られる方法に類似した方法で、37D を 4-イミダゾールカルボキシアルデヒドと反応させ、標題化合物 37 を得た。LMCS m/z 307 (MH⁺)。

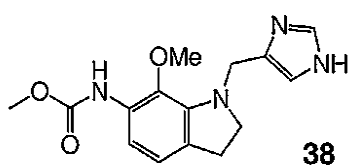
【0 3 8 5】

(製造例 38)

【0 3 8 6】

30

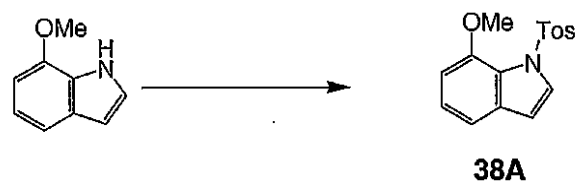
【化 1 2 7 - 1】



ステップ 1

【0 3 8 7】

【化 1 2 7 - 2】



40

攪拌した 7-メトキシインドール (3 g, 20.4 mmol) の THF (80 mL) 溶液に、トルエンスルホンクロリド (4 g, 21 mmol) および NaH (60%, 1.22 g) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、水でクエンチし、減圧濃縮した。残渣を、水 (100 mL) と EtOAc (100 mL) の間で分配した。次いで、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、濃縮し、38A (1.5 g, 24%) を得た。

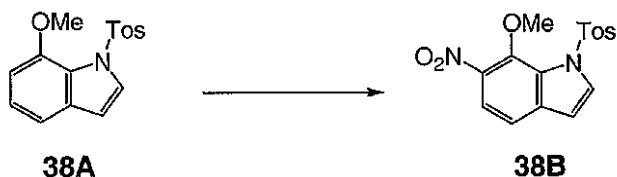
50

【0388】

ステップ2

【0389】

【化128】



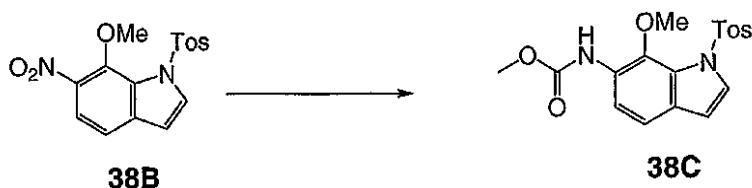
10 攪拌した38AのDCM(35mL)溶液に、 $\text{HNO}_3/\text{SiO}_2$ (17g, J. Org. Chem. 1993, 58, 1666)を加えた。混合物を10分間超音波処理し、室温で1.5時間攪拌した。反応物をろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(10~40% EtOAc/ヘキサン)により、38B(0.49g, 29%)を得た。

【0390】

ステップ3~4

【0391】

【化129】



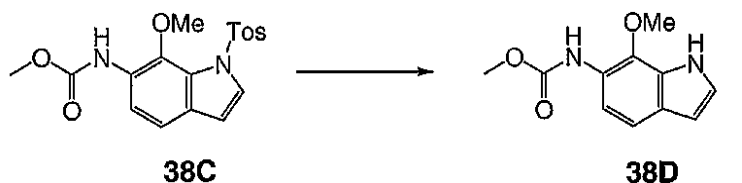
20 実施例1(ステップ2)および実施例15(ステップ3)に見られる方法に類似した方法で、38Bを水素化し、次いで ClCO_2Me と反応させ、38Cを得た。

【0392】

ステップ5~7

【0393】

【化130】



30 攪拌した38C(0.42g, 1.14mmol)のMeOH(14mL)溶液に、Mg粉末(0.14g, 5.7mmol)を加えた。得られた懸濁物を、20分間超音波処理し、反応物をTLCでモニターした。出発物質が消えた後、溶媒を減圧下除去した。残渣を、DCM(50mL)と0.5NのHCl(40mL)との間で分配した。有機相を NaHCO_3 (40mL)および食塩水(40mL)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、ろ過し、濃縮して、38D(0.23g, 92%)を得た。

【0394】

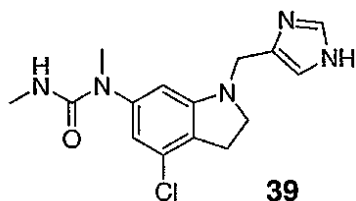
40 実施例14(ステップ2)および実施例4(ステップ1)に見られる方法に類似した方法で、38Dを $\text{NaCNBH}_3/\text{AcOH}$ で還元し、イミダゾール-4-カルボキシアルデヒドで処理して、標題化合物38を得た。MSm/z 303(MH+)。

【0395】

(製造例39)

【0396】

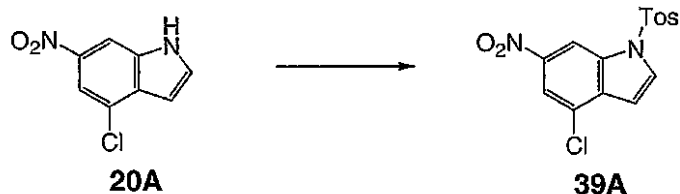
【化 1 3 1 - 1】



ステップ 1

【0 3 9 7】

【化 1 3 1 - 2】



10

実施例 38（ステップ 1）に見られる方法に類似した方法で、20Aを、トルエンスルホニルクロリドおよびNaHで処理し、化合物39Aを得た。

【0 3 9 8】

ステップ 2

【0 3 9 9】

【化 1 3 2】



20

化合物39A（4.56g, 13mmol）のEtOH（260mL）溶液を、SnCl₂・2H₂O（11.7g, 52mmol）で処理した。反応物を、90℃で3時間還流し、次いで濃縮した。残渣を、飽和NaHCO₃水溶液（100mL）で希釈し、EtOAc（2×150mL）で抽出した。合わせた有機層を、乾燥（Na₂SO₄）し、ろ過し、蒸発させ、茶色の固体39Bを得た。

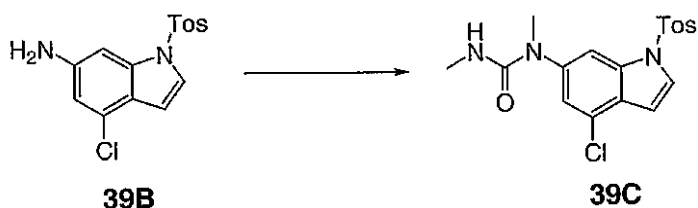
30

【0 4 0 0】

ステップ 3～5

【0 4 0 1】

【化 1 3 3】



40

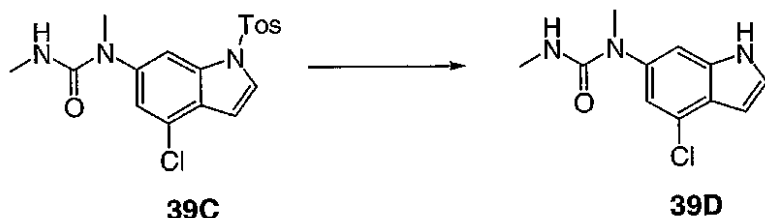
実施例 7（ステップ 1～3）に見られる方法に類似した方法で、39BをAc₂O/HCO₂Hで処理し、BH₃・SMe₂で還元し、MeNCOで処理して、化合物39Cを得た。

【0 4 0 2】

ステップ 6～8

【0 4 0 3】

【化 1 3 4】



39C (2.7 g, 7.0 mmol) の MeOH (100 mL) 溶液を、KOH (5 g) で処理し、室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。次いで、混合物を水で処理し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、蒸発させ、39D を得た。

10

【0 4 0 4】

先に記載した方法と類似の方法で、39D を NaBH₃CN (実施例 14, ステップ 2, 溶媒として AcOH を使用) で還元し、次いで 4-イミダゾールカルボキシアルデヒドで処理し (実施例 4, ステップ 1)、標題化合物 39 を得た。MS m/z 320 (MH⁺)。

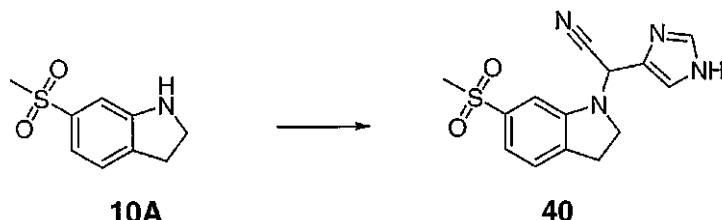
【0 4 0 5】

(製造例 40)

【0 4 0 6】

20

【化 1 3 5】



CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 10A (0.25 g, 1.3 mmol) およびイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド (1B, 0.16 g, 1.7 mmol) 混合物を、Ti(OiPr)₄ (0.75 mL, 2.6 mmol) で処理し、20℃で一晩攪拌し、次いで Et₂AlCN (2.6 mL, 1 M/トルエン) で処理した。18 時間後、EtOAc、H₂O およびセライトを加えた。ろ過、続いてクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 0~10% の 7 N の NH₃-MeOH) を行い、40 を黄色固体 (0.07 g, 18%) として得た。LCMS m/z 303 (MH⁺)。

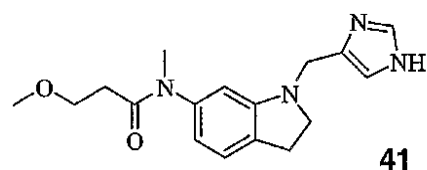
30

【0 4 0 7】

(製造例 41)

【0 4 0 8】

【化 1 3 6-1】

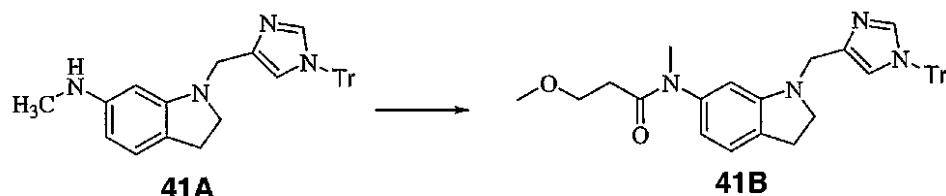


40

ステップ 1~2

【0 4 0 9】

【化 1 3 6 - 2】



DMF (4 mL) 中のプロピオン酸 3-メトキシル (0.03 mL, 0.32 mmol) 混合物を、EDCI (61 mg, 0.32 mmol) および HOBT (43 mg, 0.32 mmol) で処理した。10 分攪拌後、化合物 41A (100 mg, 0.21 mmol, 実施例 6、ステップ 4 参照) を加えた。反応物を、室温で一晩攪拌し、 NaHCO_3 (50 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O (2 × 60 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、41B を得た。

10

【0 4 1 0】

実施例 6 (ステップ 5) に見られる方法に類似した方法で、41B を TFA および Et_3SiH で処理し、標題化合物 41 を得た。LCMS m/z 315 (MH⁺)。

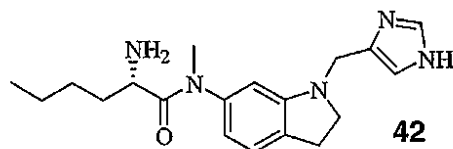
【0 4 1 1】

(製造例 4 2)

【0 4 1 2】

【化 1 3 7 - 1】

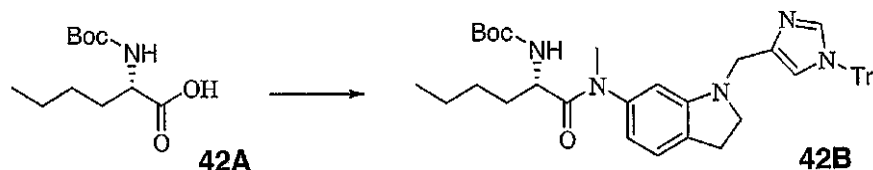
20



ステップ 1 ~ 2

【0 4 1 3】

【化 1 3 7 - 2】



30

実施例 4 1 に見られる方法に類似した方法で、42A (Boc-Nle-OH) を 41A でカップリングし、42B を得、Global 脱保護 (TFA / Et_3SiH) およびクロマトグラフィー (逆相 HPLC, 0.25% NH_3 -MeOH / H_2O および 0.25% NH_3 -MeOH / アセトニトリルの 0 ~ 15% 勾配) により、標題化合物 42 を得た。LCMS m/z 342 (MH⁺)。

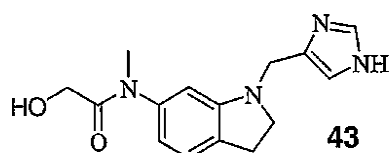
【0 4 1 4】

(製造例 4 3)

【0 4 1 5】

【化 1 3 8 - 1】

40

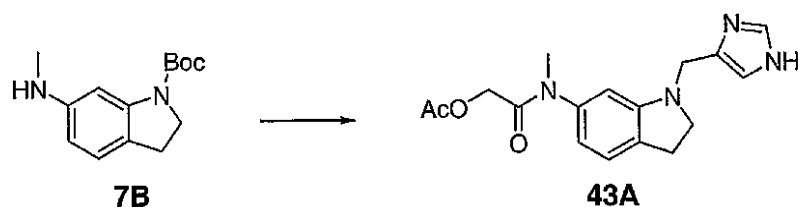


ステップ 1 ~ 3

50

【0416】

【化138-2】



実施例7に見られる方法に類似した方法で、7Bを、アセトキシアセチルクロリド、TFA、次いで4-イミダゾールカルボキシアルデヒドで順番に処理し、43Aを得た。MSm/z 329 (MH⁺)。

10

【0417】

ステップ4

メタノール(20 mL)中のエステル43A(180 mg, 0.55 mmol)混合物を、LiOH(200 mg)で処理し、25℃で1時間攪拌し、次いで濃縮した。クロマトグラフィー(5%の7NのNH₃/MeOHを含有するDCM)により、標題化合物43(80 mg, 51%)を得た。MSm/z 287 (MH⁺)。

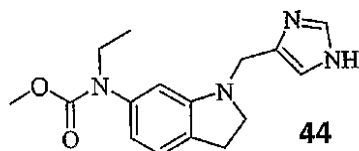
【0418】

(製造例44)

【0419】

20

【化139-1】



ステップ1~2

【0420】

【化139-2】

30



実施例7に見られる方法に類似した方法で、1Aを、酢酸無水物/ピリジンでアシル化し、次いでBH₃-SMe₂で還元し、44Aを得た。

【0421】

ステップ3~5

実施例7に見られる方法に類似した方法で、44AをClCO₂Me/ピリジンで処理し、次いで標題化合物44に変換した。MSm/z 301 (MH⁺)。

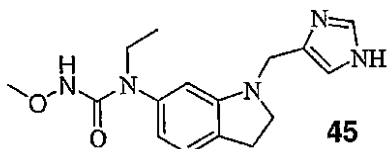
40

【0422】

(製造例45)

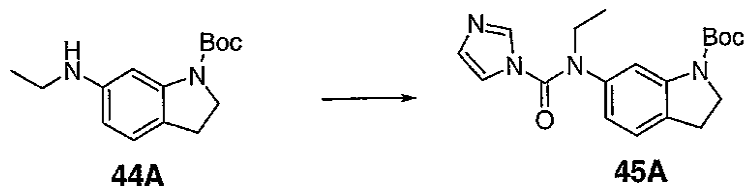
【0423】

【化140-1】



50

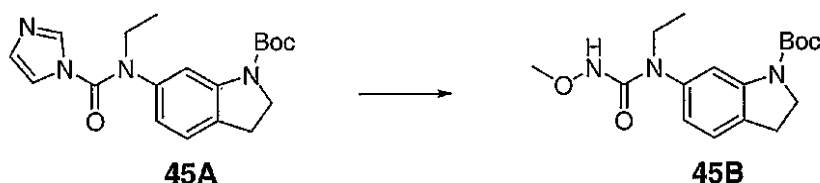
ステップ 1
【0424】
【化140-2】



DCM (5 mL) 中の 44A (100 mg, 0.38 mmol)、Et₃N (0.11 mL, 0.76 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (92 mg, 0.38 mmol) の混合物を、一晩攪拌した。次いで、追加の Et₃N (0.2 mL, 1.43 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (0.2 g, 1.2 mmol) を加えた。18 時間後、反応物を濃縮し、クロマトグラフィー (50~80% EtOAc/ヘキサン) に供し、45A (155 mg) を得た。

10

【0425】
ステップ 2~4
【0426】
【化141】



20

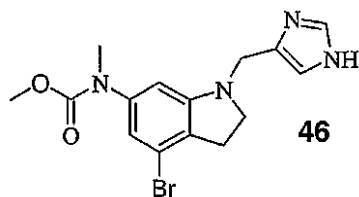
密封管中で、化合物 45A を、CH₃CN (5 mL) および MeI (3 mL, 48 mmol) と混合し、55℃で3時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を高真空下で0.5時間乾燥した。THF (5 mL)、MeONH₂-HCl (95 mg, 1.14 mmol) および DIPEA (0.2 mL, 1.14 mmol) を順番に加えた。反応物を、2日間攪拌し、濃縮し、次いで水と DCM との間で分配した。有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、蒸発させた。クロマトグラフィー (50~60% EtOAc/ヘキサン) により 45B (100 mg) を得た。

30

【0427】
実施例 1 (ステップ 4) および実施例 4 (ステップ 1) に見られる方法に類似した方法で、化合物 45B を脱保護し、標題化合物 45 に変換した。MS m/z 316 (MH⁺)

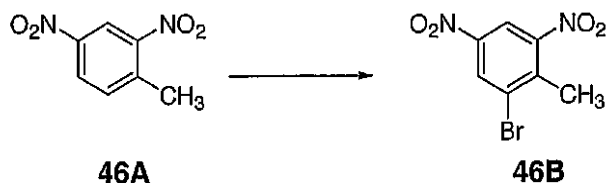
【0428】
(製造例 46)
【0429】
【化142-1】

40



ステップ 1
【0430】

【化 1 4 2 - 2】



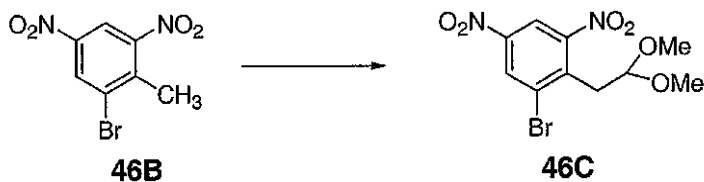
冷却器および温度計の付いた 1 L 3 口丸底フラスコに、2, 4-ジニトロトルエン (46A, 20 g, 0.11 mol)、濃硫酸 (50 mL)、水 (50 mL)、および予め作られた K_2SO_4 ($KOH + 濃 H_2SO_4$ 、100 mg の K_2SO_4 と等量) を充填した。混合物を 80 °C ~ 90 °C に加熱し、温度を 80 °C ~ 90 °C に維持しながら、 $NaBrO_3$ (17.24 g, 0.114 mol) を断続的に加えた。次いで、混合物を 85 °C で一晩攪拌し、室温に冷却し、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液および食塩水で洗浄した。有機層を、乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (2 ~ 5 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、46B (8.02 g, 28 %) を得た。

【0 4 3 1】

ステップ 2

【0 4 3 2】

【化 1 4 3】



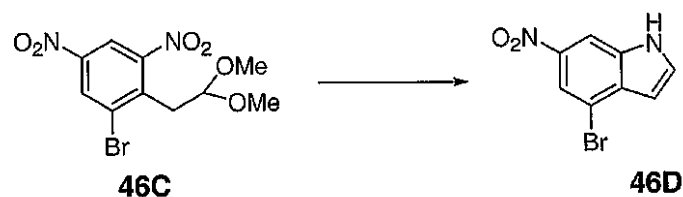
化合物 46B (13.86 g, 53.3 mmol) に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (79.5 mL, 533 mmol) を加えた。反応物を 115 °C で還流加熱した。次いで、混合物を冷却し、濃縮した。粗生成物を、MeOH (250 mL) に溶解し、HCl (10.5 mL) で処理し、4 時間還流した。反応物を、室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (2.5 ~ 8 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、化合物 46C (14.67 g, 82 %) を得た。

【0 4 3 3】

ステップ 3

【0 4 3 4】

【化 1 4 4】



46C (4.04 g, 12.1 mmol) の氷 AcOH (40 mL) 溶液に、60 °C で、鉄粉 (2.03 g, 36.3 mmol) を加えた。反応物を、110 °C に加熱し、40 分攪拌した。次いで、混合物を冷却し、冷水に注ぎ入れ、析出物をろ過した。ろ液を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5 ~ 15 % EtOAc

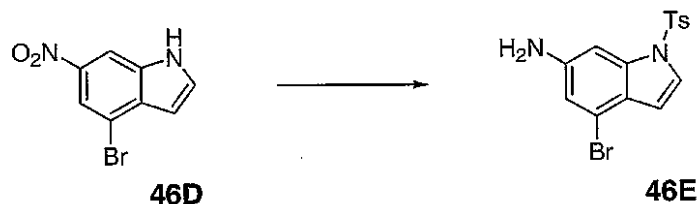
／ヘキサン）により精製し、46D（0.93g，32％）を得た。

【0435】

ステップ4～5

【0436】

【化145】



10

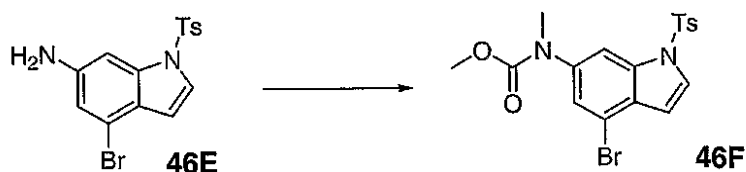
先の実施例に記載した方法に類似する方法で、46DをTsClで保護し（実施例38、ステップ1）、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ で還元し（実施例39、ステップ2）、46Eを得た。

【0437】

ステップ6～11

【0438】

【化146】



20

実施例7に記載の方法と類似する方法で、46Eを $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HCO}_2\text{H}$ で処理し、 BH_3 で還元し、 ClCO_2Me /ピリジンで処理し、46Fを得た。

【0439】

次いで、化合物46FをMgで脱保護し（実施例38、ステップ5）、 NaBH_3CN で還元し（実施例14、ステップ2、溶媒としてAcOHを使用）、および4-イミダゾールカルボキシアルデヒドで処理し（実施例4、ステップ1）、46を得た。MSm/z 365 (MH+).

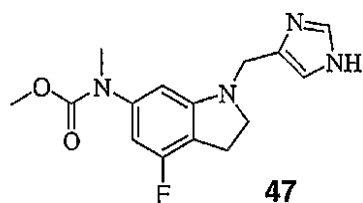
30

【0440】

（製造例47）

【0441】

【化147-1】



40

ステップ1～4

【0442】

【化147-2】



無水THF中の46F（121mg，0.28mmol）混合物に、 -78°C で、アルゴン下、 $n\text{-BuLi}$ （ヘキサン中1.6M，0.17mL，0.28mmol）を滴下

50

し、 -78°C で8分攪拌し、次いでN-フルオロベンゼンスルホンイミド (87 mg, 0.28 mmol, THF溶液, カニユレにより添加) で処理した。混合物を2時間で 0°C まで暖め、水でクエンチし、EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ($0 \sim 25\% \text{ EtOAc} / \text{ヘキサン}$) により精製し、化合物47A (62 mg, 59%) を得た。

【0443】

先の実施例に見られる方法に類似した方法で、47Aを、KOHで脱保護し (実施例39、ステップ6)、 NaBH_3CN で還元し (実施例14、ステップ2、溶媒としてAcOHを使用)、および4-イミダゾールカルボキシアルデヒドで処理し (実施例4、ステップ1)、化合物47を得た。MSm/z 305 (MH+)。

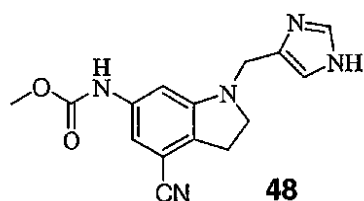
10

【0444】

(製造例48)

【0445】

【化148-1】

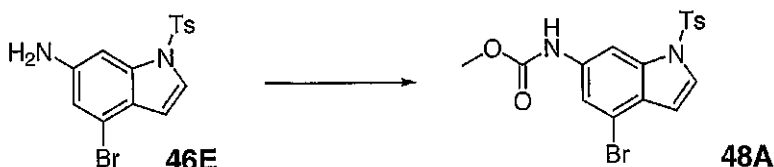


20

ステップ1

【0446】

【化148-2】



30

実施例7に見られる方法に類似した方法で、化合物46Eを、 $\text{ClCO}_2\text{Me} / \text{DIPEA}$ で処理し、48Aを得た。

【0447】

ステップ2～5

【0448】

【化149】



40

中間体48A (500 mg, 1.2 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (160 mg, 1.3 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (275 mg, 0.3 mmol) および Pd_2dba_3 (55 mg, 0.1 mmol) の混合物を、DMF (100 mL) 中、 25°C 、 N_2 雰囲気下で攪拌し、次いで 120°C で12時間加熱した。懸濁液を室温に冷却し、濃縮した。残渣を、EtOAc ($3 \times 100\text{ mL}$) と飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) との間で分配した。合わせた有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (DCM) により、48B (415 mg, 94%) を得た。

50

【0449】

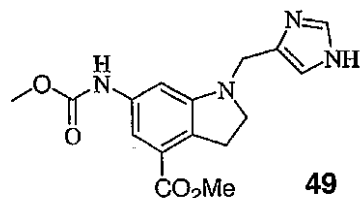
先に記載した方法と類似の方法で、48BをKOHで脱保護し（実施例39、ステップ6）、 NaBH_3CN で還元し（実施例14、ステップ2、溶媒としてAcOHを使用）、および4-イミダゾールカルボキシアルデヒドで処理し（実施例4、ステップ1）、標題化合物48を得た。 MSm/z 298.4 (MH+)。

【0450】

(製造例49)

【0451】

【化150-1】



ステップ1

【0452】

【化150-2】



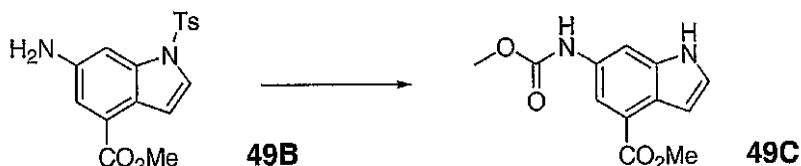
攪拌したメチル6-アミノインドール-4-カルボキシレート（49A，0.5g，2.63mmol）のTHF（10mL）溶液を、Ar下、0℃で、NaH（0.095g，3.95mmol，滴下）およびTsCl（0.551g，3.16mmol，滴下）で順番に処理し、次いで、室温まで暖めた。2時間後、反応物を0℃で、MeOH（3.95mmol）を用いクエンチし、氷冷水（10mL）に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄し、 (Na_2SO_4) で乾燥し、ろ過し、濃縮した。クロマトグラフィー（40% EtOAc／ヘキサン）により、49B（0.51g，57%）を得た。

【0453】

ステップ2～5

【0454】

【化151】



実施例7に見られる方法に類似した方法で、化合物49Bを、 ClCO_2Me ／ピリジンで処理した。生成物（0.45g，1.12mmol）を、DMF（5mL）に取り、LiOH（0.110g，4.48mmol）で処理した。10分後、チオグリコール酸（0.124g，1.34mmol）を加えた。得られた溶液を、室温で48時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水洗した。水層をEtOAcで抽出した後、合わせた有機層を、飽和 Na_2CO_3 水溶液（2×）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させた。クロマトグラフィー（50% EtOAc／ヘキサン）により、49C（0.15g，54%）を得た。

【0455】

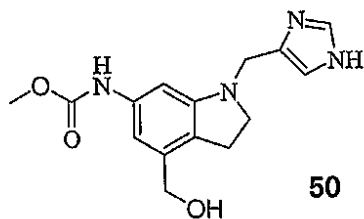
先に記載した方法と類似の方法で、49Cを NaBH_3CN で還元し（実施例14，ステップ2，溶媒としてAcOHを使用）、4-イミダゾールカルボキシアルデヒドで処理し（実施例4，ステップ1）、化合物49を得た。 $\text{MS m/z } 331$ （ MH^+ ）。

【0456】

（製造例50）

【0457】

【化152-1】

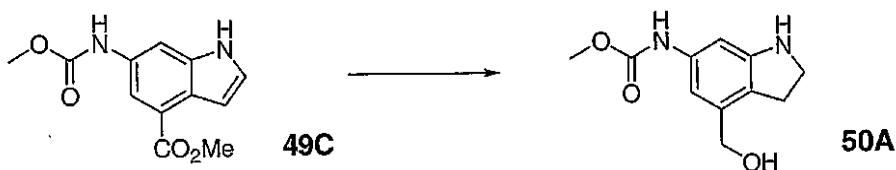


10

ステップ1

【0458】

【化152-2】



20

実施例14（ステップ2）に見られる方法に類似した方法で、化合物49Cを NaBH_3CN で還元した。生成物（0.060g，0.24mmol）のTHF溶液を、LAH（0.027g，0.72mmol）を用い、0℃でAr下処理した。室温で2時間後、反応物を、飽和 Na_2SO_4 でクエンチし、ろ過した。析出物を酢酸エチル（50mL）で洗浄した。有機層を、食塩水で洗浄し、濃縮した。クロマトグラフィー（DCM中、2%の7Nの $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ ）により、50A（0.030g、57%）を得た。

【0459】

30

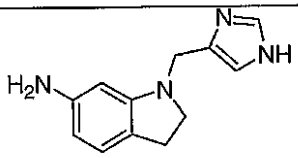
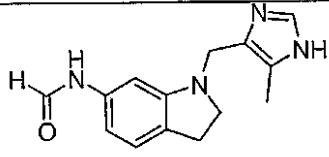
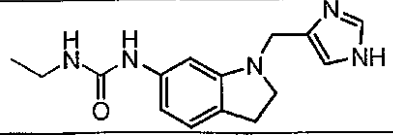
実施例4（ステップ1）に記載の方法で、50Aを標題化合物50に変換した。 $\text{MS m/z } 303$ （ MH^+ ）。

【0460】

以下の化合物は、上記実施例と本質的に同じ手順によって生成された。

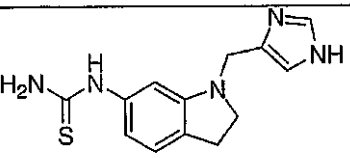
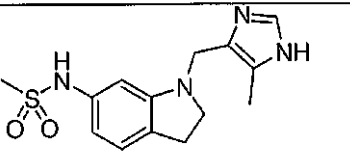
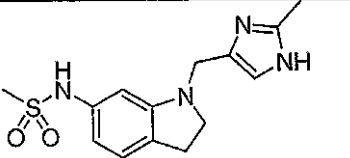
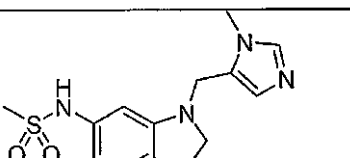
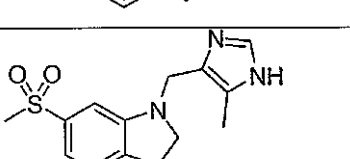
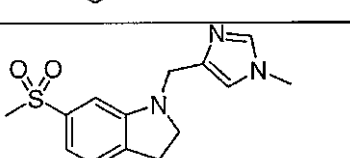
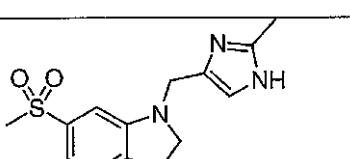
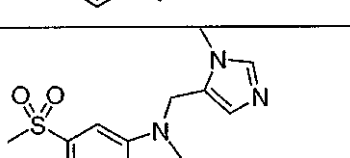
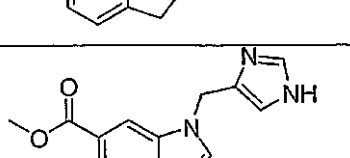
【0461】

【表 9 - 1】

化合物	構造	MS (MH ⁺)
100		215
101		257
102		286

【 0 4 6 2 】

【表 9 - 2】

103		274
104		307
105		307
106		307
107		292
108		292
109		292
110		292
111		256

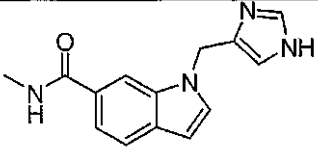
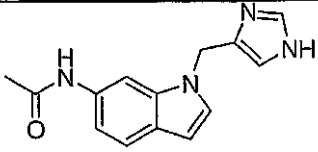
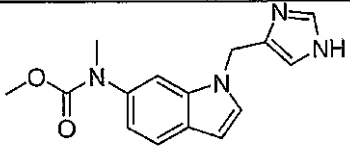
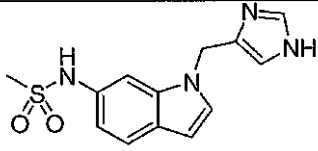
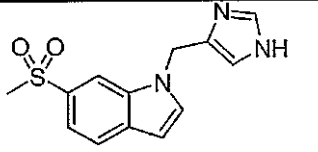
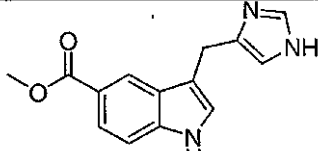
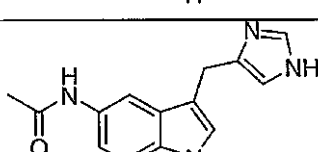
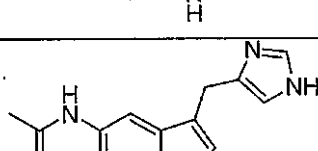
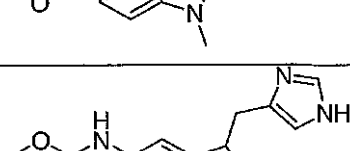
10

20

30

40

【表 9 - 3】

112		255
113		255
114		285
115		291
116		276
117		256
118		255
119		269
120		285

10

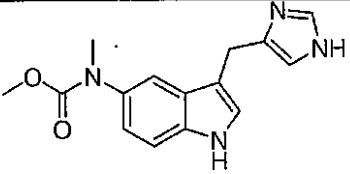
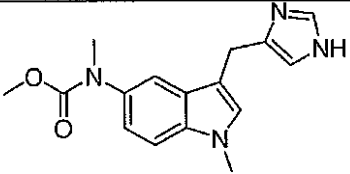
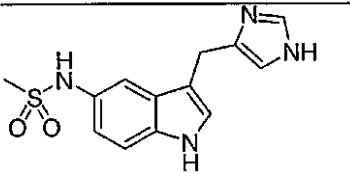
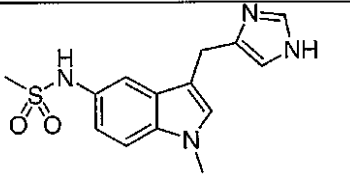
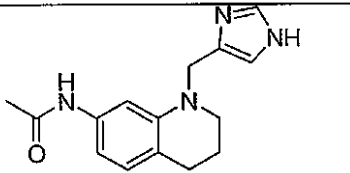
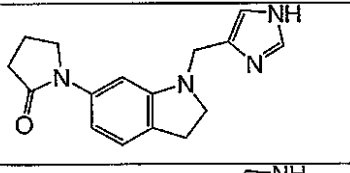
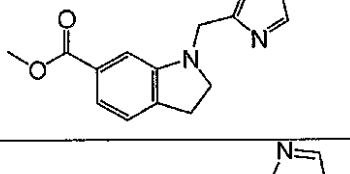
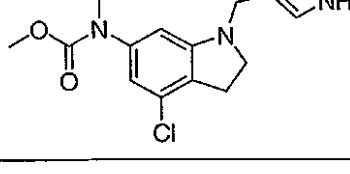
20

30

40

【 0 4 6 4 】

【表 9 - 4】

121		285
122		299
123		291
124		305
125		271
126		283
127		258
127		321

【 0 4 6 5 】

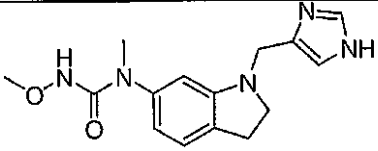
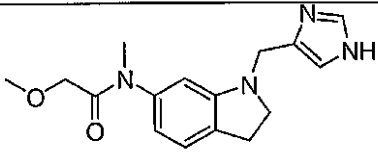
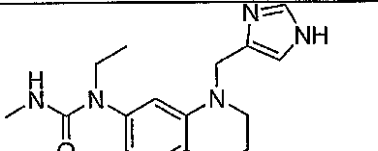
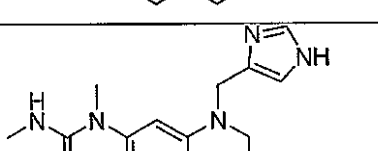
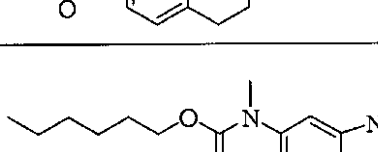
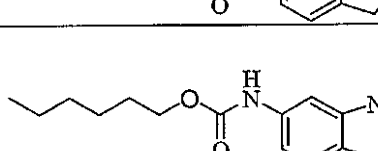
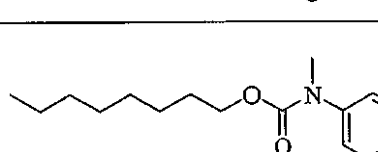
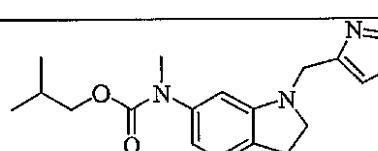
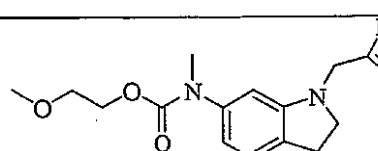
10

20

30

40

【表 9 - 5】

128		302
129		301
130		314
131		300
132		357
133		343
134		385
135		329
136		331

10

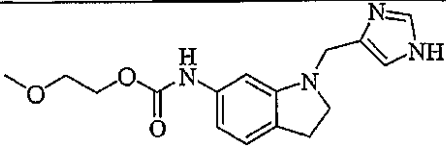
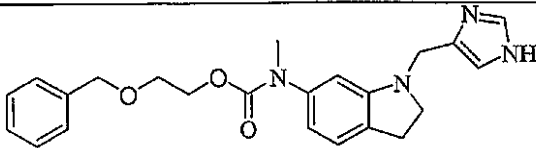
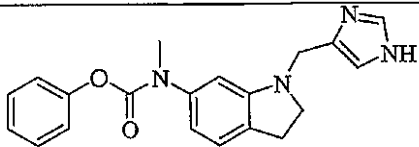
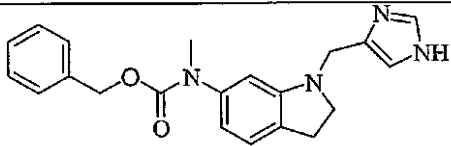
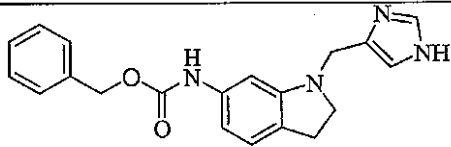
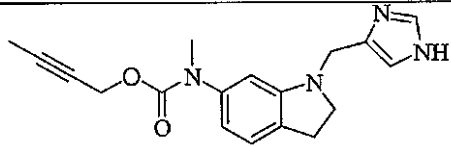
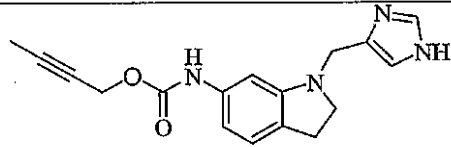
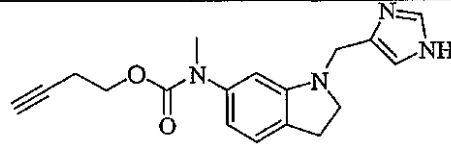
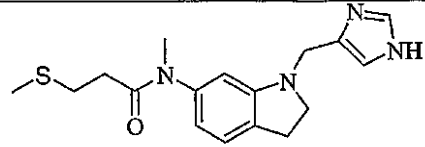
20

30

40

【 0 4 6 6 】

【表 9 - 6】

137		317
138		407
139		349
140		363
141		349
142		325
143		311
144		325
145		331

【 0 4 6 7 】

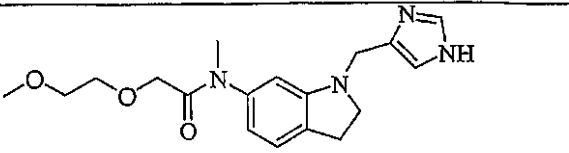
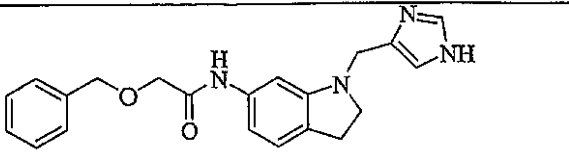
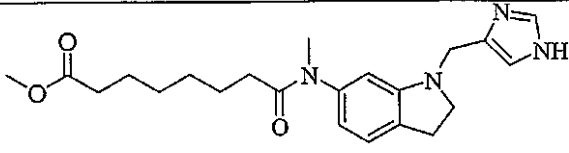
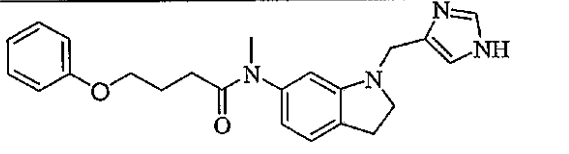
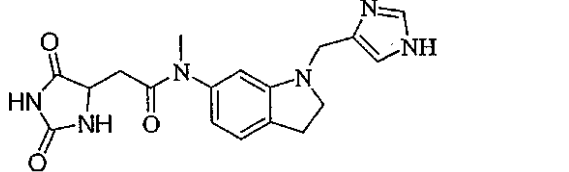
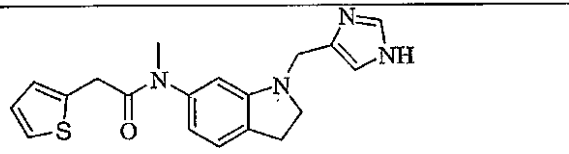
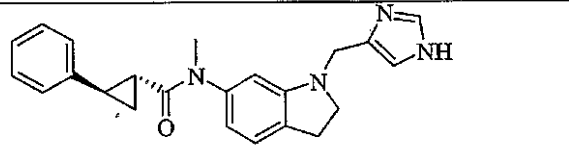
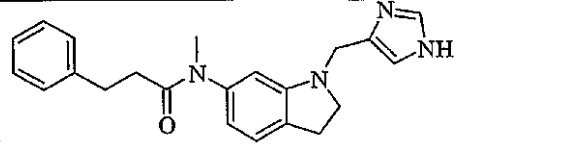
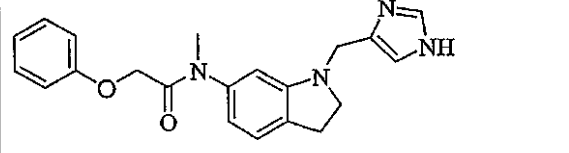
10

20

30

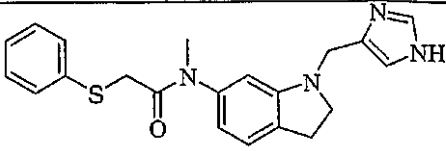
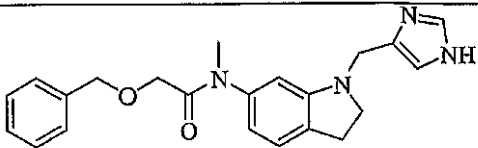
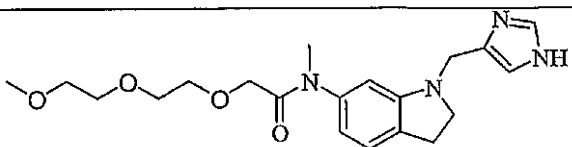
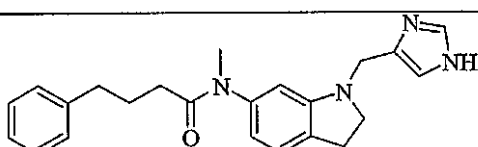
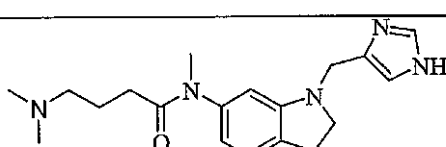
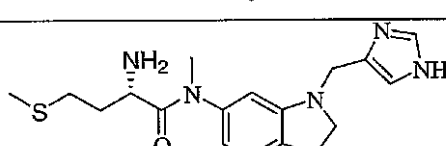
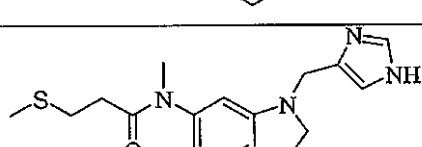
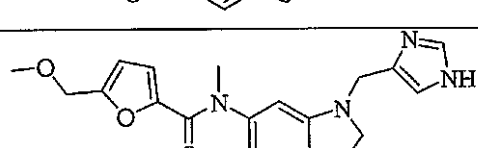
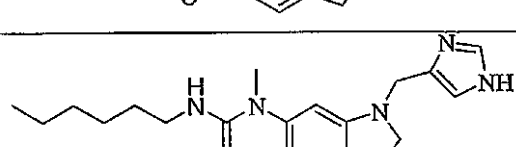
40

【表 9 - 7】

146		345
147		363
148		399
149		391
150		369
151		353
152		373
153		361
154		363

【 0 4 6 8 】

【表 9 - 8】

155		379
156		377
157		389
158		375
159		342
160		360
161		317
162		367
163		356

【 0 4 6 9 】

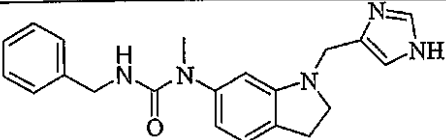
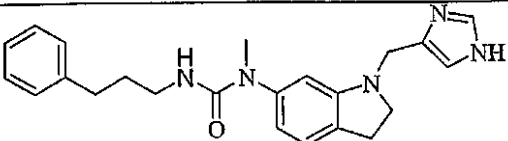
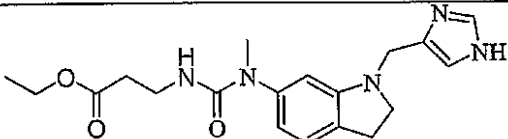
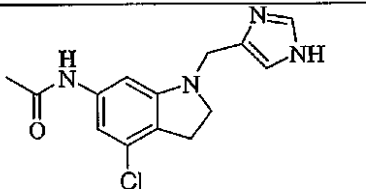
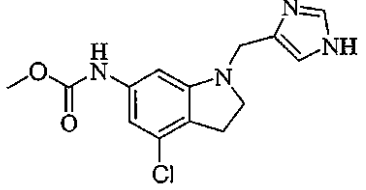
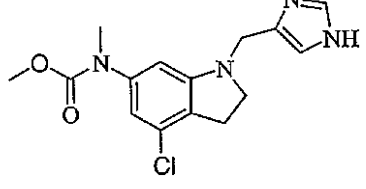
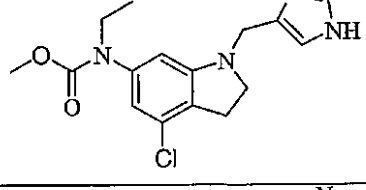
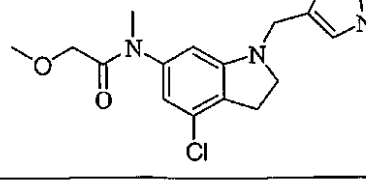
10

20

30

40

【表 9 - 9】

164		362
165		390
166		371
167		795036
168		307
169		321
170		335
171		335

10

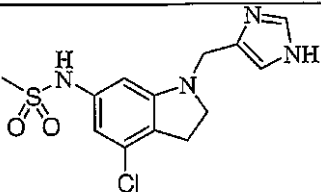
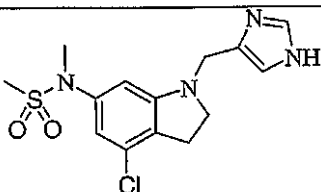
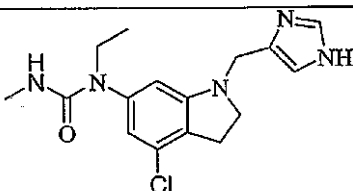
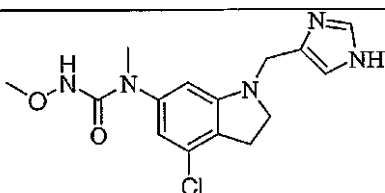
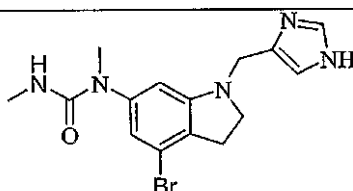
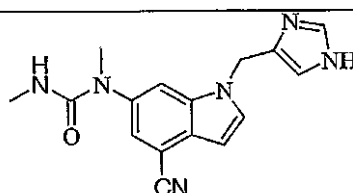
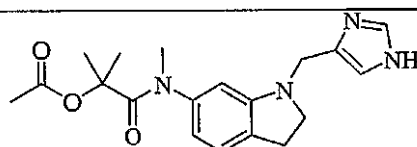
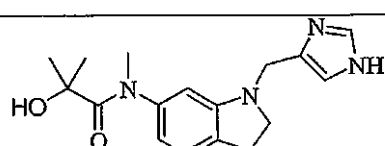
20

30

40

【 0 4 7 0 】

【表 9 - 1 0】

172		327
173		341
174		334
175		336
176		364
177		309
178		357
179		315

10

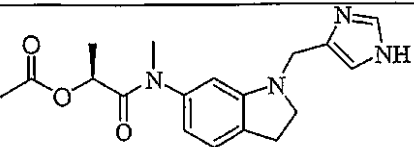
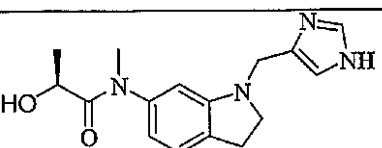
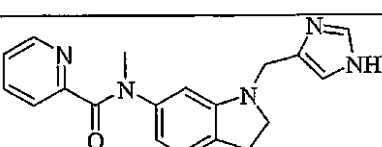
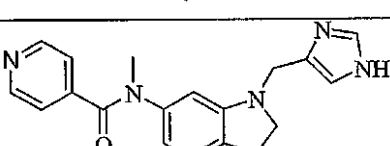
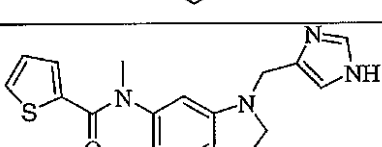
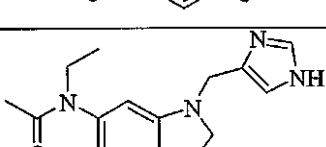
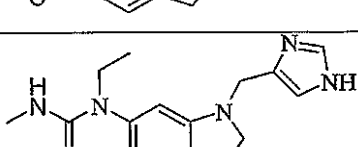
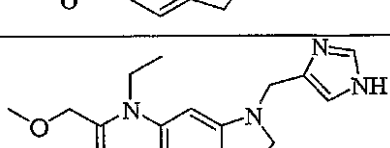
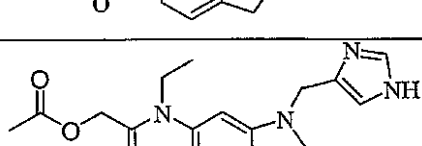
20

30

40

【 0 4 7 1 】

【表 9 - 1 1】

180		343
181		301
182		334
183		334
184		339
185		285
186		300
187		315
188		343

10

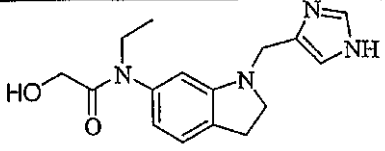
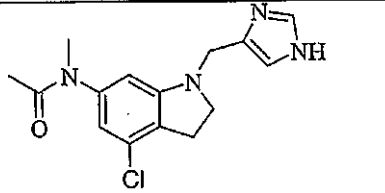
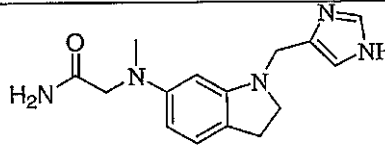
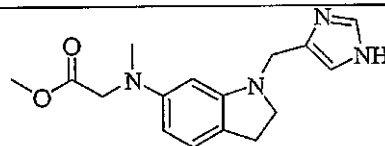
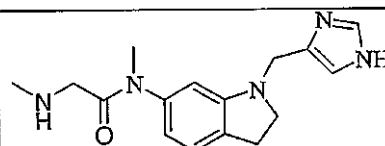
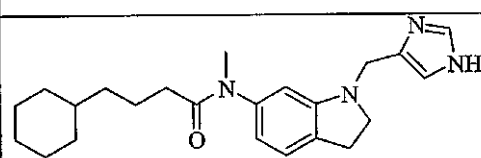
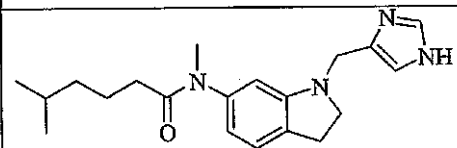
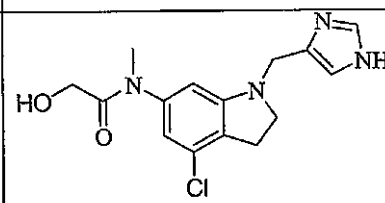
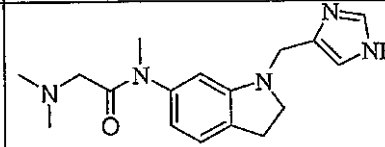
20

30

40

【 0 4 7 2 】

【表 9 - 1 2】

189		301
190		305
191		286
192		301
193		300
194		381
195		341
196		321
197		314

10

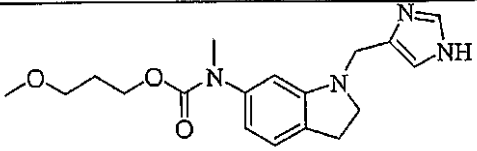
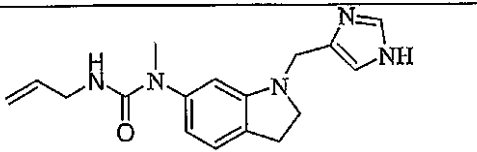
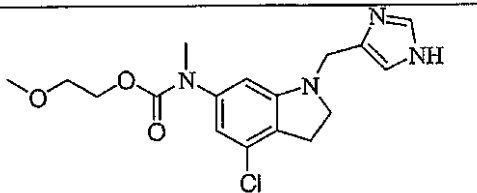
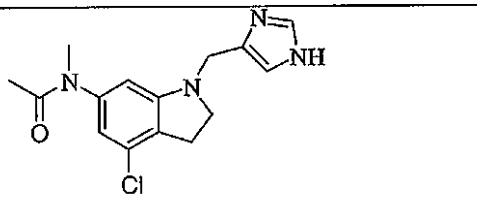
20

30

40

【 0 4 7 3 】

【表 9 - 1 3】

198		345
199		312
200		365
201		305

分析：

$\alpha 2A$ および $\alpha 2C$ に関するアゴニスト効力活性値 (E_{max} 、 $GTP\gamma S$ 分析) は、Umlandら (「Receptor reserve analysis of the human α_{2c} -adrenoceptor using [3H] $GTP\gamma S$ and cAMP functional assays」European Journal of Pharmacology 2001, 411, 211-221) に詳細に記載されている一般的な手順に従って、測定した。本発明の目的に関して、 $\alpha 2C$ 受容体での化合物の効力が $\geq 30\% E_{max}$ ($GTP\gamma S$ 分析) であり、および $\alpha 2A$ 受容体でのその効力が $\leq 30\% E_{max}$ ($GTP\gamma S$ 分析) である場合、化合物は、 $\alpha 2C$ 受容体サブタイプの特異的なあるいは少なくとも選択的なアゴニストであると定義される。

【0474】

以下の化合物に関して、先に規定した定義に基づいて、 $\alpha 2C$ 受容体サブタイプの特異的なあるいは少なくとも選択的なアゴニストであると評価した。1G、1H、1I、2G、3、5C、5D、6、7、7D、7F、7G、7H、7I、7N、10、11、11C、12、12B、12D、14、15、17B、21、23C、30、32、39、43、45、46、113、114、115、120、122、123、124、125、128、129、132、142、146、151、168、169、170、171、174、175、186および187。

【0475】

本発明を、前記特定の実施形態とともに説明したが、それらの多くの代替例、修正例および他の変形例が、当業者には明らかになるであろう。そのような代替例、修正例および変形例は全て、本発明の精神および範囲内に包含されるものである。

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月18日(2008.4.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

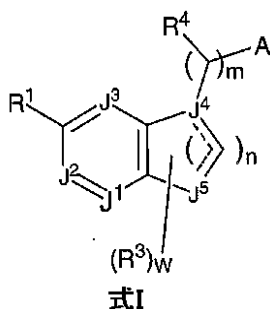
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式：

【化 1】



で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、

Aは、1～3個のヘテロ原子を含有する5員複素環であって、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換されている5員複素環であり；

J¹、J²およびJ³は、独立して、-N-、-N(O)-または-C(R²)-であり；

J⁴は、CまたはNであり；

J⁵は、-C(R⁶)-または-N(R⁶)-であり；

【化 2】

は、単結合または二重結合であり；

R¹は、-(CH₂)_qYR⁷、-(CH₂)_qNR⁷YR^{7'}、-(CH₂)_qNR⁷R^{7'}、-(CH₂)_qOYR⁷、-(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}、-P(=O)(OR⁷)(OR^{7'})、-P(=O)(NR⁷R^{7'})₂および-P(=O)R⁸₂からなる群から選択され；

Yは、結合、-C(=O)-、-C(=O)NR⁷-、-C(=O)O-、-C(=NR⁷)-、-C(=NOR⁷)-、-C(=NR⁷)NR⁷-、-C(=NR⁷)NR⁷O-、-S(O)_p-、-SO₂NR⁷-および-C(=S)NR⁷-からなる群から選択され；

R²は、独立して、H、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、-SR⁷、-NR⁷R^{7'}、-(CH₂)_qYR⁷、-(CH₂)_qNR⁷YR^{7'}、-(CH₂)_qOYR⁷、-(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}、-P(=O)(OR⁷)(OR^{7'})、-P(=O)NR⁷R^{7'}、および-P(=O)R⁸₂、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換され；

R³は、独立して、Hおよび(=O)、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換され、ただし、wが3の場合、2個以下のR³基は(=O)でもよく；

R⁴は、独立して、Hおよび-CN、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個のR⁵で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-S(O)_pR^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7'}$ 、 $-SO_2R^8$ および $-SO_2NR^7R^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-S(O)_pR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

$R^{7'}$ は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、少なくとも1個のハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基で置換され；あるいは

R^7 および $R^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N原子に加えて、O、N、 $-N(R^9)$ および S からなる群から選択されるヘテロ原子を1または2個有する、3～8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1～5個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^9 は、独立して、H、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)-OR^{10}$ および $-S(O)_p-OR^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

m は 1～5 であり；

n は 1～3 であり；

p は 0～2 であり；

q は 0～6 であり；および

w は 1～3 であり；

ただし、

(a) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_q OYR^7$ であり、 q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルである場合は、Y は結合以外であり；

(b) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_q YR^7$ であり、 q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルの場合、Y は結合以外であり；

(c) J^4 が N の場合、 J^5 は $-C(R^6)-$ であり；および

(d) J^4 が C の場合、 J^5 は $-N(R^6)-$ である。

【請求項 2】

$J^1 \sim J^3$ は、それぞれ、 $-C(R^2)-$ であり；

A は、少なくとも 1 個の環窒素を含有する 5 員複素環であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^7$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^7$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^7)_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Y は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2 NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^2 は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^7$ 、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^7$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^7$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ 、 $-P(=O)NR^7 R^7$ および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^3 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^7$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^7$ および $-S(O)_p R^7$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^7$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7 R^7$ 、 $-SO_2 R^7$ および $-SO_2 NR^7 R^7$ の少なくとも 1 個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールア

ルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^7 および $\text{R}^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N 原子に加え、O、N、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を 1 または 2 個有する 3～8 員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される 1～5 個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され、

R^9 は、独立して、H、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$ および $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^{11} は、独立して、H およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され；

m は 1 または 2 であり；

n は 1 または 2 であり；

p は 0～2 であり；

q は 0～3 であり；

w は 1～3 であり、

ただし、

(a) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OYR}^7$ であり、q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルの場合、Y は結合以外のものであり；

(b) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{YR}^7$ であり、q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルの場合、Y は、結合以外であり；

(c) J^4 が N の場合、 J^5 は $-\text{C}(\text{R}^6)-$ であり；および

(d) J^4 が C の場合、 J^5 は $-\text{N}(\text{R}^6)-$ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

A がイミダゾリルである請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

J^4 が N である請求項 2 記載の化合物。

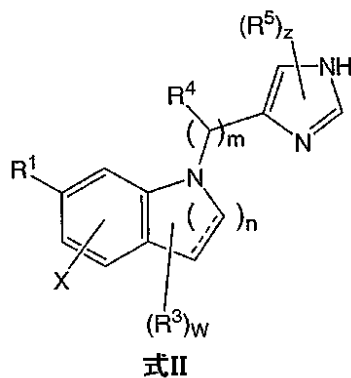
【請求項 5】

J^5 が $-\text{N}(\text{R}^6)-$ である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

構造式：

【化 3】



で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、
Xは、Hまたはハロであり；

【化 4】

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Yは、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^3 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-S(O)_p R^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7 R^{7'}$ 、 $-SO_2 R^7$ および $-SO_2 NR^7 R^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールア

ルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；または

R^7 および R^7 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N原子に加え、O、N、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を1または2個有する3～8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1～5個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^9 は、独立して、H、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$ および $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

mは1～5であり；

nは1～3であり；

pは0～2であり；

qは0～6であり；

wは1～3であり；および

zは0～3であり；

ただし、

(a) R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{OYR}^7$ であり、qが0であり、かつzが0の場合、Yは、結合以外であり；および

(b) R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{YR}^7$ であり、qが0であり、かつzが0の場合、Yは結合以外である）。

【請求項7】

nが1であり、mが1であり、および R^4 がHである請求項6記載の化合物。

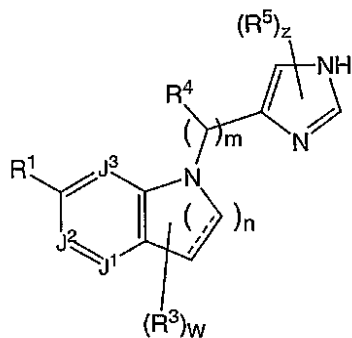
【請求項8】

nが1であり、mが1であり、wが0であり、および R^4 がHである請求項6記載の化合物。

【請求項9】

構造式：

【化 5】



式III

で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、
 J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して、 $-N-$ または $-C(R^2)-$ であり；

【化 6】

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Y は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2 NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^2 は、独立して、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^7$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)NR^7 R^{7'}$ および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^3 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^4 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、 H 、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-$

NO_2 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ および $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

$\text{R}^{7'}$ は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；または

R^7 および $\text{R}^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒に、N 原子に加え、O、N、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を 1 または 2 個有する 3～8 員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される 1～5 個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^9 は、独立して、H、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$ および $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも 1 個で置換され；

R^{11} は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から独立して選択される部分であり；

m は 1～5 であり；

n は 1～3 であり；

p は 0～2 であり；

q は 0～6 であり；

w は 1～3 であり；および

z は 0～3 であり、

ただし、

(a) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{OYR}^7$ であり、q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルである場合、Y は結合以外であり；

(b) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{YR}^7$ であり、q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルである場合、Y は、結合以外であり；

(c) J^4 が N の場合、 J^5 は $-\text{C}(\text{R}^6)-$ であり；および

(d) J^4 が C の場合、 J^5 は $-\text{N}(\text{R}^6)-$ である。

【請求項 10】

n が 1 であり、m が 1 であり、および R^4 が H である請求項 9 記載の化合物。

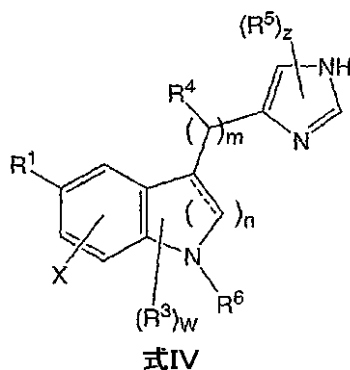
【請求項 11】

n が 1 であり、m が 1 であり、w が 0 であり、および R^4 が H である請求項 9 記載の化合物。

【請求項 12】

構造式：

【化 7】



で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、
Xは、Hまたはハロであり；

【化 8】

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Yは、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^3 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも1個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-S(O)_p R^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7 R^{7'}$ 、 $-SO_2 R^7$ および $-SO_2 NR^7 R^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ および $-S(O)_p R^4$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

$R^{7'}$ は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；または

R^7 および $R^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N原子に加え、O、N、 $-N(R^9)$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を1または2個有する3～8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1～5個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^9 は、独立して、H、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)-OR^{10}$ および $-S(O)_p -OR^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

m は1～5であり；

n は1～3であり；

p は0～2であり；

q は0～6であり；

w は1～3であり；および

z は0～3であり；

ただし、

(a) R^1 が $-(CH_2)_q OYR^7$ であり、q が0であり、かつ z が0の場合、Y は、結合以外であり；および

(b) R^1 が $-(CH_2)_q YR^7$ であり、q が0であり、かつ z が0の場合、Y は、結合以外である）。

【請求項13】

n が1であり、m が1であり、および R^4 および R^5 がHである請求項12記載の化合物。

【請求項14】

n が1であり、m が1であり、w が0であり、および R^4 および R^5 がHである請求項12記載の化合物。

【請求項15】

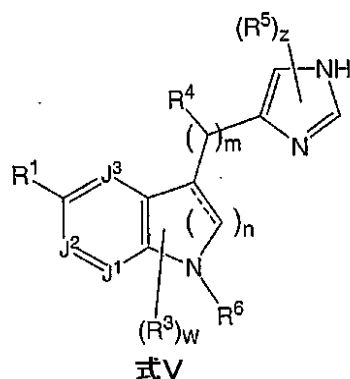
R^1 が、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR$

⁷ および $-(CH_2)_q ON=CR^7R^{7'}$ からなる群から選択される請求項 12 記載の化合物。

【請求項 16】

構造式：

【化 9】



式V

で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物（式中、 J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して、 $-N-$ または $-C(R^2)-$ であり；

【化 10】

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Y は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2 NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^2 は、独立して、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)NR^7 R^{7'}$ および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^3 は、独立して、 H および $(=O)$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され、ただし、 w が 3 の場合、2 個以下の R^3 基は、 $(=O)$ でもよく；

R^4 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、 H 、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

らなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ および $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ および $-\text{SR}^7$ 置換基、および $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ および $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、 H 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

$\text{R}^{7'}$ は、独立して、 H 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；または

R^7 および $\text{R}^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒に、 N 原子に加え、 O 、 N 、 $-\text{N}(\text{R}^9)$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を1または2個有する3～8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1～5個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^9 は、独立して、 H 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$ および $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ および $-\text{SR}^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、 H 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

m は1～5であり；

n は1～3であり；

p は0～2であり；

q は0～6であり；

w は1～3であり；および

z は0～3であり、

ただし、

(a) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{OYR}^7$ であり、 q が0であり、かつ z が0である場合、 Y は結合以外であり；および

(b) $\text{J}^1 \sim \text{J}^3$ が $-\text{C}(\text{H})-$ であり、 R^1 が $-(\text{CH}_2)_q\text{YR}^7$ であり、 q が0

であり、かつ z が 0 である場合、 Y は結合以外である）。

【請求項 17】

n が 1 であり、 m が 1 であり、かつ R^4 および R^5 が H である請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

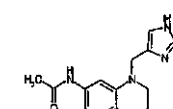
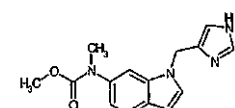
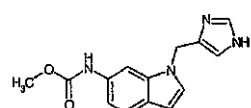
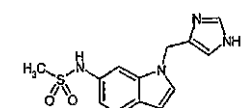
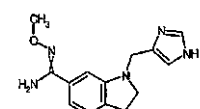
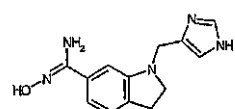
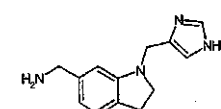
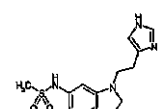
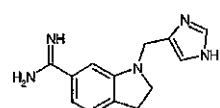
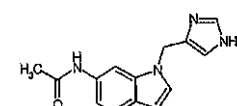
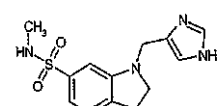
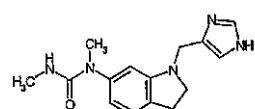
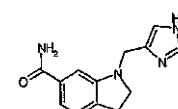
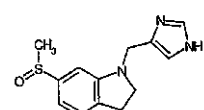
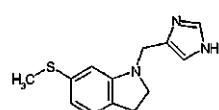
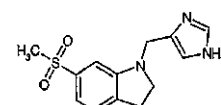
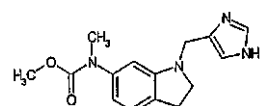
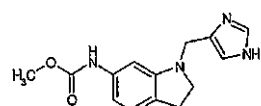
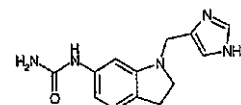
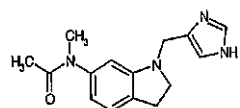
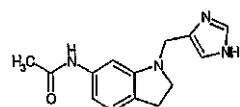
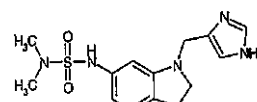
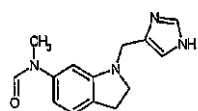
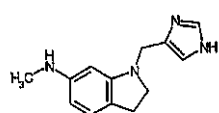
n が 1 であり、 m が 1 であり、 w が 0 であり、かつ R^4 および R^5 が H である請求項 16 記載の化合物。

【請求項 19】

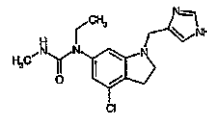
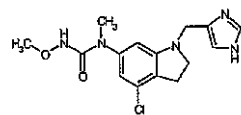
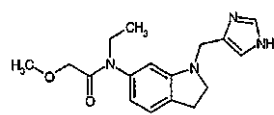
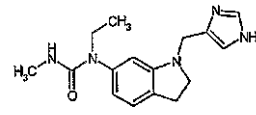
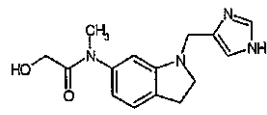
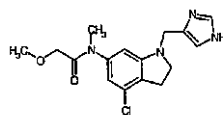
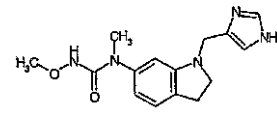
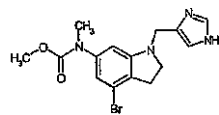
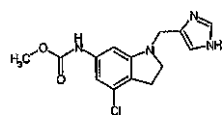
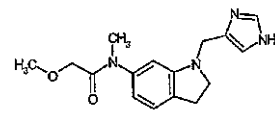
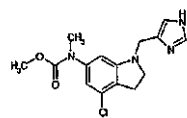
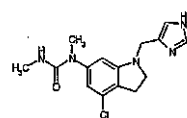
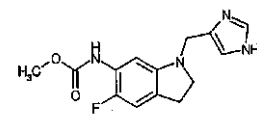
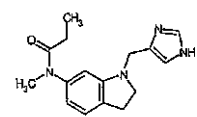
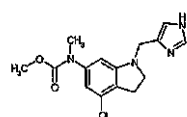
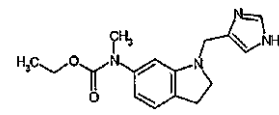
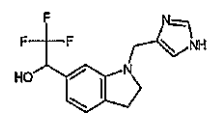
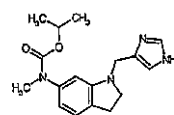
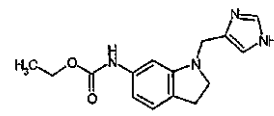
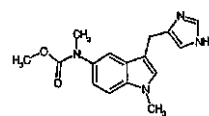
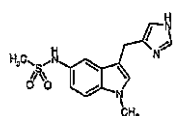
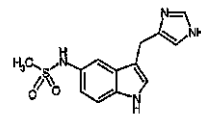
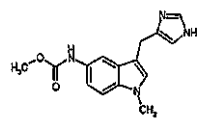
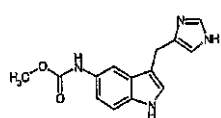
R^1 が、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ および $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ からなる群から選択される請求項 16 記載の化合物。

【請求項 20】

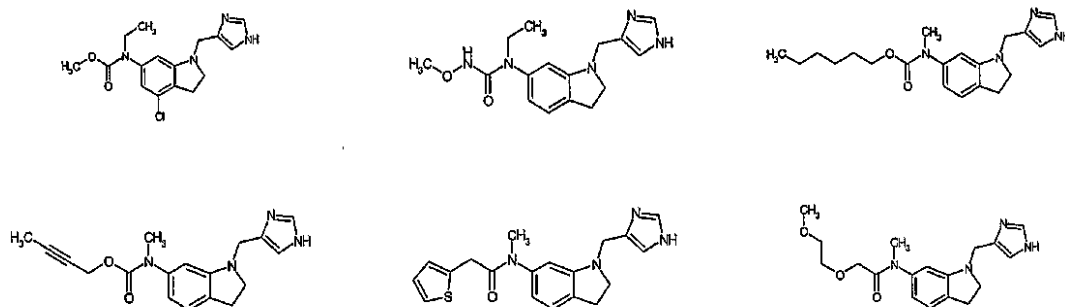
【化 1 1】



【化 1 2】



【化 1 3】



からなる群から選択される化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物。

【請求項 2 1】

少なくとも 1 種の請求項 1 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物と、少なくとも 1 種の医薬的に許容しうる担体、補助剤またはビヒクルと、を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

少なくとも 1 種の請求項 2 0 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物と、少なくとも 1 種の医薬的に許容しうる担体、補助剤またはビヒクルとを含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

さらに、1 種以上の追加の治療剤を含む請求項 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

さらに、1 種以上の追加の治療剤を含む請求項 2 2 記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記追加の治療剤が、ステロイド類、PDE-4 抑制剤、抗ムスカリン様作動剤、クロモリンナトリウム、 H_1 受容体アンタゴニスト、5-HT₁ アゴニスト、NSAID、アンギオテンシン変換酵素抑制剤、アンギオテンシン II 受容体アゴニスト、 β -遮断剤、 β -アゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、利尿剤、アルドステロンアンタゴニスト、イオンチャネル型薬剤、ナトリウム利尿ペプチド、疼痛管理薬剤、抗不安剤、抗片頭痛剤、および心臓の状態、精神病性障害および緑内障を治療するのに適した治療剤からなる群から選択される請求項 2 3 記載の医薬組成物。

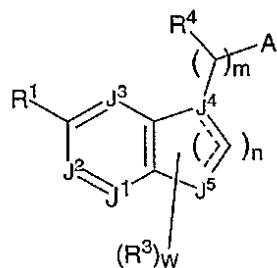
【請求項 2 6】

前記追加の治療剤が、ステロイド類、PDE-4 抑制剤、抗ムスカリン様作動剤、クロモリンナトリウム、 H_1 受容体アンタゴニスト、5-HT₁ アゴニスト、NSAID、アンギオテンシン変換酵素抑制剤、アンギオテンシン II 受容体アゴニスト、 β -遮断剤、 β -アゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、利尿剤、アルドステロンアンタゴニスト、イオンチャネル型薬剤、ナトリウム利尿ペプチド、疼痛管理薬剤、抗不安剤、抗片頭痛剤、および心臓の状態、精神病性障害および緑内障を治療するのに適した治療剤からなる群から選択される請求項 2 4 記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

α 2 C アドレナリン受容体を選択的に刺激することを必要とする細胞において、該刺激を行うための方法であって、該細胞に、少なくとも 1 種の式 I :

【化 1 4】



式I

で表される化合物、または該化合物の医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を、治療的に効果的な量で接触させることを含む方法（式中、

A は、1～3 個のヘテロ原子を含有する 5 員複素環であって、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して、 $-N-$ 、 $-N(O)-$ または $-C(R^2)-$ であり；

J^4 は、C または N であり；

J^5 は、 $-C(R^6)-$ または $-N(R^6)-$ であり；

【化 1 5】

は、単結合または二重結合であり；

R^1 は、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})_2$ および $-P(=O)R^8_2$ からなる群から選択され；

Y は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2 NR^7-$ および $-C(=S)NR^7-$ からなる群から選択され；

R^2 は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)NR^7 R^{7'}$ および $-P(=O)R^8_2$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^3 は、独立して、H および $(=O)$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され、ただし、w が 3 である場合、2 個以下の R^3 基は $(=O)$ でもよく；

R^4 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、場合によっては少なくとも 1 個の R^5 で置換され；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7 R^{7'}$ および $-SR^7$ 、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シク

ロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-S(O)_pR^7$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^6 は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^{7'}$ および $-SR^7$ 置換基、および $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7'}$ 、 $-SO_2R^7$ および $-SO_2NR^7R^{7'}$ の少なくとも1個で置換され；

R^7 は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

$R^{7'}$ は、独立して、H、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；または

R^7 および $R^{7'}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、N原子に加え、O、N、 $-N(R^9)-$ および S からなる群から選択される追加のヘテロ原子を1または2個有する3～8員ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、場合によっては、独立して選択される1～5個の R^5 部分で置換され；

R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^9 は、独立して、H、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)-OR^{10}$ および $-S(O)_p-OR^{10}$ 、およびアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；および

R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、これらはそれぞれ、場合によっては、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ および $-SR^{11}$ 置換基の少なくとも1個で置換され；

R^{11} は、独立して、H、およびアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される部分であり；

mは1～5であり；

nは1～3であり；

pは0～2であり；

qは0～6であり；および

wは1～3であり；

ただし、

(a) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_qOYR^7$ であり、qが0であり、かつAが非置換イミダゾリルである場合、Yは結合以外であり；

(b) $J^1 \sim J^3$ が $-C(H)-$ であり、 R^1 が $-(CH_2)_q YR^7$ であり、 q が 0 であり、かつ A が非置換イミダゾリルである場合、 Y は結合以外であり；

(c) J^4 が N である場合、 J^5 は $-C(R^6)-$ であり；および

(d) J^4 が C である場合、 J^5 は $-N(R^6)-$ である）。

【請求項 28】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する ための組成物であって、請求項 1 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を含む組成物。

【請求項 29】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する ための組成物であって、請求項 6 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を含む組成物。

【請求項 30】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する ための組成物であって、請求項 9 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を含む組成物。

【請求項 31】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する ための組成物であって、請求項 12 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を含む組成物。

【請求項 32】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する ための組成物であって、請求項 16 記載の化合物を含む組成物。

【請求項 33】

α 2 C アドレナリン受容体が関連する 1 以上の状態を治療する ための組成物であって、請求項 20 記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を含む組成物。

【請求項 34】

前記状態が、アレルギー性鼻炎、うっ血、疼痛、下痢、緑内障、うっ血性心不全、心臓虚血、うつ病、うつ状態、不安症、片頭痛、ストレス性尿失禁、虚血症による神経細胞障害および統合失調症からなる群から選択される請求項 28 記載の 組成物。

【請求項 35】

前記状態がうっ血である請求項 34 記載の 組成物。

【請求項 36】

前記うっ血が、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、血管運動神経性鼻炎、薬物性鼻炎、蓄膿症、急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎と関連する請求項 35 記載の 組成物。

【請求項 37】

前記うっ血が、ポリープにより起こる、または通常の間接に関連する請求項 35 記載の 組成物。

【請求項 38】

前記状態が疼痛である請求項 34 記載の 組成物。

【請求項 39】

前記疼痛が、神経障害、炎症、関節炎、糖尿病に関連する請求項 34 記載の 組成物。

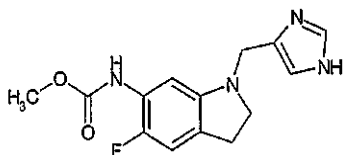
【請求項 40】

単離および精製された形態の請求項 1 記載の化合物。

【請求項 41】

式：

【化 1 6】

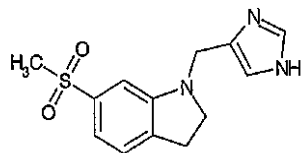


で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 2】

式：

【化 1 7】

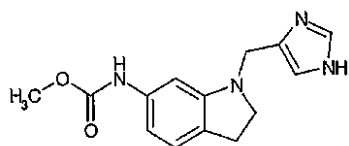


で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 3】

式：

【化 1 8】

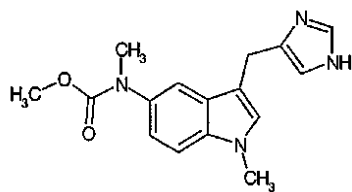


で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 4】

式：

【化 1 9】

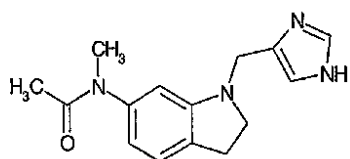


で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 5】

式：

【化 2 0】

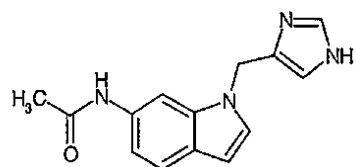


で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 6】

式：

【化 2 1】

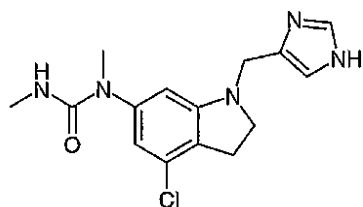


で表される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 7】

式：

【化 2 2】



で表される請求項 1 記載の化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/032911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/06 C07D403/06 A61K31/435 A61K31/41 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BAGLEY ET AL.: "Synthesis and alpha2-adrenergic activities of imidazole and imidazoline analogs: in vitro and in vivo selectivity" MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, vol. 4, no. 5, 1994, pages 346-364, XP008071818 Cpds. 22, 23 page 350	1-4, 6-11, 20-50
A	WO 01/00586 A (ALLERGAN SALES INC [US]; CHOW KEN [US]; GIL DANIEL W [US]; BURKE JAMES) 4 January 2001 (2001-01-04) the whole document	1-50
A	WO 03/099795 A (ALLERGAN INC [US]) 4 December 2003 (2003-12-04) the whole document	1-50
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 November 2006		05/12/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fritz, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/032911

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 27-39, 48-50 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/032911

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0100586	A	04-01-2001	AT 283843 T	15-12-2004
			AU 773668 B2	03-06-2004
			AU 5474900 A	31-01-2001
			CZ 20010864 A3	12-09-2001
			DE 60016359 D1	05-01-2005
			DE 60016359 T2	01-12-2005
			EP 1104407 A1	06-06-2001
			ES 2228544 T3	16-04-2005
			HK 1035724 A1	13-05-2005
			HU 0104390 A2	29-04-2002
			RU 2232154 C2	10-07-2004
WO 03099795	A	04-12-2003	AU 2003245286 A1	12-12-2003
			BR 0311326 A	22-02-2005
			CA 2486537 A1	04-12-2003
			CN 1671671 A	21-09-2005
			EP 1507767 A1	23-02-2005
			JP 2005531581 T	20-10-2005
			MX PA04011546 A	14-02-2005
			US 2004220402 A1	04-11-2004
			ZA 200409333 A	19-05-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L,C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(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 マコーミック, ケビン ディー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07920, バスキング リッジ, ブルックフィールド
ドライブ 15

(72)発明者 ボイス, クリストファー ダブリュー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08822, フレミントン, ボネール ストリート 7
1

(72)発明者 アスラニアン, ロバート ジー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07866, ロッカウェー, フィリップ ドライブ 1
44

(72)発明者 シー, ネンーヤン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ウォーレン, オーバールック ドライブ
4

(72)発明者 フェブリエ, セーレム

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07016, クランフォード, ワシントン プレイス
8

(72)発明者 マンジャーシーナ, ピエトロ

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10952, モンゼイ, モントクレア アベニュー 4

- (72)発明者 ファン, チャーユー
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08550, ウェスト ウィンザー, オーク レーン
319
- (72)発明者 リャン, ボ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08648, ローレンスビル, メンドレー コート 2
9
- (72)発明者 リュー, ロン-チェン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08824, ケンダル パーク, シェパード ウェイ
15
- (72)発明者 ルー, ファガン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08536, プレーンズボロ, ラベル ドライブ 17

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 BB07 CC25 CC52 CC75 CC94 DD06 EE01
4C084 AA19 NA14 ZA02 ZA08 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA66 ZA81
ZA96 ZB11 ZB13 ZC35 ZC42
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC69 GA02 GA03 GA07 GA09 MA01
MA02 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA66
ZA81 ZA96 ZB11 ZB13 ZC35 ZC42