

(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2009-509964

(P2009-509964A)

(43) 公表日 平成21年3月12日(2009.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02 C S P	4 C 0 6 4
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	4 C 0 7 2
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 197 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-532459 (P2008-532459)	(71) 出願人	501494104
(86) (22) 出願日	平成18年9月22日 (2006. 9. 22)		メモリー・ファーマシューティカルズ・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月8日 (2008. 5. 8)		MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/037142		アメリカ合衆国07645ニュージャージー州モントベイル、フィリップス・パークウェイ100番
(87) 国際公開番号	W02007/038367	(74) 代理人	100060368
(87) 国際公開日	平成19年4月5日 (2007. 4. 5)		弁理士 赤岡 迪夫
(31) 優先権主張番号	60/719, 552	(74) 代理人	100124648
(32) 優先日	平成17年9月23日 (2005. 9. 23)		弁理士 赤岡 和夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	シューマッハー, リチャード
			アメリカ合衆国10950、ニューヨーク、モンロー、ドロシッドライブ16
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インダゾール類、ベンゾチアゾール類、ベンゾイソオキサゾール類、ピラゾロピリジン類、イソチアゾロピリジン類、およびそれらの製造と用途

(57) 【要約】

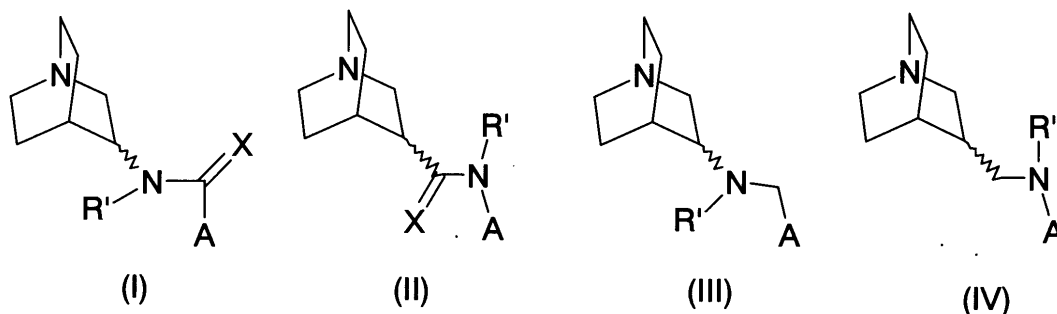
本発明は、一般的にはニコチン性アセチルコリン受容体（n A C h 受容体）のためのリガンド、n A C h の活性化、および欠損または異常機能アセチルコリン受容体に関し、特に脳の疾患状態の処置の分野に関する。さらに本発明は、α 7 n A C h 受容体サブタイプに対するリガンドとして作用する新規化合物（例えばインダゾールおよびベンゾチアゾール）、そのような化合物の製造方法、そのような化合物を含む組成物およびその使用方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I, I I, I I I または I V の化合物、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物または N-オキシド、またはその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物、またはその N-オキシドの薬学的に許容し得る塩または溶媒和物：

【化 1】

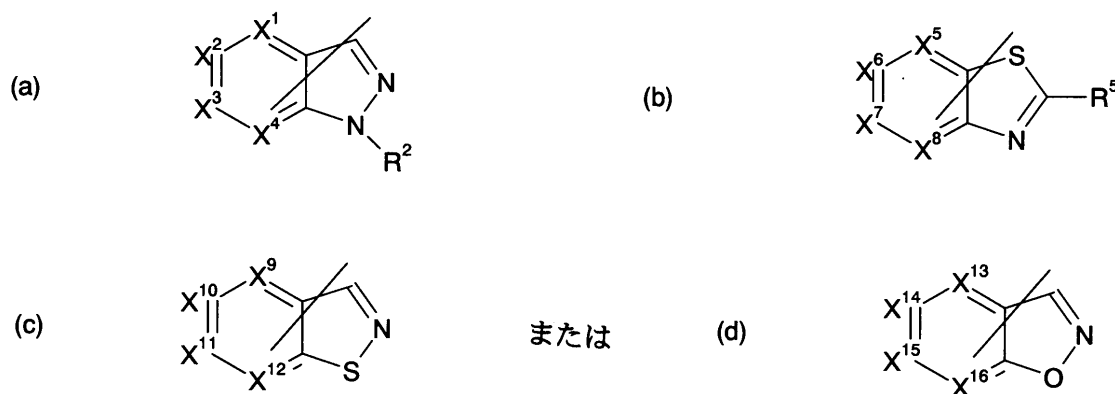


10

式中、

A は、

【化 2】



20

30

であり；

X は O または S であり；

X^1 ないし X^4 は、各自独立に N, CH, CR^1 または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

X^5 ないし X^8 は、各自独立に N, CH, CR^3 または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

X^9 ないし X^{12} は、各自独立に N, CH, CR^4 または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

X^{13} ないし X^{16} は、各自独立に N, CH, CR または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

40

R^1 は H, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、または炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキルであり；

R は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , カルボキシ、CO, NR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2COR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6} \text{ アルキル}-O)_{1-2}-C_{1-6} \text{ アルキル}$, $NR^2-C_{1-6} \text{ アルキル}-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6} \text{ アルキル}-CONR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6} \text{ アルキル}-Ar$, $NR^2-C_{1-6} \text{ アルキル}-CO-C-R^2$, $NR^2-C_{1-6} \text{ アルキル}-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}$

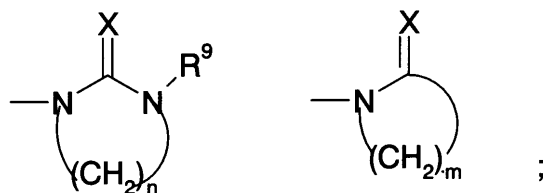
50

$\sim_6$ アルキル- NR^2 , $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル- NR^6R^7 , 炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換またはHCO-, $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ、 NR^6R^7 , $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカルボニル、または $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet,カルボ-O, Ar- $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-O-, Het- $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-O-, Het- $\text{CO}-\text{Het}$, Het- $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル- NR^2 、またはAr- $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル-Het-O-であり；

ただしRは NH_2 ではなく；または

Rは以下の式の一つであり、

【化3】



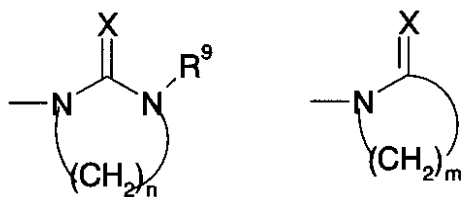
nは2ないし4であり、mは3ないし5であり；または二つのRは合体して少なくとも窒素1原子を含んでいる5員縮合環構造を形成することができ；

R^1 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 , カルボキシ, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O}-(\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル}-\text{O})_{1\sim 2}-\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル}-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル}-\text{Ar}$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル}-\text{CO}-\text{C}-\text{R}^2$, $\text{NR}^2-\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル}-\text{NR}^2(\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2)$, $-\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル}-\text{NR}^2$, $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}\text{アルキル}-\text{NR}^6\text{R}^7$, 炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換またはHCO-, $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ、 NR^6R^7 , $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_{2\sim 6}$ アルコキシカルボニル、または $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het,

OAr, OHet, カルボ-O, Ar-C₁~₆アルキル-O-, Het-C₁~₆アルキル-O-, Het-CO-Het, Het-C₁~₆アルキル-NR²、またはAr-C₁~₆アルキル-Het-O-であり；または

R¹は以下の式の一つであり、

【化4】



10

または二つのR¹は合体して少なくとも窒素1原子を含んでいる5員縮合環構造を形成することができる；

R²は、H、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、フッ化C₁~₄アルキル-CO-, C₃~₇シクロアルキル-CO-, C₁~₄アルキル-NH-CO-, C₃~₇シクロアルキル-NH-CO-, Het, Ar-C₁~₄アルキル、Ar-C₁~₄アルキル-CO-, Ar-C₁~₄アルキル-SO₂-, C₁~₄アルキル-O-C₁~₄アルキル-, Ar-C₁~₄アルキル-NH-CO-, またはHet-NH-CO-；

20

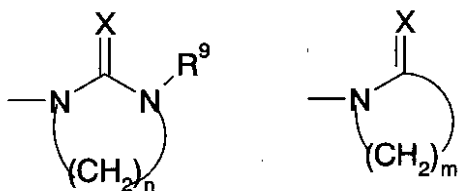
R³は、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、ニトロ、NH₂、COH、NR⁶R⁷、カルボキシ、CONR⁶R⁷、NR²COR⁸、NR²COOR⁸、NR²CSR⁸、NR²COR²R⁹、NR²CSNR²R⁹、NR²SO₂R¹⁰、NR²CONR⁶R⁷、NR²CSNR⁶R⁷、NR²R⁹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、-O-(C₁~₆アルキル-O)₁~₂-C₁~₆アルキル、NR²-C₁~₆アルキル-NR⁶R⁷、NR²-C₁~₆アルキル-CONR⁶R⁷、NR²-CO-C₁~₆アルキル-Ar、NR²-C₁~₆アルキル-CO-C-R²、NR²-C₁~₆アルキル-NR²(CO-O-R²)、-C₁~₆アルキル-NR²、-O-C₁~₆アルキル-NR⁶R⁷、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換またはHCO-, C₁~₆アルコキシ、NR⁶R⁷、CO-NR⁶R⁷、C₂~₆アルコキシカルボニル、または-CO-R¹⁰で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, Ar-C₁~₆アルキル-O-, Het-C₁~₆アルキル-O-, Het-CO-Het, Het-C₁~₆アルキル-NR²、またはAr-C₁~₆アルキル-Het-O-であり；または

30

40

R³は以下の式の一つであり、

【化 5】



または二つの R^3 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

10

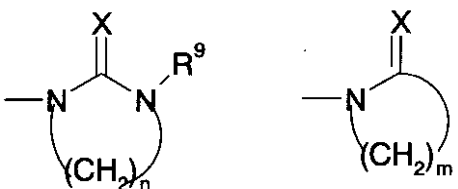
R^4 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 , カルボキシ, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2COR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}$ アルキル $-O)_1 \sim 2-C_{1-6}$ アルキル, NR^2-C_{1-6} アルキル $-NR^6R^7$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6} アルキル $-Ar$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-CO-C-R^2$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-NR^2$ ($CO-O-R^2$), $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^2$, $-O-C_{1-6}$ アルキル $-NR^6R^7$, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または $HCO-$, C_{1-6} アルコキシ、 NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, C_{2-6} アルコキシカルボニル、または $-CO-R^{10}$ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコキシカルボニル、 Ar , Het , OAr , $OHet$, カルボ $-O$, $Ar-C_{1-6}$ アルキル $-O-$, $Het-C_{1-6}$ アルキル $-O-$, $Het-CO-Het$, $Het-C_{1-6}$ アルキル $-NR^2$ 、または $Ar-C_{1-6}$ アルキル $-Het-O-$ であり；または

20

30

R^4 は以下の式の一つであり、

【化 6】



40

または二つの R^4 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

R^5 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 , カルボキシ, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2COR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素

50

数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または A r または H e t によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコキシカルボニル、A r , H e t , O A r , O H e t であり；

R⁶ および R⁷ は、各自独立に、H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 2 ないし 8 のアルコキシアルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、または炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキルであるか、または R⁶ および R⁷ は合体して N 原子と共に環を形成する 4 ないし 6 個の炭素原子を含むアルキレン基であり；

R⁸ は、H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各場合において未置換か、または A r または H e t によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素原子 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、A r、または H e t であり；

R⁹ は、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、A r、アルキル部分が炭素数 1 ないし 4 を有する A r-アルキル、または H e t であり；

R¹⁰ は、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニルは各場合未置換か、または A r または H e t によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、N R₆ R₇, N R₂ R₈, A r, または H e t であり；

A r は、未置換か、または炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 1 ないし 8 のアルコキシ、ハロゲン、各アルキル部分が炭素数 1 ないし 8 のジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 ないし 8 のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 8 のハロゲン化アルコキシ、炭素数 1 ないし 8 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 8 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 3 ないし 8 のアルケニルオキシ、炭素数 1 ないし 8 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 8 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ないし 8 のアルキルスルホニル、炭素数 1 ないし 8 のモノアルキルアミノ、シクロアルキル基が炭素数 3 ないし 7 を有し、そして任意に置換されたシクロアルキルアミノ、アリール部分が炭素数 6 ないし 10 を有し、そして任意に置換されたアリールオキシ、アリール部分が炭素数 6 ないし 10 を有し、そして任意に置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が炭素数 3 ないし 7 を有しそして任意に置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド、アシルオキシ、またはそれらの組合せで 1 回以上置換されたアリール基であり；

H e t は、少なくとも 1 個の環原子が N、O または S である 5 ないし 10 の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和の未置換か、またはハロゲン、任意に置換された炭素数 6 ないし 10 のアリール、炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 1 ないし 8 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 1 ないし 8 のハロゲン化アルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ

10

20

30

40

50

、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 2 ないし 8 のアルコキシアルキル、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、炭素数 1 ないし 8 を有するハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、OH、炭素数 3 ないし 8 を有するアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、炭素数 1 ないし 8 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するジアルキルアミノ、 SO_2R^n 、 $-\text{CXR}^n$ 、ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより 1 回以上置換された複素環基であり；

カルボは、未置換か、またはハロゲン、炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 1 ないし 8 のアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソまたはそれらの組合せで 1 回以上置換された複素環基であり；そして

R^{1-1} は、炭素原子 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は各場合未置換か、または Ar または Het で置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、または Ar であり；

前記化合物は多形の形であることもでき；

前記化合物がキラリティーを示すならば、それはエナンチオマーの混合物またはジアステレオマーの混合物の形であることができ、または単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの形であることができ；

ここで R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 基の少なくとも 1 つは Het または OHe t であって、その Het 基は、各場合置換または未置換の、アザビシクロオクチル、オキサアザビシクロヘプチル、ジアザビシクロヘプチル、ジアザビシクロノニル、ジアザビシクロオクチル、ピラゾリル、ジヒドロイミダゾリル、1, 4-ジアゼパニル、ヘキサヒドロピロロジニル、およびオクタヒドロピロロピラジニルから選ばれる。

【請求項 2】

R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の少なくとも 1 つは、1-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト-3-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル、2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕ヘプト-2-イル、5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル、トリフルオロエチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル、5-(シクロプロピルカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル、1, 4-ジアザビシクロ〔3. 2. 2〕ノン-4-イル、5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト-3-イル、8-メチル-3, 8-ビシクロ〔3. 2. 2〕オクト-3-イル、ピラゾリル、ジヒドロイミダゾリル、1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、ヘキサヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-2(1H)-イル、または 1-(シクロプロピルカルボニル)-オクタヒドロ-6H-ピロロ〔3, 4-b〕ピリジン-6-イルである請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

Het は、少なくとも 1 個の環原子が N、O または S である 5 ないし 10 個の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和未置換または置換複素環基であって、置換複素環基は 1 回以上ハロゲンか、またはアリール基によって置換され、該アリール基は任意にハロゲン、炭素数 1~8 のアルキル、ヒドロキシ、炭素数 1~8 のアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、炭素数 1~8 のアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1~8 のジアルキルアミノ、炭素数 1~8 のヒドロキシアルキル、炭素数 1~8 のヒドロキシアルコキシ、アルキルの炭素数が 1~8 であるアルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル、フェノキシ、アシルオキシまたはそれらの組合せによって置換され、または置換複素環基は 1 回以上炭素原子 1~8 のアルキル、炭素

10

20

30

40

50

原子 1～8 のアルコキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 2～8 のアルコキシアルキル、各アルキルが炭素数 1～8 のアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、ジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または（ハロゲン化アルキル）アミノ、シアノ、炭素数 1～8 のハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、OH、炭素数 3～8 のアルコキカルボニルアルキル、アミノ、炭素数 1～8 のモノアルキルアミノ、各アルキルの炭素数が 1～8 のジアルキルアミノ、 SO_2R^{11} 、 $-\text{CXR}^{11}$ 、ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより置換され；

R^2 は、H、炭素数 1～4 のアルキル、炭素数 1～4 のフッ化アルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 C_{1-4} アルキル- $\text{CO}-$ 、 C_{3-7} シクロアルキル- $\text{CO}-$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{NH}-\text{CO}-$ 、 C_{3-7} シクロアルキル- $\text{NH}-\text{CO}-$ 、Het、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル-、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{CO}-$ 、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル- SO_2- 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル-、または $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{NH}-\text{CO}-$ であり；そして

R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 基の少なくとも 1 つは置換または未置換ジアザビシクロヘプチルかまたはオキサアザビシクロヘプチルである請求項 1 の化合物。

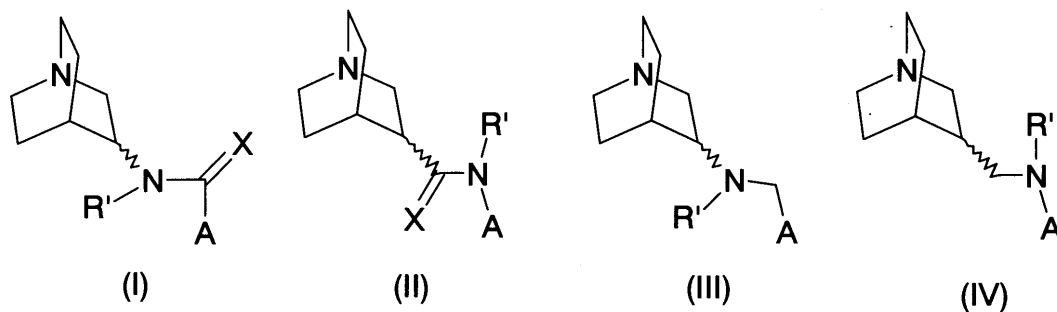
【請求項 4】

R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の少なくとも 1 つは、2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル、メチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル、トリフルオロエチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル、または 2-オキサー-5-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イルである請求項 3 の化合物。

【請求項 5】

式 I、II、III または IV の化合物、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物または N-オキシド、またはその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物、またはその N-オキシドの薬学的に許容し得る塩または溶媒和物；

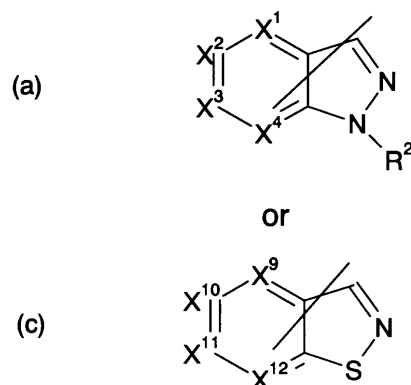
【化 7】



式中、

A は、

【化 8】



10

20

30

40

50

であり；

XはOまたはSであり；

X^1 ないし X^4 は、各自独立にN, CH, CR^1 またはCーであり、ここでCーは基Aの式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへの接続点を表し；

X^5 ないし X^8 は、各自独立にN, CH, CR^3 またはCーであり、ここでCーは基Aの式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへの接続点を表し；

X^9 ないし X^{12} は、各自独立にN, CH, CR^4 またはCーであり、ここでCーは基Aの式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへの接続点を表し；

X^{13} ないし X^{16} は、各自独立にN, CH, CRまたはCーであり、ここでCーは基Aの式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへの接続点を表し；

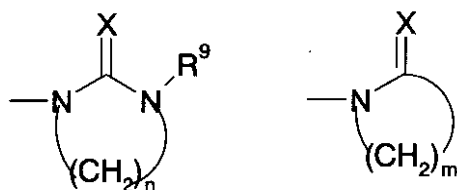
R^1 はH, 炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のハロゲン化アルキル、炭素数3ないし7のシクロアルキル、または炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキルであり；

Rは、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , カルボキシ、 $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2COR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}アルキル-O)_1 \sim 2-C_{1-6}アルキル$, $NR^2-C_{1-6}アルキル-NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}アルキル-CO-NR^6R^7$, $NR^2-CO-C_{1-6}アルキル-Ar$, $NR^2-C_{1-6}アルキル-CO-C-R^2$, $NR^2-C_{1-6}アルキル-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}アルキル-NR^2$, $-O-C_{1-6}アルキル-NR^6R^7$, 炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換またはHCO-, $C_{1-6}アルコキシ$, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, $C_{2-6}アルコキシカルボニル$, または $-CO-R^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, $Ar-C_{1-6}アルキル-O$, $Het-C_{1-6}アルキル-O$, $Het-CO-Het$, $Het-C_{1-6}アルキル-NR^2$, または $Ar-C_{1-6}アルキル-Het-O$ であり；

ただしRは NH_2 ではなく；または

Rは以下の式の一つであり、

【化9】



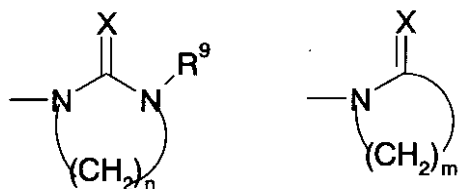
nは2ないし4であり、mは3ないし5であり；または二つのRは合体して少なくとも窒素1原子を含んでいる5員縮合環構造を形成することができ；

R^1 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7

、カルボキシ、 CONR^6R^7 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキル- O) $_{1-2}$ - C_{1-6} アルキル、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- CONR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-Ar、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{CO}-\text{C}-\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 ($\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2$)、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換または $\text{HCO}-$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 NR^6R^7 、 $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、または $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar、Het、OAr、OHet、カルボ-O、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-O、 $\text{Het}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-O、 $\text{Het}-\text{CO}-\text{Het}$ 、 $\text{Het}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 、または $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{Het}-\text{O}$ であり；または

R^1 は以下の式の一つであり、

【化10】



または二つの R^1 は合体して少なくとも窒素1原子を含んでいる5員縮合環構造を形成することができる；

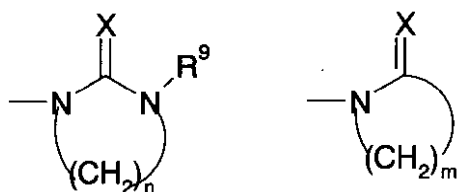
R^2 は、H、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、フッ化 C_{1-4} アルキル- $\text{CO}-$ 、 C_{3-7} シクロアルキル- $\text{CO}-$ 、 C_{1-4} アルキル-NH- $\text{CO}-$ 、 C_{3-7} シクロアルキル-NH- $\text{CO}-$ 、Het、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{CO}-$ 、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル- SO_2- 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル-NH- $\text{CO}-$ 、または $\text{Het}-\text{NH}-\text{CO}-$ ；

R^3 は、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、ニトロ、 NH_2 、COH、 NR^6R^7 、カルボキシ、 CONR^6R^7 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキル- O) $_{1-2}$ - C_{1-6} アルキル、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- CONR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-Ar、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{CO}-\text{C}-\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 ($\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2$)、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数2ないし6のアル

ケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO-, C₁ ~ 6 アルコキシ、NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル、または -CO-R¹⁰ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, Ar-C₁ ~ 6 アルキル-O-, Het-C₁ ~ 6 アルキル-O-, Het-CO-Het, Het-C₁ ~ 6 アルキル-NR², または Ar-C₁ ~ 6 アルキル-Het-O-であり；または

R³ は以下の式の一つであり、

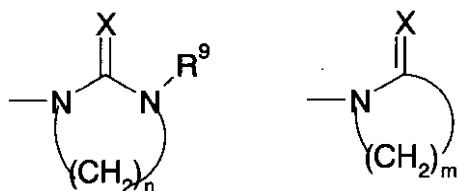
【化 11】



または二つの R³ は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

R⁴ は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH₂, COH, NR⁶R⁷, カルボキシ, CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²COR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁ ~ 6 アルキル-O)₁ ~ 2-C₁ ~ 6 アルキル, NR²-C₁ ~ 6 アルキル-NR⁶R⁷, NR²-C₁ ~ 6 アルキル-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁ ~ 6 アルキル-Ar, NR²-C₁ ~ 6 アルキル-CO-C-R², NR²-C₁ ~ 6 アルキル-NR² (CO-O-R²), -C₁ ~ 6 アルキル-NR², -O-C₁ ~ 6 アルキル-NR⁶R⁷, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO-, C₁ ~ 6 アルコキシ、NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル、または -CO-R¹⁰ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, Ar-C₁ ~ 6 アルキル-O-, Het-C₁ ~ 6 アルキル-O-, Het-CO-Het, Het-C₁ ~ 6 アルキル-NR², または Ar-C₁ ~ 6 アルキル-Het-O-であり；または

R⁴ は以下の式の一つであり、
【化 1 2】



または二つの R⁴ は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

10

R⁵ は、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、ニトロ、NH₂、COH、NR⁶R⁷、カルボキシ、CONR⁶R⁷、NR²COR⁸、NR²COOR⁸、NR²CSR⁸、NR²COR²R⁹、NR²CSNR²R⁹、NR²SO₂R¹⁰、NR²CONR⁶R⁷、NR²CSNR⁶R⁷、NR²R⁹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコキシカルボニル、Ar、Het、OAr、OHet であり；

20

R⁶ および R⁷ は、各自独立に、H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 2 ないし 8 のアルコキシアルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、または炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキルであるか、または R⁶ および R⁷ は合体して N 原子と共に環を形成する 4 ないし 6 個の炭素原子を含むアルキレン基であり；

30

R⁸ は、H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各場合において未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素原子 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、Ar、または Het であり；

R⁹ は、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、Ar、アルキル部分が炭素数 1 ないし 4 を有する Ar-アルキル、または Het であり；

40

R¹⁰ は、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニルは各場合未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、NR⁶R⁷、NR²R⁸、Ar、または Het であり；

Ar は、未置換か、または炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 1 ないし 8 のアルコキ

50

シ、ハロゲン、各アルキル部分が炭素数 1 ないし 8 のジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 ないし 8 のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 8 のハロゲン化アルコキシ、炭素数 1 ないし 8 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 8 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 3 ないし 8 のアルケニルオキシ、炭素数 1 ないし 8 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 8 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ないし 8 のアルキルスルホニル、炭素数 1 ないし 8 のモノアルキルアミノ、シクロアルキル基が炭素数 3 ないし 7 を有し、そして任意に置換されたシクロアルキルアミノ、アリール部分が炭素数 6 ないし 10 を有し、そして任意に置換されたアリールオキシ、アリール部分が炭素数 6 ないし 10 を有し、そして任意に置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が炭素数 3 ないし 7 を有しそして任意に置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド、アシルオキシ、またはそれらの組合せで 1 回以上置換されたアリール基であり；

He t は、少なくとも 1 個の環原子が N、O または S である 5 ないし 10 の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和の未置換か、またはハロゲン、任意に置換された炭素数 6 ないし 10 のアリール、炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 1 ないし 8 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 1 ないし 8 のハロゲン化アルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 2 ないし 8 のアルコキシアルキル、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、炭素数 1 ないし 8 を有するハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、OH、炭素数 3 ないし 8 を有するアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、炭素数 1 ないし 8 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するジアルキルアミノ、SO₂R[”]、-CX R[”]、ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより 1 回以上置換された複素環基であり；

カルボは、未置換か、またはハロゲン、炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 1 ないし 8 のアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソまたはそれらの組合せで 1 回以上置換された複素環基であり；そして

R^{1 1} は、炭素原子 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は各場合未置換か、または Ar または He t で置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、または Ar であり；

前記化合物は多形の形であることもでき；

前記化合物がキラリティーを示すならば、それはエナンチオマーの混合物またはジアステレオマーの混合物の形であることができ、または単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの形であることができ；

ただし、A は式 (a) であって、かつチアゾリル以外の He t である少なくとも 1 つの R¹ 置換基を有し、R² は炭素数 2～4 のアルキル、炭素数 1～4 のフッ化アルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 C₁₋₄ アルキル-CO-、C₃₋₇ シクロアルキル-CO-、C₁₋₄ アルキル-NH-CO-、C₃₋₇ シクロアルキル-NH-CO-、He t、Ar-C₁₋₄ アルキル-、Ar-C₁₋₄ アルキル-CO-、Ar-C₁₋₄ アルキル-SO₂-、C₁₋₄ アルキル-O-C₁₋₄ アルキル-、または Ar-C₁₋₄ アルキル-NH-CO-であり；または

A は式 (c) であって、かつイミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、C₁₋₈ アルキルピラゾリル、オキサアザピシクロヘプチル、ジアザピシクロヘプチル、C₁₋₈ アルキルジアザピシクロヘプチル、ハロゲン化 C₁₋₄ アルキル-ジアザピシクロヘプチル、置換基がアミノ、C₁₋₈ アルキル-NH または (C₁₋₈ アルキル)₂N-である置換ピペリジニル、または置換基がヒドロキシ、ハロゲン化アルコキシ、シクロアルキルアルコ

10

20

30

40

50

キシ、アミノ、 C_{1-8} アルキル-NH-, または $(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ N-である置換ピロリジニルである少なくとも1つの R^4 である; ことを条件とする。

【請求項6】

Hetは、少なくとも1個の環原子がN、OまたはSである5ないし10個の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和未置換または置換複素環基であって、置換複素環基は1回以上ハロゲンか、またはアリール基によって置換され、該アリール基は任意にハロゲン、炭素数1~8のアルキル、ヒドロキシ、炭素数1~8のアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、炭素数1~8のアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1~8のジアルキルアミノ、炭素数1~8のヒドロキシアルキル、炭素数1~8のヒドロキシアルコキシ、アルキルの炭素数が1~8であるアルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル、フェノキシ、アシルオキシまたはそれらの組合せによって置換され、または置換複素環基は1回以上炭素原子1~8のアルキル、炭素原子1~8のアルコキシ、炭素数3~7のシクロアルキル、炭素数4~7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数2~8のアルコキシアルキル、各アルキルが炭素数1~8のアルキル(ハロゲン化アルキル)アミノ、ジ(ハロゲン化アルキル)アミノ、または(ハロゲン化アルキル)アミノ、シアノ、炭素数1~8のハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、OH、炭素数3~8のアルコキカルボニルアルキル、アミノ、炭素数1~8のモノアルキルアミノ、各アルキルの炭素数が1~8のジアルキルアミノ、 SO_2R^{11} , $-CXR^{11}$, ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより置換され;

R^2 は、H、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のフッ化アルキル、炭素数3~7のシクロアルキル、炭素数4~7のシクロアルキルアルキル、フッ化 C_{1-4} アルキル-CO-, C_{3-7} シクロアルキル-CO-, C_{1-4} アルキル-NH-CO-, C_{3-7} シクロアルキル-NH-CO-, Het, Ar- C_{1-4} アルキル-, Ar- C_{1-4} アルキル-CO-, Ar- C_{1-4} アルキル-SO₂-, C_{1-4} アルキル-O- C_{1-4} アルキル-, またはAr- C_{1-4} アルキル-NH-CO-であり; そして

R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 および R^5 基の少なくとも1つは置換または未置換ジアザビスシクロヘプチルかまたはオキサアザビスシクロヘプチルである請求項5の化合物。

【請求項7】

前記化合物は式Iの化合物である請求項5または6の化合物。

【請求項8】

前記化合物は式IIの化合物である請求項5または6の化合物。

【請求項9】

前記化合物は式IIIの化合物である請求項5または6の化合物。

【請求項10】

前記化合物は式IVの化合物である請求項5または6の化合物。

【請求項11】

Aは化合物の残部へその3, 4または7位を介して結合した式(a)である請求項5ないし10のいずれかの化合物。

【請求項12】

Aは化合物の残部へその3, 4または7位を介して結合した式(c)である請求項5ないし11のいずれかの化合物。

【請求項13】

Aは化合物の残部へその3位を介して結合した式(a)である請求項11の化合物。

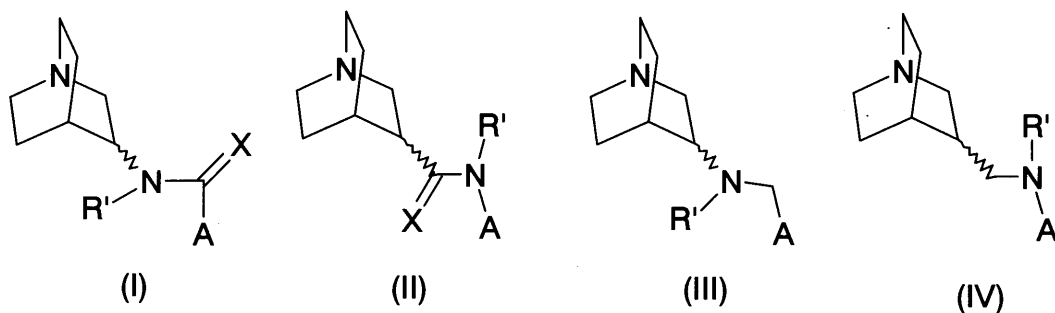
【請求項14】

Aは化合物の残部へその3位を介して結合した式(c)である請求項12の化合物。

【請求項15】

式I, II, IIIまたはIVの化合物、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物またはN-オキシド、またはその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物、またはそのN-オキシドの薬学的に許容し得る塩または溶媒和物;

【化 1 3】

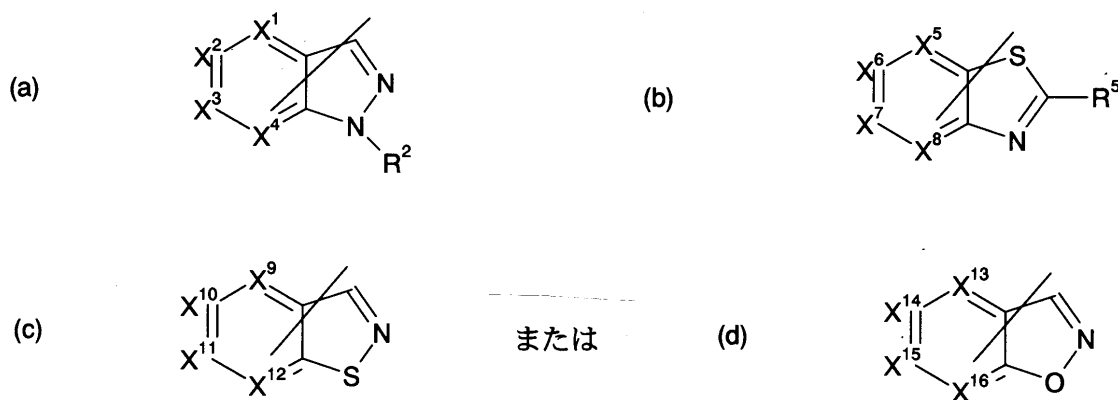


10

式中、

A は、

【化 1 4】



20

であり；

X は O または S であり；

X^1 ないし X^4 は、各自独立に N, CH, CR^1 または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

X^5 ないし X^8 は、各自独立に N, CH, CR^3 または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

X^9 ないし X^{12} は、各自独立に N, CH, CR^4 または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

X^{13} ないし X^{16} は、各自独立に N, CH, CR または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

R^1 は H, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、または炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキルであり；

R は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , カルボキシ、CO NR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキル-O) $_1 \sim _2$ - C_{1-6} アルキル、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 , $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル-CONR⁶R⁷, $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-Ar, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル-CO-C-R², $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{NR}^2(\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 , $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 , 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO-, C_{1-6} アルコキシ、 NR^6R^7

40

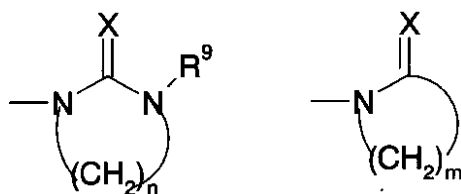
50

, $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、または $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, $\text{Ar}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O-, $\text{Het}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O-, $\text{Het}-\text{CO}-\text{Het}$, $\text{Het}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 、または $\text{Ar}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $\text{Het}-\text{O}-$ であり；

ただしRは NH_2 ではなく；または

Rは以下の式の一つであり、

【化15】

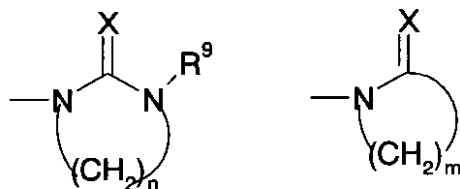


nは2ないし4であり、mは3ないし5であり；または二つのRは合体して少なくとも窒素1原子を含んでいる5員縮合環構造を形成することができ；

R^1 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 , カルボキシ, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O) $_1 \sim 2$ - $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル, $\text{NR}^2-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^6R^7 , $\text{NR}^2-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- CONR^6R^7 , $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-Ar, $\text{NR}^2-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $\text{CO}-\text{C}-\text{R}^2$, $\text{NR}^2-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 ($\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2$), $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 , $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^6R^7 , 炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換または $\text{HCO}-$, $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ, NR^6R^7 , $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、または $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, $\text{Ar}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O-, $\text{Het}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O-, $\text{Het}-\text{CO}-\text{Het}$, $\text{Het}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 、または $\text{Ar}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $\text{Het}-\text{O}-$ であり；または

R^1 は以下の式の一つであり、

【化 1 6】



または二つの R^1 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

10

R^2 は、H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-CO-, $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル-CO-, $C_{1 \sim 4}$ アルキル-NH-CO-, $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル-NH-CO-, Het, Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-CO-, Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-SO₂-, $C_{1 \sim 4}$ アルキル-O- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-, Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-NH-CO-, または Het-NH-CO-；

R^3 は、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、ニトロ、NH₂、COH、NR⁶R⁷、カルボキシ、CONR⁶R⁷、NR²COR⁸、NR²COOR⁸、NR²CSR⁸、NR²COR²R⁹、NR²CSNR²R⁹、NR²SO₂R¹⁰、NR²CONR⁶R⁷、NR²CSNR⁶R⁷、NR²R⁹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、-O-($C_{1 \sim 6}$ アルキル-O)_{1 \sim 2}- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR⁶R⁷、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-CONR⁶R⁷、NR²-CO- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-Ar、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-CO-C-R²、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR²(CO-O-R²)、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR²、-O- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR⁶R⁷、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO-, $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、NR⁶R⁷、CO-NR⁶R⁷、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニル、または -CO-R¹⁰ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコキシカルボニル、Ar、Het、OAr、OHet、カルボ-O、Ar- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-O-, Het- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-O-, Het-CO-Het、Het- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR²、または Ar- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-Het-O-であり；または

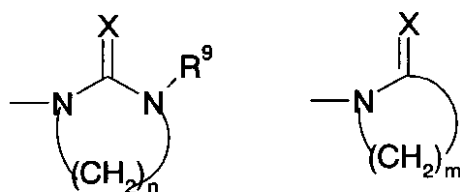
20

30

40

R^3 は以下の式の一つであり、

【化 1 7】



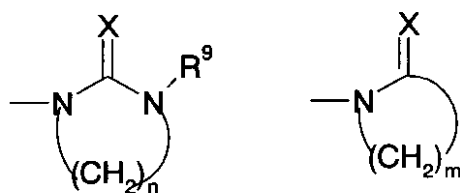
50

または二つの R^3 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

R^4 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 , カルボキシ, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2COR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}$ アルキル $-O)_{1-2}-C_{1-6}$ アルキル、 NR^2-C_{1-6} アルキル $-NR^6R^7$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6} アルキル $-Ar$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-CO-C-R^2$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^2$, $-O-C_{1-6}$ アルキル $-NR^6R^7$, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または $HCO-$, C_{1-6} アルコキシ, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, C_{2-6} アルコシカルボニル、または $-CO-R^{10}$ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ $-O$, $Ar-C_{1-6}$ アルキル $-O-$, $Het-C_{1-6}$ アルキル $-O-$, $Het-CO-Het$, $Het-C_{1-6}$ アルキル $-NR^2$ 、または $Ar-C_{1-6}$ アルキル $-Het-O-$ であり；または

R^4 は以下の式の一つであり、

【化 18】



30

または二つの R^4 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

R^5 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 , カルボキシ, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2COR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化

40

50

ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHetであり；

R⁶およびR⁷は、各自独立に、H、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数2ないし8のアルコキシアルキル、炭素数3ないし7のシクロアルキル、または炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキルであるか、またはR⁶およびR⁷は合体してN原子と共に環を形成する4ないし6個の炭素原子を含むアルキレン基であり；

R⁸は、H、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各場合において未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素原子1ないし4を有するジアルキルアミノ、Ar、またはHetであり；

10

R⁹は、炭素数1ないし4のアルキル、Ar、アルキル部分が炭素数1ないし4を有するAr-アルキル、またはHetであり；

R¹⁰は、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニルは各場合未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、NR₆R₇, NR₂R₈, Ar, またはHetであり；

20

Arは、未置換か、または炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、ハロゲン、各アルキル部分が炭素数1ないし8のジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1ないし8のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし8のハロゲン化アルコキシ、炭素数1ないし8のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし8のヒドロキシアルコキシ、炭素数3ないし8のアルケニルオキシ、炭素数1ないし8のアルキルチオ、炭素数1ないし8のアルキルスルフィニル、炭素数1ないし8のアルキルスルホニル、炭素数1ないし8のモノアルキルアミノ、シクロアルキル基が炭素数3ないし7を有し、そして任意に置換されたシクロアルキルアミノ、アリール部分が炭素数6ないし10を有し、そして任意に置換されたアリールオキシ、アリール部分が炭素数6ないし10を有し、そして任意に置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が炭素数3ないし7を有しそして任意に置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド、アシルオキシ、またはそれらの組合せで1回以上置換されたアリール基であり；

30

Hetは、少なくとも1個の環原子がN、OまたはSである5ないし10の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和の未置換か、またはハロゲン、任意に置換された炭素数6ないし10のアリール、炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数1ないし8のハロゲン化アルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数2ないし8のアルコキシアルキル、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、炭素数1ないし8を有するハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、OH、炭素数3ないし8を有するアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、炭素数1ないし8のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するジアルキルアミノ、SO₂Rⁿ, -CXRⁿ, ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより1回以上置換された複素環基であり；

40

カルボは、未置換か、またはハロゲン、炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし

50

8 のアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソまたはそれらの組合せで 1 回以上置換された複素環基であり；そして

R^{11} は、炭素原子 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は各場合未置換か、または Ar または Het で置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、または Ar であり；

10

前記化合物は多形の形であることもでき；

前記化合物がキラリティーを示すならば、それはエナンチオマーの混合物またはジアステレオマーの混合物の形であることができ、または単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの形であることができ；

前記化合物は少なくとも 1 つの Het 基を有し、該 Het 基は少なくとも 1 個の環原子が N、O または S である 5 ないし 10 環原子の完全飽和、部分飽和または完全不飽和置換複素環基であって、該置換基の少なくとも 1 つは炭素数 1～8 のハロゲン化アルコキシ、炭素数 3～7 のシクロアルコキシ、炭素数 4～8 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 2～8 のハロゲン化アルキル、炭素数 2～8 のアルコキシアルキル、各アルキルの炭素数が 1～8 であるアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキルの炭素数が 1～8 のジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または炭素数 1～8 の（ハロゲン化アルキル）アミノである。

20

【請求項 16】

前記化合物は少なくとも 1 つの Het 基を有し、該 Het 基は少なくとも 1 個の環原子が N、O または S である 5 ないし 10 環原子の完全飽和、部分飽和または完全不飽和置換複素環基であって、該置換基の少なくとも 1 つは炭素数 1～8 のハロゲン化アルコキシ、炭素数 3～7 のシクロアルコキシ、炭素数 4～8 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 2～8 のハロゲン化アルキル、炭素数 2～8 のアルコキシアルキル、各アルキルの炭素数が 1～8 であるアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキルの炭素数が 1～8 のジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または炭素数 1～8 の（ハロゲン化アルキル）アミノである請求項 15 の化合物。

30

【請求項 17】

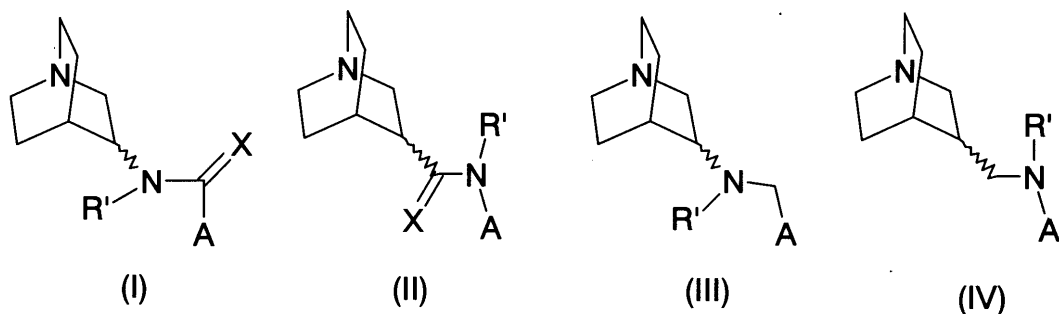
R^2 は、H、炭素数 1～4 のアルキル、炭素数 1～4 のフッ化アルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 C_{1-4} アルキル- $CO-$ 、 C_{1-4} アルキル- $NH-CO-$ 、 C_{3-7} シクロアルキル- $NH-CO-$ 、Het、Ar- C_{1-4} アルキル-、Ar- C_{1-4} アルキル- $CO-$ 、Ar- C_{1-4} アルキル- SO_2- 、 C_{1-4} アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキル-、または Ar- C_{1-4} アルキル- $NH-CO-$ である請求項 15 または 16 の化合物。

【請求項 18】

式 I、II、III または IV の化合物、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物または N-オキシド、またはその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物、またはその N-オキシドの薬学的に許容し得る塩または溶媒和物；

40

【化 19】

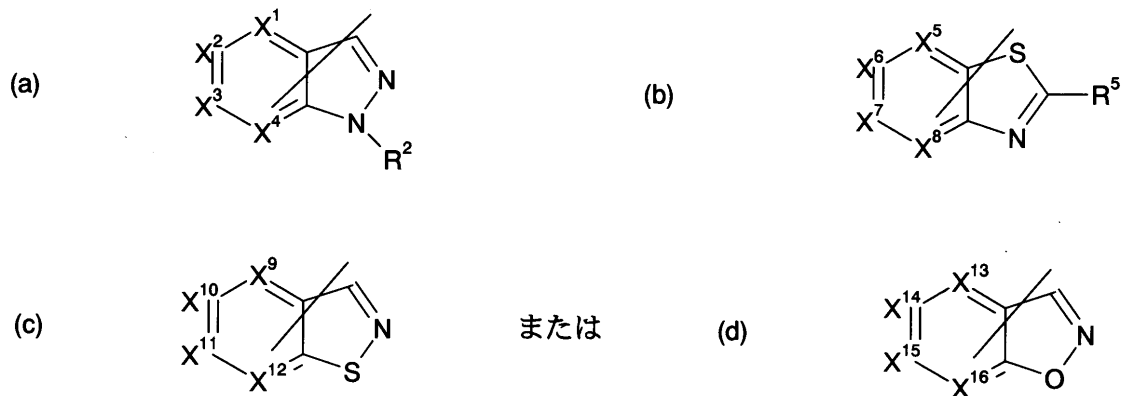


10

式中、

A は、

【化 20】



20

であり；

X は O または S であり；

X^1 ないし X^4 は、各自独立に N, CH, CR^1 または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

X^5 ないし X^8 は、各自独立に N, CH, CR^3 または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

X^9 ないし X^{12} は、各自独立に N, CH, CR^4 または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

X^{13} ないし X^{16} は、各自独立に N, CH, CR または C- であり、ここで C- は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し；

R^1 は H, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、または炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキルであり；

R は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7 , カルボキシ、CO NR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキル-O) $_1 \sim _2$ - C_{1-6} アルキル、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 , $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル-CONR⁶R⁷, $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-Ar, $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル-CO-C-R², $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{NR}^2(\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2)$, $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 , $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 , 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO-, C_{1-6} アルコキシ、 NR^6R^7

40

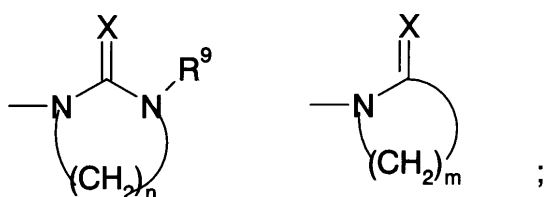
50

, $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、または $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet,カルボ-O, $\text{Ar}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O-, $\text{Het}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O-, $\text{Het}-\text{CO}-\text{Het}$, $\text{Het}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 、または $\text{Ar}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $\text{Het}-\text{O}-$ であり；

ただしRは NH_2 ではなく；または

Rは以下の式の一つであり、

【化21】

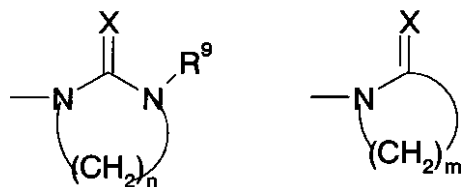


nは2ないし4であり、mは3ないし5であり；または二つのRは合体して少なくとも窒素1原子を含んでいる5員縮合環構造を形成することができ；

R^1 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 ,カルボキシ、 CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O) $_1 \sim 2 - \text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{NR}^2 - \text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^6R^7 , $\text{NR}^2 - \text{C}_1 \sim 6$ アルキル- CONR^6R^7 , $\text{NR}^2 - \text{CO}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-Ar, $\text{NR}^2 - \text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $\text{CO}-\text{C}-\text{R}^2$, $\text{NR}^2 - \text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 ($\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2$), $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 , $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^6R^7 , 炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換または $\text{HCO}-$, $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ、 NR^6R^7 , $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_2 \sim 6$ アルコキシカルボニル、または $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet,カルボ-O, $\text{Ar}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O-, $\text{Het}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-O-, $\text{Het}-\text{CO}-\text{Het}$, $\text{Het}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 、または $\text{Ar}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $\text{Het}-\text{O}-$ であり；または

R^1 は以下の式の一つであり、

【化 2 2】



または二つの R^1 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

10

R^2 は、H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-CO-, $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル-CO-, $C_{1 \sim 4}$ アルキル-NH-CO-, $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル-NH-CO-, Het, Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-CO-, Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-SO₂-, $C_{1 \sim 4}$ アルキル-O- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-, Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-NH-CO-, または Het-NH-CO-；

R^3 は、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、ニトロ、NH₂、COH、NR⁶R⁷、カルボキシ、CONR⁶R⁷、NR²COR⁸、NR²COOR⁸、NR²CSR⁸、NR²COR²R⁹、NR²CSNR²R⁹、NR²SO₂R¹⁰、NR²CONR⁶R⁷、NR²CSNR⁶R⁷、NR²R⁹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、-O-($C_{1 \sim 6}$ アルキル-O)_{1 \sim 2}- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR⁶R⁷、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-CONR⁶R⁷、NR²-CO- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-Ar、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-CO-C-R²、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR²(CO-O-R²)、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR²、-O- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR⁶R⁷、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO-, $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、NR⁶R⁷、CO-NR⁶R⁷、 $C_{2 \sim 6}$ アルコキシカルボニル、または -CO-R¹⁰ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコキシカルボニル、Ar、Het、OAr、OHet、カルボ-O、Ar- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-O-, Het- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-O-, Het-CO-Het、Het- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR²、または Ar- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-Het-O-であり；または

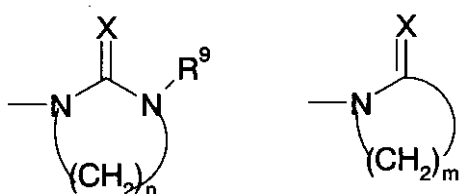
20

30

40

R^3 は以下の式の一つであり、

【化 2 3】



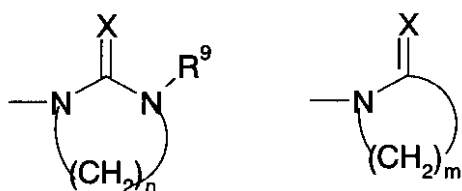
50

または二つの R^3 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

R^4 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 , カルボキシ, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2COR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}$ アルキル $-O)_{1-2}-C_{1-6}$ アルキル、 NR^2-C_{1-6} アルキル $-NR^6R^7$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6} アルキル $-Ar$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-CO-C-R^2$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-NR^2(CO-O-R^2)$, $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^2$, $-O-C_{1-6}$ アルキル $-NR^6R^7$, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または $HCO-$, C_{1-6} アルコキシ, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, C_{2-6} アルコシカルボニル、または $-CO-R^{10}$ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ $-O$, $Ar-C_{1-6}$ アルキル $-O-$, $Het-C_{1-6}$ アルキル $-O-$, $Het-CO-Het$, $Het-C_{1-6}$ アルキル $-NR^2$ 、または $Ar-C_{1-6}$ アルキル $-Het-O-$ であり；または

R^4 は以下の式の一つであり、

【化 2 4】



30

または二つの R^4 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

R^5 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 , カルボキシ, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2COR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化

40

50

ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHetであり；

R⁶およびR⁷は、各自独立に、H、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数2ないし8のアルコキシアルキル、炭素数3ないし7のシクロアルキル、または炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキルであるか、またはR⁶およびR⁷は合体してN原子と共に環を形成する4ないし6個の炭素原子を含むアルキレン基であり；

R⁸は、H、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各場合において未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素原子1ないし4を有するジアルキルアミノ、Ar、またはHetであり；

10

R⁹は、炭素数1ないし4のアルキル、Ar、アルキル部分が炭素数1ないし4を有するAr-アルキル、またはHetであり；

R¹⁰は、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニルは各場合未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、NR₆R₇, NR₂R₈, Ar, またはHetであり；

20

Arは、未置換か、または炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、ハロゲン、各アルキル部分が炭素数1ないし8のジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1ないし8のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし8のハロゲン化アルコキシ、炭素数1ないし8のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし8のヒドロキシアルコキシ、炭素数3ないし8のアルケニルオキシ、炭素数1ないし8のアルキルチオ、炭素数1ないし8のアルキルスルフィニル、炭素数1ないし8のアルキルスルホニル、炭素数1ないし8のモノアルキルアミノ、シクロアルキル基が炭素数3ないし7を有し、そして任意に置換されたシクロアルキルアミノ、アリール部分が炭素数6ないし10を有し、そして任意に置換されたアリールオキシ、アリール部分が炭素数6ないし10を有し、そして任意に置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が炭素数3ないし7を有しそして任意に置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド、アシルオキシ、またはそれらの組合せで1回以上置換されたアリール基であり；

30

Hetは、少なくとも1個の環原子がN、OまたはSである5ないし10の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和の未置換か、またはハロゲン、任意に置換された炭素数6ないし10のアリール、炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数1ないし8のハロゲン化アルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数2ないし8のアルコキシアルキル、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、炭素数1ないし8を有するハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、OH、炭素数3ないし8を有するアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、炭素数1ないし8のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するジアルキルアミノ、SO₂Rⁿ, -CXRⁿ, ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより1回以上置換された複素環基であり；

40

カルボは、未置換か、またはハロゲン、炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし

50

8 のアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソまたはそれらの組合せで 1 回以上置換された複素環基であり；そして

R^{11} は、炭素原子 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は各場合未置換か、または Ar または Het で置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、または Ar であり；

10

前記化合物は多形の形であることもでき；

前記化合物がキラリティーを示すならば、それはエナンチオマーの混合物またはジアステレオマーの混合物の形であることができ、または単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの形であることができ；

ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 の少なくとも 1 つは N であり； X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 の少なくとも 1 つは N であり、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} および X^{12} の少なくとも 1 つは N であり；または X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} および X^{16} の少なくとも 1 つは N である。

【請求項 19】

Het は、少なくとも 1 個の環原子が N、O または S である 5 ないし 10 個の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和未置換または置換複素環基であって、置換複素環基は 1 回以上ハロゲンか、またはアリアル基によって置換され、該アリアル基は任意にハロゲン、炭素数 1～8 のアルキル、ヒドロキシ、炭素数 1～8 のアルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、炭素数 1～8 のアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1～8 のジアルキルアミノ、炭素数 1～8 のヒドロキシアルキル、炭素数 1～8 のヒドロキシアルコキシ、アルキルの炭素数が 1～8 であるアルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル、フェノキシ、アシルオキシまたはそれらの組合せによって置換され、または置換複素環基は 1 回以上炭素原子 1～8 のアルキル、炭素原子 1～8 のアルコキシ、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 2～8 のアルコキシアルキル、各アルキルが炭素数 1～8 のアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、ジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または（ハロゲン化アルキル）アミノ、シアノ、炭素数 1～8 のハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、OH、炭素数 3～8 のアルコキカルボニルアルキル、アミノ、炭素数 1～8 のモノアルキルアミノ、各アルキルの炭素数が 1～8 のジアルキルアミノ、 SO_2R^{11} 、 $-CXR^{11}$ 、ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより置換され；

20

30

R^2 は、H、炭素数 1～4 のアルキル、炭素数 1～4 のフッ化アルキル、炭素数 3～7 のシクロアルキル、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 C_{1-4} アルキル- $CO-$ 、 C_{3-7} シクロアルキル- $CO-$ 、 C_{1-4} アルキル- $NH-CO-$ 、 C_{3-7} シクロアルキル- $NH-CO-$ 、Het、 $Ar-C_{1-4}$ アルキル-、 $Ar-C_{1-4}$ アルキル- $CO-$ 、 $Ar-C_{1-4}$ アルキル- SO_2- 、 C_{1-4} アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキル-、または $Ar-C_{1-4}$ アルキル- $NH-CO-$ であり；そして

40

R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 基の少なくとも 1 つは置換または未置換ジアザビシクロヘプチルかまたはオキサアザビシクロヘプチルである請求項 18 の化合物。

【請求項 20】

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 の少なくとも 1 つは N であり、 X^1-X^4 の残りの 1 つまたは 2 つは CR^1 であり； X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 の少なくとも 1 つは N であり、 X^5-X^8 の残りの 1 つまたは 2 つは CR^3 であり； X^9 、 X^{10} 、 X^{11} および X^{12} の少なくとも 1 つは N であり、 X^9-X^{12} の残りの 1 つまたは 2 つは CR^4 であり；または X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} または X^{16} の少なくとも 1 つは N であり、 $X^{13}-X^{16}$ の残りの 1 つまたは 2 つは CR である、請求項 18 または 19 の化合物。

50

【請求項 2 1】

A は化合物の残部へその 3, 4 または 7 位を介して結合した式 (a) であり、
 A は化合物の残部へその 4 または 7 位を介して結合した式 (b) であり、
 A は化合物の残部へその 3, 4 または 7 位を介して結合した式 (c) であり、または
 A は化合物の残部へその 3, 4 または 7 位を介して結合した式 (d) である、請求項 1
 ないし 20 のいずれかの化合物。

【請求項 2 2】

前記化合物は式 I の化合物である請求項 2 1 の化合物。

【請求項 2 3】

前記化合物は式 I I の化合物である請求項 2 1 の化合物。

10

【請求項 2 4】

前記化合物は式 I I I の化合物である請求項 2 1 の化合物。

【請求項 2 5】

前記化合物は式 I V の化合物である請求項 2 1 の化合物。

【請求項 2 6】

A は化合物の残部へその 3, 4 または 7 位を介して結合した式 (a) である請求項 1
 ないし 25 のいずれかの化合物。

【請求項 2 7】

A は化合物の残部へその 3, 4 または 7 位を介して結合した式 (c) である請求項 1
 ないし 25 のいずれかの化合物。

20

【請求項 2 8】

A は化合物の残部へその 3 位を介して結合した式 (a) である請求項 2 6 の化合物。

【請求項 2 9】

A は化合物の残部へその 3 位を介して結合した式 (c) である請求項 2 7 の化合物。

【請求項 3 0】

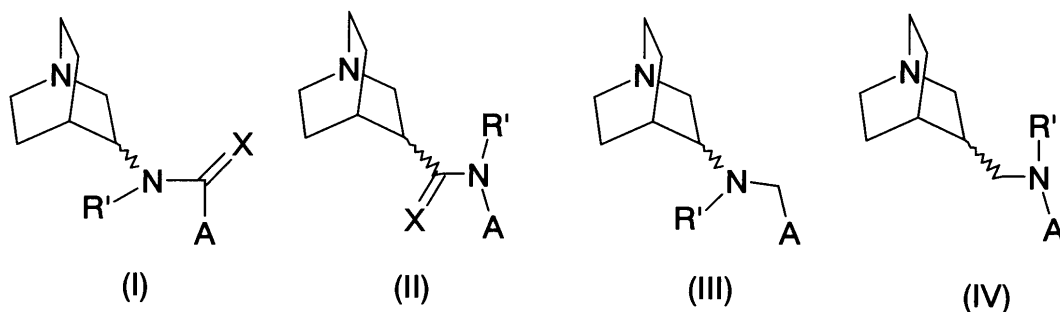
A は化合物の残部へその 3 位を介して結合した式 (a), (c) または (d) である請
 求項 2 1 の化合物。

【請求項 3 1】

式 I, I I, I I I または I V の化合物、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物ま
 たは N-オキシド、またはその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物、またはその N-オキシ
 ドの薬学的に許容し得る塩または溶媒和物：

30

【化 2 5】

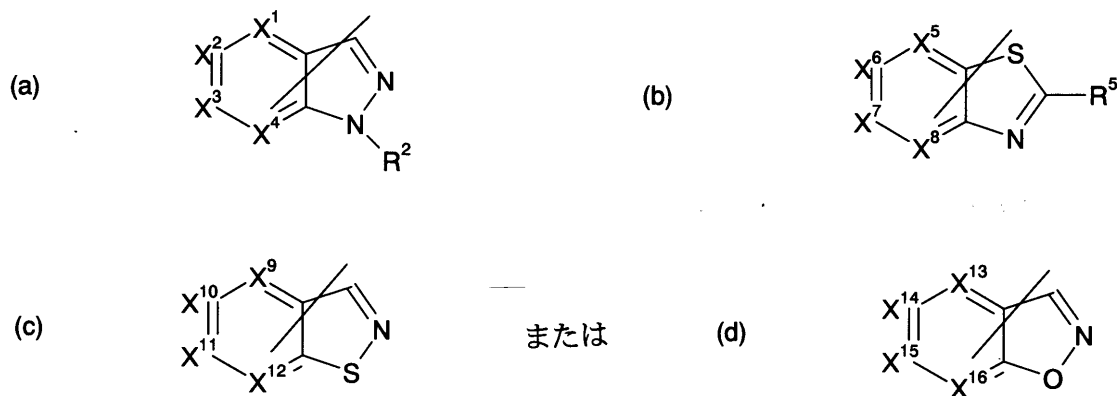


40

式中、

A は、

【化 26】



10

であり；

XはOまたはSであり；

X¹ないしX⁴は、各自独立にN, CH, CR¹またはCーであり、ここでCーは基Aの式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへの接続点を表し；

X⁵ないしX⁸は、各自独立にN, CH, CR³またはCーであり、ここでCーは基Aの式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへの接続点を表し；

X⁹ないしX¹²は、各自独立にN, CH, CR⁴またはCーであり、ここでCーは基Aの式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへの接続点を表し；

X¹³ないしX¹⁶は、各自独立にN, CH, CRまたはCーであり、ここでCーは基Aの式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへの接続点を表し；

R¹はH, 炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のハロゲン化アルキル、炭素数3ないし7のシクロアルキル、または炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキルであり；

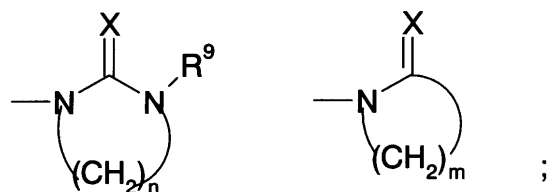
Rは、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR⁶R⁷, カルボキシ、CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²COR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁₋₆アルキル-O)₁₋₂-C₁₋₆アルキル、NR²-C₁₋₆アルキル-NR⁶R⁷, NR²-C₁₋₆アルキル-CO-NR⁶R⁷, NR²-CO-C₁₋₆アルキル-Ar, NR²-C₁₋₆アルキル-CO-C-R², NR²-C₁₋₆アルキル-NR²(CO-O-R²), -C₁₋₆アルキル-NR², -O-C₁₋₆アルキル-NR⁶R⁷, 炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換またはHCO-, C₁₋₆アルコキシ、NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂₋₆アルコキシカルボニル、または-CO-R¹⁰で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ、炭素数1ないし4のアルキルチオ、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, Ar-C₁₋₆アルキル-O-, Het-C₁₋₆アルキル-O-, Het-CO-Het, Het-C₁₋₆アルキル-NR²、またはAr-C₁₋₆アルキル-Het-O-であり；

30

40

50

ただし R は NH_2 ではなく ; または
R は以下の式の一つであり、
【化 27】



10

n は 2 ないし 4 であり、m は 3 ないし 5 であり ; または二つの R は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができ ;

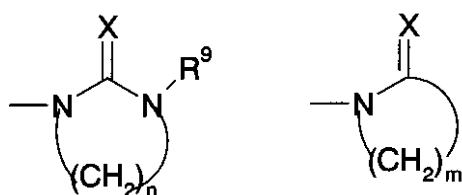
R^1 は、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、ニトロ、 NH_2 、COH、 NR^6R^7 、カルボキシ、 CONR^6R^7 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキル- O) $_{1-2}$ - C_{1-6} アルキル、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- CONR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-Ar、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{CO}-\text{C}-\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 ($\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2$)、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または $\text{HCO}-$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 NR^6R^7 、 $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_{2-6} アルコシカルボニル、または $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、Ar、Het、OAr、OHet、カルボ-O、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-O-、 $\text{Het}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-O-、 $\text{Het}-\text{CO}-\text{Het}$ 、 $\text{Het}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 、または $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}$ アルキル-Het-O-であり ; または

20

30

R^1 は以下の式の一つであり、

【化 28】



40

または二つの R^1 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができ ;

R^2 は、H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 C_{1-4} アルキル- $\text{CO}-$ 、 C_{3-7} シクロアルキル- $\text{CO}-$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{NH}-$

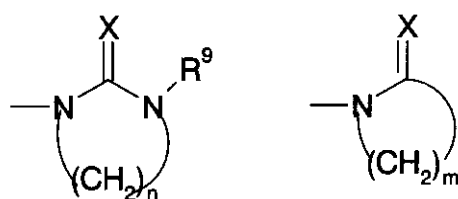
50

CO-, C₃ ~ 7 シクロアルキル-NH-CO-, Het, Ar-C₁ ~ 4 アルキル、Ar-C₁ ~ 4 アルキル-CO-, Ar-C₁ ~ 4 アルキル-SO₂-, C₁ ~ 4 アルキル-O-C₁ ~ 4 アルキル-, Ar-C₁ ~ 4 アルキル-NH-CO-, または Het-NH-CO-;

R³ は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH₂, COH, NR⁶R⁷, カルボキシ、CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²COR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁ ~ 6 アルキル-O)₁ ~ 2-C₁ ~ 6 アルキル、NR²-C₁ ~ 6 アルキル-NR⁶R⁷, NR²-C₁ ~ 6 アルキル-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁ ~ 6 アルキル-Ar, NR²-C₁ ~ 6 アルキル-CO-C-R², NR²-C₁ ~ 6 アルキル-NR²(CO-O-R²), -C₁ ~ 6 アルキル-NR², -O-C₁ ~ 6 アルキル-NR⁶R⁷, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO-, C₁ ~ 6 アルコキシ、NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C₂ ~ 6 アルコキシカルボニル、または -CO-R¹⁰ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, Ar-C₁ ~ 6 アルキル-O-, Het-C₁ ~ 6 アルキル-O-, Het-CO-Het, Het-C₁ ~ 6 アルキル-NR²、または Ar-C₁ ~ 6 アルキル-Het-O-であり; または

R³ は以下の式の一つであり、

【化 29】



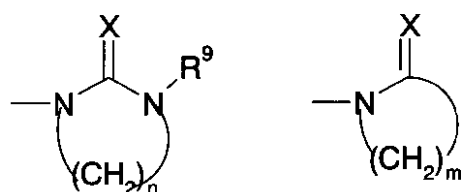
または二つの R³ は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる;

R⁴ は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH₂, COH, NR⁶R⁷, カルボキシ、CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²COR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C₁ ~ 6 アルキル-O)₁ ~ 2-C₁ ~ 6 アルキル、NR²-C₁ ~ 6 アルキル-NR⁶R⁷, NR²-C₁ ~ 6 アルキル-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C₁ ~ 6 アルキル-Ar, NR²-C₁ ~ 6 アルキル-CO-C-R², NR²-C₁ ~ 6 アルキル-NR²(CO-O-R²), -C₁ ~ 6 アルキル-NR², -O-C₁ ~ 6 アルキル-NR⁶R⁷, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によ

て置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO- , $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ、 NR^6R^7 , $\text{CO-NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}_2 \sim 6$ アルコシカルボニル、または -CO-R^{10} で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、 Ar , Het , OAr , OHet , カルボ- O , $\text{Ar-C}_1 \sim 6$ アルキル- O- , $\text{Het-C}_1 \sim 6$ アルキル- O- , Het-CO-Het , $\text{Het-C}_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 、または $\text{Ar-C}_1 \sim 6$ アルキル- Het-O- であり；または

R^4 は以下の式の一つであり、

【化 30】



または二つの R^4 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

R^5 は、 H , F , Cl , Br , I , OH , CN , ニトロ, NH_2 , COH , NR^6R^7 , カルボキシ, CONR^6R^7 , NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$, $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、 Ar , Het , OAr , OHet であり；

R^6 および R^7 は、各自独立に、 H , 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 2 ないし 8 のアルコキシアルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、または炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキルであるか、または R^6 および R^7 は合体して N 原子と共に環を形成する 4 ないし 6 個の炭素原子を含むアルキレン基であり；

R^8 は、 H , 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各場合において未置換か、または Ar または Het によって置換され、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし

4のフッ化アルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素原子1ないし4を有するジアルキルアミノ、Ar、またはHetであり；

R⁹は、炭素数1ないし4のアルキル、Ar、アルキル部分が炭素数1ないし4を有するAr-アルキル、またはHetであり；

R¹⁰は、炭素数1ないし4ノアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニルは各場合未置換か、またはArまたはHetによって置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、NR₆R₇、NR₂R₈、Ar、またはHetであり；

Arは、未置換か、または炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、ハロゲン、各アルキル部分が炭素数1ないし8のジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1ないし8のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし8のハロゲン化アルコキシ、炭素数1ないし8のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし8のヒドロキシアルコキシ、炭素数3ないし8のアルケニルオキシ、炭素数1ないし8のアルキルチオ、炭素数1ないし8のアルキルスルフィニル、炭素数1ないし8のアルキルスルホニル、炭素数1ないし8のモノアルキルアミノ、シクロアルキル基が炭素数3ないし7を有し、そして任意に置換されたシクロアルキルアミノ、アリール部分が炭素数6ないし10を有し、そして任意に置換されたアリールオキシ、アリール部分が炭素数6ないし10を有し、そして任意に置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が炭素数3ないし7を有しそして任意に置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド、アシルオキシ、またはそれらの組合せで1回以上置換されたアリール基であり；

Hetは、少なくとも1個の環原子がN、OまたはSである5ないし10の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和の未置換か、またはハロゲン、任意に置換された炭素数6ないし10のアリール、炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数1ないし8のハロゲン化アルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数2ないし8のアルコキシアルキル、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、炭素数1ないし8を有するハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、OH、炭素数3ないし8を有するアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、炭素数1ないし8のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するジアルキルアミノ、SO₂Rⁿ、-CXRⁿ、ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより1回以上置換された複素環基であり；

カルボは、未置換か、またはハロゲン、炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソまたはそれらの組合せで1回以上置換された複素環基であり；そして

R¹¹は、炭素原子1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のハロゲン化アルキル、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニルであって、ここでアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は各場合未置換か、またはArまたはHetで置換され、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、またはArであり；

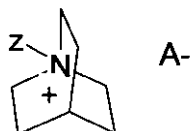
前記化合物は多形の形であることもでき；

前記化合物がキラリティーを示すならば、それはエナンチオマーの混合物またはジアステレオマーの混合物の形であることができ、または単一のエナンチオマーまたは単一のジ

アステレオマーの形であることができ；

ただし、1-アザビシクロ基は式

【化 3 1】



の 4 級アンニウム塩の形であることを条件とし、ここで Z は炭素数 1 ～ 4 のアルキル、炭素数 1 ～ 4 のハロゲン化アルキル、炭素数 4 ～ 7 のシクロアルキルアルキル、または炭素数 7 ～ 16 のアリールアルキルであり、そしてアニオン A はヨウダイド、ブロマイド、クロライド、トリフレート、トシレートまたはメシレートである。

10

【請求項 3 2】

X¹ ないし X⁴ は各自 CH または CR¹ であり、または X⁹ ないし X^{1 2} は各自 CH または CR⁴ である請求項 3 1 の化合物。

【請求項 3 3】

X は 0 である請求項 1 ないし 3 2 のいずれかの化合物。

【請求項 3 4】

R¹ は H、シクロプロピルメチル、または CH₃ である請求項 1 ないし 3 3 のいずれかの化合物。

20

【請求項 3 5】

1) 3 (S) - 3 - ({ [6 - (シクロプロピルメトキシ) - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル] カルボニル } アミノ) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンブロマイドまたはホルメート

2) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド

3) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 5, 6 - ジメトキシ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

4) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 1 - プロピル - 6 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

30

5) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 1 - イソプロピル - 6 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

6) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

7) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

40

8) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

9) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

10) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

11) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 5, 7 - ジブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

12) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 5 - ヒ

50

ドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

13) (3S)-3-{[(5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンイオダイドまたはホルメート

14) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-フリルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

15) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

16) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩 10

17) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

18) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-メチル-6-{[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

19) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

20) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 20

21) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

22) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

23) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

24) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩 30

25) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-{[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

26) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-シクロプロピル-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

27) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1-(3-チエニル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 40

28) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

29) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

30) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

31) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1- (50

- シクロプロピルメチル) - 6 - (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 32) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 6 - (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1-プロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 33) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 1-エチル-N-メチル-6 - (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 34) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - N-メチル-6 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 10
- 35) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - N-メチル-5 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 36) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 5 - (ジフルオロメトキシ) - N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 37) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 6 - (ジフルオロメトキシ) - N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 38) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 1-シクロプロピル-6 - [(シクロプロピルカルボニル)アミノ] - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 20
- 39) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 1-シクロプロピル-6 - {[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ} - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 40) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 5-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 41) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 6 - [(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル] - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 42) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 5-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩 30
- 43) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 5 - (ジフルオロメトキシ) - N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 44) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 6 - (ジフルオロメトキシ) - N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 45) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - N-メチル-6 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 46) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - N-メチル-5 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩 40
- 47) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - N-メチル-6 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 48) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 6-メトキシ-N-メチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 49) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 6 - (3-メトキシピロリジン-1-イル) - 1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩
- 50) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル] - 6-ヒ 50

ドロキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

51) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メ
トキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

52) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メ
トキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

53) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-メ
トキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

54) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
2-オキソ-3-プロピルイミダゾリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール
-3-カルボキサマイド塩酸塩

10

55) N-[(3S)-1-オキシド-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-
イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

56) 6-メトキシ-N-[(3S)-1-オキシド-1-アザビシクロ[2.2.2]
]オクト-3-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

57) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.1]オクト-3-イル]-6-フ
ルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイドギ酸塩

58) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カ
ルボキサマイドギ酸塩

59) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-
ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサマイド

20

60) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-
ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサマイドギ酸塩

61) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カ
ルボキサマイドギ酸塩

62) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
3-メトキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸
塩

63) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
2-オキソ-3-プロピルイミダゾリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カル
ボキサマイドギ酸塩

30

64) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピ
ロリジン-1-イル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

65) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド

66) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
1H-ピロロ-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

67) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-
3-カルボキサマイド

40

68) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾ
ール-3-カルボキサマイド

69) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(
3-メトキシピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ
マイド

70) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-(
3-メトキシピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ

50

マイド

71) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

72) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

73) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

74) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

75) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

76) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

77) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-オキソ-3-プロピルイミダゾリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

78) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

79) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

80) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

81) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

82) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

83) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

84) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

85) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

86) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

87) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-エトキシピロリジン-1-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

88) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-フ

10

20

30

40

50

ェニル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキサマイド

89) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル〕-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

90) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

91) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

92) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-7-フルオロ-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

93) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-7-フルオロ-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

94) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

95) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

96) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

97) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ〔2, 2, 1〕ペプト-5-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

98) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

99) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

100) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-6-〔(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

101) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-7-〔(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

102) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-7-〔(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

103) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-7-〔(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

104) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-7-〔(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ〔2, 2, 1〕ヘプト-5-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

105) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2, 2, 2〕オクト-3-イル〕-7-

10

20

30

40

50

〔(3S)－3－(ジメチルアミノ)ピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチア
ゾール－3－カルボキサマイド

106) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕イソチ
アゾロ〔5, 4－b〕ピリジン－3－カルボキサマイドギ酸塩

107) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕イソチ
アゾロ〔5, 4－b〕ピリジン－3－カルボキサマイド塩酸塩

108) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－
〔(3R)－3－メトキシピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソオキサゾール－
3－カルボキサマイド

109) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－
〔(3S)－3－メトキシピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソオキサゾール－
3－カルボキサマイド

110) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－7－
〔(3R)－3－メトキシピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3
－カルボキサマイド

111) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－7－
〔(3S)－3－メトキシピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3
－カルボキサマイド

112) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－7－
〔(3R)－3－メトキシピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3
－カルボキサマイド

113) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－7－
〔(3S)－3－メトキシピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3
－カルボキサマイドギ酸塩

114) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－7－
フルオロ－6－メトキシ－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

115) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－7－
フルオロ－6－メトキシ－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

116) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－
〔(1S, 4S)－5－メチル－2, 5－ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト－2－イル
〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

117) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－
〔(1S, 4S)－5－メチル－2, 5－ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト－2－イル
〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

118) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－
〔(1S, 4S)－2, 5－ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト－2－イル〕－1, 2
－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

119) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－
〔(1S, 4S)－2, 5－ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト－2－イル〕－1, 2
－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

120) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－
〔3－(メチルアミノ)ピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－
カルボキサマイド

121) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－
〔3－(メチルアミノ)ピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－
カルボキサマイド

122) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－
〔(1S, 4S)－5－(2, 2, 2－トリフルオロエチル) 2, 5－ジアザビシクロ〔
2. 2. 1〕ヘプト－2－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイ
ド

10

20

30

40

50

- 1 2 3) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 {3-[メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-
 1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 1 2 4) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 {3-[メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-
 1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 1 2 5) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 [3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
 カルボキサマイド
- 1 2 6) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6- 10
 [3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
 カルボキサマイド
- 1 2 7) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 [(3 R)-3-ジメチルアミノ]ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾ-
 ール-3-カルボキサマイド
- 1 2 8) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 [(3 R)-3-ジメチルアミノ]ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾ-
 ール-3-カルボキサマイド
- 1 2 9) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6- 20
 [4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
 カルボキサマイド
- 1 3 0) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 [4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
 カルボキサマイド
- 1 3 1) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 (2-オキソ-3-プロピルイミダゾリン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-
 3-カルボキサマイド
- 1 3 2) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-N-
 メチル-6-[(1 S, 4 S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ペ- 30
 プト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドジギ酸塩
- 1 3 3) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-N-
 メチル-6-[(1 S, 4 S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ペ-
 プト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドジギ酸塩
- 1 3 4) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 [(1 R, 4 R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ペプト-2-イ-
 ル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 1 3 5) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 [(1 R, 4 R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ペプト-2-イ-
 ル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 1 3 6) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6- 40
 (1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾ-
 ール-3-カルボキサマイドジギ酸塩
- 1 3 7) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 (1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾ-
 ール-3-カルボキサマイドジギ酸塩
- 1 3 8) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 1 3 9) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-
 (4-メチルピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ-
 マイド 50

- 140) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 141) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 142) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 143) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 10
- 144) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 145) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 146) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 20
- 147) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 148) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 149) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 30
- 150) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 151) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 152) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 153) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 40
- 154) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 155) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 156) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3 50

ーカルボキサマイド

157) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

158) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

159) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

160) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

161) N, N'-ジ(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル-1H-インダゾール-1,3-ジカルボキサマイド

162) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

163) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

164) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3S)-3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾール-3-カルボキサマイド

165) (3S)-1-(クロロメチル)-3-[(1H-インダゾール-3-イルカルボニル)アミノ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

166) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾール-3-カルボキサマイドジギ酸塩

167) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-クロロイソチアゾロ[5,4-b]ピロリジン-3-カルボキサマイド

168) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

169) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

170) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

171) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピペラジン-1-イル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

172) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピペラジン-1-イル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

173) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

174) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

10

20

30

40

50

175) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

176) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

177) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

178) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

179) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[1-(シクロプロピルカルボニル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

180) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[1-(シクロプロピルカルボニル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

181) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

182) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

183) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

184) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-シアノ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

185) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]アミノカルボニル-1H-インダゾール-3-カルボキシキル酸塩酸塩

186) N(3)-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N(6),N(6)-ジメチル-1H-インダゾール-3,6-ジカルボキサマイド

187) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

188) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]カルボニル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

189) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイド

190) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン4-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

ここで上に列挙した塩は遊離塩基または他の薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、そして上に列挙した遊離塩基は薬学的に許容し得る塩の形であることもでき；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物は溶媒和物の形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物はN-オキシドの形であることができ；

10

20

30

40

50

ここで上に列挙した遊離塩基、溶媒和物またはN-オキシドの形の化合物、または薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物は多形の形にあることができ；そして

もし化合物がキラリティーを示すならば、化合物はラセミ体またはジアステレオマー混合物のようなエナンチオマー混合物の形、または単一のエナンチオマーの形にあることができる。

【請求項 36】

以下に列挙する群から選ばれる請求項 35 の化合物：

2) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイド

3) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5,6-ジメトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

4) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-プロピル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

5) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-イソプロピル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

6) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

7) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

8) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

9) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

10) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-ブromo-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

11) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5,7-ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

12) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

13) (3S)-3-{[(5-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンイオダイドまたはホルメート

14) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-フリルメトキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

15) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

16) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

17) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

18) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-メチル-6-{[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

19) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エ

10

20

30

40

50

- チル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 20) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 21) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 22) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 23) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩 10
- 24) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 25) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-{[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 26) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-シクロプロピル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 20
- 27) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-(3-チアニル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 28) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 29) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 30) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 30
- 31) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(シクロプロピルメチル)-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 32) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1-プロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 33) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-N-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 40
- 34) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 35) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 36) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 37) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(50

ジフルオロメトキシ) - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

38) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

39) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - { [(プロピルアミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

40) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 5 - メトキシ - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

41) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

42) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 5 - メトキシ - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

43) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 5 - (ジフルオロメトキシ) - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

44) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (ジフルオロメトキシ) - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

45) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - N - メチル - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

46) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - N - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

47) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - N - メチル - 6 - (1, 6 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

48) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - メトキシ - N - メチル - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

49) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

50) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - ヒドロキシ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド

51) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - メトキシ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

52) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - メトキシ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

53) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 7 - メトキシ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

54) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (2 - オキソ - 3 - プロピルイミダゾリジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

55) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

56) 6 - メトキシ - N - [(3 S) - 1 - オキシド - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド

ここで上に列挙した塩は遊離塩基または他の薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、そして上に列挙した遊離塩基は薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物は溶媒和物の形

10

20

30

40

50

であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物はN-オキシドの形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基、溶媒和物またはN-オキシドの形の化合物、または薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物は多形の形にあることができ；そして

もし化合物がキラリティーを示すならば、化合物はラセミ体またはジアステレオマー混合物のようなエナンチオマー混合物の形、または単一のエナンチオマーの形にあることができる。

【請求項 37】

以下に列挙する群から選ばれる請求項 35 の化合物：

2) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイド

3) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-5,6-ジメトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

4) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-1-プロピル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

5) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-1-イソプロピル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

6) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

7) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

8) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-〔(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ〕-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

9) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

10) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-5-ブromo-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

11) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-5,7-ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

12) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-5-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

13) (3S)-3-{〔(5-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)カルボニル〕アミノ}-1-メチル-1-アゾニアビシクロ〔2.2.2〕オクタンイオダイドまたはホルメート

14) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-(3-フリルメトキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

15) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-1-エチル-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

16) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-7-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

17) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

18) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-1-メ

10

20

30

40

50

- チル-6- { [(プロピルアミノ) カルボニル] アミノ} -1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 19) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 20) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 21) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 22) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 10
- 23) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 24) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
- 25) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-{[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩 20
- 26) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-シクロプロピル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 27) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1-(3-チアニル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 28) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 29) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 30
- 30) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 31) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(シクロプロピルメチル)-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 32) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1-プロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 40
- 33) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-N-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 34) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 35) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 50

36) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

37) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

38) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-シクロプロピル-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

39) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-シクロプロピル-6-{[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

40) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

41) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

42) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

43) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

44) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

45) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

46) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

47) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1,6-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

48) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-N-メチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

49) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

50) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ヒドロキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

ここで上に列挙した塩は遊離塩基または他の薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、そして上に列挙した遊離塩基は薬学的に許容し得る塩の形であることもでき；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物は溶媒和物の形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物はN-オキシドの形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基、溶媒和物またはN-オキシドの形の化合物、または薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物は多形の形にあることができ；そして

もし化合物がキラリティーを示すならば、化合物はラセミ体またはジアステレオマー混合物のようなエナンチオマー混合物の形、または単一のエナンチオマーの形にあることができる。

【請求項38】

以下に列挙する群から選ばれる請求項35の化合物：

10

20

30

40

50

57) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.1]オクト-3-イル]-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

58) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

59) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサマイド

60) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサマイドギ酸塩

61) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

62) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

63) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-オキソ-3-プロピルイミダゾリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

64) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピロリジン-1-イル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

65) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

66) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1H-ピロロ-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

67) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

68) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

69) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

70) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

71) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

72) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

73) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

74) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

75) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(

10

20

30

40

50

- (3R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 76) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(3S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 77) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (2 - オキソ - 3 - プロピルイミダゾリジン - 1 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド
- 78) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 10
- 79) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) ピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 80) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 81) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 82) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 20
- 83) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 84) N - [(3R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(3R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 85) N - [(3R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(3S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 30
- 86) N - [(3R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - メトキシ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 87) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (3 - エトキシピロリジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 88) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - フェニル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサマイド
- 89) N - [(3R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド 40
- 90) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド
- 91) N - [(3R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド
- 92) N - [(3R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 50

- 93) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-フルオロ-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 94) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 95) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 96) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 10
- 97) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-2-オキソ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 98) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 99) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 20
- 100) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 101) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 102) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 30
- 103) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 104) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 105) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 106) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイドギ酸塩 40
- 107) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイド塩酸塩
- 108) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド
- 109) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド
- 110) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7- 50

- 〔(3 R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 1 1) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 7 - 〔(3 S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 1 2) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 7 - 〔(3 R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 1 3) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 7 - 〔(3 S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 10
- 1 1 4) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 1 5) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 1 6) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 S, 4 S) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 1 7) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 S, 4 S) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 20
- 1 1 8) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 1 9) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 2 0) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔3 - (メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 30
- 1 2 1) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔3 - (メチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 2 2) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 S, 4 S) - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 2 3) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - { 3 - [メチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル } - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 40
- 1 2 4) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - { 3 - [メチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル } - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 2 5) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔3 - (メトキシメチル)ピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 2 6) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔3 - (メトキシメチル)ピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 2 7) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 50

〔(3R)－3－ジメチルアミノ〕ピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

128) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－〔(3R)－3－ジメチルアミノ〕ピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

129) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－〔4－(ジメチルアミノ)ピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

130) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－〔4－(ジメチルアミノ)ピロリジン－1－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイド

ここで上に列挙した塩は遊離塩基または他の薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、そして上に列挙した遊離塩基は薬学的に許容し得る塩の形であることもでき；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物は溶媒和物の形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物はN－オキシドの形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基、溶媒和物またはN－オキシドの形の化合物、または薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物は多形の形にあることができ；そして

もし化合物がキラリティーを示すならば、化合物はラセミ体またはジアステレオマー混合物のようなエナンチオマー混合物の形、または単一のエナンチオマーの形にあることができる。

【請求項39】

131) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－(2－オキソ－3－プロピルイミダゾリン－1－イル)－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイドおよびその薬学的に許容し得る塩から選ばれる請求項35の化合物；

ここで上に列挙した塩は遊離塩基または他の薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、そして上に列挙した遊離塩基は薬学的に許容し得る塩の形であることもでき；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物は溶媒和物の形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物はN－オキシドの形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基、溶媒和物またはN－オキシドの形の化合物、または薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物は多形の形にあることができ；そして

もし化合物がキラリティーを示すならば、化合物はラセミ体またはジアステレオマー混合物のようなエナンチオマー混合物の形、または単一のエナンチオマーの形にあることができる。

【請求項40】

以下に列挙する群から選ばれる請求項35の化合物；

1) 3(S)－3－(〔6－(シクロプロピルメトキシ)－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－イル〕カルボニル)アミノ)－1－(シクロプロピルメチル)－1－アゾニアビシクロ〔2. 2. 2〕オクタンプロマイドまたはホルメート

132) N－〔(3S)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－N－メチル－6－〔(1S, 4S)－5－メチル－2, 5－ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ペプト－2－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイドギ酸塩

133) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－N－メチル－6－〔(1S, 4S)－5－メチル－2, 5－ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ペプト－2－イル〕－1, 2－ベンズイソチアゾール－3－カルボキサマイドギ酸塩

134) N－〔(3R)－1－アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト－3－イル〕－6－

10

20

30

40

50

- 〔(1 R, 4 R) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ペプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 3 5) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 R, 4 R) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ペプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 3 6) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (1, 4 - ジアザビシクロ〔3. 2. 2〕ノン - 4 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 3 7) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (1, 4 - ジアザビシクロ〔3. 2. 2〕ノン - 4 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 10
- 1 3 8) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - ピロリジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 3 9) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 4 0) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 4 1) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 20
- 1 4 2) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 4 3) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (ヘキサヒドロピロロ〔1, 2 - a〕ピラジン - 2 (1 H) - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 4 4) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (ヘキサヒドロピロロ〔1, 2 - a〕ピラジン - 2 (1 H) - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 30
- 1 4 5) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 2 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 4 6) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 2 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 4 7) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクト - 3 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 40
- 1 4 8) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクト - 3 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 4 9) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 S, 4 S) - 5 - シクロプロピル - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 5 0) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 S, 4 S) - 5 - シクロプロピル - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 5 1) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 50

- 〔(1 S, 4 S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 5 2) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 S, 4 S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 5 3) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 5 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 5 4) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 5 - 〔(3 R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 10
- 1 5 5) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 5 - 〔(3 R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 5 6) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 5 - 〔(3 S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 5 7) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 20
- 1 5 8) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 5 9) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 6 0) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イルオキシ) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 6 1) N, N' - ジ(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル - 1 H - インダゾール - 1, 3 - ジカルボキサマイド 30
- 1 6 2) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 6 3) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド
- 1 6 4) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 5 - 〔(3 S) - 3 - (シクロプロピルメトキシ)ピロリジン - 1 - イル〕 - 1 H - イミダゾール - 3 - カルボキサマイド 40
- 1 6 5) (3 S) - 1 - (クロロメチル) - 3 - 〔(1 H - インダゾール - 3 - イルカルボニル)アミノ〕 - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタンクロライド
- 1 6 6) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 5 - 〔(3 S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル〕 - 1 H - イミダゾール - 3 - カルボキサマイドジギ酸塩
- 1 6 7) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - クロロイソチアゾロ〔5, 4 - b〕ピロリジン - 3 - カルボキサマイド
- 1 6 8) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド 50

- 169) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 170) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 171) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピペラジン-1-イル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 172) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピペラジン-1-イル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 10
- 173) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 174) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 175) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 176) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 20
- 177) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 178) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 179) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[1-(シクロプロピルカルボニル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 30
- 180) N-[(3s)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[1-(シクロプロピルカルボニル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 181) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 182) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 40
- 183) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 184) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-シアノ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 185) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ]カルボニル-1H-インダゾール-3,6-ジカルボキサマイド
- 186) N(3)-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N(6),N(6)-ジメチル-1H-インダゾール-3,6-ジカルボキサマイド
- 187) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6- 50

〔(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル〕-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

188) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-〔(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル〕カルボニル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

189) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-メトキシイソチアゾロ〔5,4-b〕ピリジン-3-カルボキサマイド

190) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン4-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

10

ここで上に列挙した塩は遊離塩基または他の薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、そして上に列挙した遊離塩基は薬学的に許容し得る塩の形であることもでき；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物は溶媒和物の形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基または薬学的に許容し得る塩の形の化合物はN-オキシドの形であることができ；

ここで上に列挙した遊離塩基、溶媒和物またはN-オキシドの形の化合物、または薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物は多形の形にあることができ；そして

もし化合物がキラリティーを示すならば、化合物はラセミ体またはジアステレオマー混合物のようなエナンチオマー混合物の形、または単一のエナンチオマーの形にあることができる。

20

【請求項41】

請求項1ないし40のいずれかの化合物およびその薬学的に許容し得る塩を含んでいる薬剤組成物。

【請求項42】

他のα-7アゴニスト、PDE4阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー、ムスカリン性m1およびm2モジュレーター、アデノシン受容体モジュレーター、アンファキンMDA-Rモジュレーター、mGluRモジュレーター、ドーパミンモジュレーター、セロトニンモジュレーター、カナビノイドモジュレーター、およびコリンエステラーゼ阻害剤から選ばれた少なくとも1種の追加の薬剤をさらに含んでいる請求項41の薬剤組成物。

30

【請求項43】

それを必要とする患者へ請求項1ないし40のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、活性化／刺激が治療効果を有するα-7ニコチン性受容体の活性化／刺激方法。

【請求項44】

患者へ請求項1ないし40のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、精神疾患、コリン作動系の機能不全を含む神経変性疾患、および／または記憶および／または認知障害の状態にかかっている患者を処置する方法。

【請求項45】

前記患者は、統合失調症、不安、躁病、うつ病、躁うつ病、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、筋萎縮性側索硬化症、記憶障害、記憶喪失、認知欠損、または注意欠陥、注意欠陥過活動性障害にかかっている請求項44の方法。

【請求項46】

請求項1ないし40のいずれかの化合物の有効量を患者へ投与することを含む、痴呆および／または他の記憶喪失の状態にかかっている患者を処置する方法。

【請求項47】

請求項1ないし40のいずれかの化合物の有効量を患者へ投与することを含む、加齢、アルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツ

50

フェルドーヤコブ病、うつ病、頭部外傷、脳卒中、CNS低酸素症、脳老化、多発性梗塞性痴呆、HIVおよび／または心血管疾患に起因する軽度認知障害に起因する記憶障害にかかっている患者を処置する方法。

【請求項48】

アミロイドペプチドのnACh受容体との結合を阻害するように、請求項1ないし40のいずれかの化合物の治療上有効量を患者へ投与することを含む、アルツハイマー病患者における痴呆を処置および／または予防する方法。

【請求項49】

患者へ請求項1ないし40のいずれかの化合物の治療上有効量を投与することを含む、抗中毒を有するアルコール離脱のため患者を処置する方法。

10

【請求項50】

患者へ請求項1ないし40の化合物の治療上有効量を投与することを含む、脳卒中および虚血に関連する損傷ならびにグルタミン酸誘導興奮毒性からの神経保護を提供する方法。

【請求項51】

患者へ請求項1ないし40の化合物を投与することを含む、ニコチン中毒、痛み、時差ぼけ、肥満、および／または糖尿病にかかっている患者を処置する方法。

【請求項52】

患者へ請求項1ないし40のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、患者を禁煙へ誘導する方法。

20

【請求項53】

患者へ請求項1ないし40のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、軽度認知障害(MCI)、血管性痴呆(VaD)、年齢関連認知低下(AACD)、心臓切開手術関連健忘症、心停止、一般的麻酔、麻酔薬への露出からの記憶障害、睡眠不足誘発認知障害、慢性疲労症候群、ナルコレプシー、AIDS関連痴呆、てんかん関連認知障害、ダウン症、アルコール依存症関連痴呆、薬物／物質誘発記憶障害、Dementia pugilistica(ボクサー症候群)、または動物痴呆症にかかっている患者を処置する方法。

【請求項54】

請求項1ないし40の化合物の有効量を必要とする患者へ投与することを含む、記憶喪失を処置する方法。

30

【請求項55】

請求項1ないし40のいずれかの化合物を患者へ投与することを含む、記憶障害にかかっている患者を処置する方法。

【請求項56】

前記記憶障害は低下したニコチン性アセチルコリン受容体活性によるものである請求項55の方法。

【請求項57】

患者へ請求項1ないし40のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、患者のニコチン性アセチルコリン受容体伝達の機能不全から生ずる疾患または状態を処置または予防する方法。

40

【請求項58】

患者へ請求項1ないし40のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、患者の欠陥または異常機能ニコチン性アセチルコリン受容体から生ずる疾患または状態を処置または予防する方法。

【請求項59】

患者へ請求項1ないし40のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、患者の低下したニコチン性アセチルコリン受容体伝達から生ずる疾患または状態を処置または予防する方法。

【請求項60】

50

患者へ請求項 1 ないし 40 のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、患者のコリン作動性シナプスの喪失から生ずる疾病または状態を処置または予防する方法。

【請求項 6 1】

患者へ請求項 1 ないし 40 のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、 $\alpha 7 n A C h$ 受容体の活性化によって誘発される神経毒性から患者のニューロンを保護する方法。

【請求項 6 2】

患者へ請求項 1 ないし 40 のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、患者において $A \beta$ ヘプチドの $\alpha 7 n A C h$ への結合を阻害することによる神経変性疾患の処置または予防方法。

【請求項 6 3】

患者へ請求項 1 ないし 40 のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、炎症性疾患にかかっている患者を処置する方法。

【請求項 6 4】

前記炎症性疾患はリュウマチ性関節炎、糖尿病、または敗血症である請求項 6 3 の方法。

【請求項 6 5】

前記患者はヒトである請求項 40 ないし 6 4 のいずれかの方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般にニコチン性アセチルコリン受容体 ($n A C h R$) のリガンド、 $n A C h R$ の活性化、およびニコチン性アセチルコリン受容体の欠損または機能不全に関連した病的状態、特に脳の病的状態の処置の分野に関する。さらに本発明は、 $\alpha - 7 n A C h R$ サブタイプに対するリガンドとして作用する新規化合物、そのような化合物の製造方法、そのような化合物を含む組成物、およびその使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

神経伝達物質アセチルコリンのための受容体には、それぞれムスカリンおよびニコチンの作用の選択性に基いてムスカリン受容体とニコチン受容体の二つのタイプがある。ムスカリン受容体は G-タンパク連結受容体である。ニコチン受容体は、リガンド依存性イオンチャンネルファミリーのメンバーである。活性化された時、ニコチン性イオンチャンネルを横断するイオンの伝導性が増大する。

【0003】

ニコチン性 $\alpha - 7$ 受容体タンパクは種々のカチオン (例えば $C a^{++}$) に対して高度に透過性であるホモペンタマーチャンネルをインビドロで形成する。各ニコチン性 $\alpha - 7$ 受容体は M1, M2, M3 および M4 と命名された四つの膜横断ドメインを持っている。M2 ドメインはチャンネルをライニングする壁を形成することが示唆された。配列アライメントは、ニコチン性 $\alpha - 7$ は進化の間高度に保存性であることを示す。チャンネルをライニングする M2 ドメインはニワトリからヒトまでタンパク配列において同一である。 $\alpha - 7$ 受容体の議論については、例えば Revah et al. (1991), Nature, 353, 846-849; Galzi et al. (1992), Nature 359, 500-505; Fucil et al. (2000), PNAS 97 (7), 3643-3648; Briggs et al. (1999), Eur. J. Pharmacol. 366 (2-3), 301-308; Gopalakrishnan et al. (1995) Eur. J. Pharmacol. 290 (3), 237-246 を見よ。

【0004】

ニコチン性 $\alpha - 7$ 受容体は脳の種々の領域で発現され、そして学習および記憶を含む中枢神経系 (CNS) における多数の重要な生物学的プロセスに関与しているものと信じら

10

20

30

40

50

れる。ニコチン性 $\alpha-7$ 受容体は、シナプス前末端とシナプス後末端に局在し、シナプス伝達の調節に関与していることが示唆されている。それ故、ニコチン性アセチルコリン受容体の欠損または機能不全に関連する病的状態の処置のための、 $\alpha-7$ n A C h 受容体に対するリガンドとして作用する新規化合物を開発することに関心がある。

【発明の開示】

【0005】

本発明は、 $\alpha-7$ n A C h 受容体サブタイプに対するリガンドとして作用する新規化合物、そのような化合物の製造方法、そのような化合物を含む組成物、およびその使用方法に関する。

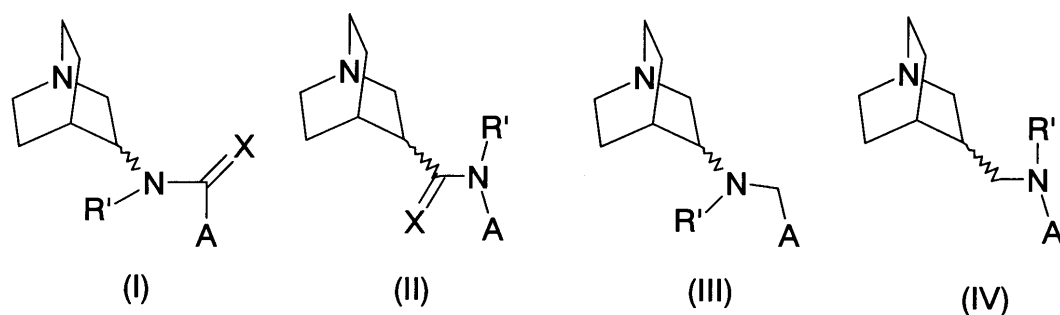
【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明は、式 I, I I, I I I または I V の化合物、それらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物（例えば水和物）または N-オキシド、またはその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物、またはその N-オキシドの薬学的に許容し得る塩または溶媒和物を含む。

【0007】

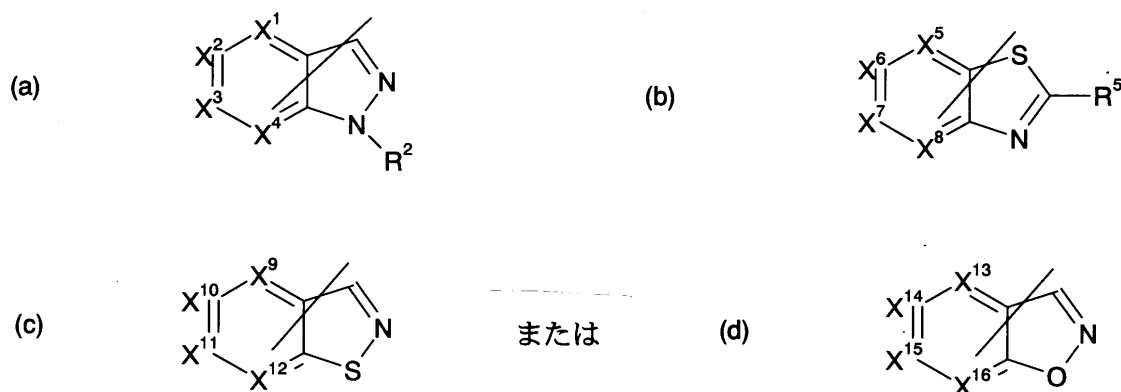
【化 1】



式中、

A は、

【化 2】



であり；

X は O または S であり；

X^1 ないし X^4 は、各自独立に N, CH, CR^1 または C-であり、ここで C-は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し、(例えば X^1 , X^2 , X^3 および X^4 が各自 CH または CR^1 であり、そして基 A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りの 3 位において接続し、 X^1 , X^2 および X^3 が各自 CH または CR^1 であり、 X^4 が N であり、そして基 A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへ 3 位において接続し、または X^1 , X^3 または X^4 の各自が CH または CR^1 であり、 X^2 が N であり、そして基 A が式 (I)

， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへ 3 位において接続し）；

X^5 ないし X^8 は、各自独立に N，CH， CR^3 または C—であり、ここで C—は基 A の式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへの接続点を表し、（例えば X^5 ， X^6 および X^8 が各自 CH または CR^3 であり、 X^7 は基 A が式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへその 5 位において接続する C—であり、または X^5 ， X^7 および X^8 が各自 CH または CR^3 であり、 X^6 は基 A が式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへその 6 位において接続する C—であり）；

X^9 ないし X^{12} は、各自独立に N，CH， CR^4 または C—であり、ここで C—は基 A の式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへの接続点を表し（例えば、 X^9 ， X^{10} ， R^{11} および X^{12} が各自 CH または CR^4 であり、そして A が式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへの 3 位において接続し、または X^9 ， X^{10} および X^{11} が各自 CH または CR^4 であり、 X^{12} が N であり、そして基 A が式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへ 3 位において接続し、または X^9 ， X^{11} および X^{12} が各自 CH または CR^4 であり、 X^{10} が N であり、そして基 A が式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへ 3 位において接続し）；

X^{13} ないし X^{16} は、各自独立に N，CH，CR または C—であり、ここで C—は基 A の式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへの接続点を表し（例えば、 X^{13} ， X^{14} ， X^{15} および X^{16} が各自 CH または CR であり、そして基 A が式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへ 3 位において接続し、または X^{13} ， X^{14} または X^{15} が各自 CH または CR であり、 X^{16} が N であり、そして基 A が式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへ 3 位において接続し、または X^{13} ， X^{14} および X^{16} の各自が CH または CR であり、 X^{15} が N であり、そして基 A が式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残り 3 位において接続し、または X^{13} ， X^{15} および X^{16} が各自 CH または CR であり、 X^{14} が N であり、そして基 A が式 (I) ， (I I) ， (I I I) または (I V) の構造の残りへ 3 位において接続し）；

R^1 は H，炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、または炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキルであり；

R は、H，F，Cl，Br，I，OH，CN，COH， NR^6R^7 ，カルボキシ、 $CONR^6R^7$ ， NR^2COR^8 ， NR^2COOR^8 ， NR^2CSR^8 ， $NR^2COR^2R^9$ ， $NR^2CSNR^2R^9$ ， $NR^2SO_2R^{10}$ ， $NR^2CONR^6R^7$ ， $NR^2CSNR^6R^7$ ， NR^2R^9 ， SO_2R^{10} ， SOR^{10} ， $-O-(C_{1-6} \text{ アルキル}-O)_{1-2}-C_{1-6} \text{ アルキル}$ ， $NR^2-C_{1-6} \text{ アルキル}-NR^6R^7$ ， $NR^2-C_{1-6} \text{ アルキル}-CONR^6R^7$ ， $NR^2-CO-C_{1-6} \text{ アルキル}-Ar$ ， $NR^2-C_{1-6} \text{ アルキル}-CO-C-R^2$ ， $NR^2-C_{1-6} \text{ アルキル}-NR^2(CO-O-R^2)$ ， $-C_{1-6} \text{ アルキル}-NR^2$ ， $-O-C_{1-6} \text{ アルキル}-NR^6R^7$ ，炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル（例えば CF_3 ）、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル（例えばエチニル、プロピニル、ペンテニル）であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され（例えばフェニルアセチレン $C_6H_5-C \equiv C-$ ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO—， C_{1-6} アルコキシ、 NR^6R^7 ， $CO-NR^6R^7$ ， C_{2-6} アルコキシカルボニル、または $-CO-R^{10}$ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ（例えば OCH_3 ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメトキシ）、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ（例えば SCH_3 ）、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ（例えば

10

20

30

40

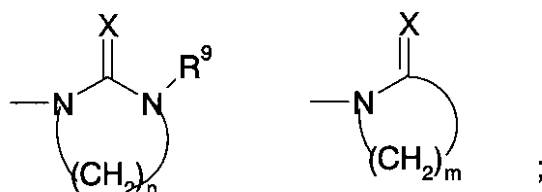
50

OCF₃, OCHF₂)、炭素数1ないし4のヒドロシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロシアルキル(例えば2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル)、炭素数2ないし4のヒドロシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, Ar-C_{1~6}アルキル-O-, Het-C_{1~6}アルキル-O-, Het-CO-Het, Het-C_{1~6}アルキル-NR²、またはAr-C_{1~6}アルキル-Het-O-であり;

ただしRはNH₂ではなく;または

Rは以下の式の一つであり、

【化3】

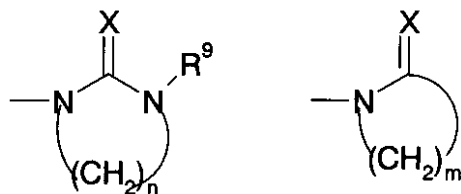


nは2ないし4であり、mは3ないし5であり;または二つのRは合体して少なくとも窒素1原子を含んでいる5員縮合環構造を形成することができ;

R¹は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH₂, COH, NR⁶R⁷, カルボキシ、CONR⁶R⁷, NR²COR⁸, NR²COOR⁸, NR²CSR⁸, NR²COR²R⁹, NR²CSNR²R⁹, NR²SO₂R¹⁰, NR²CONR⁶R⁷, NR²CSNR⁶R⁷, NR²R⁹, SO₂R¹⁰, SOR¹⁰, -O-(C_{1~6}アルキル-O)_{1~2}-C_{1~6}アルキル、NR²-C_{1~6}アルキル-NR⁶R⁷, NR²-C_{1~6}アルキル-CONR⁶R⁷, NR²-CO-C_{1~6}アルキル-Ar, NR²-C_{1~6}アルキル-CO-C-R², NR²-C_{1~6}アルキル-NR²(CO-O-R²), -C_{1~6}アルキル-NR², -O-C_{1~6}アルキル-NR⁶R⁷, 炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル(例えばCF₃)、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニル(例えばエチニル、プロピニル、ペンテニル)であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され(例えばフェニルアセチレンC₆H₅-C≡C-)、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換またはHCO-, C_{1~6}アルコキシ、NR⁶R⁷, CO-NR⁶R⁷, C_{2~6}アルコキシカルボニル、または-CO-R¹⁰で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ(例えばOCH₃)、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ(例えばシクロプロピルメトキシ)、炭素数1ないし4のアルキルチオ(例えばSCH₃)、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ(例えばOCF₃, OCHF₂)、炭素数1ないし4のヒドロシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロシアルキル(例えば2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル)、炭素数2ないし4のヒドロシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, Ar-C_{1~6}アルキル-O-, Het-C_{1~6}アルキル-O-, Het-CO-Het, Het-C_{1~6}アルキル-NR²、またはAr-C_{1~6}アルキル-Het-O-であり;または

R¹は以下の式の一つであり、

【化 4】



または二つの R^1 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

10

R^2 は、H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 $C_{1 \sim 4}$ アルキル-CO-, $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル-CO-, $C_{1 \sim 4}$ アルキル-NH-CO-, $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル-NH-CO-, Het, Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-CO-, Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-SO₂-, $C_{1 \sim 4}$ アルキル-O- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-（例えば $CH_2CH_2-O-CH_3$ ）、Ar- $C_{1 \sim 4}$ アルキル-NH-CO-, または Het-NH-CO-（例えば（1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル）-NH-CO-）；

R^3 は、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、ニトロ、NH₂、COH、NR⁶R⁷、カルボキシ、CONR⁶R⁷、NR²COR⁸、NR²COOR⁸、NR²CSR⁸、NR²COR²R⁹、NR²CSNR²R⁹、NR²SO₂R¹⁰、NR²CONR⁶R⁷、NR²CSNR⁶R⁷、NR²R⁹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、-O-($C_{1 \sim 6}$ アルキル-O)_{1 \sim 2}- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR⁶R⁷、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-CONR⁶R⁷、NR²-CO- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-Ar、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-CO-C-R²、NR²- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR² (CO-O-R²)、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR²、-O- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR⁶R⁷、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル（例えば CF₃）、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル（例えばエチニル、プロピニル、ペンテニル）であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され（例えばフェニルアセチレン $C_6H_5-C \equiv C-$ ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO-, $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、NR⁶R⁷、CO-NR⁶R⁷、 $C_{2 \sim 6}$ アルコシカルボニル、または -CO-R¹⁰ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ（例えば OCH₃）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメトキシ）、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ（例えば SCH₃）、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ（例えば OCF₃、OCHF₂）、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル（例えば 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル）、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, Ar- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-O-, Het- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-O-, Het-CO-Het, Het- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-NR²、または Ar- $C_{1 \sim 6}$ アルキル-Het-O-であり；または

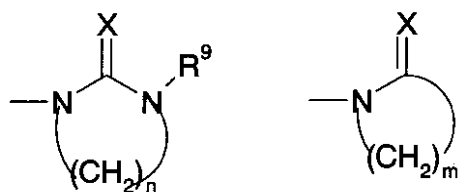
20

30

40

R^3 は以下の式の一つであり、

【化 5】



または二つの R^3 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

10

R^4 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7 , カルボキシ, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 , NR^2COOR^8 , NR^2CSR^8 , $NR^2COR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9 , SO_2R^{10} , SOR^{10} , $-O-(C_{1-6}$ アルキル $-O)_1 \sim 2-C_{1-6}$ アルキル, NR^2-C_{1-6} アルキル $-NR^6R^7$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6} アルキル $-Ar$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-CO-C-R^2$, NR^2-C_{1-6} アルキル $-NR^2$ ($CO-O-R^2$), $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^2$, $-O-C_{1-6}$ アルキル $-NR^6R^7$, 炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル (例えば CF_3)、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル (例えばエチニル、ピロピニル、ペンテニル) であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され (例えばフェニルアセチレン $C_6H_5-C \equiv C-$)、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または $HCO-$, C_{1-6} アルコキシ, NR^6R^7 , $CO-NR^6R^7$, C_{2-6} アルコシカルボニル、または $-CO-R^{10}$ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ (例えば OCH_3)、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ (例えばシクロプロピルメトキシ)、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ (例えば SCH_3)、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ (例えば OCF_3 , $OCHF_2$)、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル (例えば 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル)、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、 Ar , Het , OAr , $OHet$, カルボ- O , $Ar-C_{1-6}$ アルキル $-O-$, $Het-C_{1-6}$ アルキル $-O-$, $Het-CO-Het$, $Het-C_{1-6}$ アルキル $-NR^2$ 、または $Ar-C_{1-6}$ アルキル $-Het-O-$ であり；または

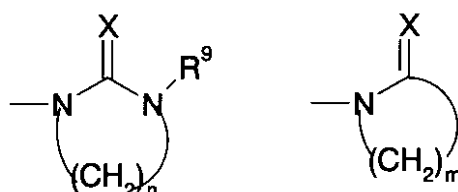
20

30

R^4 は以下の式の一つであり、

【化 6】

40



または二つの R^4 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

R^5 は、H, F, Cl, Br, I, OH, CN, ニトロ, NH_2 , COH, NR^6R^7

50

、カルボキシ、 CONR^6R^7 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル（例えば CF_3 ）、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニル（例えばエチニル、ピロピニル、ペンテニル）であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され（例えばフェニルアセチレン $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ（例えば OCH_3 ）、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメトキシ）、炭素数1ないし4のアルキルチオ（例えば SCH_3 ）、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ（例えば OCF_3 、 OCHF_2 ）、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル（例えば2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-（トリフルオロメチル）エチル）、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHetであり；

R⁶およびR⁷は、各自独立に、H、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数2ないし8のアルコキシアルキル、炭素数3ないし7のシクロアルキル、または炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキルであるか、またはR⁶およびR⁷は合体してN原子と共に環（例えばピペリジニル、ピロリジニル）を形成する4ないし6個の炭素原子を含むアルキレン基であり；

R⁸は、H、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル（例えば CF_3 ）、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニル（例えばプロピニル、ペンテニル）であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各場合において未置換か、またはArまたはHetによって置換され（例えばフェニルアセチレン $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素原子1ないし4を有するジアルキルアミノ、Ar、またはHetであり；

R⁹は、炭素数1ないし4のアルキル、Ar、アルキル部分が炭素数1ないし4を有するAr-アルキル、またはHetであり；

R¹⁰は、炭素数1ないし4ノアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル（例えば CF_3 ）、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニル（例えばプロピニル、ペンテニル）であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニルは各場合未置換か、またはArまたはHetによって置換され（例えばフェニルアセチレン $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、NR₆R₇、NR₂R₈、Ar、またはHetであり；

Arは、未置換か、または炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、ハロゲン（F, Cl, BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、各アルキル部分が炭素数1ないし8のジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1ないし8のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし8のハロゲン化アルコキシ、炭素数1な

いし 8 のヒドロキシアシル、炭素数 2 ないし 8 のヒドロキシアシル、炭素数 3 ないし 8 のアルケニル、炭素数 1 ないし 8 のアルキルチオ、炭素数 1 ないし 8 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ないし 8 のアルキルスルホニル、炭素数 1 ないし 8 のモノアルキルアミノ、シクロアルキル基が炭素数 3 ないし 7 を有し、そして任意に置換されたシクロアルキルアミノ、アリール部分が炭素数 6 ないし 10 を有し（例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル）、そして任意に置換されたアリールオキシ、アリール部分が炭素数 6 ないし 10 を有し（例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル）そして任意に置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が炭素数 3 ないし 7 を有しそして任意に置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド（例えばアセタミド）、アシルオキシ（例えばアセトキシ）、またはそれらの組合せで 1 回以上置換されたアリール基であり；

10

H e t は、少なくとも 1 個の環原子が N、O または S である 5 ないし 10 の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和の未置換か、またはハロゲン（F、Cl、Br または I、好ましくは F または Cl）、任意に置換された炭素数 6 ないし 10 のアリール（例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル）、炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 1 ないし 8 のアルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル）、炭素数 1 ないし 8 のハロゲン化アルコキシ（例えば OCH_2F ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル（例えばシクロピロピルメチルオキシ）、炭素数 2 ないし 8 のアルコキシアシル（例えば CH_3OCH_2 ）、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ（例えばメチル（トリフルオロメチル）アミノ）、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、炭素数 1 ないし 8 を有するハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチルのようなフッ化アルキル）、ニトロ、オキソ、OH、炭素数 3 ないし 8 を有するアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、炭素数 1 ないし 8 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するジアルキルアミノ、 SO_2R^n 、 $-\text{CXR}^n$ 、ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより 1 回以上置換された複素環基であり；

20

カルボは、未置換か、またはハロゲン、炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 1 ないし 8 のアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソまたはそれらの組合せ（例えばインダニル、テトラヒドロナクテニル等）で 1 回以上置換された複素環基であり；そして

30

R^{1-1} は、炭素原子 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル（例えば CF_3 ）、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニル（例えばプロピニル、ペンテニル）であって、ここでアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は各場合未置換か、または Ar または H e t で置換され（例えばフェニルアセチレン $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアシル、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアシル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、または Ar である。

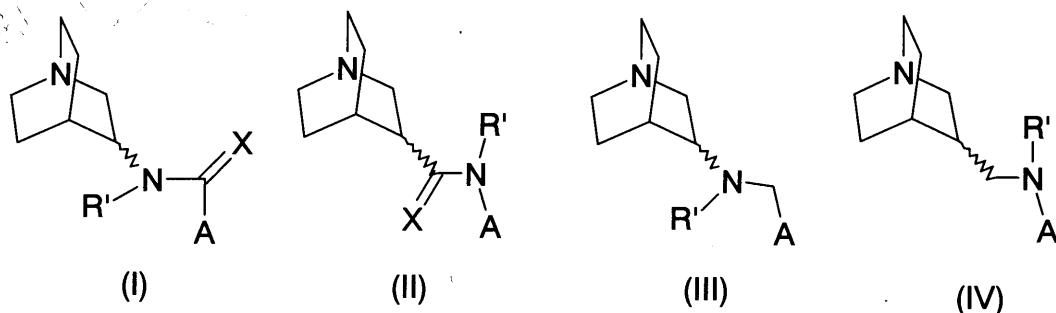
40

【0008】

本発明のさらなる化合物および／方法面に従えば、化合物は、式 I、II、III または IV の化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物（例えば水和物）または N-オキシド、またはその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物、またはその N-オキシドの薬学的に許容し得る塩または溶媒和物から選ばれる。

【0009】

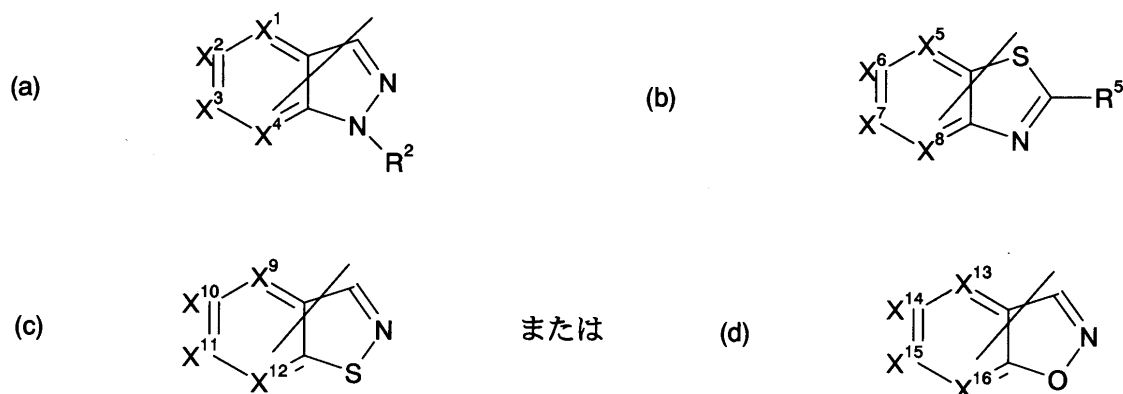
【化 7】



10

式中 A は、

【化 8】



20

であり；

X は O または S であり；

X^1 ないし X^4 は、各自独立に N, CH, CR^1 または C-であり、ここで C-は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し、(例えば X^1 , X^2 , X^3 および X^4 が各自 CH または CR^1 であり、そして基 A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りの 3 位において接続し、 X^1 , X^2 および X^3 が各自 CH または CR^1 であり、 X^4 が N であり、そして基 A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへ 3 位において接続し、または X^1 , X^3 または X^4 の各自が CH または CR^1 であり、 X^2 が N であり、そして基 A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへ 3 位において接続し)；

30

X^5 ないし X^8 は、各自独立に N, CH, CR^3 または C-であり、ここで C-は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し、(例えば X^5 , X^6 および X^8 が各自 CH または CR^3 であり、 X^7 は基 A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへその 5 位において接続する C-であり、または X^5 , X^7 および X^8 が各自 CH または CR^3 であり、 X^6 は基 A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへその 6 位において接続する C-であり)；

40

X^9 ないし X^{12} は、各自独立に N, CH, CR^4 または C-であり、ここで C-は基 A の式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの接続点を表し (例えば、 X^9 , X^{10} , X^{11} および X^{12} が各自 CH または CR^4 であり、そして A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへの 3 位において接続し、または X^9 , X^{10} および X^{11} が各自 CH または CR^4 であり、 X^{12} が N であり、そして基 A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへ 3 位において接続し、または X^9 , X^{11} および X^{12} が各自 CH または CR^4 であり、 X^{10} が N であり、そして基 A が式 (I), (II), (III) または (IV) の構造の残りへ 3 位において接続し)；

X^{13} ないし X^{16} は、各自独立に N, CH, CR または C-であり、ここで C-は基

50

Aの式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへの接続点を表し(例えば、 X^{13} , X^{14} , X^{15} および X^{16} が各自CHまたはCRであり、そして基Aが式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへ3位において接続し、または X^{13} , X^{14} または X^{15} が各自CHまたはCRであり、 X^{16} がNであり、そして基Aが式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへ3位において接続し、または X^{13} , X^{14} および X^{16} の各自がCHまたはCRであり、 X^{15} がNであり、そして基Aが式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残り3位において接続し、または X^{13} , X^{15} および X^{16} が各自CHまたはCRであり、 X^{14} がNであり、そして基Aが式(I), (II), (III)または(IV)の構造の残りへ3位において接続し) ;

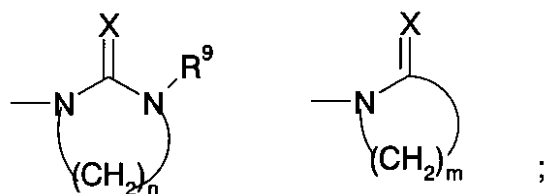
R^1 はH、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のハロゲン化アルキル、炭素数3ないし7のシクロアルキル、または炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキルであり ;

Rは、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、COH、 NR^6R^7 、カルボキシ、 $CONR^6R^7$ 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $NR^2COR^2R^9$ 、 $NR^2CSNR^2R^9$ 、 $NR^2SO_2R^{10}$ 、 $NR^2CONR^6R^7$ 、 $NR^2CSNR^6R^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $-O-(C_{1-6}\text{アルキル}-O)_{1-2}-C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $NR^2-C_{1-6}\text{アルキル}-NR^6R^7$ 、 $NR^2-C_{1-6}\text{アルキル}-CONR^6R^7$ 、 $NR^2-CO-C_{1-6}\text{アルキル}-Ar$ 、 $NR^2-C_{1-6}\text{アルキル}-CO-C-R^2$ 、 $NR^2-C_{1-6}\text{アルキル}-NR^2(CO-O-R^2)$ 、 $-C_{1-6}\text{アルキル}-NR^2$ 、 $-O-C_{1-6}\text{アルキル}-NR^6R^7$ 、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル(例えば CF_3)、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニル(例えばエチニル、プロピニル、ペンテニル)であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、またはArまたはHetによって置換され(例えばフェニルアセチレン $C_6H_5-C\equiv C-$)、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換または $HCO-$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 NR^6R^7 、 $CO-NR^6R^7$ 、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、または $-CO-R^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ(例えば OCH_3)、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ(例えばシクロプロピルメトキシ)、炭素数1ないし4のアルキルチオ(例えば SCH_3)、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ(例えば $OCHF_3$ 、 $OCHF_2$)、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル(例えば2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル)、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコキシカルボニル、Ar, Het, OAr, OHet, カルボ-O, $Ar-C_{1-6}\text{アルキル}-O-$ 、 $Het-C_{1-6}\text{アルキル}-O-$ 、 $Het-CO-Het$ 、 $Het-C_{1-6}\text{アルキル}-NR^2$ 、または $Ar-C_{1-6}\text{アルキル}-Het-O-$ であり ;

ただしRは NH_2 ではなく ; または

Rは以下の式の一つであり、

【化9】



10

20

30

40

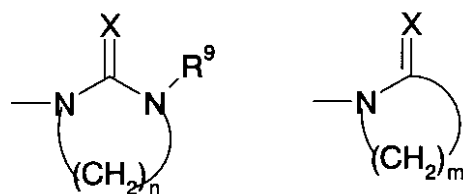
50

n は 2 ないし 4 であり、m は 3 ないし 5 であり；または二つの R は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができ；

R¹ は、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、ニトロ、NH₂、COH、NR⁶R⁷、カルボキシ、CONR⁶R⁷、NR²COR⁸、NR²COOR⁸、NR²CSR⁸、NR²COR²R⁹、NR²CSNR²R⁹、NR²SO₂R¹⁰、NR²CONR⁶R⁷、NR²CSNR⁶R⁷、NR²R⁹、SO₂R¹⁰、SOR¹⁰、-O-(C₁₋₆アルキル-O)₁₋₂-C₁₋₆アルキル、NR²-C₁₋₆アルキル-NR⁶R⁷、NR²-C₁₋₆アルキル-CONR⁶R⁷、NR²-CO-C₁₋₆アルキル-Ar、NR²-C₁₋₆アルキル-CO-C-R²、NR²-C₁₋₆アルキル-NR²(CO-O-R²)、-C₁₋₆アルキル-NR²、-O-C₁₋₆アルキル-NR⁶R⁷、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル（例えば CF₃）、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル（例えばエチニル、ピロピニル、ペンテニル）であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され（例えばフェニルアセチレン C₆H₅-C≡C-）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または HCO-、C₁₋₆アルコキシ、NR⁶R⁷、CO-NR⁶R⁷、C₂₋₆アルコシカルボニル、または -CO-R¹⁰ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ（例えば OCH₃）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメトキシ）、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ（例えば SCH₃）、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ（例えば OCF₃、OCHF₂）、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル（例えば 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル）、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、Ar、Het、OAr、OHet、カルボ-O、Ar-C₁₋₆アルキル-O-、Het-C₁₋₆アルキル-O-、Het-CO-Het、Het-C₁₋₆アルキル-NR²、または Ar-C₁₋₆アルキル-Het-O-であり；または

R¹ は以下の式の一つであり、

【化 10】



または二つの R¹ は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができ；

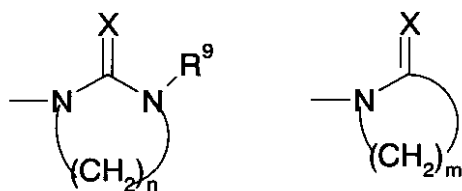
R² は、H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 C₁₋₄アルキル-CO-、C₃₋₇シクロアルキル-CO-、C₁₋₄アルキル-NH-CO-、C₃₋₇シクロアルキル-NH-CO-、Het、Ar-C₁₋₄アルキル、Ar-C₁₋₄アルキル-CO-、Ar-C₁₋₄アルキル-SO₂-、C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキル（例えば CH₂CH₂-O-CH₃）、Ar-C₁₋₄アルキル-NH-CO-、または Het-NH-CO-（例えば (1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-NH-CO-）；

R³ は、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、ニトロ、NH₂、COH、NR⁶R⁷

、カルボキシ、 CONR^6R^7 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキル- O) $_{1-2}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- CONR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- Ar 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{CO}-\text{C}-\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 ($\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2$)、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル (例えば CF_3)、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニル (例えばエチニル、プロピニル、ペンテニル) であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され (例えばフェニルアセチレン $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$)、炭素数3ないし7のシクロアルキル、未置換または $\text{HCO}-$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 NR^6R^7 、 $\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 C_{2-6} アルコシカルボニル、または $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ で置換された炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のアルコキシ (例えば OCH_3)、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルコキシ (例えばシクロプロピルメトキシ)、炭素数1ないし4のアルキルチオ (例えば SCH_3)、炭素数1ないし4のフッ化アルコキシ (例えば OCF_3 、 OCHF_2)、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル (例えば 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル)、炭素数2ないし4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、炭素数2ないし6を有するアルコシカルボニル、 Ar 、 Het 、 OAr 、 OHet 、カルボ- O 、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-$ 、 $\text{Het}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{O}-$ 、 $\text{Het}-\text{CO}-\text{Het}$ 、 $\text{Het}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 、または $\text{Ar}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{Het}-\text{O}-$ であり；または

R^3 は以下の式の一つであり、

【化11】



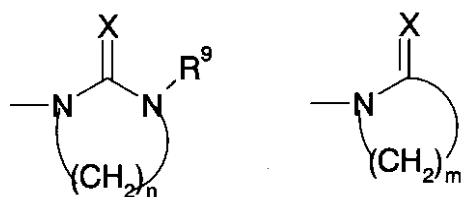
または二つの R^3 は合体して少なくとも窒素1原子を含んでいる5員縮合環構造を形成することができる；

R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CN 、ニトロ、 NH_2 、 COH 、 NR^6R^7 、カルボキシ、 CONR^6R^7 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $\text{NR}^2\text{COR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^2\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^2\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、 $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキル- O) $_{1-2}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- CONR^6R^7 、 $\text{NR}^2-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- Ar 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- $\text{CO}-\text{C}-\text{R}^2$ 、 $\text{NR}^2-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 ($\text{CO}-\text{O}-\text{R}^2$)、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^2 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル- NR^6R^7 、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル (例えば CF_3)、炭素数2ないし6のアルケニル、炭素数2ないし6のアルキニル (例えばエチニル、プロピニル、ペンテニル) であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され (例えばフェ

ニルアセチレン $C_6H_5-C\equiv C-$ ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、未置換または $HCO-$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 NR^6R^7 、 $CO-NR^6R^7$ 、 $C_2 \sim 6$ アルコシカルボニル、または $-CO-R^{10}$ で置換された炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ（例えば OCH_3 ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメトキシ）、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ（例えば SCH_3 ）、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ（例えば OCF_3 、 $OCHF_2$ ）、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル（例えば 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-（トリフルオロメチル）エチル）、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、 Ar 、 Het 、 OAr 、 $OHet$ 、カルボ- O 、 $Ar-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-$ 、 $Het-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-$ 、 $Het-CO-Het$ 、 $Het-C_1 \sim 6$ アルキル- NR^2 、または $Ar-C_1 \sim 6$ アルキル- $Het-O-$ であり；または

R^4 は以下の式の一つであり、

【化 12】



または二つの R^4 は合体して少なくとも窒素 1 原子を含んでいる 5 員縮合環構造を形成することができる；

R^5 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CN 、ニトロ、 NH_2 、 COH 、 NR^6R^7 、カルボキシ、 $CONR^6R^7$ 、 NR^2COR^8 、 NR^2COOR^8 、 NR^2CSR^8 、 $NR^2COR^2R^9$ 、 $NR^2CSNR^2R^9$ 、 $NR^2SO_2R^{10}$ 、 $NR^2CONR^6R^7$ 、 $NR^2CSNR^6R^7$ 、 NR^2R^9 、 SO_2R^{10} 、 SOR^{10} 、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル（例えば CF_3 ）、炭素数 2 ないし 6 のアルケニル、炭素数 2 ないし 6 のアルキニル（例えばエチニル、プロピニル、ペンテニル）であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各自の場合、未置換か、または Ar または Het によって置換され（例えばフェニルアセチレン $C_6H_5-C\equiv C-$ ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 1 ないし 4 のアルコキシ（例えば OCH_3 ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメトキシ）、炭素数 1 ないし 4 のアルキルチオ（例えば SCH_3 ）、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルコキシ（例えば OCF_3 、 $OCHF_2$ ）、炭素数 1 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル（例えば 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-（トリフルオロメチル）エチル）、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキルが炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、炭素数 2 ないし 6 を有するアルコシカルボニル、 Ar 、 Het 、 OAr 、 $OHet$ であり；

R^6 および R^7 は、各自独立に、 H 、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 2 ないし 8 のアルコキシアルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、または炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキルであるか、または R^6 および R^7 は合体して N 原子と共に環（例

えばピペリジニル、ピロリジニル)を形成する4ないし6個の炭素原子を含むアルキレン基であり;

R⁸は、H、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル(例えばCF₃)、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニル(例えばプロピニル、ペンテニル)であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、各場合において未置換か、またはArまたはHetによって置換され(例えばフェニルアセチレンC₆H₅-C≡C-)、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数1ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素原子1ないし4を有するジアルキルアミノ、Ar、またはHetであり;

R⁹は、炭素数1ないし4のアルキル、Ar、アルキル部分が炭素数1ないし4を有するAr-アルキル、またはHetであり;

R¹⁰は、炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のフッ化アルキル(例えばCF₃)、炭素数3ないし6のアルケニル、炭素数3ないし6のアルキニル(例えばプロピニル、ペンテニル)であって、ここでアルキル、フッ化アルキル、アルケニルまたはアルキニルは各場合未置換か、またはArまたはHetによって置換され(例えばフェニルアセチレンC₆H₅-C≡C-)、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数5ないし8のシクロアルケニル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル、炭素数6ないし9のシクロアルケニルアルキル、炭素数2ないし4のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数1ないし4のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数1ないし4を有するジアルキルアミノ、NR₆R₇、NR₂R₈、Ar、またはHetであり;

Arは、未置換か、または炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl)、各アルキル部分が炭素数1ないし8のジアルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1ないし8のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし8のハロゲン化アルコキシ、炭素数1ないし8のヒドロキシアルキル、炭素数2ないし8のヒドロキシアルコキシ、炭素数3ないし8のアルケニルオキシ、炭素数1ないし8のアルキルチオ、炭素数1ないし8のアルキルスルフィニル、炭素数1ないし8のアルキルスルホニル、炭素数1ないし8のモノアルキルアミノ、シクロアルキル基が炭素数3ないし7を有し、そして任意に置換されたシクロアルキルアミノ、アリール部分が炭素数6ないし10を有し(例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル)、そして任意に置換されたアリールオキシ、アリール部分が炭素数6ないし10を有し(例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル)そして任意に置換されたアリールチオ、シクロアルキル基が炭素数3ないし7を有しそして任意に置換されたシクロアルキルオキシ、スルホ、スルホニルアミノ、アシルアミド(例えばアセタミド)、アシルオキシ(例えばアセトキシ)、またはそれらの組合せで1回以上置換されたアリール基であり;

Hetは、少なくとも1個の環原子がN、OまたはSである5ないし10の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和の未置換か、またはハロゲン(F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl)、任意に置換された炭素数6ないし10のアリール(例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル)、炭素数1ないし8のアルキル、炭素数1ないし8のアルコキシ、炭素数3ないし7のシクロアルキル、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル(例えばシクロプロピルメチル)、炭素数1ないし8のハロゲン化アルコキシ(例えばOCHF₂)、炭素数3ないし7のシクロアルコキシ、炭素数4ないし7のシクロアルキルアルキル(例えばシクロピロピルメチルオキシ)、炭素数2ないし8のアルコキシアルキル(例えばCH₃OCH₂)、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するアルキル(ハロゲン化アルキル)アミノ(例えばメチル(トリフルオロメチル)アミノ)、各アルキル基が炭素数1ないし8を有するジ(ハロゲン化アルキル)アミノ、炭素数1

ないし 8 を有するハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチルのようなフッ化アルキル）、ニトロ、オキソ、OH、炭素数 3 ないし 8 を有するアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、炭素数 1 ないし 8 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8 を有するジアルキルアミノ、 SO_2R^n 、 $-\text{CXR}^n$ 、ピペリジニルエチル、またはそれらの組合せにより 1 回以上置換された複素環基であり；

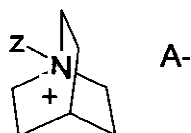
カルボは、未置換か、またはハロゲン、炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 1 ないし 8 のアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソまたはそれらの組合せ（例えばインダニル、テトラヒドロナクテニル等）で 1 回以上置換された複素環基であり；そして

R^{11} は、炭素原子 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル（例えば CF_3 ）、炭素数 3 ないし 6 のアルケニル、炭素数 3 ないし 6 のアルキニル（例えばプロピニル、ペンテニル）であって、ここでアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は各場合未置換か、または Ar または Het で置換され（例えばフェニルアセチレン $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 5 ないし 8 のシクロアルケニル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ないし 9 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 2 ないし 4 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ないし 4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 1 ないし 4 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立に炭素数 1 ないし 4 を有するジアルキルアミノ、または Ar である。

【0010】

ただし、1-アザビシクロ基は式：

【化13】



の 4 級アンモニウム塩の形にあり、式中、Z は炭素数 1 ないし 4 のアルキル（例えばメチル、エチル、プロピル）、炭素数 1 ないし 4 のハロゲン化アルキル（例えばクロロメチル、クロロエチル）、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル）、または炭素数 7 ないし 16 のアリールアルキル（例えばベンジル）、そしてアニオン A は、例えばヨーダイド、ブロマイド、クロライド、トリフレート、トシレートまたはメシレートである。

【0011】

本発明のさらなる化合物および／方法によれば、化合物は式 I - IV から選択され、式中、

R^2 は、もし存在すれば H、炭素数 1 ないし 4 のアルキル、炭素数 1 ないし 4 のフッ化アルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 C_{1-4} アルキル- $\text{CO}-$ 、 C_{3-7} シクロアルキル- $\text{CO}-$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{NH}-\text{CO}$ 、 C_{3-7} シクロアルキル- $\text{NH}-\text{CO}-$ 、Het、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル-、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{CO}-$ 、 $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル- SO_2- 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル-（例えば $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ）、または $\text{Ar}-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{NH}-\text{CO}-$ であり；そして

Het は、少なくとも 1 環原子が N、O または S である 5 ~ 10 個の環原子を有する未置換の、またはハロゲン、任意に置換された炭素数 6 ないし 10 のアリール、炭素数 1 ないし 8 のアルキル、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル、炭素数 1 ないし 8 のハロゲン化アルコキシ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ないし 7 のシクロアルキルアルコキシ、各アルキル基が炭素原子 1 ないし 8 を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素原子 1 ~ 8 を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、炭素数 1 ~ 8 を有する（ハロゲン化アルキル）アミノ、シアノ、炭素数 1 ないし 8 のハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、OH、炭素数 3 ないし 8 のアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、炭素数 1 ないし 8 のモノアルキルアミノ、各アルキル基が炭素数 1 ないし 8

を有するジアルキルアミノ、 $\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CXR}''$ 、ピペリジニルエチルまたはそれらの組合せにより1回以上置換された完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素環基である。

【0012】

式I-I Vにおいて、基A、例えばインダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジニル、ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジニル、またはイソチアゾロ〔5, 4-b〕ピリジニル基は、どの適した接続点において構造の残りへ接続されることができる。

【0013】

式Iにおいて、Aが式(a)、例えばインダゾリル基である時、それは化合物の残りへ3, 4または7位を介して、好ましくは3位を介して接続される。Aが式(b)、例えばベンゾチアゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは4または7位を介して接続される。Aが式(c)、例えばベンゾイソチアゾリル基である時、それは化合物の残りへ3, 4または7位を介して、好ましくは3位を介して接続される。Aが式(d)、例えばベンゾイソオキサゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。

【0014】

同様に式I Iにおいて、Aが式(a)、例えばインダゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。Aが式(b)、例えばベンゾチアゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは4位または7位を介して接続される。Aが式(c)、例えばベンゾチアゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。Aが式(d)、例えばベンゾイソオキサゾリルである時、それは化合物の残りへ好ましくは3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。

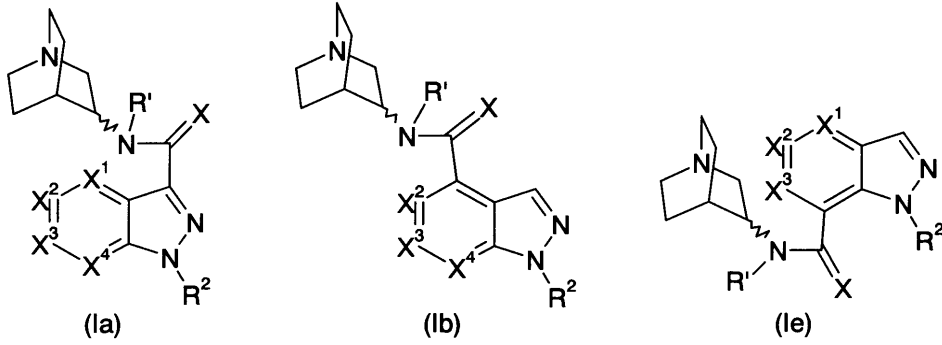
【0015】

また式I I Iにおいて、Aが式(a)、例えばインダゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。Aが式(b)、例えばベンゾチアゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは4位または7位を介して接続される。Aが式(c)、例えばベンゾイソチアゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。Aが式(d)、例えばベンゾイソオキサゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。さらに、式I Vにおいて、Aが式(a)、例えばインダゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。Aが式(b)、例えばベンゾチアゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは4または7位を介して接続される。Aが式(c)、例えばベンゾイソチアゾリル基である時、それは化合物の残りへ3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。Aが式(d)、例えばベンゾイソオキサゾリル基である時、それは化合物の残りへ好ましくは3, 4または7位を介して、特に3位を介して接続される。

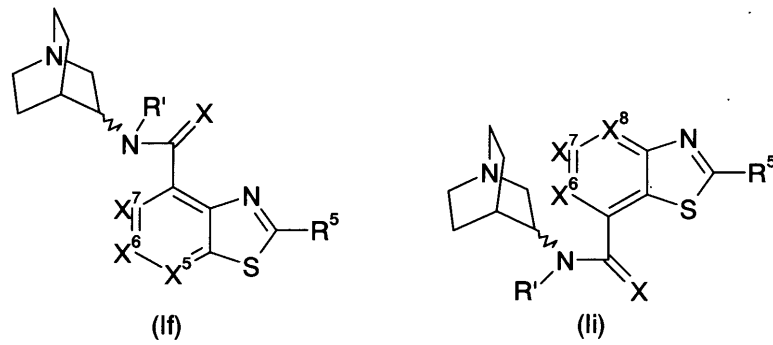
【0016】

以下の式は、A基、例えばインダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジニル、ピラゾロ〔3, 4-c〕ピリジニル、ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジニル、およびイソチアゾロ〔5, 4-b〕ピリジニルと、式Iの残りの間の好ましい接続を例証する。以下の式の各自において、 R 、 R^1 、 R^3 および／または R^4 置換基は一般に1, 2または3回、好ましくは2回、もっと好ましくは1回存在する。

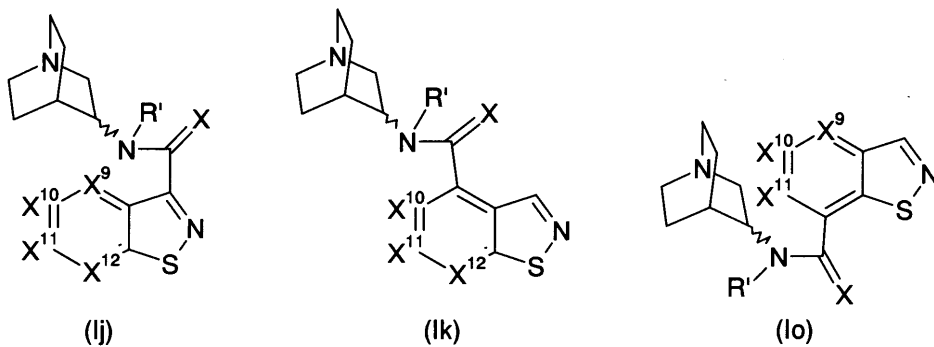
【化 1 4】



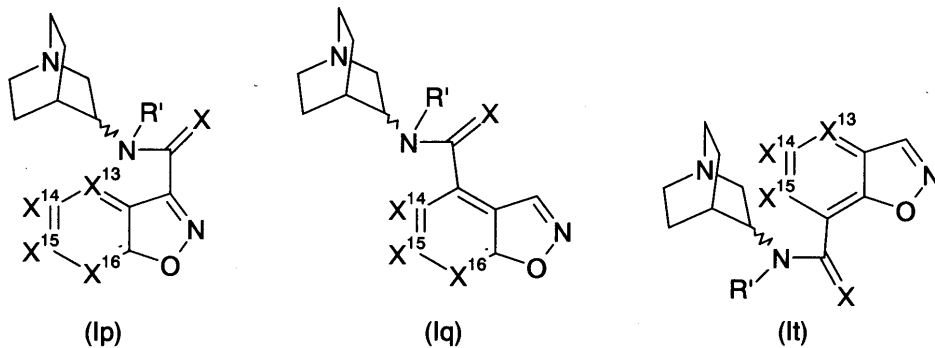
10



20



30



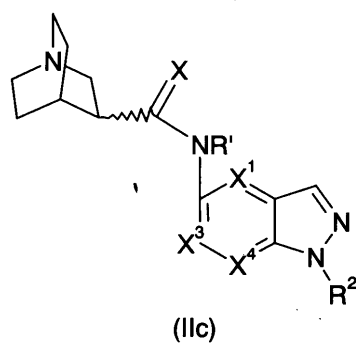
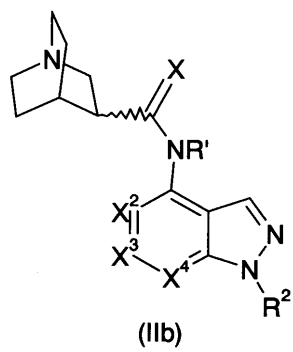
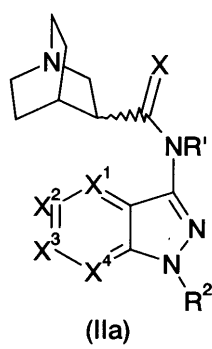
40

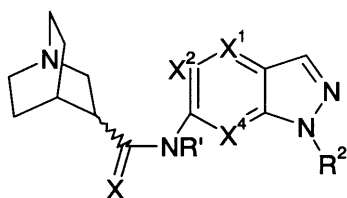
【0017】

以下の式は、A基、例えばインダゾール、ベンゾチアゾール、バイゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジニル、ピラゾロ〔3, 4-c〕ピリジニル、ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジニル、およびイソチアゾロ〔5, 4-b〕ピリジニルと、式Iの残りの間の好ましい接続を例証する。以下の式の各自において、R, R¹, R³およびR⁴置換基は一般に1, 2または3回、好ましくは2回、もっと好ましくは1回存在する。

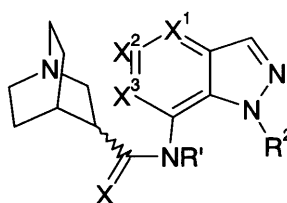
50

【化 1 5】

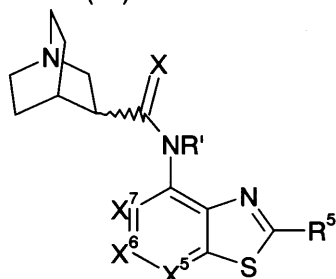




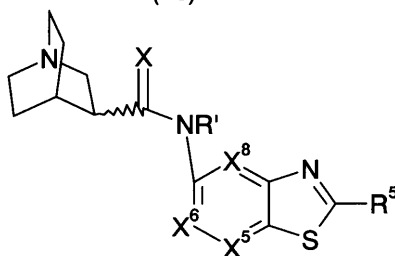
(IIId)



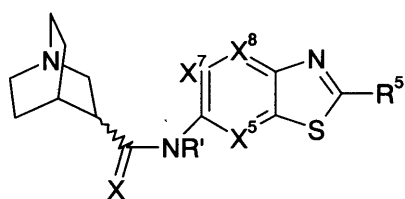
(IIe)



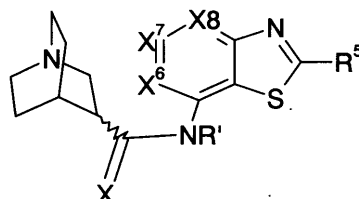
(IIIf)



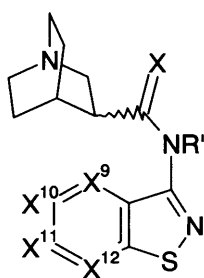
(IIg)



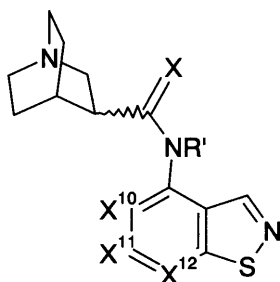
(IIh)



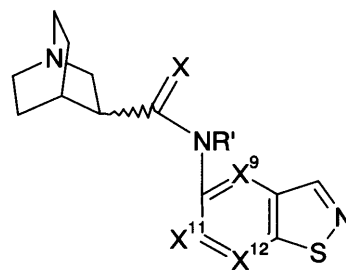
(IIIi)



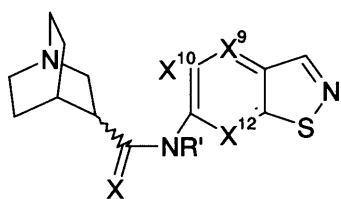
(IIj)



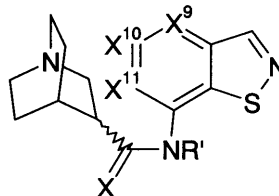
(IIk)



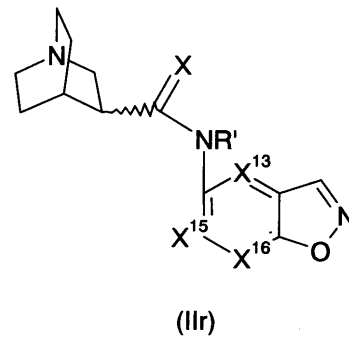
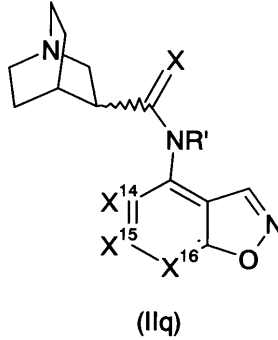
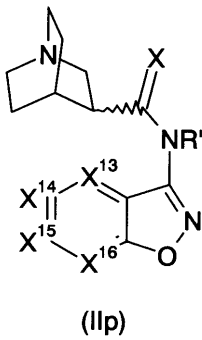
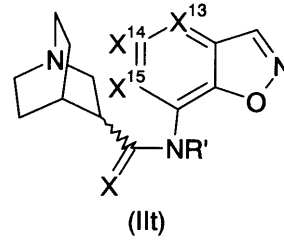
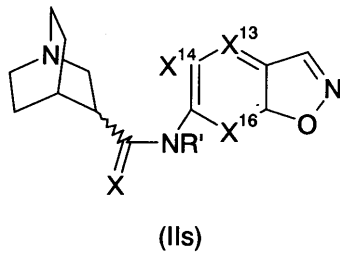
(IIIm)



(IIIn)



(IIo)



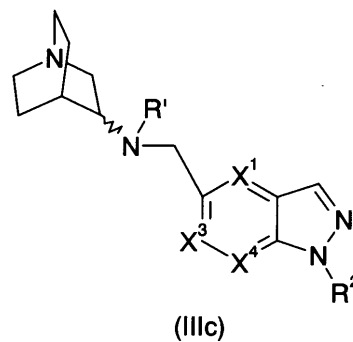
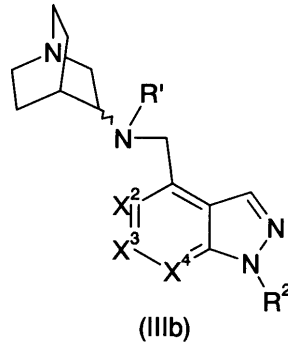
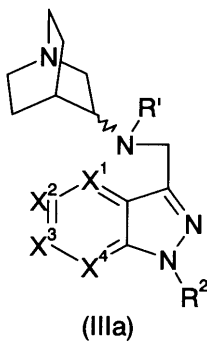
10

【0018】

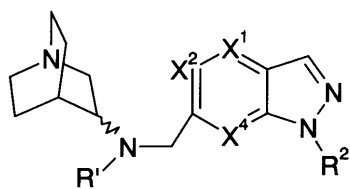
20

以下の式は、A基、例えばインダゾール、ベンゾチアゾール、バイズイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジニル、ピラゾロ〔3, 4-c〕ピリジニル、ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジニル、およびイソチアゾロ〔5, 4-b〕ピリジニルと、式 I I I の残りの間の好ましい接続を例証する。以下の式において、R, R¹, R³ および R⁴ 置換基は一般に 1, 2 または 3 回、好ましくは 2 回、もっと好ましくは 1 回存在する。

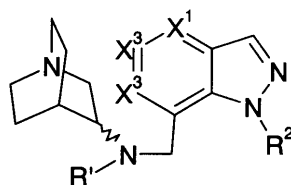
【化 16】



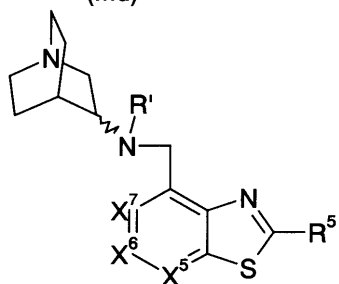
30



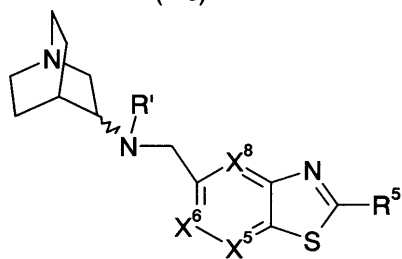
(IIIId)



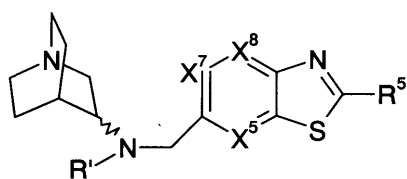
(IIIe)



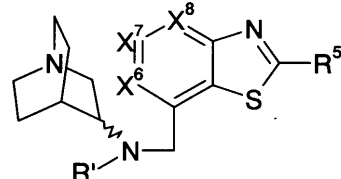
(IIIIf)



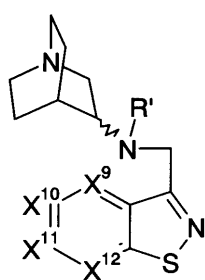
(IIIg)



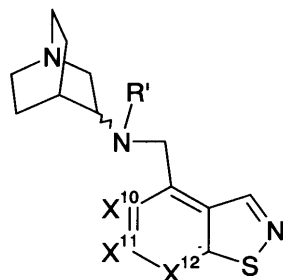
(IIIh)



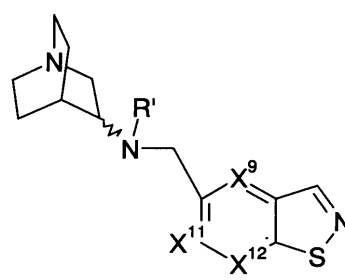
(IIIi)



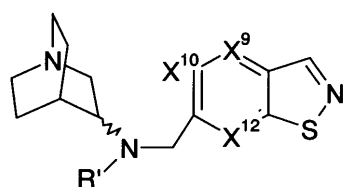
(IIIj)



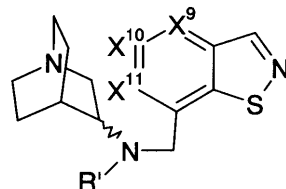
(IIIk)



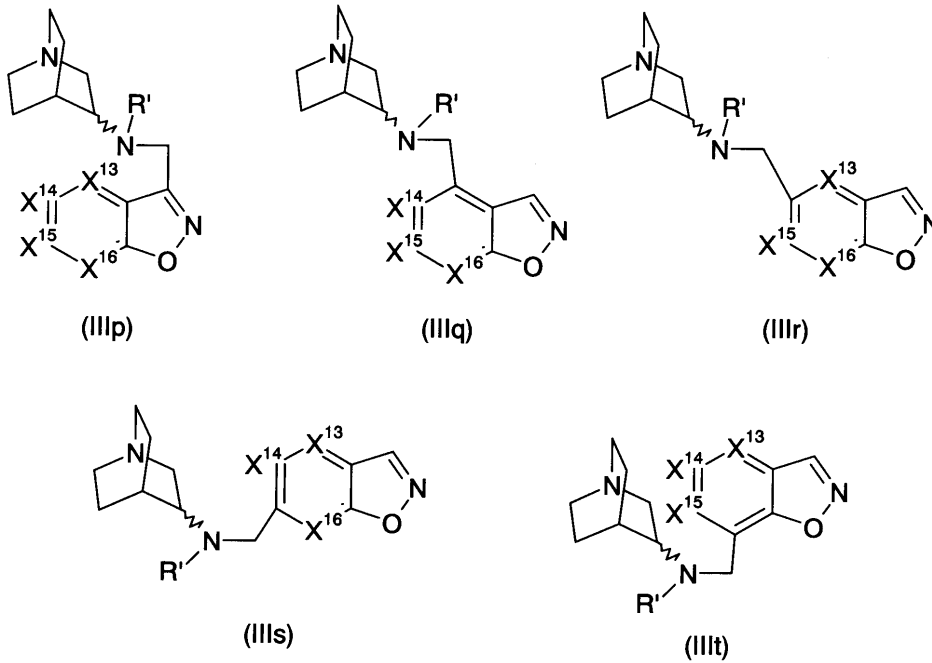
(IIIIm)



(IIIIn)



(IIIlo)



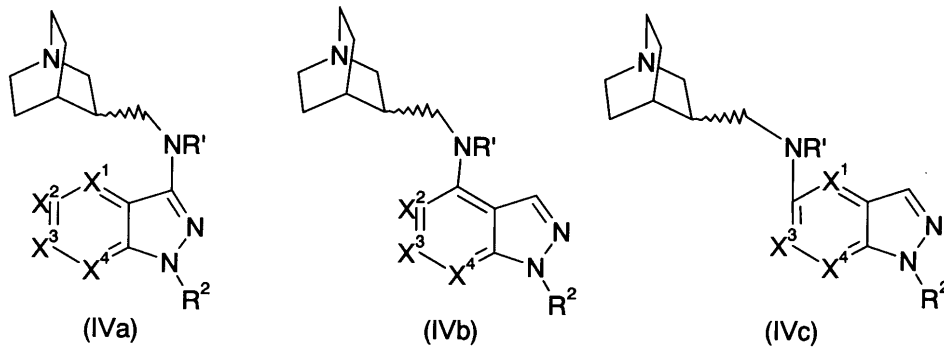
10

【0019】

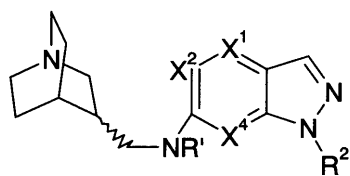
20

以下の式は、A基、例えばインダゾール、ベンゾチアゾール、バイズイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ピラゾロ〔3，4-b〕ピリジニル、ピラゾロ〔3，4-c〕ピリジニル、ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジニル、およびイソチアゾロ〔5，4-b〕ピリジニルと、式IVの残りの間の好ましい接続を例証する。以下の式において、R，R¹，R³およびR⁴置換基は一般に1，2または3回、好ましくは2回、もっと好ましくは1回存在する。

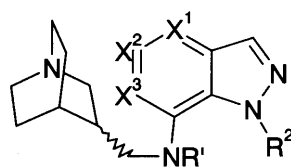
【化17】



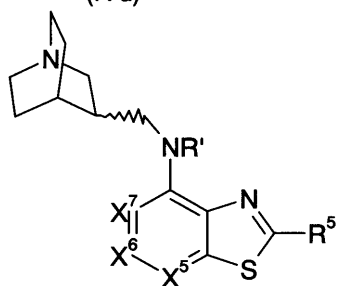
30



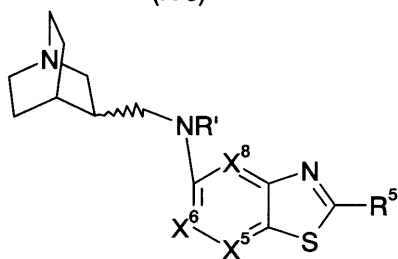
(IVd)



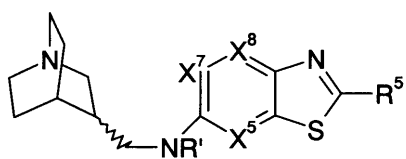
(IVe)



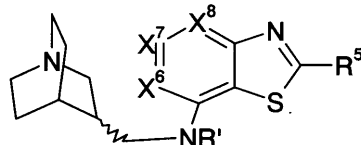
(IVf)



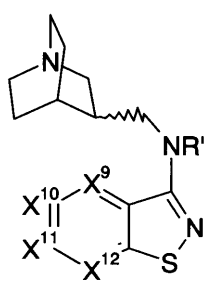
(IVg)



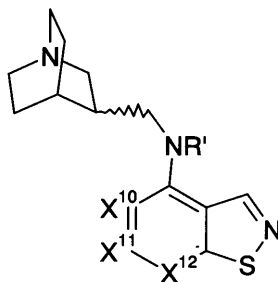
(IVh)



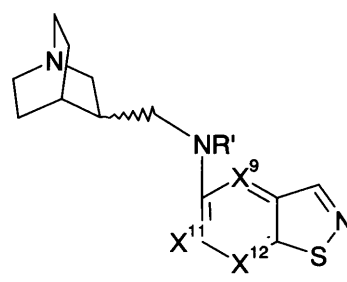
(IVi)



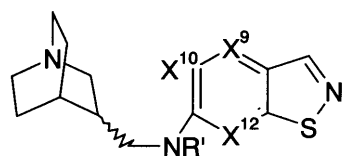
(IVj)



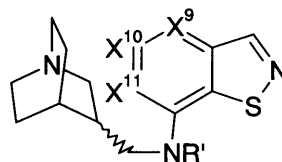
(IVk)



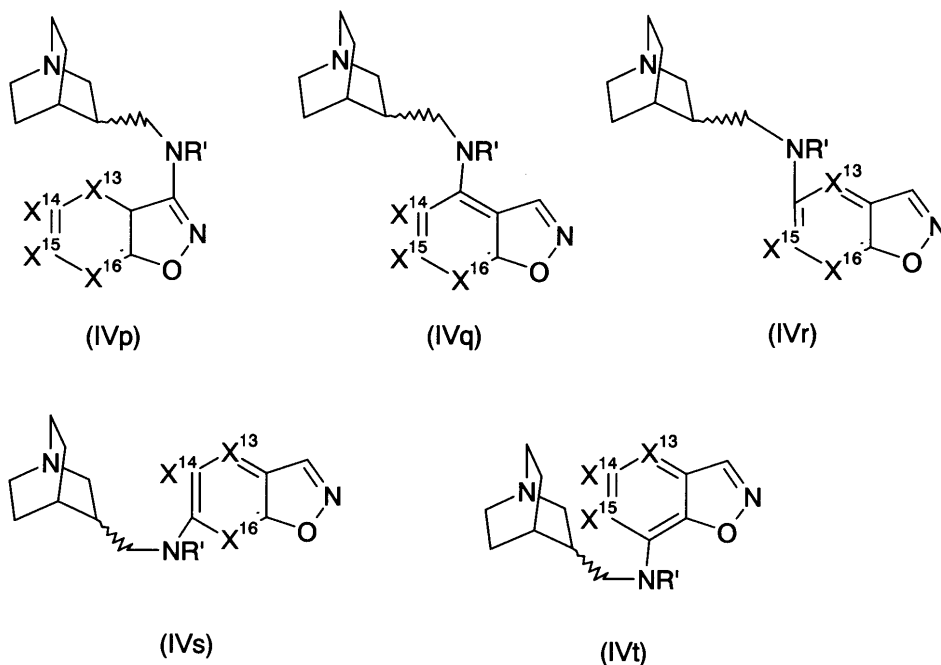
(IVm)



(IVn)



(IVo)



10

【0020】

すべての場合、Xは好ましくはOである。

20

すべての場合、R¹は好ましくはH、シクロプロピルメチルまたはCH₃であり、好ましくはHである。

【0021】

全体を通じ、アルキルは炭素原子1～8、好ましくは炭素原子1～4を有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素基である。好適なアルキル基は限定なしでメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルを含む。

【0022】

全体を通じ、アルケニルは炭素原子2～6を有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素基である。好適なアルケニル基は限定なしでエテニル、プロペニル、ブテニルおよびペンテニルを含む。

30

【0023】

全体を通じ、アルキニル基は炭素原子2～6を有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素基である。好適なアルキニル基は限定なしでエチン（エチニル）、プロピン（プロピニル）、ブチン（ブチニル）等を含む。

【0024】

アルコキシは、アルキル部分が炭素原子1～8、好ましくは1～4を有するアルキル-O-基を意味する。好適なアルコキシ基は限定なしでメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、およびsec-ブトキシを含む。

【0025】

アルコシアルキルは、各アルキル部分が独立に炭素原子1～8を有する、好ましくは炭素原子1～4を有するアルキル-O-アルキルを意味する。好適なアルコシアルキルは限定なしでメトキシメチル、エトキシメチルおよびメトキシエチルを含む。

40

【0026】

アルキルチオは、アルキル部分が炭素原子1～4を有するアルキル-S-を意味する。好適なアルキルチオは限定なしでメチルチオおよびエチルチオを含む。

【0027】

シクロアルキルは、炭素原子3～7を有する単環、二環または三環飽和炭化水素基を意味する。好適なシクロアルキル基は限定なしでシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む。他の好適なシクロアルキル基は限定なしでスピロペ

50

ンチル、ビシクロ〔2. 1. 0〕ペンチルおよびビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキシルを含む。

【0028】

シクロアルコキシは、シクロアルキル部分が好ましくは炭素原子3～7を有する単環、二環または三環飽和炭化水素基であるシクロアルキル－O－を意味する。

【0029】

シクロアルキルアルキル基は炭素原子4～7を含有する。好適なシクロアルキルアルキルは限定なしで例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチルおよびシクロペンチルメチルを含む。

【0030】

シクロアルキルアルコキシは炭素原子4～7を含有する。好適なシクロアルキルアルコキシは限定なしで例えばシクロプロピルメチルオキシ、シクロピロピルエチルオキシ、シクロブチルメチルオキシおよびシクロペンチルメチルオキシを含む。

【0031】

シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキル構造は、例えばC₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、炭素数1～4のモノアルキルアミノ、および／または各アルキルの炭素数が1～4であるジアルキルアミノによって置換されることができる。

【0032】

それ自体が基または置換基として、または基または置換基の一部として（例えばAr, OAr, Ar-C₁～₆アルキル－O－, またはAr-C₁～₆アルキル－Het－O－）のアリールは、他のように指示しない限り炭素数6ないし10の芳香族炭素環基を指す。好適なアリール基は、限定なしでフェニル、ナフチルおよびビフェニルを含む。置換アリール基は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレン、ジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フエノキシおよび／またはアシルオキシ（例えばアセトキシ）によって1回以上置換された上に記載したアリール基を含む。

【0033】

複素環基（例えばHet, OHet, Het-C₁～₆アルキル－O－, Het-CO－HetおよびHet-C₁～₆アルキル－NR₂のHet部分）は、1, 2または3環を有し、そして少なくとも1個の環原子がN, OまたはS原子である全環原子5～10を有する飽和、部分飽和および完全不飽和複素環基を指す。好ましくは、複素環基はN, OおよびSから選ばれた1～3のヘテロ環原子を含む。好適な飽和および部分飽和複素環基は、限定でなく、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホニル、イソオキサゾリニル等を含む。好適なヘテロアリール基は、限定でなく、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル等を含む。好適な複素環基の他の例は、2－フリル、3－フリル、3－キノリニル、1, 3－ベンゾジオキシニル、2－チエニル、3－チエニル、1, 3－チアゾール－2－イル、1, 3－オキサゾール－2－イル、ピロリジン－1－イル、6－ピロリジン－1－イル、ペペリジン－1－イル、6－ペペリジン－1－イル、モルホリン－4－イル、2－ベンゾフラニル、2－ベンゾチオフェニル、3－チエニル、2, 3－ジヒドロ－5－ベンゾフラニル、4－インドリル、4－ピリジル、3－キノリニル、4－キノリニル、1, 4－ベンゾジオキサニル－6－イル、3－インドリル、2－ピロリル、テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル、3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル、5－インドリル、1, 5－ベンゾオキセピン－8－イル、3－ピリジル、6－クマリニル、5－ベンゾフラニル、2－イソイミダゾール－4－イル、3－ピラゾリル、3－カルバゾリル、ヘキサヒドロピロロ〔1, 2－a〕ピラジ

10

20

30

40

50

ン-2 (1H)-イル、オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル、および1, 4-ジアゼパン-1-イルを含む。

【0034】

複素環基はまた、置換または未置換アザビシクロおよびオキサアザビシクロ基、例えば、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、トリフルオロエチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-5-イル、5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イル、5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクト-2-イル、8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル、5-シクロプロピル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル、および5-(シクロプロピルカルボニル)-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イルを含む。

10

【0035】

置換複素環基は、例えばハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、および/またはジアルキルアミノによって1位以上で置換された上記複素環基を指す。好適な置換複素環基は、2-メチルピペラジン-1-イル、3-メチルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル、4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル、3-メトキシピロリジン-1-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、1-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル、6-クロロイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジニル、4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル、および1-(シクロプロピルカルボニル)オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6-イルを含む。

20

【0036】

置換された基は、各場合1個以上置換され、そして好ましくは例示した置換基の1ないし3置換基、特に1または2置換基を有する。これら置換基は、各場合、独立して選ばれる。このため置換基は同一か異なり得る。ハロゲン化アルキルのようなハロゲン化基は好ましくはフッ化基であり、そして限定でなくトリフルオロメチルのようなペルハロ基を含む。

30

【0037】

本発明のさらなる化合物および/方法面によれば、RはNH₂またはNHCH₃ではない。本発明のさらなる面によれば、RはNH₂, NHCH₃またはN(CH₃)₂ではない。本発明のさらなる面によれば、RはNH₂, モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノではない。

【0038】

本発明の化合物および/方法面によれば、R²はHet-NH-COである。本発明の化合物および方法によれば、R²はHet-NH-COである時、Hetは好ましくはアザビシクロ基、例えば1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3-イルである。

【0039】

本発明の化合物および/または方法面によれば、Hetは炭素数4ないし7のシクスアルキルアルキル (例えばシクロプロピルメチル) によって置換される。本発明の他の化合物および/または方法面によれば、Hetがシクロアルキルアルキルで置換される時、シクロアルキル部分は好ましくは炭素数3ないし5を有し (例えばシクロプロピル)、そしてアルキル部分は好ましくは炭素数1ないし2を有する。加えて、Het基は好ましくはアザビシクロ基、例えば2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イルである。

40

【0040】

本発明のさらなる化合物および/方法面によれば、Hetは少なくとも1環原子がN, OまたはSであり、5~10の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素

50

環基であり、該複素環基は置換されており、そして少なくとも一つの置換基は炭素数 1 ～ 8 のハロゲン化アルキル（例えば OCH_2F ）、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルコキシ、炭素数 4 ～ 7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、炭素数 4 ～ 7 のシクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルおよびトリフルオロプロピルのような炭素数 2 ～ 8 または 3 ～ 8 のハロゲン化アルキル）、炭素数 2 ～ 8 のアルコキシアルキル（例えば CH_3OCH_2 ）、各アルキル基が炭素数 1 ～ 8 を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数 1 ～ 8 を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または炭素数 1 ～ 8 を有する（ハロゲン化アルキル）アミノである。

【0041】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、化合物は、 R 、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 の少なくとも一つが Het または OHet である式 I – IV から選ばれ、ここで Het は各場合置換または未置換のアザビシクロオクチル（例えば 1 – アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクトー 3 – イル）、オキサアザビシクロヘプチル（例えば 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ〔2. 2. 1〕ペプチル）、ジアザビシクロヘプチル（例えば 2, 5 – ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプトー 2 – イル、5 – メチル – 2, 5 – ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプトー 2 – イル、トリフルオロエチル – 2, 5 – ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプトー 2 – イル、および 5 – (シクロプロピルカルボニル) – 2, 5 – ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプトー 2 – イル、ジアザビシクロノニル（例えば 1, 4 – ジアザビシクロ〔3. 2. 2〕ノン – 4 – イル）、ジアザビシクロオクチル（例えば 5 – 20
メチル – 2, 5 – アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクトー 3 – イルおよび 8 – メチル – 3, 8 – ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクトー 3 – イル）、ピラゾリル、ジヒドロイミダゾール、1, 4 – ジアゼパニル（例えば 1, 4 – ジアゼパン – 1 – イルおよび 4 – メチル – 1, 4 – アゼパン – 1 – イル）、ヘキサヒドロピロロピラジニル（例えばヘキサヒドロピロロ〔1, 2 – a〕ピラジン – 2 (1H) – イル）、およびオクタヒドロスピロロピリジニル（例えば 1 – (シクロプロピルカルボニル) – オクタヒドロ – 6H – ピロロ〔3, 4 – b〕ピリジン – 6 – イル）から選ばれる。

【0042】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 の少なくとも一つは N であり、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 の少なくとも一つは N であり、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} および X^{12} の少なくとも一つは N であり、および／または X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} および X^{16} の少なくとも一つは N である。本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 の少なくとも一つは N であり、 $\text{X}^1 - \text{X}^4$ の残りの 1 または 2 は CR^1 である。本発明のさらなる化合物および／方法面によれば X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 の少なくとも一つは N であり、 $\text{X}^5 - \text{X}^8$ の残りの 1 または 2 は CR^3 である。本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} および X^{12} の少なくとも一つは N であり、 $\text{X}^9 - \text{X}^{12}$ の残りの 1 または 2 は CR^4 である。本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} および X^{16} の少なくとも一つは N であり、 $\text{X}^{13} - \text{X}^{16}$ の残りの 1 または 2 は CR である。

【0043】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、 X^4 が N であり、 X^1 、 X^2 および X^3 が各自 CH か CR^1 である。本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、 X^3 が N であり、 X^1 、 X^2 および X^4 が各自 CH か CR^1 である。本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、 X^{12} が N であり、 X^9 、 X^{10} および X^{11} が各自 CH か CR^4 である。

【0044】

本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、 Het は少なくとも 1 環原子が N 、 O または S であり、5 ～ 10 の環原子を有する完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素環基であり、該複素環基は置換されており、そして少なくとも一つの置換基は炭素数 1 ～

10

20

30

40

50

8のハロゲン化アルキル（例えば OCH_2F ）、炭素数3～7のシクロアルコキシ、炭素数4～7のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルおよびトリフルオロプロピルのような炭素数2～8または3～8のハロゲン化アルキル）、炭素数2～8のアルコキシアルキル（例えば CH_3OCH_2 ）、各アルキル基が炭素数1～8を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数1～8を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または炭素数1～8を有する（ハロゲン化アルキル）アミノである。

【0045】

本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、Hetは完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素環基であり、該複素環基は置換されており、そして少なくとも一つの置換基は炭素数1～8のハロゲン化アルキル（例えば OCH_2F ）、炭素数3～7のシクロアルコキシ、炭素数4～7のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルおよびトリフルオロプロピルのような炭素数2～8または3～8のハロゲン化アルキル）、炭素数2～8のアルコキシアルキル（例えば CH_3OCH_2 ）、各アルキル基が炭素数1～8を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数1～8を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または炭素数1～8を有する（ハロゲン化アルキル）アミノである。

10

【0046】

本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、Hetは少なくとも完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素環基であり、該複素環基は置換されており、そして少なくとも一つの置換基は炭素数1～8のハロゲン化アルキル（例えば OCH_2F ）、炭素数3～7のシクロアルコキシ、炭素数4～7のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルおよびトリフルオロプロピルのような炭素数2～8または3～8のハロゲン化アルキル）、炭素数2～8のアルコキシアルキル（例えば CH_3OCH_2 ）、または各アルキル基が炭素数1～8を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノである。

20

【0047】

本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、Hetは完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素環基であり、該複素環基は置換されており、そして少なくとも一つの置換基は炭素数1～8のハロゲン化アルキル（例えば OCH_2F ）、炭素数4～7のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルおよびトリフルオロプロピルのような炭素数2～8または3～8のハロゲン化アルキル）、炭素数2～8のアルコキシアルキル（例えば CH_3OCH_2 ）、または各アルキル基が炭素数1～8を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノである。

30

【0048】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、Aは、少なくとも1つの R^1 置換基を有する、少なくとも1環原子がN、OまたはSである、5～10の環原子を有する式(a)の完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素環基であり、該複素環基は置換されており、そして少なくとも一つの置換基は、炭素数1～8のハロゲン化アルキル（例えば OCH_2F ）、炭素数3～7のシクロアルコキシ、炭素数3～7のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルおよびトリフルオロプロピルのような炭素数2～8または3～8のハロゲン化アルキル）、炭素数2～8のアルコキシアルキル（例えば CH_3OCH_2 ）、各アルキル基が炭素数1～8を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数1～8を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または炭素数1～8を有する（ハロゲン化アルキル）アミノである。

40

【0049】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、Aは、少なくとも1つの R^1

50

置換基を有する、少なくとも1環原子がN、OまたはSである、5～10の環原子を有する式(a)の完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素環基であり、該複素環基は置換されており、そして少なくとも一つの置換基は、炭素数1～8のハロゲン化アルキル(例えば OCH_2F)、炭素数3～7のシクロアルキシ、炭素数3～7のシクロアルキルアルコキシ(例えばシクロプロピルメチルオキシ)、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル(例えばトリフルオロエチルおよびトリフルオロプロピルのような炭素数2～8または3～8のハロゲン化アルキル)、炭素数2～8のアルコキシアルキル(例えば CH_3OCH_2)、各アルキル基が炭素数1～8を有するアルキル(ハロゲン化アルキル)アミノ、各アルキル基が炭素数1～8を有するジ(ハロゲン化アルキル)アミノ、または炭素数1～8を有する(ハロゲン化アルキル)アミノである。

10

【0050】

本発明のさらなる化合物および/または方法面によれば、Aは、少なくとも1つの R^4 置換基を有する、少なくとも1環原子がN、OまたはSである、5～10の環原子を有する式(c)の完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素環基であり、該複素環基は置換されており、そして少なくとも一つの置換基は、炭素数1～8のハロゲン化アルキル(例えば OCH_2F)、炭素数3～7のシクロアルキシ、炭素数3～7のシクロアルキルアルコキシ(例えばシクロプロピルメチルオキシ)、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル(例えばトリフルオロエチルおよびトリフルオロプロピルのような炭素数2～8または3～8のハロゲン化アルキル)、炭素数2～8のアルコキシアルキル(例えば CH_3OCH_2)、各アルキル基が炭素数1～8を有するアルキル(ハロゲン化アルキル)アミノ、各アルキル基が炭素数1～8を有するジ(ハロゲン化アルキル)アミノ、または炭素数1～8を有する(ハロゲン化アルキル)アミノである。

20

【0051】

本発明のさらなる化合物および/または方法面によれば、Aは、少なくとも1つの R^4 置換基を有する式(c)の完全飽和、部分飽和または完全不飽和複素環基であり、該複素環基は置換されており、そして少なくとも一つの置換基は、炭素数1～8のハロゲン化アルキル(例えば OCH_2F)、炭素数3～7のシクロアルキシ、炭素数3～7のシクロアルキルアルコキシ(例えばシクロプロピルメチルオキシ)、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル(例えばトリフルオロエチルおよびトリフルオロプロピルのような炭素数2～8または3～8のハロゲン化アルキル)、炭素数2～8のアルコキシアルキル(例えば CH_3OCH_2)、または各アルキル基が炭素数1～8を有するアルキル(ハロゲン化アルキル)アミノである。

30

【0052】

本発明のさらなる化合物および/または方法面によれば、Aは、 OH 、 $\text{O}-(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}-\text{O})_{1\sim2}-\text{C}_{1\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、炭素数1～4のアルコキシ(例えば OCH_3)、炭素数3～7のシクロアルコキシ、炭素数4～7のシクロアルキルアルコキシ(例えばシクロピルメトキシ)、炭素原子1～4のフッ化アルコキシ(例えば OCF_3 、 OCHF_2)、炭素数1～4のヒドロキシアルキル、炭素数1～4のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数2～4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2～4のフッ化ヒドロキシアルコキシ、 OAr 、 OHet 、カルボ- O 、 $\text{Ar}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}-\text{O}$ 、 $\text{Het}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}-\text{O}$ 、または $\text{Ar}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}-\text{Het}-\text{O}$ である少なくとも一つのR置換基を有する式(d)である。

40

【0053】

本発明のさらなる化合物および/または方法面によれば、Aは、 OH 、 $\text{O}-(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}-\text{O})_{1\sim2}-\text{C}_{1\sim4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、炭素数1～4のアルコキシ(例えば OCH_3)、炭素数3～7のシクロアルコキシ、炭素数4～7のシクロアルキルアルコキシ(例えばシクロピルメトキシ)、炭素原子1～4のフッ化アルコキシ(例えば OCF_3 、 OCHF_2)、炭素数2～4のヒドロキシアルコキシ、炭素数2～4のフッ化ヒドロキシアルコキシである。少なくとも一つのR置換基を有する式(d)である。

50

【0054】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、Aは、OH、炭素数1～4のアルコキシ（例えばOCH₃）、炭素数1～4のフッ化アルコキシ（例えばOCF₃、OCHF₂）、炭素数2～4のヒドロキシアルコキシ、またはフッ化ヒドロキシアルコキシである少なくとも一つのR置換基を有する式（d）である。

【0055】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、Aはジヒドロイミダゾリルである少なくとも一つのR¹置換基を有する式（a）である。

【0056】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、Aは、チアゾリル以外のHetである少なくとも一つのR¹置換基を有し、そしてR²が炭素数2～4のアルキル、炭素数1～4のフッ化アルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル、フッ化C₁～₄アルキル-CO-、C₃～₇シクロアルキル-CO-、C₁～₄アルキル-NH-CO-、C₃～₇シクロアルキル-NH-CO-、Het、Ar-C₁～₄アルキル、Ar-C₁～₄アルキル-CO-、Ar-C₁～₄アルキル-SO₂-、C₁～₄アルキル-O-C₁～₄アルキル（例えばCH₂CH₂-O-CH₃）、またはAr-C₁～₄アルキル-NH-CO-である式（a）である。

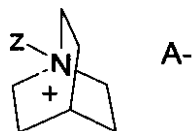
【0057】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、Aは、イミダゾリル（例えばイミダゾール-1-イル）、ピロリル、ピラゾリル、C₁～₈アルキルピラゾリル（例えば3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）、オキサアザビシクロヘプチル（例えば2-オキサ-5-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル）、ジアザビシクロプチル（例えば2,5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル）、ハロゲン化C₁～₈アルキル-ジアザビシクロヘプチル（例えばトリフルオロエチル-2,5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル）、アミノ、モノアルキルアミノ（C₁～₈アルキル-NH₂-）、またはジアルキルアミキ（（C₁～₈アルキル）₂N-）によって置換されたピペリジニル（例えば（4-ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）、またはヒドロキシ、ハロゲン化アルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（C₁～₈アルキル-NH-）、ジアルキルアミノ（（C₁～₈アルキル）₂N-）、アルコキシアルキル、またはアルキル（フッ化アルキル）アミノで置換されたピロリジニル（例えば3-（シクロプロピルメトキシピロリジン-1-イル、3-（3R）-ヒドロキシピロリジン-1-イル、3-（3S）-ヒドロキシピロリジン-1-イルのような3-（ヒドロキシ）ピロリジン-1-イル、3-（ジフルオロメトキシ）ピロリジン-1-イル、3-（3S）-（ジメチルアミノ）ピロリジン-1-イル、3-（3R）-（ジメチルアミノ）ピロリジン-1-イルのような3-（ジメチルアミノ）ピロリジン-1-イル、3-メチルアミノピロリジン-1-イル、3-（メトキシメチル）ピロリジン-1-イル、3-〔メチル（2,2,2-トリフルオロエチル）アミノ〕ピロリジン-1-イル）である、少なくとも一つの置換基R¹を有する式（a）である。

【0058】

本発明のさらなる化合物および／または方法面によれば、化合物は式IないしIVであるが、しかし1-アザビシクロ基は下記式の4級アンモニウム塩の形にある。

【化18】



式中、Zは炭素数1～4のアルキル（例えばメチル、エチル、プロピル）、炭素数1～4のハロゲン化アルキル（例えばクロロメチル、クロロエチル）、炭素数4～7のシクロア

ルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル）、または炭素数7～16のアリールアルキル（例えばベンジル）であり、そしてアニオンAは、例えばヨーダイド、ブロマイド、クロライド、トリフレート、トシレートまたはメシレートである。この具体例において、基Aは好ましくは式(a)または(c)である。また、 X^1 ないし X^4 は、各自好ましくはCHまたは CR^1 であり、 X^9 ないし X^{12} は、各自好ましくはCHまたは CR^1 である。

【0059】

本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、化合物は以下の下位属に従った式I_pから選ばれる。

(i) $X^{13} - X^{16}$ はCHまたはCRであり、そのうち少なくとも一つはCH以下であり；

10

XはOであり；

R^1 はH、アルキル（例えば CH_3 または C_2H_5 、特に CH_3 ）またはシクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルまたはシクロプロピルエチル、特にシクロプロピルメチル）であり；そして

少なくともRの一つはアルコキシ（例えば OCH_3 ）、またはHet（例えば(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル、(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イルのような3-メトキシピロリジン-1-イル）である。

【0060】

本発明のさらなる面によれば、化合物は以下の下位属に従った式I_aまたはI_jから選ばれる。

20

(i) XはOであり；

$X^1 - X^4$ の一つまたは $X^9 - X^{12}$ の一つはCH、 CR^1 または CR^4 であり；

R^1 はH、アルキル（例えば CH_3 または C_2H_5 、特に CH_3 ）、またはシクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチルまたはシクロペンチルメチル、シクロプロピルエチル、特にシクロプロピルメチル）であり；

R^2 はHであり、そして

R^1 および R^4 は独立にH、ハロゲン（例えばClまたはF）、Ar（例えばフェニル）、またはHet（例えば3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル）から選ばれる。

本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、化合物は以下の下位属が選ばれる。

30

(a) X^1 , X^2 , X^3 および X^4 の少なくとも1はNである式Iに従った化合物；

(b) X^1 , X^2 , X^3 および X^4 の少なくとも1はNである式I_aに従った化合物；

(c) X^1 , X^2 , X^3 および X^4 の少なくとも1はNである式I_jに従った化合物；

(d) X^5 , X^6 , X^7 および X^8 の少なくとも1はNである式Iに従った化合物；

(e) X^9 , X^{10} , X^{11} および X^{12} の少なくとも1はNである式Iに従った化合物；

(f) X^{13} , X^{14} , X^{15} および X^{16} の少なくとも1はNである式Iに従った化合物；

(g) X^1 , X^2 , X^3 および X^4 の少なくとも1はNであり、 $X^1 - X^4$ の残りの1または2は CR^1 である式Iに従った化合物；

40

(h) X^1 , X^2 , X^3 および X^4 の少なくとも1はNであり、 $X^1 - X^4$ の残りの1または2は CR^1 である式I_aに従った化合物；

(i) X^1 , X^2 , X^3 および X^4 の少なくとも1はNであり、 $X^1 - X^4$ の残りの1または2は CR^1 である式I_jに従った化合物；

(j) X^5 , X^6 , X^7 および X^8 の少なくとも1はNであり、 $X^5 - X^8$ の残りの1または2は CR^3 である式Iに従った化合物；

(k) X^9 , X^{10} , X^{11} および X^{12} の少なくとも1はNであり、 $X^9 - X^{12}$ の残りの1または2は CR^4 である式Iに従った化合物；

(l) X^{13} , X^{14} , X^{15} および X^{16} の少なくとも1はNであり、 $X^{13} - X^{16}$ の残りの1または2はCRである式Iに従った化合物；

50

(m) X^4 が N であり、 X^1 、 X^2 および X^3 が各自 CH または CR^1 である式 I に従った化合物；

(n) X^4 が N であり、 X^1 、 X^2 および X^3 が各自 CH または CR^1 である式 I a に従った化合物；

(o) X^{12} が N であり、 X^9 、 X^{10} および X^{11} が各自 CH または CR^4 である式 I j に従った化合物；

(p) X^3 が N であり、 X^1 、 X^2 および X^4 が各自 CH または CR^1 である式 I a に従った化合物；

(q) R^1 または R^4 の少なくとも一方は置換 Het であって、そして少なくとも 1 の Het 置換基は炭素数 1～8 のハロゲン化アルコキシ（例えば $OCHF_2$ ）、炭素数 3～7 のシクロアルコキシ、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルのような炭素数 2～8 または 3～8 のハロゲン化アルキル）、炭素数 2～8 のアルコキシアルキル（例えば CH_2OCH_3 ）、各アルキル基が炭素数 1～8 を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数 1～8 を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または炭素数 1～8 の（ハロゲン化アルキル）アミノである式 I a または I j に従った化合物；

(r) R^1 または R^4 の少なくとも一方は置換 Het であって、そして少なくとも 1 の Het 置換基は炭素数 1～8 のハロゲン化アルキル（例えば $OCHF_2$ ）、炭素数 4～8 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルのような炭素数 2～8 または 3～8 のハロゲン化アルキル）、炭素数 2～8 のアルコキシアルキル（例えば CH_2OCH_3 ）、各アルキル基が炭素数 1～8 を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数 1～8 を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノである、式 I a または I j に従った化合物；

(s) R^1 または R^4 の少なくとも一方は置換完全飽和 Het 基（例えばピロリジニルまたはピペリジニル）であって、そして少なくとも 1 の Het 置換基は炭素数 1～8 のハロゲン化アルキル（例えば $OCHF_2$ ）、炭素数 3～7 のシクロアルコキシ、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルのような炭素数 2～8 または 3～8 のハロゲン化アルキル）、炭素数 2～8 のアルコキシアルキル（例えば CH_2OCH_3 ）、各アルキル基が炭素数 1～8 を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ、各アルキル基が炭素数 1～8 を有するジ（ハロゲン化アルキル）アミノ、または炭素数 1～8 の（ハロゲン化アルキル）アミノである式 I a または I j に従った化合物；

(t) R^1 または R^4 の少なくとも一方は置換完全飽和 Het 基（例えばピロリジニル）であり、そして少なくとも 1 の Het 置換基は炭素数 1～8 のハロゲン化アルキル（例えば $OCHF_2$ ）、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメチルオキシ）、トリフルオロメチル以外のハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロエチルのような炭素数 2～8 または 3～8 を有するハロゲン化アルキル）、炭素数 2～8 のアルコキシアルキル（例えば CH_2OCH_3 ）、または各アルキル基が炭素数 1～8 を有するアルキル（ハロゲン化アルキル）アミノ基である、式 I a または I j に従った化合物；

(u) OH、 $O-(C_{1\sim6}アルキル-O)_{1\sim2}-C_{1\sim6}アルキル$ 、 $-O-C_{1\sim6}アルキル-NR^6R^7$ 、炭素数 1～4 のアルコキシ（例えば OCH_3 ）、炭素数 3～7 のシクロアルコキシ、炭素数 4～7 のシクロアルキルアルコキシ（例えばシクロプロピルメトキシ）、炭素数 1～4 のフッ化アルコキシ（例えば OCF_3 、 $OCHF_2$ ）、炭素数 1～4 のヒドロキシアルキル、炭素数 1～4 のフッ化ヒドロキシアルキル、炭素数 2～4 のヒドロキシアルコキシ、炭素数 2～4 のフッ化ヒドロキシアルコキシ、OAr、OHet、カルボ-O、 $Ar-C_{1\sim6}アルキル-O-Het-C_{1\sim6}アルキル-O-$ 、または $Ar-C_{1\sim6}アルキル-Het-O-$ である少なくとも 1 の R 置換基を有する、式 I p に従った化合物；

10

20

30

40

50

(v) OH, O-(C₁~6 アルキル-O)₁~2-C₁~6 アルキル、炭素数 1~4 のアルコキシ (例えば OCH₃)、炭素数 3~7 のシクロアルコキシ、炭素数 4~7 のシクロアルキルアルコキシ (例えば シクロプロピルメトキシ)、炭素数 1~4 のフッ化アルコキシ (例えば OCF₃, OCHF₂)、炭素数 2~4 のヒドロキシアルコキシ、またはフッ化ヒドロキシアルコキシである少なくとも 1 の R 置換基を有する、式 I p に従った化合物;

(w) OH, 炭素数 1~4 のアルコキシ (例えば OCH₃)、炭素数 1~4 のフッ化アルコキシ (例えば OCF₃, OCHF₂)、炭素数 2~4 のヒドロキシアルコキシ、またはフッ化ヒドロキシアルコキシである少なくとも 1 の R を有する、式 I p に従った化合物;

(x) 少なくとも 1 の R がジヒドロイミダゾールである式 I a に従った化合物;

(y) チアゾリル以外の Het であって、そして R² が炭素数 2~4 のアルキル、炭素数 2~4 のフッ化アルキル、炭素数 3~7 のシクロアルキル、炭素数 4~7 のシクロアルキルアルキル、フッ化 C₁~4 アルキル-CO-, C₃~7 シクロアルキル-CO-, C₁~4 アルキル-NH-CO-, C₃~7 シクロアルキル-NH-CO-, Het, Ar-C₁~4 アルキル-, Ar-C₁~4 アルキル-CO-, Ar-C₁~4 アルキル-SO₂-, C₁~4 アルキル-O-C₁~4 アルキル- (例えば CH₂CH₂-O-CH₃)、または Ar-C₁~4 アルキル-NH-CO- である少なくとも 1 の R¹ 置換基を有する、式 I a に従った化合物;

(z) イミダゾリル (例えば イミダゾール-1-イル)、ピロリル、C₁~8 アルキルピラゾリル (例えば 3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)、オキソアザビシクロヘプチル (例えば 2-オキソ-5-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル)、2, 5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル、C₁~8 アルキル-ジアザビシクロヘプチル (例えば 5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル)、ハロゲン化 C₁~8 アルキル-ジアザビシクロヘプチル (例えば トリフルオロエチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-2-イル)、モノアルキルアミノ (C₁~8 アルキル-NH-)、またはジアルキルアミノ ((C₁~8 アルキル)₂-N-) で置換されたピペリジニル (例えば (4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)、またはヒドロキシ、ハロゲン化アルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ (C₁~8 アルキル-NH-)、ジアルキルアミノ ((C₁~8 アルキル)₂-N-)、アルコキシアルキル、またはアルキルで置換されたピロリジニル (例えば 3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル、3-(3R)-ヒドロキシピロリジン-1-イル、3(3S)-ヒドロキシピロリジン-1-イルのような 3-(ヒドロキシ)ピロリジン-1-イル、3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル、3-(3S)-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、3-(3R)-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルのような 3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、3-メチルアミノピロリジン-1-イル、3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル、3-[メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル) である少なくとも 1 の R⁴ 置換基を有する、式 I j に従った化合物;

(aa) X が O である上の下位属 (a)-(z) のどれかに従った下位属; および

(ab) R¹ が H または アルキル、特に H である上の下位属 (a)-(aa) のどれかに従った下位属。

【0061】

本発明の化合物および方法面に従えば、式 I-I V の化合物は以下の化合物から選ばれる。

1) 3(S)-3-({[6-(シクロプロピルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル]カルボニル}アミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-1-アズニアビシクロ〔2.2.2〕オクタンプロマイドまたはホルメート

2) N-[(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマ

イド

3) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5,6-ジメトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

4) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-プロピル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

5) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-イソプロピル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

6) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

10

7) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

8) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

9) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

10) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-ブromo-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

20

11) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5,7-ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

12) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

13) (3S)-3-{[(5-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンイオダイドまたはホルメート

14) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-フリルメトキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

30

15) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

16) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

17) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

18) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-メチル-6-{[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

40

19) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

20) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

21) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

22) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

23) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

50

(シクロプロピルカルボニル) アミノ〕 - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

24) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

25) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1 - (ジフルオロメチル) - 6 - { [(プロピルアミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイドギ酸塩

26) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

27) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - (3 - チエニル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

28) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - N - メチル - 6 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

29) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - N - メチル - 6 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

30) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1 - エチル - 6 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

31) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1 - (シクロプロピルメチル) - 6 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

32) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 - プロピル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

33) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1 - エチル - N - メチル - 6 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

34) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - N - メチル - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

35) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - N - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

36) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 5 - (ジフルオロメトキシ) - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

37) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - (ジフルオロメトキシ) - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

38) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

39) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - { [(プロピルアミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

40) N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 5 - メトキシ - N - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサマイド

10

20

30

40

50

41) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

42) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

43) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

44) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

45) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

46) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

47) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

48) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-N-メチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

49) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

50) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ヒドロキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

51) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

52) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

53) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

54) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-オキソ-3-プロピルイミダゾリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

55) N-[(3S)-1-オキシド-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

56) 6-メトキシ-N-[(3S)-1-オキシド-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

【0062】

ここで上に列挙した塩は遊離塩基または他の薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、そして上に列挙した遊離塩基形は薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、

ここで上に列挙した化合物（遊離塩基の形または薬学的に許容し得る塩の形）は溶媒和物（水和物）の形にあることができ、

ここで上で列挙した化合物（遊離塩基の形または薬学的に許容し得る塩の形）はN-オキシドの形にあることができ、

ここで上で列挙した化合物（遊離塩基またはその溶媒和物またはN-オキシドの形、または薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物の形）は多形の形にあることができ、そして

ここでもし化合物がキラリティーを示すならば、それはラセミ体またはジアステレオマーの混合物のようなエナンチオマーの混合物の形、または単一のエナンチオマーまたは単

10

20

30

40

50

ージアステレオマーの形にあることができる。

【0063】

本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、式 I - I V の化合物は以下の化合物から選ばれる。

【0064】

57) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.1]オクト-3-イル]-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイドギ酸塩

58) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

59) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサマイド

60) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサマイドギ酸塩

61) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

62) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-メトキシピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

63) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[2-オキソ-3-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

64) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピロリジン-1-イル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

65) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

66) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[1H-ピロロ-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

67) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

68) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

69) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

70) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

71) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

72) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

73) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-[1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

10

20

30

40

50

- 74) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩
- 75) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 76) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 77) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-オキソ-3-プロピルイミダゾリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド 10
- 78) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 79) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 80) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 20
- 81) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 82) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 83) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 84) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 30
- 85) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 86) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 87) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-エトキシピロリジン-1-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 40
- 88) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイド
- 89) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 90) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 91) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサ 50

マイド

92) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-フルオロ-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

93) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-フルオロ-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

94) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

95) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

96) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

97) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ペプト-5-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

98) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

99) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

100) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

101) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

102) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

103) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

104) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

105) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

106) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイドギ酸塩

107) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイド塩酸塩

108) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド

10

20

30

40

50

- 109) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-
3-カルボキサマイド
- 110) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-
[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド
- 111) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-
[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド
- 112) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7- 10
[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド
- 113) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-
[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイドギ酸塩
- 114) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-
フルオロ-6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 115) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-
フルオロ-6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 116) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6- 20
[(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-
1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 117) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-
1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 118) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1, 2-
ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 119) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6- 30
[(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1, 2-
ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 120) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド
- 121) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド
- 122) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(1S, 4S)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 40
- 123) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
{3-[メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-
1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 124) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
{3-[メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-
1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 125) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド 50

1 2 6) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-[3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

1 2 7) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-[(3 R)-3-ジメチルアミノ]ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

1 2 8) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-[(3 R)-3-ジメチルアミノ]ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

1 2 9) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

1 3 0) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

1 3 1) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-(2-オキソ-3-プロピルイミダゾリン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

【0065】

ここで上に列挙した塩は遊離塩基または他の薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、そして上に列挙した遊離塩基形は薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、

ここで上に列挙した化合物（遊離塩基の形または薬学的に許容し得る塩の形）は溶媒和物（水和物）の形にあることができ、

ここで上で列挙した化合物（遊離塩基の形または薬学的に許容し得る塩の形）はN-オキシドの形にあることができ、

ここで上で列挙した化合物（遊離塩基またはその溶媒和物またはN-オキシドの形、または薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物の形）は多形の形にあることができ、そして

ここでもし化合物がキラリティーを示すならば、それはラセミ体またはジアステレオマーの混合物のようなエナンチオマーの混合物の形、または単一のエナンチオマーまたは単一ジアステレオマーの形にあることができる。

【0066】

本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、式 I - I V の化合物は以下の化合物から選ばれる。

【0067】

1 3 2) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-[(1 S, 4 S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ペプト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドジギ酸塩

1 3 3) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-[(1 S, 4 S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ペプト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドジギ酸塩

1 3 4) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-[(1 R, 4 R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ペプト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

1 3 5) N-[(3 S)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-[(1 R, 4 R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ペプト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

1 3 6) N-[(3 R)-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル]-6-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドジギ酸塩

137) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドジギ酸塩

138) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

139) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

140) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

141) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

142) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

143) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

144) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

145) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

146) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

147) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

148) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

149) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

150) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

151) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

152) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

153) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

10

20

30

40

50

- 154) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 155) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 156) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 157) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 10
- 158) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 159) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 160) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 20
- 161) N, N'-ジ(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル-1H-インダゾール-1, 3-ジカルボキサマイド
- 162) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 163) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
- 164) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3S)-3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾール-3-カルボキサマイド 30
- 165) (3S)-1-(クロロメチル)-3-[(1H-インダゾール-3-イルカルボニル)アミノ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド
- 166) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾール-3-カルボキサマイドジギ酸塩
- 167) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-クロロイソチアゾロ[5, 4-b]ピロリジン-3-カルボキサマイド
- 168) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 40
- 169) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 170) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
- 171) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピペラジン-1-イル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド 50

172) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
ピペラジン-1-イル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

173) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ
マイド

174) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ
マイド

175) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(2-メチルピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ
マイド

176) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(2-メチルピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ
マイド

177) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチア
ゾール-3-カルボキサマイド

178) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチア
ゾール-3-カルボキサマイド

179) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[1-(シクロプロピルカルボニル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジ
ン-6-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

180) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[1-(シクロプロピルカルボニル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジ
ン-6-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

181) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(1S, 4S)-5-(シクロプロピルカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.
2.1]ヘプト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

182) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(1S, 4S)-5-(シクロプロピルカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.
2.1]ヘプト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

183) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カル
ボキサマイド

184) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
シアノ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

185) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ]
カルボニル-1H-インダゾール-3-カルボキシキル酸塩酸塩

186) N(3)-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]
-N(6), N(6)-ジメチル-1H-インダゾール-3, 6-ジカルボキサマイド

187) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-インダゾール-3-カルボ
キサマイド

188) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]カルボニル-1H-インダゾール-3
-カルボキサマイド

189) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
メトキシイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-カルボキサマイド

190) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-

10

20

30

40

50

(テトラヒドロ-2H-ピラン4-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサ
マイド

【0068】

ここで上に列挙した塩は遊離塩基または他の薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、そして上に列挙した遊離塩基形は薬学的に許容し得る塩の形であることもでき、

ここで上に列挙した化合物（遊離塩基の形または薬学的に許容し得る塩の形）は溶媒和物（水和物）の形にあることができ、

ここで上で列挙した化合物（遊離塩基の形または薬学的に許容し得る塩の形）はN-オキシドの形にあることができ、

ここで上で列挙した化合物（遊離塩基またはその溶媒和物またはN-オキシドの形、または薬学的に許容し得る塩またはその溶媒和物の形）は多形の形にあることができ、そして

ここでもし化合物がキラリティーを示すならば、それはラセミ体またはジアステレオマーの混合物のようなエナンチオマーの混合物の形、または単一のエナンチオマーまたは単一ジアステレオマーの形にあることができる。

【0069】

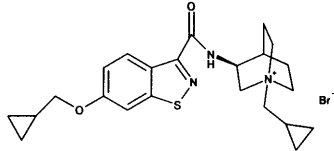
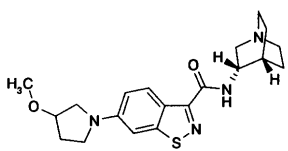
本発明のさらなる化合物および／方法面によれば、式I-I Vの化合物は以下の化合物は以下の化合物から選ばれる。

【0070】

以下の表は、本発明に従った式I-I Vの選ばれた化合物の構造を提供する。

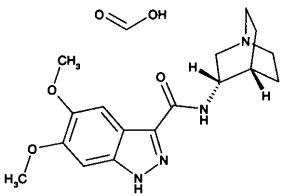
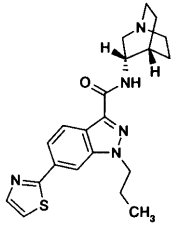
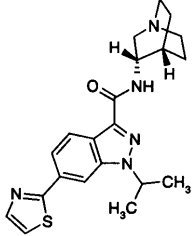
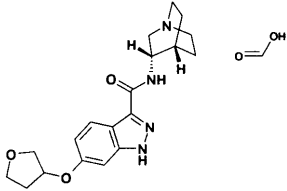
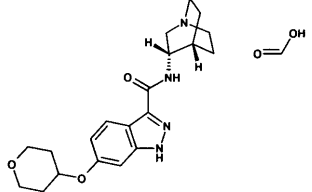
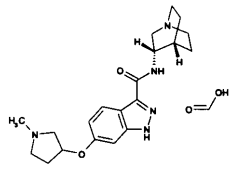
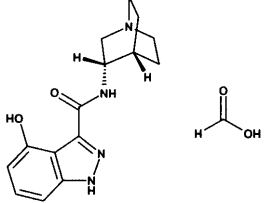
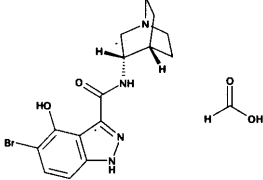
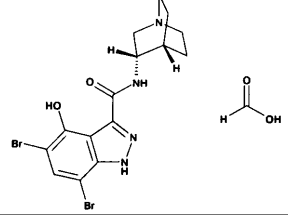
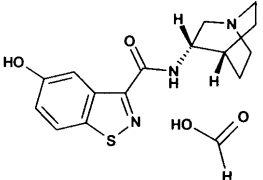
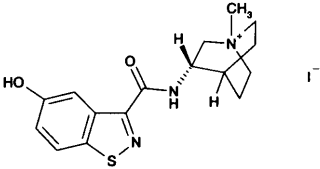
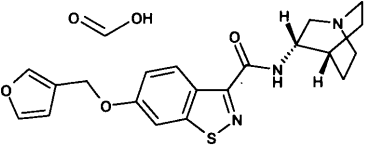
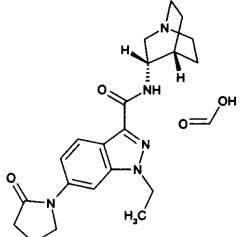
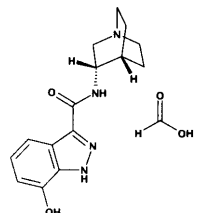
【0071】

【表1】

Compound	Structure	Compound	Structure
1)		2)	

10

20

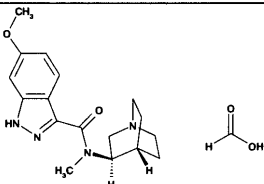
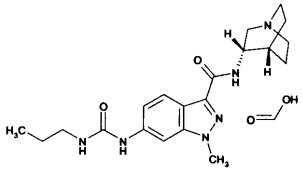
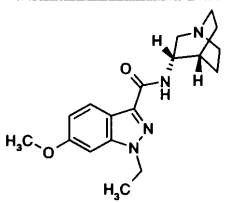
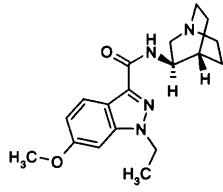
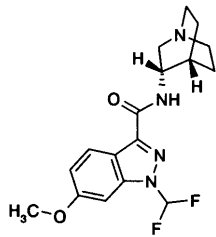
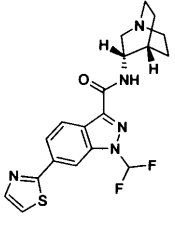
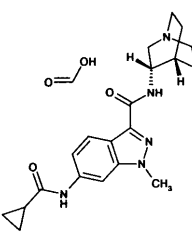
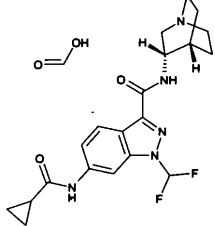
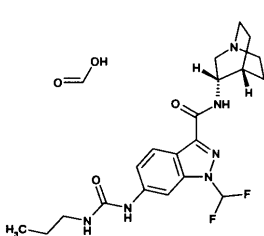
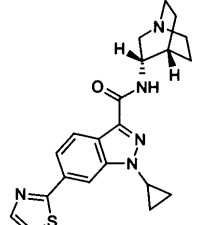
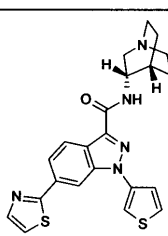
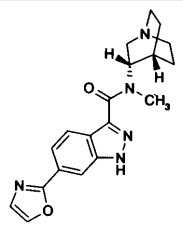
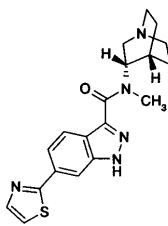
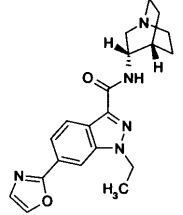
3)		4)	
5)		6)	
7)		8)	
9)		10)	
11)		12)	
13)		14)	
15)		16)	

10

20

30

40

17)		18)	
19)		20)	
21)		22)	
23)		24)	
25)		26)	
27)		28)	
29)		30)	

10

20

30

40

31)		32)	
33)		34)	
35)		36)	
37)		38)	
39)		40)	
41)		42)	
43)		44)	

10

20

30

40

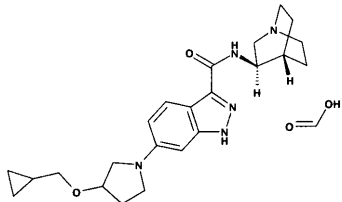
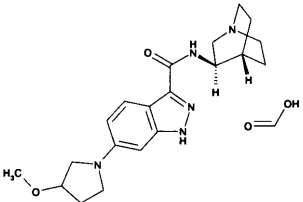
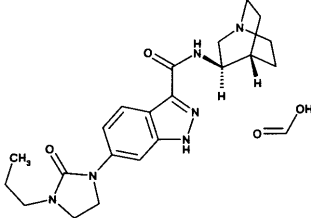
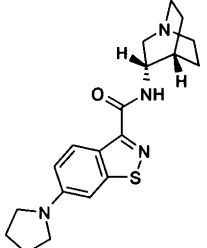
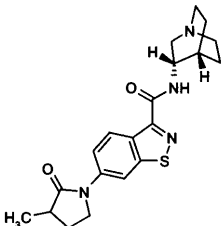
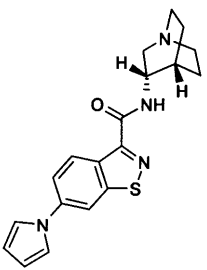
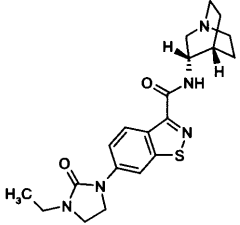
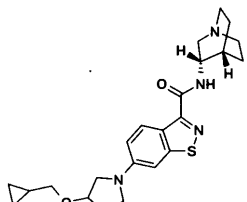
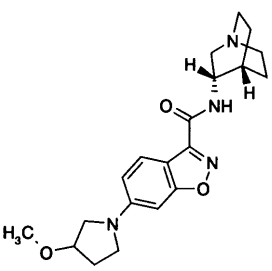
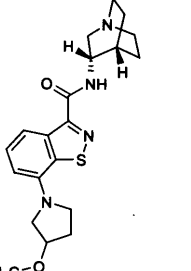
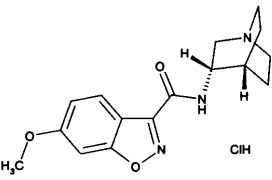
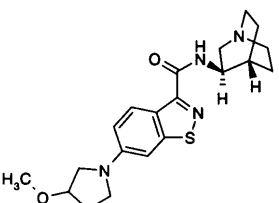
45)		46)	
47)		48)	
49)		50)	
51)		52)	
53)		54)	
55)		56)	
57)		58)	
59)		60)	

10

20

30

40

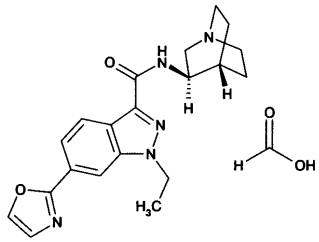
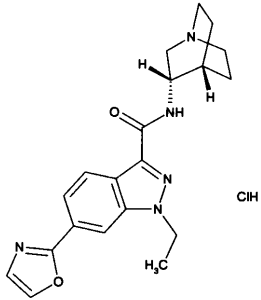
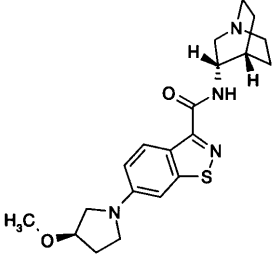
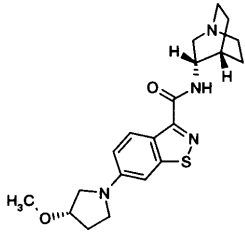
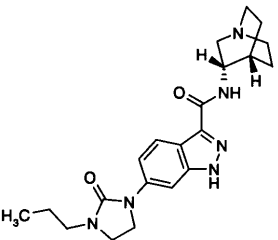
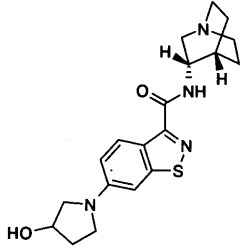
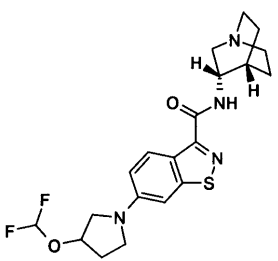
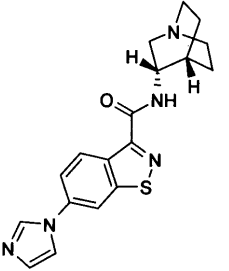
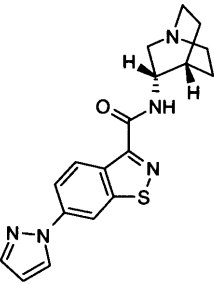
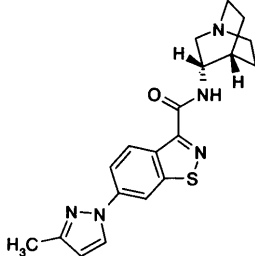
61)		62)	
63)		64)	
65)		66)	
67)		68)	
69)		70)	
71)		72)	

10

20

30

40

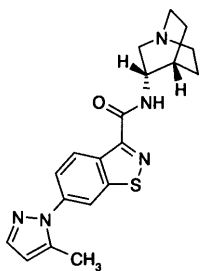
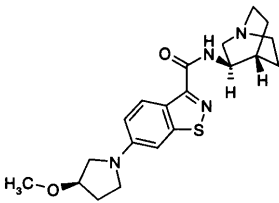
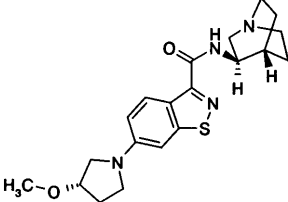
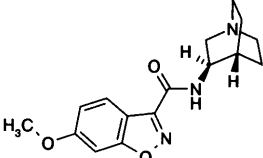
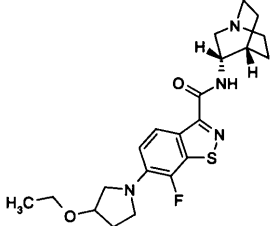
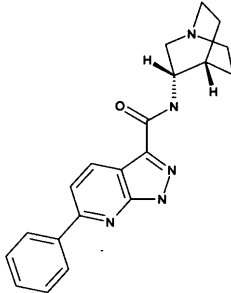
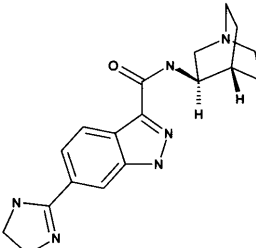
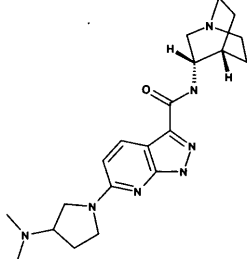
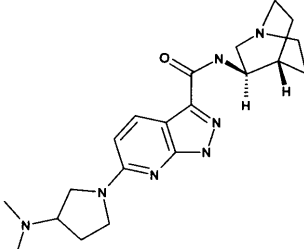
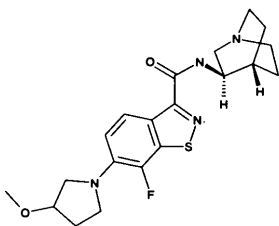
73)		74)	
75)		76)	
77)		78)	
79)		80)	
81)		82)	

10

20

30

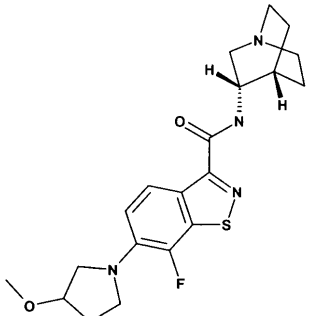
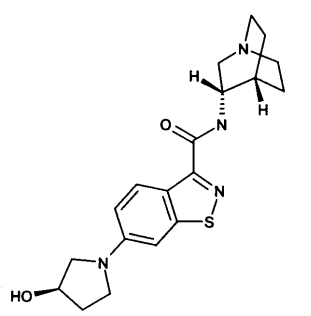
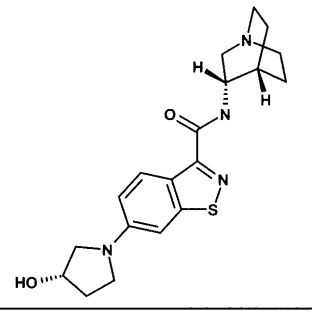
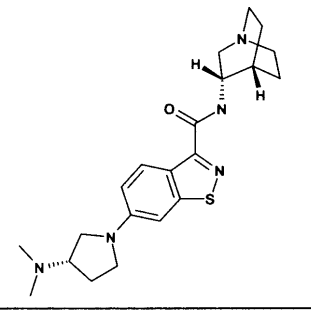
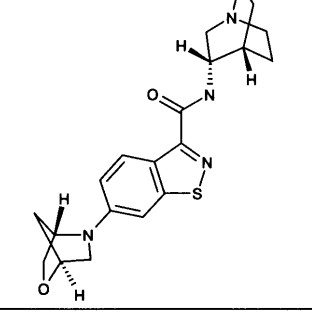
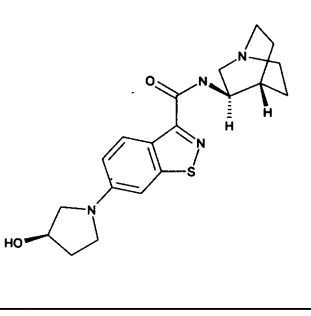
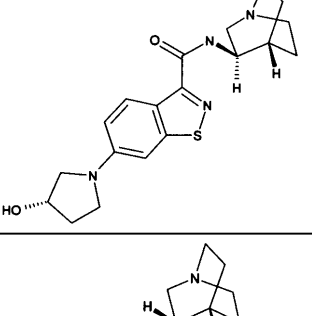
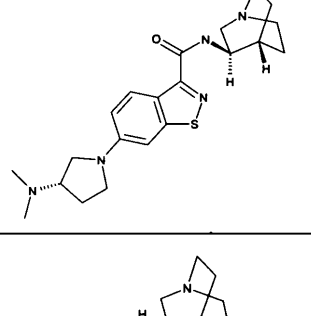
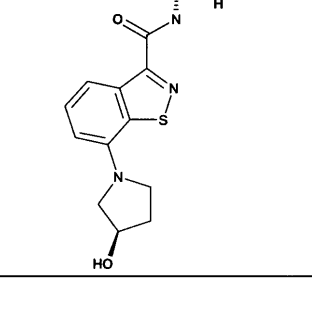
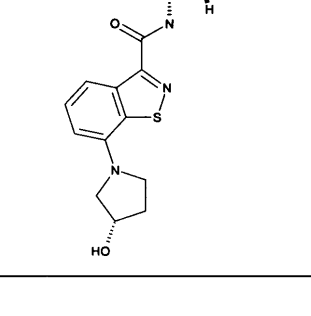
40

83)		84)	
85)		86)	
87)		88)	
89)		90)	
91)		92)	

10

20

30

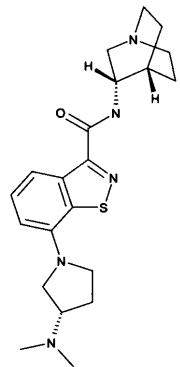
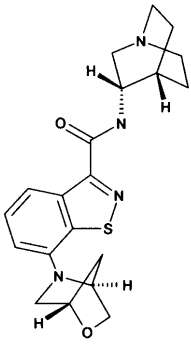
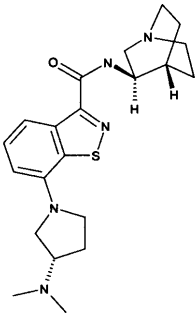
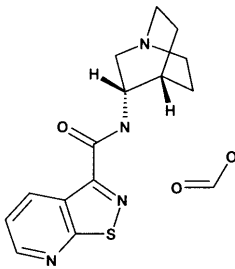
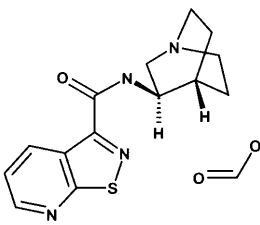
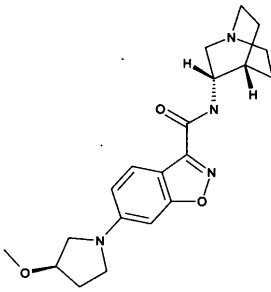
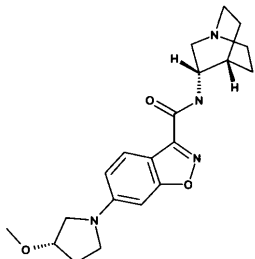
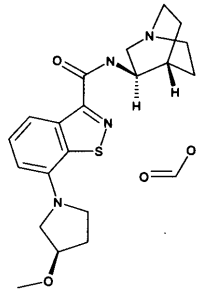
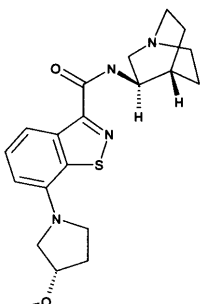
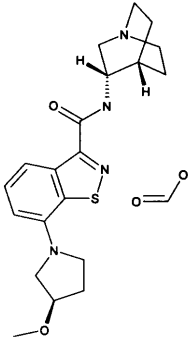
93)		94)	
95)		96)	
97)		98)	
99)		100)	
101)		102)	

10

20

30

40

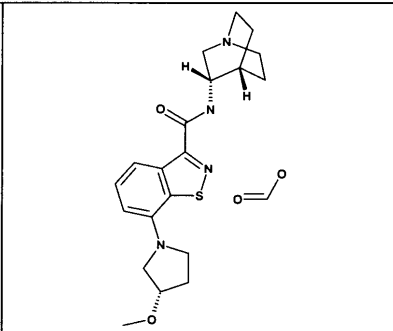
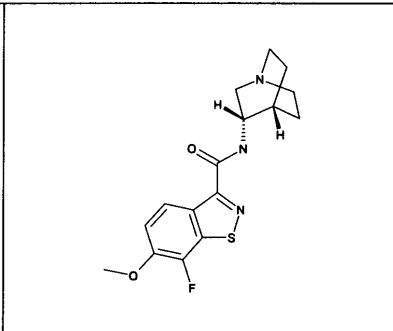
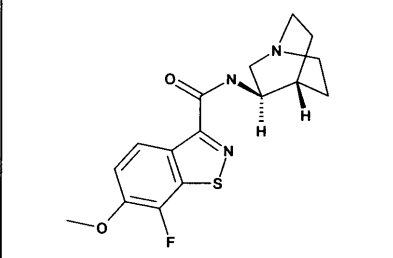
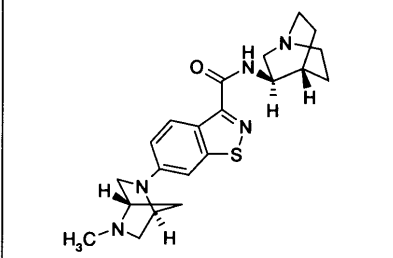
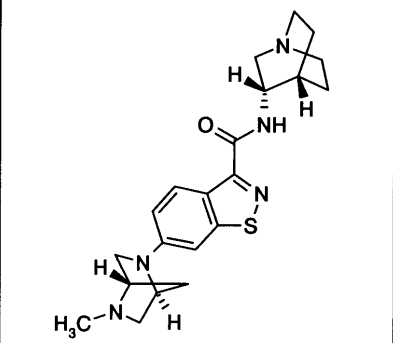
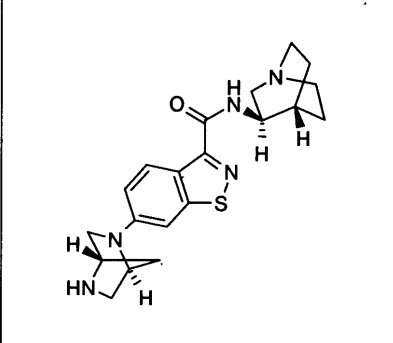
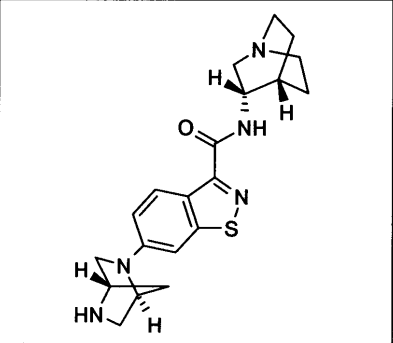
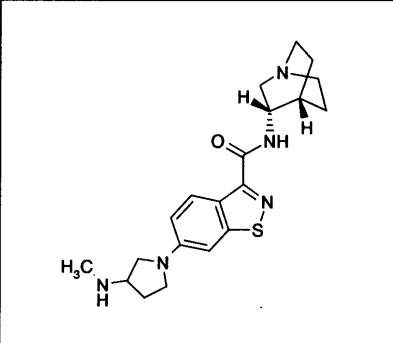
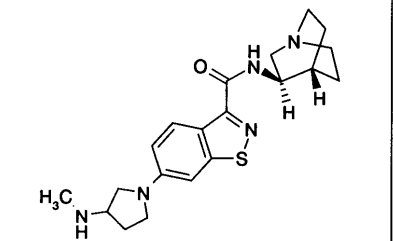
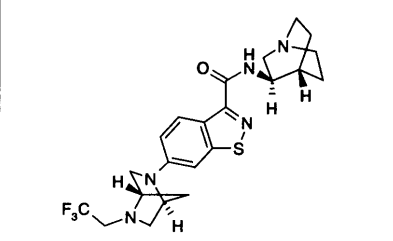
103)		104)	
105)		106)	
107)		108)	
109)		110)	
111)		112)	

10

20

30

40

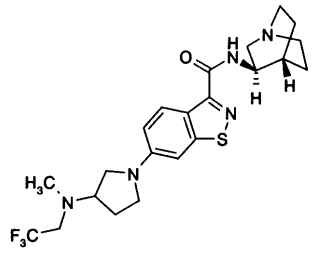
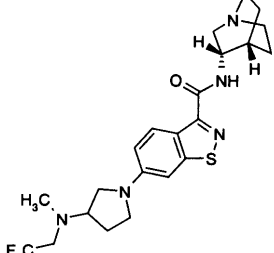
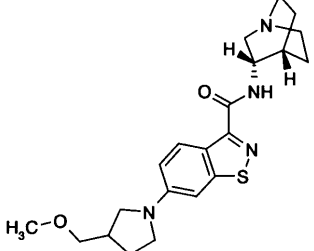
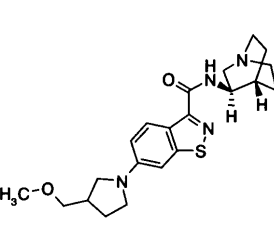
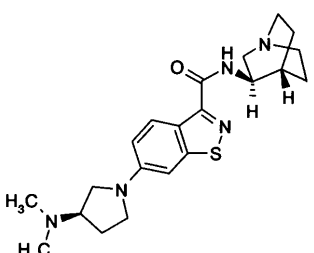
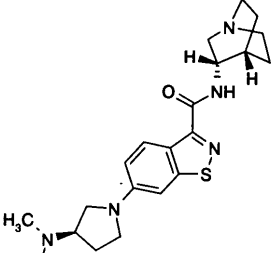
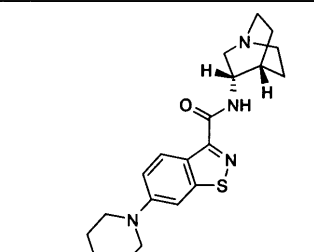
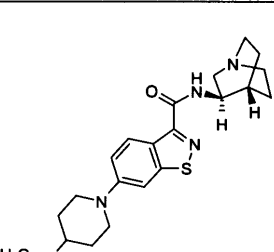
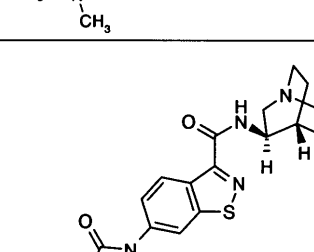
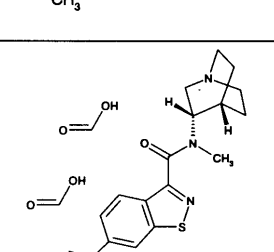
113)		114)	
115)		116)	
117)		118)	
119)		120)	
121)		122)	

10

20

30

40

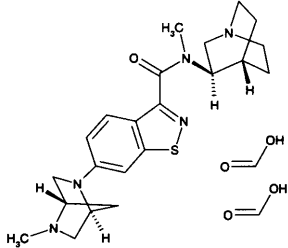
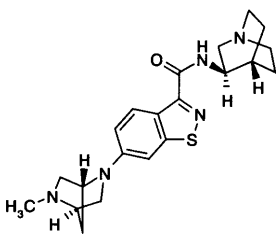
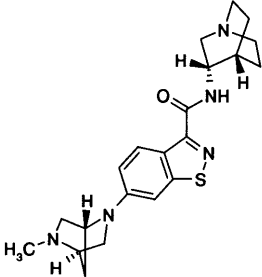
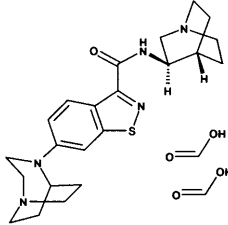
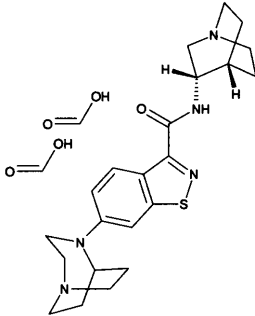
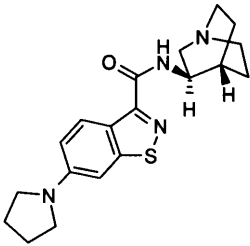
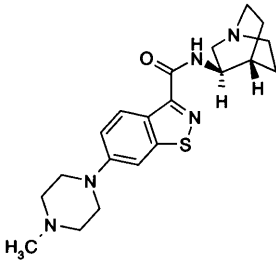
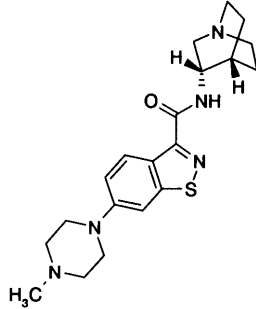
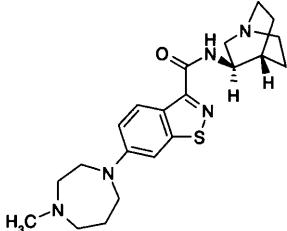
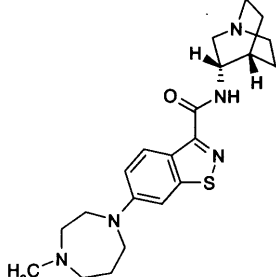
123)		124)	
125)		126)	
127)		128)	
129)		130)	
131)		132)	

10

20

30

40

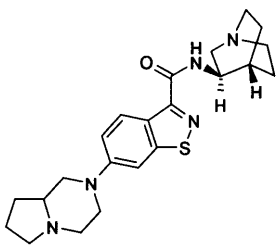
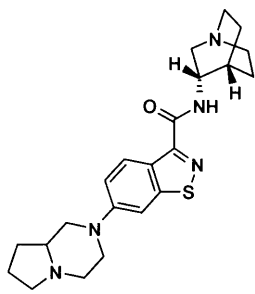
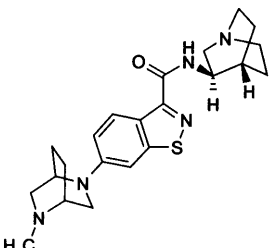
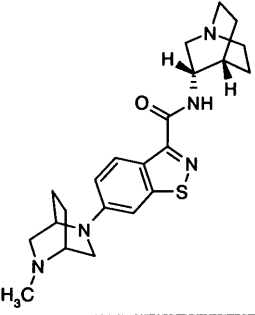
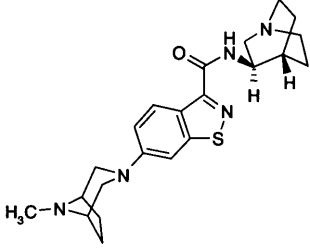
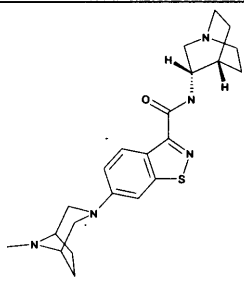
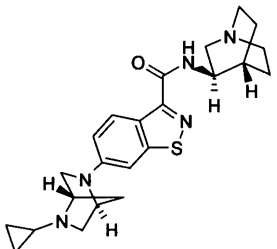
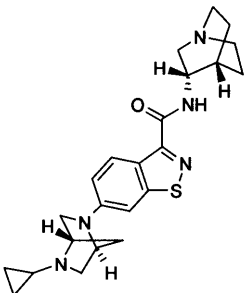
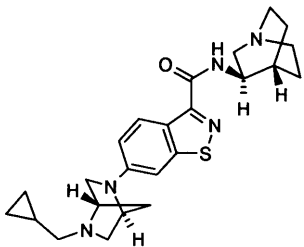
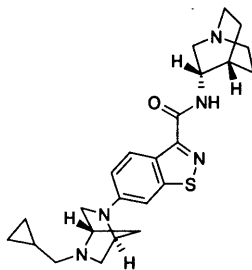
133)		134)	
135)		136)	
137)		138)	
139)		140)	
141)		142)	

10

20

30

40

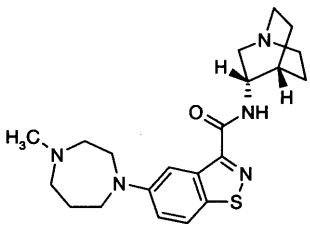
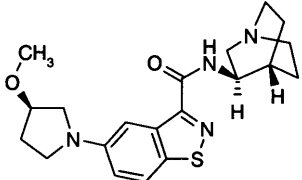
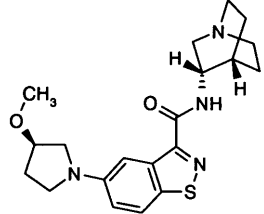
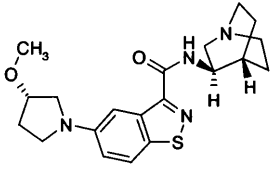
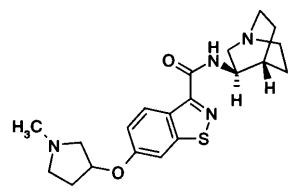
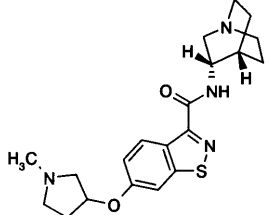
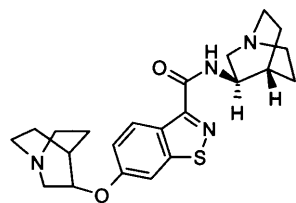
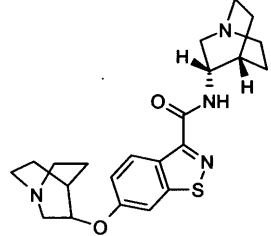
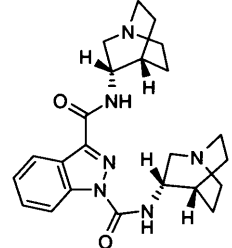
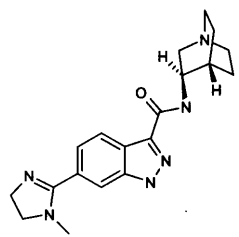
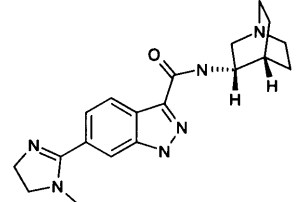
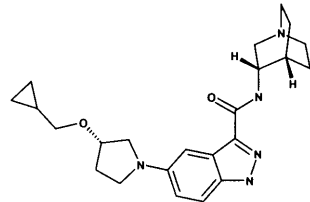
143)		144)	
145)		146)	
147)		148)	
149)		150)	
151)		152)	

10

20

30

40

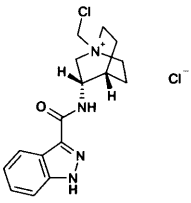
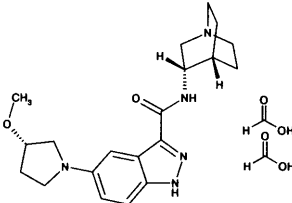
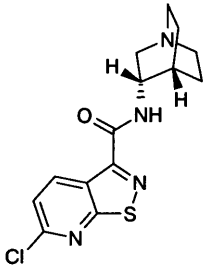
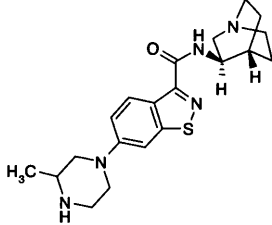
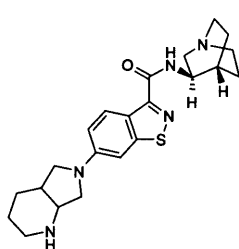
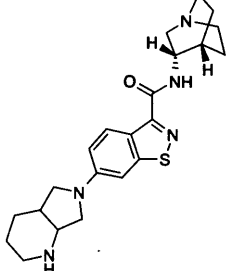
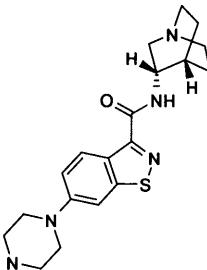
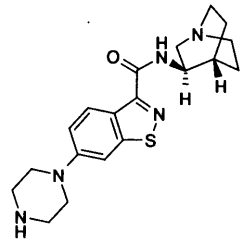
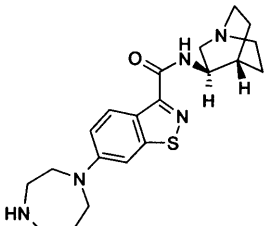
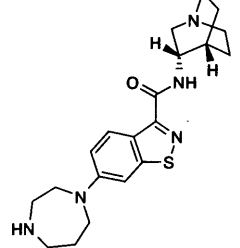
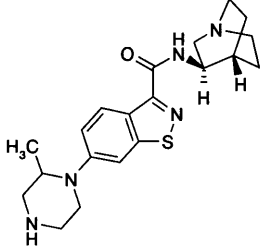
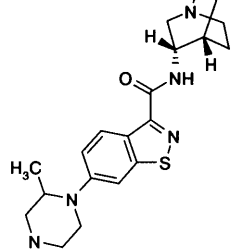
153)		154)	
155)		156)	
157)		158)	
159)		160)	
161)		162)	
163)		164)	

10

20

30

40

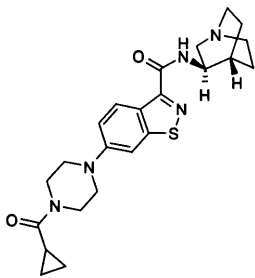
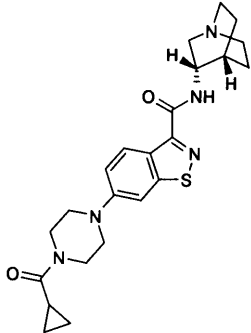
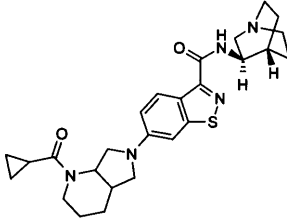
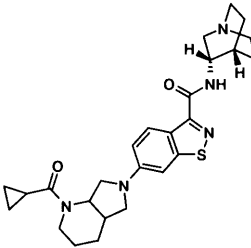
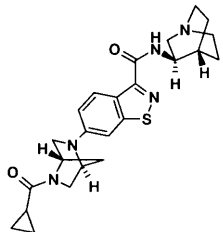
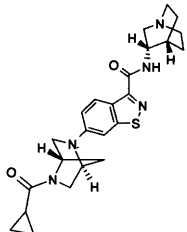
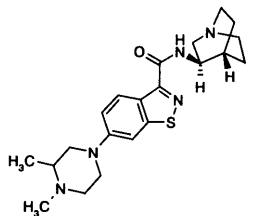
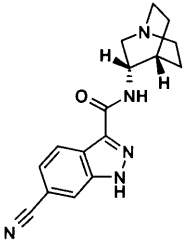
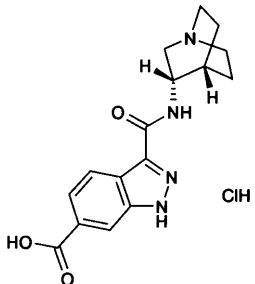
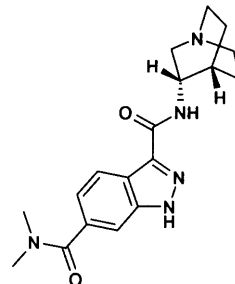
165)		166)	
167)		168)	
169)		170)	
171)		172)	
173)		174)	
175)		176)	

10

20

30

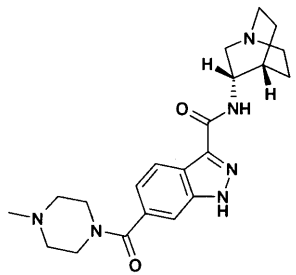
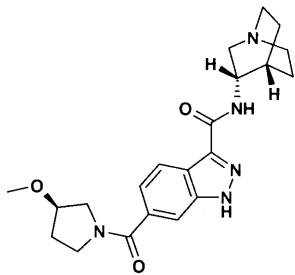
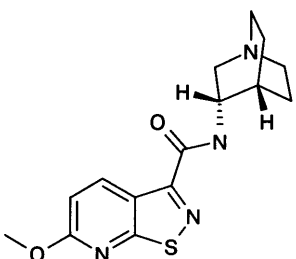
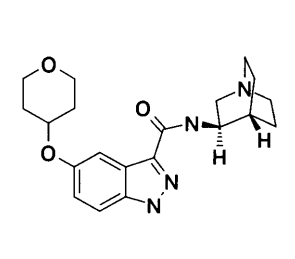
40

177)		178)	
179)		180)	
181)		182)	
183)		184)	
185)		186)	

10

20

30

187)		188)	
189)		190)	

10

【0072】

追加の面は、本発明の化合物と、薬学的に許容し得る担体と、そして任意に以後論じる他の活性剤とを含む薬剤組成物；慣用アッセイまたはここに記載するアッセイによってインビトロまたはインビボ（例えば動物モデルまたは哺乳類またはヒトにおいて）決定される α -7ニコチン性受容体阻害の刺激または活性化方法；神経学的症状、例えば記憶、特に長期間記憶の喪失、認知障害または低下、記憶障害を処置する方法；哺乳類、例えばヒト、例えばここに言及するヒトにおいてニコチン性 α -7活性によって調節される病的状態を処置する方法を含む。

20

【0073】

本発明の化合物は慣用的に製造することができる。使用することができる既知方法のいくつかを後で記載する。すべての出発原料は知られているか、または公知の出発原料から当業者によって慣用的に製造することができる。

【0074】

ビスクロ塩基アミドの製造に使用した酸は、商業的に入手可能か、または文献にまたはここに記載の既知の操作によって製造された。例えば、インダゾール-3-カルボキシル酸は市販されていた。プロモインダゾール酸のような種々の単純置換インダゾール-3-酸は、対応するイサチンから塩基性加水分解、ジアゾ化および還元によって製造された（Snyder, H. R. et al., J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009）。

30

【0075】

いくつかの置換インダゾール-3-酸は、既存のインダゾール酸またはエステルを修飾することによって製造された。例えば、N(1)-およびN(2)-保護インダゾール酸は、メトキシエトキシメチルクロライド（MEM-Cl）またはトリメチルシリルエトキシメチルクロライド（SEM-Cl）と水素化ナトリウムまたはジイソプロピルエチルアミンとの反応を通じてエステルから製造された。N(1)-アルキル化インダゾール-3-カルボキシル酸は、標準的アルキル化またはミツノブ操作によって対応するインダゾールエステルから製造された。N(1)-アシル化インダゾール-3-カルボキシル酸はボロン酸との銅仲介クロスカップリングによって対応するインダゾールエステルから製造された。非芳香複素環誘導体は、金属-ハロゲン交換、ケトンによるインダゾールアリアルリチウムの捕獲、次いで還元または酸仲介除去によって対応するプロマイドから製造された。芳香族置換インダゾール-3-酸は、ボロン酸またはアリアルリル亜鉛試薬とのパラジウム仲介クロスカップリングを経て対応するプロマイドから製造された（Reeder, M. R. et al., Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7-698）

40

50

。アミノインダゾール酸は、2級アミンとのパラジウム仲介クロスカップリングを使用して製造された。フェノール誘導体は三フッ化ホウ素を使用して対応するメトキシ酸から製造された。6-アミノおよび6-フェニル-7-アザインダゾール-3-カルボキシル酸は、2級アミンとの反応、またはアリールグリニャー試薬によるニッケル仲介クロスカップリングによって市販の6-フルオロ原料から製造された。

【0076】

いくつかの置換インダゾール-3-酸はベンゼン誘導体から製造された。例えば、5-ジフルオロメトキシインダゾール-3-酸は、5-ブロモ-4-ニトロフェノールからジフルオロ酢酸エチルとの反応、マロン酸ジエチルとの反応、脱カルボキシル化、エステル化、ニトロ基の還元、およびジアゾ化によって製造された。6-ジフルオロメトキシインダゾール-3-酸は2-ブロモ-5-ジフルオロメトキシニトロベンゼンから同様な態様で製造された。2-ブロモ-5-ジフルオロメトキシニトロベンゼンは、4-ニトロフェノールからエーテル生成、アミドとして同時保護するニトロ還元、ニトロ化、アミド加水分解、および臭化銅(I)とのザンドマイヤー反応によって製造された。6-ベンジルオキシインダゾール-3-カルボキシル酸およびエステルは、4-メトキシニトロベンゼンから、アミドとして同時保護するニトロ還元、ニトロ化、アミド加水分解、臭化銅(I)とのザンドマイヤー反応、および脱メチル化によって製造された。フェノールは臭化ベンジルでアルキル化され、そしてアリールブロマイドはマロン酸ジエチルとの反応、脱カルボキシル化、エステル化、ニトロ基の還元、およびジアゾ化へ服された。5-ベンジルオキシ類縁体は4-ベンジルオキシ-2-ブロモニトロベンゼンから同様な態様で製造された(Parker, K. A., Mindt, T. L., Org. Lett. 2002, 4, 4265)。ベンジル基は水素化分解によって除去され、そして生成するフェノールはアルキル化またはミツノブ反応条件によってエーテル誘導体へ変換された。4-メトキシインダゾール酸は、4-メトキシアニリンからアミド生成、ニトロ化、アミド加水分解、臭化銅(I)とのザンドマイヤー反応、ニトロ還元、イサチン生成、およびインダゾールへの転位、次いで臭素の水素化除去によって製造された。5-アザインダゾール-3-酸は、4-クロロピリジンからメタル化およびシユウ酸ジエチルでのトラッピング、ヒドラジンでの環化、および鹼化によって製造された。

【0077】

ベンゾイソオキサゾールエステルは、簡単なベンゼン誘導体から同様な技術を使用して製造された。例えば、6-ブロモベンズイソキサゾール-3-カルボキシル酸エチルは、2-ニトロ-1, 4-ジブロモベンゼンから、マロン酸ジメチルとの反応、鹼化/脱カルボキシル化シーケンス、エステル化、および塩基条件下イソアミルニトリルとの反応によって製造された。6-メトキシベンズイソオキサゾールエステル化合物は、2, 4-ジニトロクロロベンゼンから同様に製造された。生成する6-ニトロ基の還元、そして続いでジアゾ化および酸化は6-ヒドロキシ化合物を与えた。エーテルは単純なアルキル化によって得られた。

【0078】

ベンズイソチアゾールカルボキシル酸は、インダゾール酸について概説した戦略を使用して製造された。例えば6-メトキシベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸は、3-メトキシチオフェノールから、オキサリクロライドと塩化アルミニウムとの反応、次いでヒドロキシルアミン、過酸化水素、および水酸化ナトリウムによる処理によって製造された。アミノ置換ベンズイソチアゾール酸は必須の臭化物から2級アミンまたはベンゾフェノンイミンとのパラジウム仲介クロスカップリング反応によって製造された。この方法で製造した1級および2級アミンは他のリガンドのための中間体として役立つ。例えば、アミンは当業者によって実施される標準的還元的アミノ化およびアシル化反応を使用して3級アミンおよびアミドへ変換された。7-アザベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸は、2-クロロニコチン酸クロライドから、ジエチルマロネートアニオンとの反応および脱カルボキシル化、次いでケトンとイオウ、水酸化アンモニウムとのケトンの反応により7-アザ-3-メチルベンズイソチアゾールコアを得る反応によって製造された。こ

の酸は、N-ブロモスクシンアミドによるベンジル酸化および加水分解、次いでアルコールの過マンガン酸酸化によって製造された。7-アザ-6-クロベンズイソチアゾール-3-酸は、7-アザ-3-メチルベンズイソチアゾールコアからピリジン環窒素の酸化、次いで6-位へ塩素原子を導入するためのトリホスゲンによって仲介される転位反応によって製造された。この合成は未置換アザベンズイソチアゾール酸と同様な態様でベンジル酸化によって完了した。

【0079】

ビシクロ塩基アミドの製造に使用したビシクロアミン、3-アミノキヌクリジンおよびそのR-およびS-エナンチオマーは商業的に入手可能であった。N-アルキル化キヌクリジンは、3-アミノキヌクリジンのアシル化、次いでアミドの還元によって製造された。

10

【0080】

ビシクロ塩基アミドは、酸とビシクロアミンからO-（ベンゾトリアゾール-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（HBTU）、O-（7-ベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、およびN-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド（EDCI）、カルボニルジイミダゾール（CDI）、および2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムホスフェート（CIP）のような標準的ペプチドカップリング剤を使用して、または酸の対応する酸クロライドへの変換、次いでビシクロアミンとの反応によって製造された（Macor, J. E., Gurlley, D., Lanthorn, T., Loch, J., Mack, R. A., Mullen, G., Tran, O., Wright, N., J. E. Macor et al, "The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) was a Potent and Selective α -7 Nicotinic Receptor Partial Agonist" Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321)。このカップリングは一般に室温で18~24時間実施された。生成する付加物は単離され、クロマトグラフィーまたは再結晶のような当業者によって実施される標準的技術によって精製された。

20

【0081】

ニコチン性リガンドは、代って、他のニコチン性リガンドの修飾によって製造することができる。例えば、環状尿素リガンドは、対応するブロマイドリガンドからパラジウム触媒クロスカップリング反応によって製造された。アミノ置換リガンドは、2級アミンまたはベンゾフェノイミンとの同様なパラジウム触媒クロスカップリング反応によって製造された。この方法で製造された1級および2級アミンは、当業者によって理解されるように、他のリガンドのための中間体として役立つ。5-アルコキシベンズイソチアゾールリガンドは、ピナコルボランダイマーとのパラジウム仲介クロスカップリング、次いで酸化およびアルキル化によって製造された。ある場合には、インダゾールキヌクリジンカルボキサミドは、ミツノブ条件下インダゾール窒素において、またはボロン酸との銅仲介カップリングによって誘導体化された。4級キヌクリジン塩は、最終生成物のアルキル化剤との反応によって製造された。N-オキシドは最終生成物の酸化剤との反応によって製造された。

30

40

【0082】

当業者は、式I-I Vの化合物は種々の互変異性体および幾何異性形で存在し得ることを認識するであろう。シス異性体、トランス異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ体、エナンチオマーの非ラセミ混合物、実質純粋および純粋エナンチオマーを含むすべてのこれらの化合物は本発明の範囲内である。実質上純粋なエナンチオマーは対応する反対のエナンチオマーを5% w/w以下、好ましくは2%以下、最も好ましくは1%以下を含有する。

【0083】

50

光学異性体は、慣用のプロセス、例えば光学活性酸または塩基を使用してジアステレオイソマー塩の生成、または共有結合ジアステレオマーの生成によってラセミ混合物の分割によって得ることができる。適切な酸は酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトリル酒石酸およびカンファースルホン酸である。ジアステレオイソマーの混合物は、それらの物理的および／または化学的相違に基づいて当業者に知られた方法、例えばクロマトグラフィーまたは分割結晶によってそれらの個々のジアステレオマーに分離することができる。光学活性塩基または酸は分離したジアステレオマー塩から遊離される。光学異性体の分離のための異なるプロセスは、エナンチオマーの分離を最大にするように最適に選ばれた慣用的な誘導体化ありまたはなしのキラルクロマトグラフィーの使用（例えばキラルHPLCカラム）を含む。好適なキラルHPLCカラム、例えばすべて慣用的に選ぶことができるChiracel ODおよびChiracel OJはダイセルによって製造されている。誘導体化ありまたはなしの酵素分離も有用である。式I-I Vの光学活性化合物はまた、光学活性出発原料の使用によりラセミ化を起こさない反応条件下キラル合成プロセスにおいて得ることもできる。

【0084】

さらに、当業者は、化合物が、異なる富化させたアイソトープ型、例えば、含有量が富化された ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および／または ^{14}C で使用され得ることを認識する。1つの特定の実施形態において、化合物は重水素で置換される。このような重水素置換型は、米国特許第5,846,514号および同第6,334,997号に記載される手順で作製され得る。米国特許第5,846,514号および同第6,334,997号において、重水素置換は、効力を改善し、および薬物の作用の期間を増大することができる。

【0085】

重水素置換化合物は、以下に記載されるような種々の方法を使用して合成され得る：Dean, Dennis C. ; 編 Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W. ; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRA B ISSN: 0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; および Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS.

【0086】

適用可能である場合、本発明はまた、本明細書に開示されるような化合物の有用な型、例えば、塩またはプロドラッグがそのために調製され得る本明細書のすべての化合物の、薬学的に許容できる塩またはプロドラッグに関する。薬学的に許容できる塩には、塩基として機能する主要な化合物を、無機酸または有機酸と反応させて塩を形成することによって得られる塩、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、ギ酸、臭化水素酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、サリチル酸、マンデル酸、および炭酸の塩が含まれる。薬学的に許容できる塩にはまた、主要な化合物が酸として機能し、適切な塩基と反応して、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、およびコリンの塩を形成する塩が含まれる。当業者はさらに、特許請求された化合物の酸付加塩が、多数の公知の方法の

いずれかを介して、適切な無機酸または有機酸との化合物の反応によって調製されてもよいことを認識する。代替的には、アルカリおよびアルカリ土類金属塩が、種々の公知の方法を介して、適切な塩基と本発明の化合物を反応させることによって調製され得る。

【0087】

以下は、無機酸または有機酸との反応によって得られ得る酸塩のさらなる例である：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ビスルフェート、ブチレート、カンファー酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミスルフェート、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシレート、およびウンデカン酸塩。

10

【0088】

例えば、薬学的に許容し得る塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ギ酸塩、またはマレイン酸であることができる。

【0089】

本発明の塩は、求核試薬として機能する主化合物を求核基を持っている試薬と反応させることによって得られる4級アンモニウム塩を含む。これらの剤の例は、限定でなく、ヨウ化メチル、臭化メチル、塩化メチル、メチルトリフレート、メチルトシレート、メチルメシレート、ヨウ化エチル、臭化エチル、塩化エチル、エチルトリフレート、エチルトシレート、エチルメシレート、ヨウ化プロピル、臭化プロピル、塩化プロピル、臭化シクロプロピルメチル、臭化ベンジル、塩化メチレンおよびジクロロエタンを含む。当業者は、提供した例示剤のリストは非網羅的で、拡大することができることを認識するであろう。

20

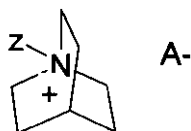
【0090】

例えば、以下の式に示したアザビシクロ構造のN原子において4級アンモニウム塩を生成させることができる。

【0091】

【化19】

30



【0092】

式中Zは、例えばメチル、クロロメチル、エチル、クロロエチル、プロピル、シクロプロピルメチル、またはベンジルであり、対応するアニオンは、例えばヨウ化、臭化、塩化、トリフレート、トシレート、またはメシレートイオンである。例えば化合物1, 13および165を見よ。

40

【0093】

好ましくは、形成した塩は哺乳類へ投与のための薬学的に許容可能である。しかしながら、化合物の薬学的に許容し得ない塩は中間体として、例えば化合物を塩として単離し、次に塩をアルカリ性試薬との処理によって遊離塩基へ戻すために適している。例えば、ハロゲン化アルキル付加塩（例えばヨウ化メチルとの反応によって生成した塩）が見込まれる。遊離塩基は次に、もし望むならば、薬学的に許容し得る塩へ転換することができる。

【0094】

当業者はまた、式I, II, IIIおよびIVの化合物のいくつかは異なる結晶多形の形で存在することができることを認識するであろう。この分野で知られているように、多形現象はある化合物が2以上の別個の結晶または“多形”種として結晶化する能力である

50

。多形はある化合物固体結晶相が固相においてその化合物分子が少なくとも2種の異なる配置または多形を持つことである。任意の与えられた化合物の多形は同じ化学式または化学組成によって規定され、そして二つの異なる化合物の結晶構造として化学構造において別個である。

【0095】

当業者は、式I, II, IIIおよびIVの化合物は異なる溶媒和形で存在し得ることを認識するであろう。本発明の化合物の溶媒和物は、結晶化プロセスの間化合物分子の結晶格子構造中に溶媒分子が取込まれる時に生成することができる。

【0096】

本発明の化合物は、単独で、または製剤の活性成分として投与され得る。従って、本発明はまた、例えば、1種以上の薬学的に許容できる担体を含む、化学式I～IVの化合物の薬学的組成物を含む。

【0097】

本発明に従う化合物を投与するために適切である種々の製剤を調製するための手順を記載する、多数の標準的な参考文献が利用可能である。潜在的な製剤および調製物の例は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients、American Pharmaceutical Association（最新版）；Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman、LachmanおよびSchwartz編)最新版、Marcel Dekker, Inc.により出版、ならびにRemington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol編), 1553-1593（最新版）に含まれる。

【0098】

それらの α -7刺激活性、および好ましくはそれらの高い選択性の観点において、本発明の化合物は、 α -7受容体の刺激を必要とする誰かに投与され得る。投与は、患者の必要性に従って、例えば、経口的に、経鼻的に、非経口的に（皮下的に、静脈内に、筋肉内に、尻内に、および注入により）、吸入により、直腸に、腔に、局所的に、および眼の投与によって、達成されてもよい。

【0099】

種々の固体の経口投薬量形態が、本発明の化合物を投与するために使用することができる、これには、錠剤、ゲルシロップ、カプセル、カプレット、顆粒剤、ロゼンジ、およびバルク粉末のような固体形態が含まれる。本発明の化合物は、単独で、または、種々の薬学的に許容できる担体（例えば、スクロース、マンニトール、ラクトース、デンプン）および、懸濁剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、保存剤、着色剤、香料、滑沢剤などを含むがこれらに限定されない、当該分野で公知である賦形剤と組み合わせて投与され得る。時限放出カプセル、錠剤、およびゲルもまた、本発明の化合物を投与する際に有利である。

【0100】

種々の液体経口投薬量形態がまた、本発明の化合物を投与するために使用することができる、これには、水性および非水性溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれる。このような投薬量形態はまた、水のような当該分野で公知の適切な不活性希釈剤、ならびに、保存剤、湿潤剤、甘味料、香料、ならびに本発明の化合物を乳化および／または懸濁するための剤を含むことができる。本発明の化合物は、例えば、等張滅菌溶液の形態で静脈内注射されてもよい。他の調製物もまた可能である。

【0101】

本発明の化合物の直腸投与のための坐剤は、適切な賦形剤、例えば、ココアバター、サリチル酸、およびポリエチレングリコールなどとともに本発明の化合物を混合することによって調製することができる。腔投与のための製剤は、活性成分に加えて、当該分野で公知であるような適切な担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、フォーム、またはスプレー製剤の形態であり得る。

【0102】

局所投与のために、薬学的組成物は、皮膚、眼、または鼻への投与のために適切である、クリーム、軟膏、塗布薬、ローション、エマルジョン、懸濁液、ゲル、溶液、ペースト、粉末、スプレー、およびドロップの形態であり得る。局所投与はまた、経皮パッチなどの手段を介する経皮投与を含んでもよい。

【0103】

吸入を介する投与のために適切であるエアロゾル製剤もまた、作製することができる。例えば、呼吸管の障害の治療のために、本発明に従う化合物は、粉末の形態で（例えば、微粉末化されて）または噴霧された溶液もしくは懸濁液の形態で、吸入によって投与することができる。エアロゾル製剤は、加圧された適切な噴霧剤に配置することができる。

10

【0104】

本発明の化合物は、単一の活性成分として、または認知障害および／もしくは記憶喪失の治療において使用される他の薬剤などの他の薬学的薬剤、例えば、他の $\alpha-7$ アゴニスト、PDE4阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー、ムスカリン性m1およびm2モジュレーター、アデノシン受容体モジュレーター、アンファキンNMDA-Rモジュレーター、mGluRモジュレーター、ドーパミンモジュレーター、セロトニンモジュレーター、カナビノイドモジュレーター、およびコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネペジル、リバシジミン、およびグラントナミン）と組み合わせて、投与することができる。このような組み合わせにおいて、各活性成分は、それらの通常の投薬量範囲、またはそれらの通常の投薬量範囲より下のいずれかに従って、投与することができる。

20

【0105】

本発明の化合物は、ニコチン性受容体アゴニストの効力を増強する、「ポジティブモジュレーター」とともに使用することができる。例えば、WO 99/56745、WO 01/32619、およびWO 01/32622に開示されているポジティブモジュレーターを参照のこと。このような組み合わせ治療は、ニコチン性伝達の減少に関連する状態／疾患を治療する際に使用することができる。

【0106】

さらに、本発明の化合物は、 $A\beta$ ペプチドに結合し、それによって $\alpha 7 n A C h$ 受容体サブタイプへのペプチドの結合を阻害する化合物とともに使用されてもよい。例えば、WO 99/62505を参照のこと。

30

【0107】

本発明はさらに、 $\alpha-7$ ニコチン性受容体の活性化を含む治療の方法をさらに含む。従って、本発明は、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における $\alpha-7$ ニコチン性受容体を選択的に活性化／刺激する方法と含み、ここで、このような活性化／刺激は、このような活性化が神経学的症候群を含む状態、例えば、記憶力、とりわけ長期記憶の減退を緩和し得る場合などに、治療効果を有する。このような方法は、本明細書に開示されるように、その必要がある患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）に、化学式I～IVの化合物の有効量を、単独でまたは製剤の一部として投与する工程を包含する。

【0108】

本発明の方法の態様に従って、疾患状態（例えば、記憶障害）に苦しむ患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）を治療する方法が提供され、この方法は、化学式I～IVに従う化合物を患者に投与する工程を包含する。好ましくは、この疾患状態は、ニコチン性アセチルコリン受容体活性の減少を含む。

40

【0109】

本発明の方法の態様に従って、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）におけるニコチン性アセチルコリン受容体伝達の機能不全から生じる疾患または状態の治療または予防のための方法が提供され、この方法は、化学式I～IVに従う化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0110】

本発明の方法の態様に従って、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）におけるニコチン

50

性アセチルコリン受容体、特に $\alpha 7 n A C h$ の欠損または機能不全から生じる疾患または状態の治療または予防のための方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0111】

本発明の方法の態様に従って、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）におけるニコチン性アセチルコリン受容体伝達の抑制から生じる疾患または状態の治療または予防のための方法が提供され、この方法は、 $\alpha 7 n A C h$ 受容体を活性化するために有効である化学式 I ~ I V に従う化合物の一定量を患者に投与する工程を包含する。

【0112】

本発明の方法の別の態様に従って、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における精神障害、認知障害（例えば、記憶障害）、または神経変性疾患の治療または予防のための方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を投与する工程を包含する。

10

【0113】

本発明の方法の別の態様に従って、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）におけるコリン作動性シナプスの損失から生じる疾患または障害の治療または予防のための方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0114】

本発明の方法の別の態様に従って、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における $\alpha 7 n A C h$ 受容体の活性化による神経変性障害の治療または予防のための方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を投与する工程を包含する。

20

【0115】

本発明の方法の別の態様に従って、 $\alpha 7 n A C h$ 受容体の活性化によって誘導される神経毒性から患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）におけるニューロンを保護するための方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0116】

本発明の方法の別の態様に従って、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における $\alpha 7 n A C h$ 受容体への $A \beta$ ペプチドの結合を阻害することによる神経変性障害の治療または予防のための方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を投与する工程を包含する。

30

【0117】

本発明の方法の別の態様に従って、 $A \beta$ ペプチドによって誘導される神経毒性から患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）におけるニューロンを保護するための方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0118】

本発明の方法の別の態様に従って、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における $A \beta$ ペプチドによって誘導されるコリン作動性機能の阻害を緩和するための方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0119】

治療化合物が疾患または障害のために有効な治療レジメンである被験体または患者は、好ましくはヒトであるが、臨床試験またはスクリーニングまたは活性実験の状況においては、実験用動物を含む任意の動物であり得る。従って、当業者によって容易に認識されるように、本発明の方法、化合物、および組成物は、任意の動物、特に哺乳動物に対する投与のために特に適している。この動物には以下が含まれるが、いかなる場合においてもこれらに限定されない：ヒト、ネコ（*feline*）またはイヌ（*canine*）の被験体などの飼育されている家畜（*domestic*）動物、ウシ、ウマ、ヤギ（*caprine*）、ヒツジ（*ovine*）、およびブタ（*porcine*）の被験体などであるがこれらに限定されない家畜、野生動物（野生であるか、または動物園に在るかに関わらず）、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ（*goat*）、ヒツジ（*sheep*）、ブタ（*pig*）

40

50

、イヌ (dog)、ネコ (cat) などの実験用動物、ニワトリ、シチメンチョウ、鳴禽などの鳥類種。すなわち、獣医学的な使用のためである。

【0120】

本発明の化合物は、ニコチン性 α -7 リガンド、好ましくは、 $\alpha 7 n A c h$ ニコチン性アセチルコリン受容体についてのアゴニスト、とりわけ、部分アゴニストである。ニコチン性アセチルコリン活性を決定するためのアッセイは、当該分野で公知である。例えば、Davies, A. R., ら、Characterisation of the binding of [3H] methyllycaconitine: a new radioligand for labelling alpha 7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 1999. 38 (5) : p. 679-90を参照のこと。 $\alpha 7 n A c h$ 受容体についてのアゴニストとして、本発明の化合物は、中枢神経系と関連する種々の疾患および状態の予防および治療において有用である。ニコチン性アセチルコリン受容体は、中心イオン伝導性ポアを形成する5つのサブユニットタンパク質から構成されるリガンド依存性 (ligand-gated) イオンチャネル受容体である。現在、11個の既知のニューロン性 $n A c h$ 受容体サブユニット ($\alpha \sim \alpha 9$ および $\beta 2 \sim \beta 4$) が存在している。末梢神経系において発現されている5個のさらなるサブユニット ($\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 γ 、 δ 、 ϵ) もまた存在している。

【0121】

$n A c h$ 受容体サブタイプは、ホモペンタマー性またはヘテロペンタマー性であり得る。考慮すべき注目を引くサブタイプは、5つの $\alpha 7$ サブユニットから形成されるホモペンタマー性 $\alpha 7$ 受容体サブタイプである。 $\alpha 7 n A c h$ 受容体は、ニコチン (アゴニスト) および α -ブングアロトキシシン (アンタゴニスト) に対して高い親和性を示す。研究は、 $\alpha 7 n A c h$ 受容体が、とりわけ、精神疾患、神経変性疾患、および認知障害の治療において有用であり得ることを示してきた。ニコチンは既知のアゴニストであるが、ニコチンよりもより少ない毒性またはより少ない副作用を有する他の $\alpha 7 n A c h$ 受容体アゴニスト、とりわけ選択的アゴニストの開発についての必要性が存在している。

【0122】

化合物アナバセイン、すなわち、2-(3-ピリジル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン、特定の海洋性ぜん虫 (marine worm) (ネマーチンウォーム) および蟻において天然に存在する毒素である。例えば、Kemら、*Toxicology*, 9: 23, 1971を参照のこと。アナバセインは、哺乳動物ニコチン性受容体の強力なアクチベーターである。例えば、Kem, *American Zoologist*, 25, 99, 1985を参照のこと。アナバシンおよびDMAB (3-[4-(ジメチルアミノ)ベンジリデン]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2', 3'-ビピリジン) などの特定のアナバセインアナログもまた、公知のニコチン性受容体アゴニストである。例えば、US 5, 602, 257およびWO 92/15306を参照のこと。GTS-21およびDMXBとしても知られている1つの特定のアナバセインアナログ、E-3-[2, 4-ジメトキシベンジリデン]-アナバセイン (例えば、US 5, 741, 802を参照のこと) は、広範に研究された、選択的な部分的 $\alpha 7 n A c h$ 受容体アゴニストである。例えば、異常な感覚障害は、統合失調症における感覚処理の欠損であり、GTS-21は、 $\alpha 7 n A c h$ 受容体との相互作用を通して、感覚障害を増加することが見いだされた。例えば、Stevensら、*Psychopharmacology*, 136: 320-27 (1998)を参照のこと。

【0123】

選択的 $\alpha 7 n A c h$ 受容体アゴニストであることが知られている別の化合物は、トロピセトロン (Tropisetron)、すなわち、1 α H, 5 α H-トロパン-3 α -イル インドール-3-カルボキシレートである。例えば、J. E. Macorら、The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic

10

20

30

40

50

Receptor Partial Agonist. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 319-321を参照のこと。

【0124】

ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する薬剤は、種々の疾患および状態、特に、精神疾患、コリン作動系の機能不全を含む神経変性疾患、ならびに記憶および／または認知障害の状態の治療および／または予防において有用であると示されてきた。これらの疾患および状態には、例えば、統合失調症、不安、躁病、うつ病、躁うつ病〔精神異常の例〕、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンティングトン病〔神経変性疾患の例〕、認知障害（例えば、アルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、筋萎縮性側索硬化症、記憶障害、記憶喪失、認知欠損、注意欠陥、注意欠陥過活動性障害）が含まれ、そして他の用途としては、禁煙を含むニコチン中毒の治療、痛みの治療（すなわち、鎮痛剤用途）、神経保護の提供、および時差ぼけの治療などである。例えば、WO 97/30998；WO 99/03850；WO 00/42044；WO 01/36417；Holladayら、J. Med. Chem., 40:26, 4169-94 (1997)；Schmittら、Annual Reports Med. Chem., Chapter 5, 41-51 (2000)；Stevensら、Psychopharmacology, (1998) 136:320-27；およびShytlerら、Molecular Psychiatry, (2002), 7, pp. 525-535を参照のこと。

10

【0125】

従って、本発明に従って、精神疾患、コリン作動系の機能不全を含む神経変性疾患、ならびに記憶および／または認知障害の状態に苦しむ患者、とりわけ、ヒトの治療の方法が提供され、これらの疾患および状態には、例えば、統合失調症、不安、躁病、うつ病、躁うつ病〔精神異常の例〕、トゥレット症候群、パーキンソン病、ハンティングトン病〔神経変性疾患の例〕、および／または認知障害（例えば、アルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、筋萎縮性側索硬化症、記憶障害、記憶喪失、認知欠損、注意欠陥、注意欠陥過活動性障害）が含まれ、この方法は、化学式 I ～ IV に従う化合物の有効量を患者に投与する工程を包含する。

20

【0126】

本発明の方法に含まれる神経変性障害には、以下の治療および／または予防が含まれるがこれらに限定されない：アルツハイマー病、ピック病、びまん性レヴィー小体病、進行性核上麻痺（スチーラーリチャードソン症候群）、多系統変性（シャイドレーガー症候群）、筋萎縮性側索硬化症を含む運動ニューロン疾患、変性運動失調、皮質基底変性、グアムのALS-パーキンソン-痴呆複合症、亜急性硬化性全脳炎、ハンティングトン病、パーキンソン病、シヌクレイノパシー（synucleinopathies）、初期進行性失語症、線条体黒質変性症、マチャドジョセフ病／3型脊髄小脳失調、オリブ橋小脳変性、ジル・ド・ラ・ツレット病、延髄性偽球麻痺、脊髄性筋萎縮症、脊髄延髄筋萎縮症（ケネディー病）、初期の側索硬化症、家族性けいれん性麻痺、ワードニッカーホフマン（Werdnig-Hoffmann）病、クーゲルバーガーウェレンダー（Kugelberg-Welander）病、テイーサックス病、サンドホフ病、家族性けいれん病、ウォールファートクーゲルバーガーウェレンダー（Wohlfart-Kugelberg-Welander）病、けいれん性麻痺、進行性多巣性白質脳症、プリオン病（例えば、クロイツフェルドーヤコブ病、ガーストマン-シュトラスラー-シェインカー（Gerstmann-Straussler-Scheinker）病、クールーおよび致死性家族性不眠）、ならびに塞栓性閉塞および血栓性閉塞を含む脳虚血または梗塞から生じる神経変性障害、ならびに任意の型の頭蓋内出血（硬膜外、硬膜下、くも膜下、および脳内を含むがこれらに限定されない）、ならびに頭蓋内および脊椎内損傷（挫傷、貫通、剪断、圧迫、および裂傷）。

30

40

【0127】

さらに、 $\alpha 7 nACh$ 受容体アゴニスト、例えば、本発明の化合物は、記憶力に関連する痴呆および他の痴呆ならびに記憶喪失に関連する状態を治療するために使用することが

50

でき、これらには、年齢に関連する記憶喪失、老化、血管性痴呆、びまん性白質脳症（ビンワンガー（B i n s w a n g e r）病）、内分泌または代謝起源の痴呆、頭部外傷の痴呆、およびびまん性脳損傷、拳闘家痴呆、および前頭葉痴呆が含まれる、例えば、WO 99/62505を参照のこと。従って、本発明に従って、年齢に関連する痴呆および他の痴呆ならびに記憶喪失に関連する状態に苦しむ患者、とりわけ、ヒトを治療する方法が提供され、この方法は、化学式 I ～ I V に従う化合物の有効量を患者に投与する工程を包含する。

【0128】

従って、さらなる実施形態に従って、本発明は、例えば、加齢、アルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンティングトン病、ピック病、クロイツフェルドーヤコブ病、うつ病、頭部外傷、脳卒中、CNS 低酸素症、脳の老化、多発脳梗塞性痴呆および他の神経学的状態、ならびに HIV および／または心血管疾患に起因する、例えば、軽度認知障害に起因する記憶障害に苦しむ患者を治療する方法を含み、この方法は、化学式 I ～ I V に従う化合物の有効量を患者に投与する工程を包含する。

【0129】

アミロイド前駆体タンパク質（APP）およびそこから誘導される A β ペプチド、例えば、A β ₁₋₄₀、A β ₁₋₄₂、および他のフラグメントは、アルツハイマー病の病理に参与することが知られている。A β ₁₋₄₂ ペプチドは、神経毒性に参与するのみならず、コリン作動性伝達機能を阻害することもまた知られている。さらに、A β ペプチドは $\alpha 7 n A c h$ 受容体に結合することが決定された。従って、 $\alpha 7 n A c h$ 受容体への A β ペプチドの結合をブロックする薬剤は、神経変性疾患を治療するために有用である。例えば、WO 99/62505を参照のこと。さらに、 $\alpha 7 n A c h$ 受容体の刺激は、A β ペプチドと関連する細胞毒性に対してニューロンを保護できる。例えば、K i h a r a, T. ら、Ann. Neurol., 1997, 42, 159を参照のこと。

【0130】

従って、本発明の1つの実施形態に従って、アルツハイマー病患者における痴呆を治療および／または予防する方法（ならびに、認知および言語の欠損、失行症、うつ病、妄想および他の神経精神医学的の症状および徴候、ならびに運動および歩行の異常を含むがこれらに限定されない、アルツハイマー病の他の臨床的徴候を治療および／または予防するための方法）が提供され、この方法は、n A c h 受容体、好ましくは $\alpha 7 n A c h$ 受容体、最も好ましくはヒト $\alpha 7 n A c h$ 受容体との、アミロイド β ペプチド（好ましくは、A β ₁₋₄₂）の結合を阻害するために、化学式 I ～ I V に従う化合物の治療有効量を被験体に投与する工程を包含する。

【0131】

本発明はまた、他のアミロイドーシス疾患、例えば、遺伝性脳血管障害、非神経障害性遺伝性アミロイド、ダウン症候群、マクログロブリン血症、続発性家族性地中海熱、マックルーウェルズ（M u c k l e e - W e l l s）症候群、多発性骨髄腫、脾臓および心臓関連アミロイドーシス、慢性血液透析腎症（a n t h r o p a t h y）、およびフィニッシュとアイオワ（F i n n i s h a n d I o w a）のアミロイドーシスを治療するための方法を提供する。

【0132】

さらに、ニコチン性受容体は、アルコール摂取に応答して、身体において役割を果たすものとして関連付けられてきた。従って、 $\alpha 7 n A c h$ 受容体は、アルコール離脱の治療および抗中毒治療（a n t i - i n t o x i c a t i o n t h e r a p y）において使用することができる。従って、本発明の1つの実施形態に従って、アルコール離脱のために患者を治療するか、または抗中毒治療とともに患者を治療する方法を提供し、この方法は、化学式 I ～ I V に従う化合物の有効量を患者に投与する工程を包含する。

【0133】

$\alpha 7 n A c h$ 受容体サブタイプについての受容体はまた、脳卒中および虚血に関連する損傷ならびにグルタミン酸誘導性の興奮毒性に対する神経保護のために使用することがで

10

20

30

40

50

きる。従って、本発明の1つの実施形態に従って、脳卒中および虚血に関連する損傷ならびにグルタミン酸誘導性の興奮毒性に対する神経保護を提供するために患者を治療する方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を患者に投与する工程を包含する。

【0134】

上記に述べられたように、 $\alpha 7 n A c h$ 受容体サブタイプについてのアゴニストはまた、ニコチン中毒の治療、禁煙の誘導、痛みの治療、ならびに時差ぼけ、肥満、および／または糖尿病、および炎症の治療において使用することができる。従って、本発明の本発明の1つの実施形態に従って、ニコチン中毒、痛み、時差ぼけ、肥満、および／もしくは糖尿病に苦しむ患者を治療する方法、または患者における禁煙を誘導する方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を患者に投与する工程を包含する。

10

【0135】

炎症性反射は、炎症性シグナルに対する自律神経応答である。炎症性刺激を感知すると、自律神経系は、迷走神経を通して、アセチルコリンを放出し、およびマクロファージ上のニコチン性 $\alpha 7$ 受容体を活性化することによって応答する。これらのマクロファージは、次には、サイトカインを放出する、この経路の機能不全は、関節リウマチ、糖尿病、および敗血症を含むヒトの炎症性疾患と連鎖している。マクロファージは、ニコチン性 $\alpha 7$ 受容体を発現し、この受容体は、コリン作動性抗炎症性応答を媒介するらしい。それゆえに、マクロファージ上の $\alpha 7 n A c h$ 受容体に対して親和性を有する化合物は、関節リウマチ、糖尿病、および敗血症を含むヒトの炎症性疾患のために有用であり得る。例えば、C z u r a, C J ら、J. I n t e r n. M e d. , 2 0 0 5, 2 5 7 (2) , 1 5 6 - 6 6 を参照のこと。

20

【0136】

従って、本発明の本発明の1つの実施形態に従って、例えば、関節リウマチ、糖尿病、または敗血症であるがこれらに限定されないヒトの炎症性疾患に苦しむ患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）を治療する方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を患者に投与する工程を包含する。

【0137】

さらに、 $\alpha 7 n A c h$ 受容体に対するそれらの親和性に起因して、化学式 I ~ I V の化合物の標識誘導体（例えば、 C^{11} または F^{18} 標識された誘導体）が、例えば、脳内での受容体の神経画像化において使用することができる。従って、受容体のインビボ画像化におけるこのような標識薬剤を使用することが、例えば、PET 画像化を使用して実行され得る。

30

【0138】

記憶障害の状態は、新たな情報を学習する能力の障害、および／または以前に学習した情報を思い出すことができないことによって明らかにされる。記憶障害は、痴呆の初期の徴候であり、およびまた、アルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンティングトン病、ピック病、クロイツフェルドーヤコブ病、H I V、心血管疾患、および頭部損傷、ならびに連例に関連する記憶喪失に関連する徴候であり得る。

【0139】

従って、本発明の1つの実施形態に従って、例えば、軽度認知障害（M C I）、血管性痴呆（V a D）、年齢に関連する記憶の減退（A A C D）、心臓切開手術に関連する健忘症、心停止、および／または一般的な麻酔薬、麻酔薬への初期の曝露からの記憶障害、睡眠不足誘導性の認知障害、慢性疲労症候群、ナルコレプシー、A I D S 関連痴呆、てんかん関連認知障害、ダウン症、アルコール依存症に関連する痴呆、薬物／物質に誘発された記憶障害、ボクサー痴呆（D e m e n t i a P u g l i s t i c a）、または動物の痴呆（例えば、イヌ、ネコ、ウマなど）に苦しんでいる患者を治療する方法が提供され、この方法は、化学式 I ~ I V に従う化合物の有効量を患者に投与する工程を包含する。

40

【0140】

本発明の化合物の投薬量は、数ある考慮すべき点の中でも、治療される特定の症候群、

50

徴候の重篤度、投与の経路、投薬間隔の頻度、利用される特定の化合物、効力、毒物学的プロフィール、化合物の薬物動態学的プロフィール、および任意の有害な副作用の存在を含む種々の要因に依存する。

【0141】

本発明の化合物は、上述の既知の α -7ニコチン性受容体アゴニスト化合物などの α -7ニコチン性受容体について慣例的である典型的な投薬量において、患者、例えば、哺乳動物、特にヒトに投与することができる。例えば、本発明の化合物は、単回または複数回用量で、経口投与によって、例えば、0.0001~10mg/kg/日、例えば、0.01~10mg/kg/日の投薬量レベルで投与することができる。単位投薬量形態は、例えば、1~200mgの活性化合物を含むことができる。静脈内投与のために、本発明の化合物は、単回または複数回の投薬量で投与することができる。

10

【0142】

本発明の手順を実行する際には、特定の緩衝液、培地、試薬、細胞、培養条件などについての言及は限定を意味するものではないが、しかし、これらは、当業者が、考察が提示される特定の条件下で、関心のあるものとして、または価値のあるものとして認識するすべての関連する材料を含むものとして読まれることが、当然理解されるべきである。例えば、1つの緩衝液系または培養培地を別のものに置換し、およびなお、同一ではないにせよ類似の結果を達成することがしばしば可能である。当業者は、本明細書に開示された方法および手順を使用する際に、過度の実験を伴うことなく、それらの目的に最適に役立つような置換を作製することを可能にするために、このような系および方法論の十分な知識を有している。

20

【0143】

本発明は、ここで、非限定的な実施例によってさらに説明される。これらの実施例の開示を適用する際に、本発明に従って開示された方法の他のおよび異なる実施形態が、疑いなく関連分野の当業者にそれ自体示唆を与えることをはっきりと留意するべきである。

【0144】

前述および以下の実施例において、すべての温度は、摂氏℃で修正なしで示され；および他に示されない限り、すべての部およびパーセンテージは重量による。

【0145】

上記および下記で引用されるすべての出願、特許、および刊行物のすべての開示は、参照により本明細書に援用される。

30

【0146】

次の手順および以下に記載されるさらなる手順を使用して、以下の化合物が実施例1~315において調製された。他の合成実施例は、参照により本明細書に援用される米国特許出願シリアル番号第10/669,645号に記載されている。

【0147】

実施例

すべてのスペクトルは、他に言及しない限り、300MHzにおいてBruker Instruments NMR上で記録した。カップリング定数(J)はヘルツ(Hz)であり、ピークはTMS(δ 0.00ppm)に対して列挙する。マイクロ波反応は、2.5mLまたは5mL Personal Chemistryマイクロ波リアクターバイアル中で、Personal Chemistry Optimizer(商標)を使用して実行した。すべての反応は、他に言及しない限り、固定した保持時間ONで、200℃、600秒で実行した。スルホン酸イオン交換樹脂(SCX)は、Varian Technologiesから購入した。分析用HPLCは、4.6mm×100mm Xterra RP₁₈ 3.5 μ カラム上で、20/80~80/20水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)の勾配を使用して、6分間にわたって実行した。調製用HPLCは、30mm×100mm Xterra Prep RP₁₈ 5 μ カラム上で、95/5~20/80水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)の8分間勾配を使用して実行した。化合物57については、5/95~60/40

40

50

アセトニリル（0.1%ギ酸）／水（0.1%ギ酸）勾配が使用された。化合物116～130については、10／90～80／20アセトリトリル（0.1%ギ酸）／水（0.1%ギ酸）勾配が8分にわたって使用された。

【0148】

調製のHPLCは、（i）20／80～80／20アセトニトリル（0.1%ギ酸）／水（0.1%ギ酸）の8分勾配（化合物1-50, 54-57, 59, 60, 63-77, 79-131および149-185について）と、（ii）5／95～95／5アセトニトリル（0.05%トリフルオロ酢酸）水（0.05%トリフルオロ酢酸）30分勾配（化合物51-53）と、10／90～60／40（0.1%ギ酸）／水（0.1%ギ酸）8分勾配（化合物58, 61, 62, 78および132-137）と、（iv）5／95～60／40アセトニトリル（0.1%ギ酸）／水（0.1%ギ酸）8分勾配（化合物186-190）、または（v）10／90～80／20アセトニトリル（0.1%ギ酸）／水（0.1%ギ酸）8分勾配（化合物138-148）を使用して、30mm×100mm Xterra Prep RP₁₈ 5μカラム上で実施された。

10

【0149】

酸の調製

以下の操作（1～29）は、商業的に入手できないインダゾール、ベンズイソオキサゾールおよびベンズイソチアゾールの調製の詳細である。

【0150】

操作1

操作1は、対応するチオフェノールから置換ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸の製造を提供する。

20

【0151】

エーテル（20ml）中の3-メトキシチオフェノール（26.7mmol）の溶液へ、オキサリルクロライド（43mmol）を滴下した。混合物を還流へ1.5時間加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮した。生成する黄色オイルをジクロロメタン（50ml）に溶かし、0℃へ冷却し、少しずつ塩化アルミニウム（32.0mmol）で処理した。混合物を還流へ30分加熱し、室温へ冷却し、攪拌下水水へ注いだ。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で次々に洗った。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（4／1酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2,3-ジオンをオレンジ色固体として47%収率で得た。

30

【0152】

水酸化アンモニウム30%水溶液（2.0ml）中のジオン（0.44mmol）の混合物へ、35%過酸化水素水（0.2ml）を加え、反応混合物を12時間維持した。沈澱したピンク色固体を濾過により単離し、水洗し、高減圧下乾燥して42%収率でアミドを得た。

【0153】

メタノール（100ml）中のアミド（5.46mmol）の溶液へ10N水酸化ナトリウム（12ml）を加えた。混合物を還流へ12時間加熱し、室温へ冷却し、濃塩酸のゆっくりした添加によりpH<2へ酸性化した。有機層をジクロロメタン（2×）で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。粗製物はクロマトグラフィー（300／50／1ジクロロメタン／メタノール／ギ酸）で精製し、ピンク色固体として酸を89%で得た。

40

【0154】

以下の酸がこの方法によって製造された。

6-プロモベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

5-プロモベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-メトキシベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

7-プロモベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

【0155】

50

酸から以下のエステルがエタノールと硫酸を使用して製造された。

6-ブロモベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチル

6-メトキシベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチル

5-ブロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸 t-ブチル

【0156】

以下の操作がベンズイソチアゾール t-ブチルエステルの製造のために使用された。

【0157】

ジ-t-ブチルカーボネート (128 mmol) を t-ブチルアルコール (40.0 ml) とテトラヒドロフラン (40.0 ml) 中の 6-ブロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸 (46.5 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (4.26 mmol) の懸濁液へ加え、反応混合物を 65℃ で 16 時間加熱した。激しい二酸化炭素発生があり、混合物が均質になるにつれて穏やかになった。反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶かした。ジクロロメタン溶液をシリカゲル (約 50 g) を通して濾過し、溶出液を濃縮し、エステル生成物を 99% 収率で得た。

10

【0158】

この方法を使用して以下の化合物が製造された。

6-ブロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸 t-ブチル

【0159】

操作 2

操作 2 は、アニリンからイサチンを製造し、イサチンの対応するインダゾール-3-カルボキシル酸への変換のための方法を提供する。

20

【0160】

6N 塩酸 (106 ml) 中の置換アニリン (565 ml) の溶液を水 (1.4 L) 中の 2, 2, 2-トリクロロ-1-エトキシエタノール (678 ml) と硫酸ナトリウム (3.15 mol) の懸濁液へ加え、反応混合物を 1 時間激しく攪拌した。水 (650 ml) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.08 mol) の溶液を一度に加え、反応混合物を 80℃ へ 1.5 時間加熱した。反応混合物を 10℃ へ冷却し、沈澱した固体を濾過して集め、水で洗い、乾燥してアミドを 91% 収率で得た。

【0161】

アミドを硫酸 (1.9 L) へ加え、反応混合物を 60℃ へ 6 時間加熱し、室温へ冷やし、水 (7 kg) へ連続して注いだ。沈澱した固体を濾過して集め、水で洗い、乾燥してイサチンを 61% 収率で得た。

30

【0162】

置換イサチンの対応するインダゾール-3-カルボキシル酸への変換は、インダゾール-3-カルボキシル酸について記載された方法: Snyder, H. R., et al., J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009 と本質的に同じである。置換イサチン (22.1 mmol) を 1N 水酸化ナトリウム (24 ml) で溶かし、50℃ で 30 分間加熱した。ブドウ酒色の溶液を室温へ冷却し、1 時間保持した。反応混合物を 0℃ へ冷却し、水中 (5.5 ml) の亜硝酸ナトリウム (22.0 mmol) 溶液で処理した。この溶液を 0℃ において水 (45 ml) 中の激しく攪拌した硫酸 (2.3 ml) の溶液の表面下に沈めたピペットを通して加えた。添加は 15 分を要し、そして反応を追加の 30 分間維持した。濃塩酸 (20 ml) 中の塩化スズ (II) 二水和物 (52.7 mmol) の冷溶液 (0℃) を 10 分にわたって反応混合物へ加え、反応混合物を 60 分間保った。沈澱した固体を濾過して単離し、水で洗い、乾燥して定量的質量バランスを得た。この原料はさらに精製することなく次工程で使用するのに十分な純度 (¹H NMR および LC/MS) であった。代って酸は酢酸から再結晶し、純粋な原料を得た。

40

【0163】

以下の酸がこの方法を使用して製造された。

6-ブロモ-1H-インダゾール-3-酸

5-メトキシ-1H-インダゾール-3-酸

50

6-メトキシ-1H-インダゾール-3-酸

【0164】

操作3

操作3は、ケトンでインダゾールアリアルリチウムを捕捉し、3-アミノキヌクリジンとカップリングし、複素環誘導体を生成する方法を提供する。

【0165】

6-ブロモインダゾール-3-カルボキシル酸t-ブチルは、酸からジ-tert-ブチルカーボネートの2倍過剰との反応、次いで水酸化ナトリウムによる処理によって製造された。テトラヒドロフラン(40ml)中の水素化ナトリウム(60%鉱油分散物)(4.8mmol)の懸濁液へ、0℃でテトラヒドロフラン(4ml)中のtert-ブチル-6-ブロモインダゾール-3-カルボキシレート(4.0mmol)の溶液へゆっくり加えた。0℃で0.5時間攪拌後、混合物を-78℃へ冷却し、ペンタン中のtert-ブチルリチウム(5.1mmol)の1.7M溶液を加えた。-78℃で0.5時間後、テトラヒドロフラン中テトラヒドロピラン-4-オン(5mmol)の溶液を滴下した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、0℃へ暖めた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で停止し、混合物を酢酸エチル(100ml)と水(100ml)の間に分配した。有機層を分離し、食塩水(50ml)で洗い、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮した。この残渣をクロマトグラフィー(70/30酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸t-ブチルエステルを無色固体として得た(68%)。

10

20

【0166】

6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸t-ブチルエステル(0.86mmol)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶かし、混合物を室温で6時間維持した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルと捏ね、6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸(76%)を得た。この酸は操作Aに従ってキヌクリジンアミンとカップリングされた。

【0167】

6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸t-ブチルエステル(1.0mmol)をトリフルオロ酢酸(5ml)とトリエチルシラン(2ml)とジクロロメタン(3ml)中に取り、混合物を16時間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルと捏ね、6-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸(60%)を褐色固体として得た。

30

【0168】

以下の酸およびエステルがこの方法を使用して製造された。

5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

6-ホルミル-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸t-ブチルエステル

40

【0169】

操作4

操作4は、N-1-アルキル化インダゾール-3-カルボキシル酸の対応するインダゾールエステルからの製造方法を提供する。

【0170】

アセトニトリル(15ml)中の5-メトキシインダゾール-3-カルボキシル酸エステル(1.50mmol)の溶液へ炭酸カリウム(5.99mmol)およびヨウ化メチル(3.00mmol)を加えた。反応混合物を60℃で4時間加熱し、環境温度へ冷却し、水(50ml)と酢酸エチル(50ml)の間に分配した。層を分離し、有機層を食塩水(25ml)で洗い、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣を95/5ないし

50

80/20ヘキサン/酢酸エチルの勾配を用いてクロマトグラフィーによって精製し、2-置換インダゾール(17%)と1-置換インダゾール(44%)とを得た。1-置換インダゾール(61mg, 0.26mmol)をエタノール(5.0ml)に懸濁し、溶解し易くするため暖めた。水(2.00ml)中の5.0M水酸化ナトリウム溶液を加え、反応混合物を環境温度に16時間維持した。反応混合物を水(50ml)で希釈し、6.0N塩酸で酸性化した。水層を酢酸エチル(3×50ml)で抽出し、合併した有機層を食塩水(25ml)で洗い、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮して95%収率で酸を得た。

【0171】

この方法を使用して以下の酸が製造された。

10

6-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

6-ブロモ-1-エチル-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

【0172】

操作5

操作5は、3-ブロモ-4-ニトロフェノールから5-ジフルオロメトキシインダゾール-3-酸の製造方法を提供する。

【0173】

N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)中の水酸化ナトリウム(29.0mmol)の懸濁液へ3-ブロモ-4-ニトロフェノール(10.0mmol)を加え、懸濁液を室温に15分維持した。反応混合物を0℃へ冷却し、クロロジフルオロ酢酸エチル(20.0mmol)で処理した。反応混合物を70℃で16時間加熱し、濃縮した。残渣を氷水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。合併した有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮したジフルオロメチルエーテルを黄色オイルとして75%収率で得た。

20

【0174】

ジメチルスルホキシド(40ml)中の水素化ナトリウム(328mmol)の懸濁液へマロン酸ジエチル(328mmol)を滴下した。反応混合物を60℃へ暖め、0.5時間維持した。ジメチルスルホキシド(80ml)中のジフルオロメチルエーテル(149mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を100℃で5時間加熱した。冷えた溶液を氷水へ注ぎ、水層をジクロロメタン(3×100ml)で抽出した。合併した有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮してオイルとして粗ジエステルを112%収率で得た。このジエステル(167mmol)と、水酸化ナトリウム(500mmol)と、水(335ml)とを合し、60℃で1時間加熱した。反応混合物を室温へ冷やし、水層をジクロロメタン(3×100ml)で洗った。水層のpHを注意深く濃塩酸で1へ調節し、反応混合物を60℃で1時間加熱した。懸濁液を5℃へ冷却し、固体を濾過により集め、乾燥して酸を61%収率で得た。

30

【0175】

塩化アセチル(203mmol)を0℃でエタノール(300ml)へ滴下した。0.5時間後、酸(101mmol)を加え、反応混合物を還流へ15時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン(200ml)と飽和重炭酸ナトリウム(100ml)の間に分配した。水層をジクロロメタン(2×200ml)でさらに抽出し、合併した有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮し、エステルを褐色オイルとして60%収率で得た。

40

【0176】

このエステル(60.4mmol)をエタノール(103ml)に溶かし、水(71ml)で希釈し、塩化アンモニウム(243mmol)と鉄粉(301mmol)とで処理した。反応混合物を還流へ10分間加熱し、懸濁液をセライトを通して濾過し、フィルターケーキをエタノールで3回洗った。濾液を濃縮し、残渣を2N塩酸に懸濁し、0.5時間激しく攪拌した。水層を酢酸エチル(3×50ml)で洗い、5M水酸化ナトリウムで

50

pHを9-10へ調節した。水層をクロロホルム(3×100ml)で抽出し、合併した有機層を乾燥した(硫酸マグネシウム)。この有機層へ無水酢酸(392mmol)と、イソアミルニトリル(291mmol)と、酢酸カリウム(51.0mmol)とを加え、懸濁塩を還流へ16時間加熱した。溶液を蒸発し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム(50ml)とジクロロメタン(100ml)の間に分配した。水層をジクロロメタン(2×100ml)でさらに抽出し、合併した有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮し、褐色オイルとしてN-アセチルインドゾールエステルを79%収率で得た。

【0177】

このエステル(63.8mmol)と、水酸化ナトリウム(193mmol)と、水(65ml)とを合し、反応を60℃で24時間継続した。室温へ冷後、水層をジクロロメタン(3×50ml)で洗い、濃塩酸でpHを1へ調節した。沈澱した固体を濾過により集め、水およびジクロロメタンで洗い、乾燥して酸を27%収率で得た。

【0178】

この方法に従って以下の酸が製造された。

5-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドゾール-3-カルボキシル酸

【0179】

操作6

操作6は、4-ニトロフェノールから6-ジフルオロメトキシインドゾール-3-酸の製造方法を提供する。

【0180】

N,N-ジメチルホルムアミド(150ml)中の水酸化ナトリウム(485mmol)の懸濁液へ4-ニトロフェノール(162mmol)を加え、懸濁液を室温で15分間維持した。反応混合物を0℃へ冷却し、クロロジフルオロ酢酸エチル(329mmol)で処理した。反応混合物を70℃に16時間加熱し、濃縮した。残渣を氷水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。合併した有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮してジフルオロメチルエーテルを黄色オイルとして59%収率で得た。

【0181】

このニトロエーテル(149mmol)をエタノール(37.5ml)に溶解し、水(25ml)で希釈し、塩化アンモニウム(84.7mmol)と鉄粉(105mmol)とで処理した。反応混合物を還流へ30分間加熱し、懸濁液をセライトを通じて濾過した。フィルターケーキをエタノールで3回洗い、合併した濾液を濃縮した。残渣を水に溶かし、5M水酸化ナトリウムでpHを9-10に調節した。水層を酢酸エチル(3×100ml)で抽出し、合併した有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、黄色オイルへ濃縮した。このオイルを無水酢酸(23.5mmol)に溶かし、反応混合物を室温で16時間維持した。反応混合物を水(50ml)で希釈し、固体炭酸ナトリウムで中和した。沈澱した固体を濾過により単離し、水で洗い、乾燥してアセタミドを黄色固体として62%収率で得た。

【0182】

クロロホルム(20ml)中のこのアセタミド(13.2mmol)の溶液へ無水酢酸(19.6mmol)を加え、反応混合物を還流へ暖めた。発煙硝酸(16.0mmol)を滴下し、反応混合物を還流へ30分維持した。冷えた溶液を水(20ml)で希釈し、水層をジクロロメタン(3×10ml)で抽出した。合併した有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮してニトロアミドを83%収率で得た。

【0183】

このアミド(11.0mmol)と、水酸化ナトリウム(43.8mmol)と、水(10ml)を合し、反応混合物を60℃で1.5時間維持し、室温へ冷えた混合物から沈澱した固体を濾過により単離し、水で洗い、明るい黄色固体として98%収率でアニリンを得た。

【0184】

10

20

30

40

50

このアニリン（15.7 mmol）を40%臭化水素酸（14.3 g）および水（10 ml）と混合し、アニリンを完全に溶解するため反応混合物を80–90℃へ暖めた。反応混合物を0℃へ冷却し、水（5.3 ml）中の亜硝酸ナトリウム（23.2 mmol）の溶液を15分の期間で加えた。溶液を0–5℃に40分間保ち、そして濾過した。臭化銅（I）（18.8 mmol）を40%臭化水素酸（21 ml）に溶かし、0℃へ冷却した。ジアゾ塩の溶液をこの銅溶液へゆっくり加え、混合物を0–10℃に30分間維持した。反応混合物を60℃で30分、そして反応を完結するため100℃へ10分間加熱した。反応混合物を室温へ冷やし、ジクロロメタン（3×40 ml）で抽出した。合併した有機層を1 M水酸化ナトリウム、水、1 N塩酸、そして水で洗った。有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮し、明るい黄色固体として76%収率でニトロブロマイドを得た。

10

【0185】

ジメチルスルホキシド（5 ml）中の水素化ナトリウム（25.7 mmol）の懸濁液へ0℃においてマロン酸ジエチルを滴下した。反応混合物を60℃へ暖め、30分間維持した。ジメチルスルホキシド（7 ml）中のニトロブロマイド（11.7 mmol）の溶液を滴下し、反応混合物を100℃で5時間加熱した。冷えた溶液を氷水へ注ぎ、水層をジクロロメタン（3×100 ml）で抽出した。合併した有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮して粗ジエステルをオイルとして得た。このジエステル（11.7 mmol）と、水酸化ナトリウム（35 mmol）と、水（20 ml）とを合し、60℃で1時間加熱した。反応混合物を室温へ冷やし、水層をジクロロメタン（3×100 ml）で洗った。水層のpHを濃塩で1へ調節し、反応混合物を60℃へ1時間加熱した。この懸濁液を0℃へ冷やし、固体を濾過して集め、乾燥して64%収率で酸を得た。

20

【0186】

塩化アセチル（15.3 mmol）をエタノール（50 ml）へ0℃で滴下した。30分後、酸（7.69 mmol）を加え、反応混合物を還流へ15時間加熱した。反応濃縮物を濃縮し、残渣をジクロロメタン（20 ml）と飽和重炭酸ナトリウム（10 ml）の間に分配した。水層をジクロロメタン（2×20 ml）でさらに抽出し、合併した有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮して褐色オイルとして94%収率でエステルを得た。

【0187】

エステル（3.64 mmol）と酢酸（7.0 ml）の懸濁液へ無水酢酸（6.0 ml）を加えた。亜鉛末（14.6 mmol）を15分にわたって少しずつ加え、反応混合物を0℃に30分間、次に室温に1.5時間維持した。追加の亜鉛末（6.15 mmol）を加え、反応を3時間継続した。懸濁液をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム（10 ml）と酢酸エチル（20 ml）の間に分配した。水層を酢酸エチル（3×20 ml）でさらに抽出し、合併した有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮して褐色オイルとして92%収率でアセタミドを得た。

30

【0188】

クロロホルム（20 ml）中のアセタミド（3.92 mmol）の溶液へ、無水酢酸（13.7 mmol）と、イソアミルニトリル（13.7 mmol）と、酢酸カリウム（2.04 mmol）を加え、懸濁液を還流へ16時間加熱した。溶液を蒸発し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム（10 ml）とジクロロメタン（20 ml）の間に分配した。水層をジクロロメタン（2×20 ml）でさらに抽出し、合併した有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮して褐色オイルとして粗N-アセチルインダゾールエステルを得た。

40

【0189】

このエステル（3.36 mmol）と、水酸化ナトリウム（10 mmol）と、水（5 ml）を合し、60℃で24時間反応を継続した。室温へ冷後、水層をジクロロメタン（3×30 ml）で洗った。水層を濃塩酸でpH 1へ調節し、沈澱した固体を濾過により集め、水とジクロロメタンで洗い、乾燥して26%収率で酸を得た。

【0190】

50

この方法に従って以下の酸が製造された。

6-(ジフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

【0191】

操作 7

操作 7 は、ヘテロ芳香族置換酸を生成させるためのブROM化ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸およびブROM化インダゾール-3-カルボキシル酸とグリニャー試薬との間のカップリングのための方法を提供する。

【0192】

テトラヒドロフラン中グリニャー試薬 (75.0 mmol) の 0.5 M 溶液をテトラヒドロフラン (150 ml) で希釈し、5℃へ冷やし、固体塩化亜鉛 (165 mmol) で処理した。反応混合物を室温まで暖め、ブROM化エステル (28.2 mmol) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (O) (1.64 mmol) を加えた。この懸濁液を 65℃で 16 時間加熱し、そして濃縮した。反応混合物を酢酸エチル (250 ml) と 7 M 塩化アンモニウム (500 ml) の間に分配した。水層を酢酸エチル (3×250 ml) で抽出し、合併した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮乾固した。残渣を 100/0 ないし 97/3 クロロホルム/メタノール勾配を使用してクロマトグラフィーによって精製し、80%収率でエステルを得た。このエステルをメタノール (100 ml) に懸濁し、3 M 水酸化ナトリウム (30 ml) で処理した。混合物を 60℃で 3 時間加熱し、室温へ冷やし、濾過し、濃塩酸をゆっくり添加して pH<2 へ酸性化した。水層を濃縮し、残渣を水と捏ねた。生成した固体を水から再結晶し、81%収率で酸を得た。

【0193】

チアゾールのグリニャー試薬は商業的に入手し得る。代ってアリールリチウムおよび対応するシリール亜鉛試薬は、Reeder, M. R., et al., Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696 に概説されている操作に従って生成させることができる。

【0194】

この方法を使用して以下の酸が製造された。

6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

1-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

【0195】

操作 8

操作 8 は、対応するインダゾールエステルからアルキル化条件を使用してN-メトキシエトキシメチルおよびN-トリメチルシリルエトキシメチル保護インダゾール酸を製造する方法を提供する。

【0196】

N(1)-アルキル化の代表的操作：テトラヒドロフラン (10 ml) 中の 5-(ベンジルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル (2.70 mmol) をテトラヒドロフラン (54.0 ml) 中の水素化ナトリウム (60% 鉱油分散物、8.1 mmol) の 0℃懸濁液へ滴下した。反応混合物を 0℃に 1 時間維持した。〔β-トリメチルシリル〕エトキシ〕メチルクロライド (3.2 mmol) を加え、反応混合物を 1 時間維持し、水 (5 ml) と酢酸エチル (50 ml) の間に分配し、有機層を食塩水 (25 ml) で洗い、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (95/5~85/15 ヘキサン/酢酸エチル) によって精製し、89%収率で保護したインダゾールを得た。

【0197】

N(2)-アルキル化の代表的操作：

塩化メチレン (80.0 ml) 中の 6-ブROM-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル (40.0 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (80.0 mmol)

o 1) の溶液へ、2-メトキシエチルメチルクロライド (48.0 mmol) をゆっくり加えた。反応液は均質になり、そして室温で4時間維持した。反応混合物を濃縮し、残渣を水 (50 ml) と酢酸エチル (100 ml) の間に分配した。分離した有機層を食塩水 (25 ml) で洗い、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮し、黄色オイルとして N (2) および N (1) - レジオイソマーの 2 / 1 混合物として十分に純粋な生成物 (89%) を得た。

【0198】

水素化ナトリウム 5 M (52 ml) を 6-ブロモ-1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル (18.2 mmol) の溶液へ加え、反応混合物を16時間維持した。この溶液を水 (50 ml) で希釈し、6.0 N 塩酸で酸性化した。このスラリーを酢酸エチル (50 ml) で抽出し、有機層を食塩水 (25 ml) で洗い、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濃縮した。残渣をトルエンから再結晶し、レジオイソマーの混合物として無色固体 (82%) を得た。

10

【0199】

この方法を使用して以下のエステルおよび酸を製造した。

6-ブロモ-1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

6-ブロモ-1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル

6-ベンジルオキシ-1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル

20

6-ブロモ-1-{[(2-トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

6-ブロモ-1-{[(2-トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル

5-ブロモ-1-{[(2-トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

6-ブロモ-2-{[(2-トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

5-ブロモ-2-{[(2-トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

30

6-ブロモ-2-{[(2-トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル

5-ブロモ-2-{[(2-トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル

5-ブロモ-1-{[(2-トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル

【0200】

操作 9

操作 9 は、対応するベンジルオキシインダゾールエステルからミツノブ条件を使用してアルコキシインダゾール酸を製造する方法を提供する。

40

【0201】

6-ベンジルオキシ-1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル (9.38 mmol) をエタノール (66.7 ml) 中の 10% パラジウム炭 (249 mg) の懸濁液へ加えた。水素 (50 psi) の雰囲気下反応混合物を 4.0 時間振とうし、セライトを通して濾過し、濃縮して白色固体として 87% 収率でフェノールを得た。

【0202】

テトラヒドロフラン (4.6 ml) 中の 6-ヒドロキシ-1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル (0.765 mmol)

50

、1-メチル-3-ピロリジノール（0.917 mmol）、およびトリフェニルホスフィン（1.15 mmol）の溶液へ、ジイソプロピルアザジカルボキレート（0.81 mmol）を滴下した。反応を16時間維持し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（100/0~90/10 酢酸エチル/70/30/2 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン）によって精製し、28%収率でエーテル生成物を得た。エステルは鹼化され、操作Cを使用してビシクロ塩基へ連結された酸を得た。

【0203】

この方法を使用して以下の酸が製造された。

6-ヒドロキシ-1-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル

1-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-6-〔（1-メチルピロリジン-3-イルオキシ）-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

1-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-6-（テトラヒドロフラン-3-イルオキシ）-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

1-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ）-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

6-〔（1-メチルピロリジン-3-イル）オキシ〕-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-（1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イルオキシ）-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

【0204】

操作10

操作10は、4-メトキシアニリンから4-メトキシインダゾールの製造方法を提供する。

【0205】

酢酸（244 ml）中の4-メトキシアニリン（1.63 mmol）の溶液を無水酢酸（244 ml）と亜鉛末（30.8 mmol）で処理し、反応混合物を還流へ30分加熱した。懸濁液を室温へ冷やし、濾過し、濃縮した。残渣を水（200 ml）で希釈し、溶液のpHを10%水酸化ナトリウムで8へ調節した。沈澱した固体を濾過して集め、水（1 L）で洗い、乾燥して紫色の固体として94%収率でアセタミドを得た。

【0206】

ジクロロメタン（1.5 L）中のアセタミド（1.52 mmol）の溶液へ、室温で濃硝酸（210 ml）を加えた。反応混合物を還流へ1時間加熱し、室温へ冷却させた。反応混合物を水（1.0 L）、飽和炭酸ナトリウム（1.0 L）および水（1.0 L）で洗った。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、オレンジ色固体として83%収率でニトロアセタミドを得た。

【0207】

水（1.27 L）中のニトロアセタミド（1.27 mmol）の溶液を水酸化ナトリウム（5.07 mmol）で処理し、反応混合物を60℃で2時間加熱した。沈澱した固体を濾過して集め、水で洗い、乾燥してオレンジ色固体として85%収率でニトロアニリンを得た。

【0208】

水（1.27 L）中の亜硝酸ナトリウム（1.48 mmol）の溶液を臭化水素酸（4.87 mmol）中のニトロアニリン（1.08 mmol）（反応混合物を90℃で2時間加熱することによって調製）の冷溶液（0-5℃）へ加えた。反応混合物を40分間維持し、濾過した。濾液を臭化水素酸（640 ml）中の臭化銅（I）（1.81 mmol）の冷溶液（0-5℃）へ滴下し、反応混合物を30分間維持した。反応混合物を60℃へ暖め、30分間維持し、さらに還流へ加温し、1時間維持した後、水（2 L）で希釈し、ジクロロメタン（3×1 L）で抽出した。合併した有機層を10%水酸化ナトリウム（1.0 L）、水（2.0 L）、10%塩酸（1.6 L）および水（2.0 L）で順次洗い、乾燥し

10

20

30

40

50

(硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、黄色固体として50%収率でブロマイドを得た。

【0209】

エタノール(200ml)および水(140ml)中ブロマイド(216mmol)の溶液へ鉄粉(1.08mol)および塩化アンモニウム(862mmol)を加え、反応混合物を還流へ1時間加熱した。懸濁液を濾過し、濃縮し、残渣を酢酸エチル(3×200ml)で抽出した。合併した有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮し、黄色液体として96%収率でブロモアニリンを得た。

【0210】

50%塩酸(40ml)中のブロモアニリン(208mmol)の溶液を水(450ml)中のトリクロロアセタルデヒド水和物(312mmol)および硫酸ナトリウム(967mmol)の溶液へ加え、反応混合物を1時間維持した。水(240ml)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(793mmol)の溶液を加え、反応混合物を60℃で2時間加熱した。水層を傾斜して除き、静置すると固化する残渣の赤色オイルをクロマトグラフィー(6/6/1石油エーテル/ジクロロメタン/酢酸エチル)により精製し、明るい黄色固体として29%収率でα-オキシムアミドを得た。

10

【0211】

このα-オキシムアミド(58.6mmol)を90%温硫酸(40℃、16ml)へ一度に加え、反応混合物を60℃で30分加熱した。室温へ冷えた反応混合物を氷水へ注ぎ、沈澱したオレンジ色固体を濾過により集め、乾燥した。この粗製物をクロマトグラフィー(15/1石油エーテル/酢酸エチル)によって精製し、黄色固体として57%収率でイサチンを得た。

20

【0212】

イサチン(20.7mmol)を1M水酸化ナトリウム(23ml)と混合し、30-40℃へ30分加熱した。反応混合物を0℃へ冷却し、水(5.1ml)中の亜硝酸ナトリウム(20.7mmol)の溶液で処理し、20分間維持した。この溶液を水(43.3ml)中の濃硫酸(2.24ml)の冷溶液(0-5℃)へ滴下し、反応混合物を0.5時間維持した。濃塩酸(19.6ml)中の塩化スズ(II)(50.5mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を0-5℃に1時間維持し、沈澱した固体を濾過により単離し、乾燥し、黄色固体(質量で100%)としてインダゾール酸を得た。

30

【0213】

アセチルクロライド(18ml)を0℃においてメタノール(180ml)へ加え、1時間維持した。インダゾール酸(21.8mmol)を加え、反応混合物を還流へ3時間加熱した。溶液を濃縮乾固し、残渣を水に懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウムでpH7へ調節した。混合物を酢酸エチル(3×100ml)で抽出し、合併した有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(2/1石油エーテル/酢酸エチル)により精製し、黄色固体として5%収率(2工程)でインダゾールエステルを得た。

【0214】

インダゾールエステル(1.02mmol)を10%パラジウム炭(30mg)およびメタノール(20ml)と水素ガス雰囲気のもと室温で30分間処理した。触媒を濾過して除去し、濾液を濃縮し、オレンジ色固体として24%収率において脱ブロム化インダゾールエステルを得た。

40

【0215】

メタノール(3.0ml)中の脱ブロム化インダゾールエステル(0.243mmol)の溶液へ1M水酸化ナトリウム(1.5ml)を加え、反応混合物を60℃で3時間加熱した。溶液を濃縮し、pHを1~2に調節し、固体を濾過によって集め、黄色固体として100%収率でインダゾール酸を得た。

【0216】

この操作を使用して以下の酸を製造した。

50

4-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

【0217】

操作11

操作11は、対応するブロモニトロベンゼンからベンジルオキシ置換インダゾール-3-カルボキシル酸およびエステルを製造するための方法を提供する。

【0218】

氷酢酸（34ml）中の4-メトキシニトロベンゼン（230mmol）へ無水酢酸（34ml）と亜鉛末（4.59mmol）を加え、反応混合物を還流へ0.5時間加熱し、水（340ml）へ注ぎ、溶液のpHを10%水酸化ナトリウムで8へ調節した。沈澱した固体を濾過して単離し、水（100ml）で洗い、乾燥して88%収率でアセタミド

10

【0219】

ジクロロメタン（200ml）中のアセタミド（200ml）の溶液へ0.5時間にわたって65%硝酸（22ml）を滴下した。反応混合物を室温に1時間維持し、還流へ1時間加熱し、その後水（200ml）、飽和炭酸ナトリウム（100ml）および水（200ml）で洗った。合併した有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮し、黄色固体として90%でニトロアセタミドを得た。

【0220】

このニトロアセタミド（180mmol）を4M水酸化ナトリウム（180ml）へ加え、反応混合物を60℃で2時間加熱した。沈澱した固体を濾過して単離し、水で洗い、乾燥して赤色固体として70%収率でリトロアニリンを得た。

20

【0221】

40%臭化水素酸（110g）中のニトロアニリン（125mmol）の溶液へ0.5時間にわたって水（28ml）中の亜硝酸ナトリウム（11.8g）の溶液を滴下した。反応混合物を0-10℃に40分間維持し、濾過した。濾液を臭化水素酸（74ml）中の臭化銅（I）（209mmol）溶液へ0℃において1時間にわたって滴下した。反応混合物を室温へ暖めて30分間維持し、60℃で0.5時間維持し、還流へ1時間加熱した。反応混合物を水（2.0L）とジクロロメタン（600ml）の間に分配し、水層をジクロロメタン（300ml）でさらに抽出した。合併した有機層を10%水酸化ナトリウム（200ml）、水（600ml）、10%塩酸（300ml）および水（600ml）

30

【0222】

ジクロロメタン（200ml）中の三臭化ホウ素（250mmol）の溶液を-78℃においてジクロロメタン中のニトロブロマイド（100mmol）の溶液へ1時間にわたって滴下した。反応混合物を室温へ暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃へ冷却し、水（300ml）で反応停止し、水層を酢酸エチル（2×300ml）で抽出した。合併した有機層を飽和重炭酸ナトリウム（2×300ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮し、褐色の結晶性固体として87%収率でニトロフェノールを得た。

【0223】

臭化ベンジル（131mmol）と炭酸カリウム（130mmol）を2/1アセトニトリル/アセトン（840ml）中のニトロフェノール（87.0mmol）の溶液へ加え、還流へ17時間加熱し、濃縮乾固した。残渣を酢酸エチル（756ml）に懸濁し、濾過し、有機層を水（567ml）、1M塩酸（2×567ml）および食塩水（567ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、78%収率でベンジルエーテルへ濃縮した。

40

【0224】

マロン酸ジエチル（890mmol）を0℃でジメチルスルホキシド（100ml）中の水素化ナトリウム（520mmol）の懸濁液へ1時間にわたって滴下した。ベンジルエーテル（44.0mmol）を加え、反応混合物を100℃で5時間加熱し、氷水へ注

50

ぎ、酢酸エチル（ $3 \times 70 \text{ ml}$ ）で抽出した。合併した有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮し、マロン酸ジエチル付加体を得た。この付加体を水酸化ナトリウムの 4 M 溶液（ 100 ml ）で希釈し、 60°C で 6 時間加熱した。溶液をジクロロメタン（ $3 \times 50 \text{ ml}$ ）で抽出し、水層を濃塩酸で $\text{pH } 1$ へ調節した。反応混合物を 60°C で 1 時間加熱し、室温で冷やし、酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ ml}$ ）で抽出した。合併した有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮して固体として 78% 収率でフェニル酢酸を得た。

【0225】

フェニル酢酸（ 350 mmol ）を新たに調節し、エタノール性塩酸の溶液（塩化アセチル（ 5 ml ）をエタノール（ 100 ml ）へ加え、還流へ 20 時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム（ 200 ml ）と酢酸エチル（ 150 ml ）の間に分配した。水層を酢酸エチル（ $2 \times 50 \text{ ml}$ ）で抽出し、合併した有機層を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、濃縮し、エステルを 77% 収率で得た。

10

【0226】

このニトロエステル（ 27.0 mmol ）を酢酸（ 60 ml ）と無水酢酸（ 44 ml ）に溶解し、 0°C へ冷却した。亜鉛末（ 153 mmol ）を加え、反応混合物を室温へ暖め、2 時間維持した。追加の亜鉛末（ $2 \times 45.9 \text{ mmol}$ ）を 3 時間の間に加えた。1 時間後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをエタノール（ 100 ml ）で洗った。合併した濾液を濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウムと酢酸エチルの間に分配した。溶液を酢酸エチル（ $2 \times 50 \text{ ml}$ ）で抽出し、合併した有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮し、 82% 収率でアセタミドを得た。

20

【0227】

クロロホルム（ 80 ml ）および無水酢酸（ 45 ml ）中のアセタミド（ 21.0 mmol ）の溶液へイソアミルニトリル（ 47.2 g ）を 30 分にわたって滴下した。固体酢酸カリウム（ 7.13 mmol ）を数回に分けて加え、反応混合物を還流へ 1.5 時間加熱し、水（ $2 \times 80 \text{ ml}$ ）および食塩水（ 80 ml ）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮し、 68% 収率でアセチル化インダゾールエステルを得た。

【0228】

このアセチル化インダゾールエステル（ 15.0 mmol ）を 2 M 水酸化ナトリウム（ 35 ml ）に懸濁し、 60°C で 24 時間加熱した。溶液の pH を濃塩酸で 1–2 に調節し、個体を濾過して集め、乾燥して黄色固体として 28% 収率で 6–ベンジルオキシ–1H–インダゾール–3–カルボキシル酸を得た。

30

【0229】

6–ベンジルオキシ–1H–インダゾール–3–カルボキシル酸（ 1.85 mmol ）を新たに調製したエタノール性塩酸溶液（エタノール（ 20 ml ）と塩化アセチル（ 5 ml ）とから製造した）へ加え、反応混合物を還流へ 25 時間加熱し、濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム（ 20 ml ）と酢酸エチル（ 20 ml ）の間に分配し、層を分離した。水層を酢酸エチル（ $2 \times 20 \text{ ml}$ ）で抽出し、合併した有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（ $300/1$ ジクロロメタン/メタノール）で精製し、 36.4% 収率で生成物を得た。代って、このエステルはアセチル化インダゾールエステルからメタノール中 2 M アンモニアに 30 分間維持することによって得ることができる。

40

【0230】

この方法を使用して以下の酸が製造された。

6–ベンジルオキシ–1H–インダゾール–3–カルボキシル酸

5–ベンジルオキシ–1H–インダゾール–3–カルボキシル酸

（4–ベンジルオキシ–2–プロモニトロベンゼンから：Parker, K. A., Mindt, T. L., Org. Lett. 2002, 4, 4265 を見よ）

6–ベンジルオキシ–1H–インダゾール–3–カルボキシル酸エチル

5–ベンジルオキシ–1H–インダゾール–3–カルボキシル酸エチル

【0231】

50

操作 1 2

操作 1 2 は、対応するインダゾール-3-カルボキシル酸から N (1) -ジフルオロメチルインダゾール酸を製造する方法を提供する。

【0232】

塩化アセチル (141 mmol) をエタノール (200 ml) 中の 6-メトキシ-3-インダゾールカルボキシル酸の溶液へ滴下し、反応混合物を還流へ 16 時間加熱し、室温へ冷やし、濃縮した。残渣を酢酸エチルへ溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 50 ml) で洗った。合併した水層を酢酸エチル (2 × 200 ml) で逆抽出し、合併した有機層を食塩水 (50 ml) で洗い、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濃縮し、減圧乾燥し、固体としてエステル 4.91 g (86%) を得た。

10

【0233】

N, N-ジメチルホルムアミド (6.11 ml) 中の 6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル (4.54 mmol) の溶液を水素化ナトリウム (5.45 mmol) とジメチルホルムアミド (12.2 ml) の懸濁液へ滴下し、反応混合物を室温で 30 分維持した。クロロジフルオロメタン (17.0 mmol) を反応液中に泡立て、80 °C へ暖め、2 時間維持した。混合物を水 (200 ml) で希釈し、沈澱を集め、白色固体を得た。この固体をエタノール (20.0 ml) に溶かし、水酸化ナトリウムの 5.0 M 溶液 (3.6 ml) を加えた。反応混合物を室温に 2 時間維持し、水 (50 ml) で希釈し、6 N 塩酸で酸性化した。沈澱を集め、乾燥し、65% 収率で酸を得た。

20

【0234】

この方法を使用して以下の酸を製造した。

1- (ジフルオロメチル) -6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸
6-プロモ-1- (ジフルオロメチル) -1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

【0235】

操作 1 3

操作 1 3 は、4-クロロピリジンから 5-アザインダゾール-3-カルボキシル酸の製造方法を提供する。

【0236】

水 (20 ml) 中の 4-クロロピリジン塩酸塩 (56.7 mmol) の溶液へ飽和重炭酸ナトリウム水溶液を溶液が塩基性になるまで注意深く加えた。混合物をヘキサン (3 × 25 ml) で抽出し、合併した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、約 25 ml へ減圧濃縮し、遊離塩基の溶液を得た。

30

【0237】

テトラヒドロフラン (62.6 mmol) 中の N, N-ジイソプロピルアミン (62.3 mmol) の溶液へ 0 °C において t-ブチルリチウム (ペンタン中 2.0 M, 68 mmol) を滴下し、反応混合物を 30 分間維持した。反応混合物を -78 °C へ冷却し、4-クロロピリジンのヘキサン溶液を滴下し、混合物を 1 時間維持した。シュウ酸ジエチル (56.7 mmol) をオレンジ色の均質溶液へ加え、混合物が室温へ暖まるのを許容した。LC/MS による分析は、主生成物はシュウ酸エチルではなく、N, N-ジイソプロピルアミドであることを示した。反応混合物を水 (50 ml) と酢酸エチル (50 ml) の間に分配し、有機層を食塩水 (25 ml) で洗い、乾燥し、濃縮した。残渣をエタノール (50.0 ml) に溶かし、ヒドラジン (160 mmol) で処理し、混合物を還流へ 1 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタンと捏ね、ヒドラゾン生成物の 1.20 g (8.6%) を得た。

40

【0238】

マイクロウェーブ反応容器中の N, N-ジイソプロピル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-カルボキサミド (0.800 g, 0.00325 mmol) と塩酸 (1.0 M, 3.00 ml) の混合物を 120 °C へ 10 分加熱した。混合物は高い圧力の蓄積を避けるため高吸収セッティングで加熱しなければならなかった。反応混合物を水で希釈し、3 N 水酸化ナトリウムで中和した。生成する白色沈澱を集め、酸 (47%) とモノイソ

50

プロピルアミド（25%）の混合物であることを示した。この混合物がさらに精製することなく使用された。

【0239】

この方法を使用して次の酸が製造された。

1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-3-カルボキシル酸

【0240】

操作14

操作14は、4-クロロ-3-ニトロピリジンから6-アザインダゾール-3-カルボキシル酸の製造方法を提供する。

【0241】

テトラヒドロフラン（50.0 ml）中の水素化ナトリウム（1.11 g）の懸濁液へ0℃においてt-ブチルプロパン-1, 3-ジオエート（26.6 mmol）を加えた。反応混合物を室温へ暖め、30分維持し、次に0℃へ冷却し、テトラヒドロフラン/N, N-ジメチルホルムアミド（9/1, 10 ml）中の4-クロロ-3-ニトロピリジン（12.6 mmol）の溶液を滴下した。反応混合物を室温へ暖め、1時間維持し、水（50 ml）で停止し、酢酸でpH 5へ中和した（色が暗褐色から中和で黄色になった）。混合物を酢酸エチルで抽出し、合併した有機層を食塩水（25 ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮して生成物を94%収率で得た。

【0242】

粗製t-ブチルエチル（3-ニトロピリジン-4-イル）マロネート（12.6 mmol）を4/1ジクロロメタン/トルフルオロ酢酸（25.0 ml）に溶かし、還流へ2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム（50 ml）と酢酸エチル（50 ml）の間に分配し、酢酸エチル層を食塩水（25 ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（95/5ジクロロメタン/酢酸エチル）により精製し、77%収率で生成物を得た。

【0243】

（3-ニトロピリジン-4-イル）酢酸エチル（9.66 mmol）と、10%パラジウム炭（2.10 g）をパール圧力反応器中でエタノール（25.0 ml）で希釈した。反応混合物を水素雰囲気（30 psi）下3時間振とうし、反応混合物を濾過し（セライト）、濃縮して97%収率で生成物を得た。

【0244】

クロロホルム（10.0 ml）中の（3-アミノピリジン-4-イル）酢酸エチル（9.43 mmol）と、酢酸カリウム（11.3 mmol）と、無水酢酸（28.3 mmol）の溶液へアミルニトリル（18.9 mmol）を加え、60℃へ16時間加熱した。冷えた反応混合物を注意深く重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタン（2×50 ml）で抽出した。合併した有機層を食塩水（25 ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（50/50~0/100ヘキサン/酢酸エチル）で予備精製し、生成物の複合混合物を得た。混合物のエタノール（10.0 ml）に溶かし、5.0 M水酸化ナトリウム（5.00 ml）で希釈し、16時間維持した。反応混合物を約5 mlへ濃縮し、水（20 ml）で希釈し、酢酸で中和した。黄色固体を濾過により集め、18%収率で所望の生成物を得た。

【0245】

この方法を使用して次の酸を製造した。

1H-ピラゾロ〔3, 4-c〕ピリジン-3-カルボキシル酸

【0246】

操作15

操作15は、エステルからアミノベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸の製造を提供する。

【0247】

炭酸セシウム（3.18 mmol）、酢酸パラジウム（II）（0.24 mmol）お

10

20

30

40

50

よび 2-ジシクロヘキシルホスフィン-2', 4'-6'-トリイソプロピル-1, 2'-ビフェニル (0.24 mmol) をマイクロウェーブ容器中で混合し、容器を窒素でフラッシュした。これへテトラヒドロフラン (20.0 ml) 中の (R) - (+) - 3-ピロリジノール (3.18 mmol) と、6-ブロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸 t-ブチル (1.59 mmol) を加えた。容器をシールし、135℃において30分加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し (酢酸エチル)、濾液を濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製し、(70/30-50/50 ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、精製したエステルを得た。このエステルをジクロメタン/トリフルオロ酢酸 (4:1, 2.00 ml) に溶かし、16時間維持した。反応混合物を濃縮し、23%収率で生成物を得た。この生成物はさらに精製することなく使用された。

10

【0248】

代って、6-ブロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチルが使用される時、エタノール中のエステルの溶液が5N水酸化ナトリウムで鹸化された。水で希釈し、酢酸で中和後酸を濾過によって酸を集めた。

【0249】

この方法を使用して以下の酸およびエステルを製造した。

6-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

20

6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[(3S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[(3R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

30

6-(3-エトキシピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

7-ブロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸 t-ブチル

7-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

7-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[(1S, 4S)-5-(t-ブトキシカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

40

6-[(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[3-[t-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-1, 2-ベンズイソ

50

チアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔(1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-(ピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔ヘキサヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-2-(1H)-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト-2-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-(8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクト-3-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

5-〔(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

5-〔(3S)-3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル〕-2-{〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

5-〔(3S)-3-(メトキシ)ピロリジン-1-イル〕-2-{〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

5-(3R)-3-{〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メトキシ}ピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

5-(3S)-3-{〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メトキシ}ピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔4-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔1-(t-ブトキシカルボニル)オクタヒドロ-6H-ピロロ〔3, 4-b〕ピリジン-6-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

5-〔(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル〕-1-{〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

6-〔4-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔1-(t-ブトキシカルボニル)オクタヒドロ-6H-ピロロ〔3, 4-b〕ピリジン-6-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔4-(t-ブトキシカルボニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔4-(t-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-〔3-〔(t-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ〕ピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

【0250】

トリフルオロ酢酸を使用してN-Boc中間体から以下のエステルを製造した。

10

20

30

40

50

6-〔(2S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチル

6-(オクタヒドロ-6H-ピロロ〔3, 4-b〕ピリジン-6-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチル

6-ピペラジン-1-イル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチル
【0251】

操作16

操作16は、6-フルオロ-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸t-ブチルから6-アミノ-7-アザインダゾール-3-カルボキシルの製造方法を提供する。

【0252】

マイクスウェーブ反応容器中のトルエン(4. 00ml)中の6-フルオロ-1H-ピロロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸t-ブチル(4. 22mmol)の溶液へ、3-ピロリジノール(24. 7mmol)を加えた。反応混合物をマイクロウェーブで120℃へ300秒照射した。反応混合物を水(100ml)酢酸エチル(200ml)の間に分配し、層を分離し、有機層を水(2×50ml)と食塩水(25ml)で洗い、シリカゲル(50g)を通して濾過した。シリカゲルをEtOAc 100mlで洗い、合併したEtOAc溶液を濃縮し、63%収率で生成物を得た。

【0253】

ジクロロメタン(2. 7ml)中の6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸t-ブチル(2. 63mmol)とジエチルアミン(6. 57mmol)の冷溶液(0℃)へメタンスルホニルクロライド(5. 52mmol)を滴下した。反応混合物を室温で16時間維持し、水(25ml)で希釈した。

【0254】

ジクロロメタン層を分離し、シリカゲルカラムへ移した。このカラムを90/10-0/100ヘキサン/酢酸エチルで溶離し、60%収率でビスメシレートと、28%収率でモノメシレートを得た。

【0255】

1-(メチルスルホニル)-6, 3-{(メチルスルホニル)オキシ}ピロリジン-1-イル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸t-ブチル(0. 380mmol)をマイクロウェーブ容器中のテトラヒドロフラン(5. 0ml)中のジメチルアミン2. 0M溶液で希釈した。反応混合物を135℃で80分マイクロウェーブで照射し、濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(100/0-90/10酢酸エチル/(50/50/2)酢酸エチル/メタノール/ジメチルアミン)により精製し、精製したエステルを得た。このエステルを4/1ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸(5. 00ml)に溶かし、室温に16時間維持した。揮発分を除去し、残渣を水に溶かし、半飽和重炭酸ナトリウムで中和し、固体の沈澱を濾過により集め、79%収率で生成物を得た。

【0256】

この方法を使用して次の酸を製造した。

6-〔3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸

【0257】

操作17

操作17は、対応するベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸からフッ化ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸の製造法を提供する。

【0258】

1-フルオロ-2, 6-ジクロロピリジニウムトリフレート(2. 25mmol)をジクロロメタン(20. 0ml)中の6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチルの溶液へ加え、室温で6時間維持し

10

20

30

40

50

た。反応混合物をシリカゲルを通して濾過し（ジクロロメタン洗液 10 g）、溶出液を濃縮した。残渣を 90/10-70/30 ヘキサン/酢酸エチルのクロマトグラフィーによって精製し、22% 収率で生成物を得た。

【0259】

エタノール（1.5 ml）中の 7-フルオロ-6-（3-メトキシピリジン-1-イル）-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチル（0.177 mmol）の溶液を水酸化ナトリウムの 5.0 M 溶液（3.0 mmol）で処理した。数分間にゼラチン状固体が沈殿した。反応混合物を水（50 ml）で希釈し、6.0 N 塩酸で酸性化した。沈殿を濾過により集め、80% 収率で生成物を得た。この酸はさらに精製することなく使用された。

10

【0260】

この方法を用いて以下の酸を製造した。

7-フルオロ-6-（3-メトキシピロリジン-1-イル）-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

7-フルオロ-6-（3-エトキシピロリジン-1-イル）-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

7-フルオロ-6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

【0261】

操作 19

操作 19 は、6-フェニル-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸 t-ブチルから 6-フェニル-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸の製造を提供する。

20

【0262】

〔1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン〕ニッケル（II）クロライド（0.0999 mmol）と、6-フルオロ-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸 t-ブチル（0.999 mmol）をテトラヒドロフラン（20.0 ml）に溶解し、0℃ へ冷却した。テトラヒドロフラン（2.40 ml）中のフェニルマグネシウムブロマイドの 1.00 M 溶液を加え、反応混合物が室温へ暖まるのを許容し、4 時間維持した。混合物を水（50 ml）と酢酸エチル（50 ml）の間に分配し、分離した有機層を食塩水（25 ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（95/5-85/15 ヘキサン/酢酸エチル）によって精製し、56% 収率で生成物を得た。

30

【0263】

6-フェニル-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸 t-ブチル（0.555 mmol）を 4/1 ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸溶液（2.00 ml）に溶かし、室温に 16 時間維持した。反応混合物を濃縮し、残渣を水（5 ml）で希釈し、pH 5-7 へ中和し、1 時間激しく攪拌した。沈殿した固体を濾過により集め、92% 収率で酸を得た。

【0264】

この方法を使用して次の酸を製造した。

40

6-フェニル-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-3-カルボキシル酸

【0265】

操作 19

操作 19 は、2,5-ジブロモニトロベンゼンから 6-ブロモベンズイソオキサゾール-3-カルボキシル酸エチルの製造を提供する。

【0266】

マロン酸ジエチル（12.6 g, 79 mmol）をジメチルスルホキシド（60 ml）中の水素化ナトリウム（3.16 g, 132 mmol）の懸濁液へ 30 分にわたって加えた。反応液の温度は 60℃ へ上昇し、澄明になった。1,4-ジブロモ-2-ニトロベンゼン（10 g, 36.0 mmol）を加え、100℃ に 2 時間維持した。反応混合物が室

50

温へ冷えるのを許容し、氷（300－400 g）の上に注いだ。沈澱した固体を濾過によって単離し、乾燥して生成物 11.0 g（89％）を得た。

【0267】

このエステル（11.0 g，32.0 mmol）を2 N水酸化ナトリウム溶液（32 ml，63 mmol）で希釈し、反応混合物を室温に16時間維持した。水層をジクロロメタン（20 ml）で抽出し、酸性化した。沈澱した固体を濾過により単離し、乾燥し、酸 7.00 g（89％）を得た。

【0268】

硫酸（1 ml）をエタノール（60 ml）中のこの酸（7.00 g，27.0 mmol）の溶液へ加え、還流へ暖め、2時間維持し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（250 ml）と飽和炭酸ナトリウム（50 ml）の間に分配し、有機層を飽和炭酸ナトリウム（50 ml）と食塩水（50 ml）とで洗った。有機層を乾燥し（硫酸ナトリウム）、濃縮して液体としてエステル 8.00 g（98％）を得た。

10

【0269】

10 L 丸底フラスコ中のエタノール（3 L）中のこのエステル（420 g，1.46 mol）の溶液へイソアミルニトリル（225 ml）を加え、混合物を60℃へ暖めた。エタノール（1 L）中金属ナトリウム（33.5 g，1.46 mmol）から調製したナトリウムエトキシド溶液を滴下し、混合物を2時間維持した。反応混合物が室温へ冷えるのを許容し、2 N塩酸で中和した。反応混合物を酢酸エチル（4×2 L）で抽出し、合併した有機層を水（2×1 L）および食塩水（2×1 L）で洗い、乾燥し（硫酸ナトリウム）、残渣をクロマトグラフィー（1／1－0／1ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、生成物 110 g（28％）を得た。例えばWO2004／010995を見よ。

20

【0270】

この方法を使用して次のエステルを製造した。

6－ブロモ－1，2－ベンズイソオキサゾール－3－カルボキシル酸エチル

【0271】

操作 20

操作 20 は、1－クロロ－2，4－ジニトロベンゼンから6－メトキシベンズイソオキサゾール－3－カルボキシル酸エチルの製造を提供する。

【0272】

水素化ナトリウム（417 mmol）をテトラヒドロフラン（350 ml）中のエチル 3－オキソブタノエート（129 mmol）溶液へ加える。1－クロロ－2，4－ジニトロベンゼン（123 mmol）を加え、生成する懸濁液を室温で24時間維持した。3 M塩酸の添加によってpHを5へ調節し、生成する溶液をジエチルエーテル（300 ml）で抽出した。有機層を水（3×300 ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮して2－（2，4－ジニトロフェニル）－3－オキソブタン酸エチルを褐色固体として98％収率で得た。

30

【0273】

クロロホルム（500 ml）中の2－（2，4－ジニトロフェニル）－3－オキソブタン酸エチル（135 mmol）の溶液へプロパン－1－アミン（136 mmol）を加え、混合物を室温で12時間維持し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（20／1ヘキサン／酢酸エチル）により精製し、褐色オイルとして99％収率で2－（2，4－ジニトロフェニル）酢酸エチルを得た。

40

【0274】

エタノール（70 ml）中の2－（2，4－ジニトロフェニル）酢酸エチル（18.1 mmol）および3－メチルブタニルニトリル（73.5 mmol）の溶液を60℃へ暖めた。ナトリウム（21.7 mmol）とエタノール（70 ml）とから製したナトリウムエトキシド溶液を加え、反応混合物を1時間維持し、次いで0℃へ冷却し、5％塩酸でpHを7へ調節した。得られた溶液を水（500 ml）で希釈し、酢酸エチル（200 ml）で抽出した。有機層を食塩水（4×200 ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）

50

ム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(30/1石油エーテル/酢酸エチル)により精製し、オレンジ色固体として70%収率で6-ニトロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシル酸エステルを得た。

【0275】

6-ニトロフェニルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシル酸エチル(12.7mmol)、鉄(53.6mmol)および塩化アンモニウム(56.1mmol)を合し、エタノール(150ml)と水(20ml)で希釈した。得られる懸濁液を激しく攪拌しながら還流へ2時間加熱した。反応混合物をセライドを通して濾過し、食塩水(200ml)で洗い、得られた溶液を酢酸エチル(200ml)で抽出した。有機層を食塩水(3×200ml)で洗い、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(20/1石油エーテル/酢酸エチル)で精製し、オレンジ色固体として49.6%収率で6-アミノベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシル酸エチルを得た。

10

【0276】

6-アミノベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシル酸エチル(2.43mmol)を水(2.5ml)中の硫酸(2.5ml)溶液で希釈し、室温30分間維持した。水(2.5ml)中の亜硝酸ナトリウム(2.67mmol)溶液を0℃で滴下し、混合物を0℃で30分間維持した。この水溶液を水(80ml)中の硝酸銅(II)(149mmol)の冷溶液(0℃)へ加え、反応混合物が室温へ暖まるのを許容した。5分後酸化銅(II)(2.78mmol)を混合物へ加え、室温に1時間維持した。反応混合物を酢酸エチル(3×100ml)で抽出し、合併した有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮し、褐色オイルとして99%収率で粗製6-ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシル酸エチルを得た。

20

【0277】

N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中の粗製6-ヒドロキシベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシル酸エチル(2.42mmol)の溶液へ炭酸カリウム(9.42mmol)とヨウ化メタン(8.45mmol)を加え、反応混合物を暗所で室温で48時間維持した。反応混合物を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(2×100ml)で抽出し、合併した有機層を食塩水(3×100ml)で洗い、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(30/1石油エーテル/酢酸エチル)により精製し、黄色固体として19%収率で6-メトキシベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシル酸エチルを得た。

30

【0278】

この方法を使用して次のエステルを製造した。

6-メトキシベンゾ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシル酸エチル

【0279】

操作 2.1

操作 2.1は、2-クロロニコチン酸から7-アザベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸の製造を提供する。

【0280】

2-クロロニコチン酸(317mmol)をオキザリルクロライド(130ml)で希釈し、得られた溶液を還流へ18時間加熱した。揮発分を蒸発により除去し、白色固体として98%収率で2-クロロニコチン酸クロライドを得た。

40

【0281】

塩化マグネシウム(221mmol)とトリエチルアミン(752mmol)をトルエン(250ml)中のマロン酸ジエチル(375mmol)の溶液へ加え、反応混合物を25℃に1時間維持した。これへトルエン(80ml)中の2-クロロニコチン酸クロライド(313mmol)の溶液を2時間にわたって滴下した。反応混合物を室温に3.5時間維持し、冷水(0℃)(500ml)で反応停止した。生成した溶液を酢酸エチル(500ml)で抽出し、合併した有機層を食塩水(3×300ml)で洗い、乾燥し(硫

50

酸ナトリウム)、濃縮し、褐色オイルとして85%収率で2-(2-クロロニコチノイル)マロン酸ジエチルを得た。

【0282】

ジメチルスルホキシド(200ml)中の水(10ml)溶液へ、ジメチルスルホキシド(100ml)中の2-(2-クロロニコチノイル)マロン酸ジエチル(267mmol)の溶液を130℃において1.5時間にわたって滴下した。反応混合物を130℃に追加の2時間維持し、室温へ冷えるのを許容し、冷水(0℃)(500ml)で希釈し、酢酸エチル(3×200ml)で抽出した。合併した有機層を食塩水(5×200ml)で洗い、乾燥し(硫酸ナトリウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(10/1石油エーテル/酢酸エチル)で精製し、黄色オイルとして52%収率で1-(2-クロロピリジン-3-イル)エタノンを得た。

10

【0283】

水酸化アンモニウム(130ml)とエタノール(500ml)中の1-(2-クロロピリジン-3-イル)エタノール(129mmol)の溶液をアンモニア雰囲気下の1L高圧鋼製反応容器へ加えた。硫酸(129mmol)を加え、容器をシールし、反応混合物を130℃で16時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を酢酸エチル(300ml)で抽出した。有機層を食塩水(100ml)で洗い、乾燥し(硫酸ナトリウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(20/1石油エーテル/酢酸エチル)により精製し、白色固体として22%収率で3-メチルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジンを得た。

20

【0284】

N-プロモスクシンイミド(10.7mmol)を四塩化炭素(20ml)中の3-メチルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン(10.0mmol)の溶液へ加えた。過酸化ベンゾイル(0.82mmol)を加え、反応混合物を還流へ48時間加熱し、セライトを通して濾過し、溶出液を濃縮し、黄色固体として粗製3-(プロモメチル)イソチアゾロ[5,4-b]ピリジンを得た。

【0285】

ジメチルスルホキシド(20ml)中の3-(プロモメチル)イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン(3.49mmol)の溶液を水(4ml)で処理し、反応混合物を80℃へ1.5時間加熱し、水(100ml)で希釈し、セライトを通して濾過し、酢酸エチル(3×30ml)で抽出した。合併した有機層を水で洗い、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮し、黄色オイルとして3%収率でイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イルメタノールを得た。

30

【0286】

水(4ml)中のイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イルメタノール(1.08mmol)の溶液へ、過マンガン酸カリウム(2.25mmol)と水酸化カリウム(1.79mmol)を加え、生成する溶液を室温で3時間反応させた。反応混合物をセライトを通して濾過し、酢酸エチル(3×10ml)で抽出した。合併した水層のpHを0.6M塩酸で2へ調節した。スラリーを5分間攪拌し、濾過によって固体を集め、明るい黄色固体として42%収率でイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-カルボキシル酸を得た。

40

【0287】

この方法を使用して次の酸を製造した。

イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-カルボキシル酸

【0288】

操作22

操作22は、2,2,2-トリフルオロエチル置換酸の製造方法を提供する。

【0289】

4/1塩化メチレン/トリフルオロ酢酸(10.00ml)中の6-[(1S,4S)-5-(t-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2

50

ーイル〕－1，2－ベンズイソチアールー3－カルボキシル酸エチル（1.16mmol）の混合物を室温で16時間維持した。反応混合物を濃縮し、残渣をSCXカラム（10g）に負荷し、メノール5容積で洗った。部分的に精製した生成物をメタノール中の2.0Mアンモニアを用いて溶出し、68%収率でアミンを得た。

【0290】

N，N－ジイソプロピルエチルアミン（0.20ml）とアセトニトリル（15ml）中の6－〔（1S，4S）－2.5－ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト－2－イル〕－1，2－ベンズイソチアゾールー3－カルボキシル酸エチル（0.165mmol）の溶液へ2，2，2－トリフルオロエチルメタンスルホネート（0.330mmol）を加え、混合物を室温に16時間維持した。反応混合物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー（90/10－70/30ヘキサン/酢酸エチル）で精製して精製したエステルを得た。このエステルをエタノール（5.0ml）に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液（5.0M，2.0ml）を加え、室温で4時間維持し、水（50ml）で希釈し、酢酸で中和した。濾過により沈澱を集め、6－〔（1S，4S）－5－（2，2，2－トリフルオロエチル）－2，5－ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト－2－イル〕－1，2－ベンズイソチアゾールー3－カルボキシル酸を29%収率で得た。

10

【0291】

この方法を使用して次の酸を製造した。

6－〔3－〔メチル（2，2，2－トリフルオロエチル）アミノ〕－ピロリジン－1－イル〕－1，2－ベンズイソチアゾールー3－カルボキシル酸

20

【0292】

操作23

操作23は、対応するアルデヒドからアミジン置換インダゾールー3－カルボキシル酸の製造を提供する。

【0293】

t－ブタノール（40ml）中の6－ホルミル－1H－インダゾールー3－カルボキシル酸t－ブチル（4.2mmol）の溶液へN－メチル－1，2－エタンジアミン（4.7mmol）を加え、反応混合物を30分間維持した。炭酸カリウム（10ml）とヨウ素（5.3mmol）を加え、スラリーを70℃で3時間加熱した。反応混合物を室温へ冷却し、チオ硫酸ナトリウム水溶液（40ml）で反応停止した。水層を9/1ジクロロメタン/メタノールで抽出し、合併した有機層を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（100/0－60/40ジクロロメタン/（8/1/1ジクロロメタン/メタノール）メタノール中7Mアンモニア）で精製し、51%収率でアミンを得た。6－（1－メチル－4，5－ジヒドロ－1H－イミダゾールー2－イル）－1H－インダゾールー3－カルボキシル酸t－ブチル（2.2mmol）をトリフルオロ酢酸（3.7ml）で希釈し、室温で16時間維持した。沈澱した生成物を濾過によって分離し、93%収率で酸を得た。

30

【0294】

この方法を使用して次の酸を製造した。

6－（1－メチル－4，5－ジヒドロ－1H－イミダゾールー2－イル）－1H－インダゾールー3－カルボキシル酸

40

【0295】

操作24

操作24は、対応するアミノベンズイソチアゾールー3－カルボキシル酸エステルからN－アルキルアミノベンズイソチアゾールー3－カルボキシル酸の製造を提供する。

【0296】

ナトリウムシアノボロハイドライド（8.57mmol）を6－〔（1S，4S）－2.5－ジアザビシクス〔2.2.1〕ヘプト－2－イル〕－1，2－ベンズイソチアゾールー3－カルボキシル酸エチル（0.260g，0.857mmol）と、1－エトキシ－1－（トリメチルシリルオキシ）シクロプロパン（8.57mmol）のエタノール（

50

1 1. 2 ml) 溶液へ加え、混合物を 60℃ に 6 時間維持した。反応混合物を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (2 × 25 ml) で抽出し、合併した有機層を食塩水 (25 ml) で洗い、乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、エステルを得た。水 (4.00 ml) 中の水酸化ナトリウム 5.0 M 溶液をエタノール (10.0 ml) 中のエステル溶液へ加え、16 時間維持した。反応混合物を酢酸で中和し、SCX に充填し、水 (200 ml) とメタノール (100 ml) を流し、生成物をメタノール (60 ml) 中の 2.0 M アンモニアで溶出し、56% 収率で酸を得た。この酸はさらに精製することなく使用された。

【0297】

この方法を使用して次の酸を製造した。

10

6-[(1S, 4S)-5-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

【0298】

操作 25

操作 25 は、対応するアミノベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エステルから N-アルキルアミノベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸の製造を提供する。

【0299】

シクロプロピルメチルブロマイド (1.71 mmol) をアセトニトリル (10.0 ml) 中の 6-[(1S, 4S)-2,5-ジアザビシックス[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチルと重炭酸ナトリウム (3.43 mmol) の懸濁液へ加え、60℃ へ 6 時間加熱した。アセトニトリルを固体から傾しゃし、固体をアセトニトリル (2 × 5 ml) で洗った。アセトニトリル溶液をシリカゲルカラムへ移し、混合物をクロマトグラフィー (9/1-7/3 酢酸エチル/(50/50/2) 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン) で精製し、精製したエステルを得た。5.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) エタノール (5.0 ml) 中のエステル溶液へ加え、16 時間維持した。反応混合物を酢酸で中和し、SCM カラム (10 g) へ移した。カラムに水 (200 ml) とメタノール (100 ml) を流し、生成物をメタノール中の 2.0 M アンモニアで溶出し、50% 収率で生成物を得た。この酸はさらに精製することなく使用された。

20

【0300】

この方法を使用して次の酸を製造した。

30

6-[(1S, 4S)-5-(シクロプロピルメチル)-2,5-ジアザビシックス[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

【0301】

操作 26

操作 26 は、対応するアニソールから 6-ヒドロキシベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸の製造を提供する。

【0302】

塩化メチレン中の 1.0 M 三臭化ホウ素溶液 (20.0 ml) を 0℃ において塩化メチレン (30.0 ml) 中の 6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチル (12.6 mmol) の溶液へ滴下し、反応混合物を室温へ暖め、16 時間維持した。反応混合物を氷冷した 2 N 水酸化ナトリウム 100 ml 中へ注ぎ、20 分間激しく攪拌した。沈澱した固体を濾過により除き、溶出液を酢酸エチル (2 × 50 ml) で洗い、水層を 6 N 塩酸で中和し、沈澱した褐色固体を濾過によって集め、メトキシ酸 (約 48% 収率) とヒドロキシ酸 (約 37% 収率) の混合物を得た。

40

【0303】

エタノール (50.0 ml) を収容した丸底フラスコへチオニルクロライド (27.0 mmol) を 0℃ において加え、反応混合物が室温に暖めるのを許容した。30 分後ヒドロキシおよびメトキシ酸混合物を加え 95℃ に 4 時間加熱し、約 25 ml に濃縮した。反応混合物を酢酸エチル (100 ml) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) の間

50

に分配し、有機層を食塩水で洗い、濃縮した。残渣を80/20-60/40ヘキサン/酢酸エチルの勾配を使用してクロマトグラフィーにより精製し、82%収率で生成物を得た。

【0304】

この方法を使用して次の酸およびエステルを製造した。

6-ヒドロキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-メトキシベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-ヒドロキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチル

【0305】

操作 27

操作 27 は、2-クロロニコチノイルクロライドから7-アザ-6-クロロベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸の製造を提供する。

【0306】

金属マグネシウム (1.25 mmol) をエタノール (250 ml) と四塩化炭素 (5 ml) で希釈し、懸濁液を70~80℃で1時間加熱した。トルエン (200 ml) 中のマロン酸ジエチル (1.21 mol) の溶液を滴下し、反応混合物を2時間維持し、0℃へ冷却した。これへトルエン (200 ml) 中の2-クロロニコチノイルクロライド (313 mmol) の溶液を温度を0℃-5℃の間に維持しながら滴下した。生成する溶液が室温へ暖まるのを許容し、2時間維持した。反応混合物を水50 ml で希釈し、沈澱した固体を濾過して集め、ピンク色固体として粗製2-(2-クロロニコチノイル) マロン酸ジエチル 104 g を得た。

【0307】

ジメチルスルホキシド (50 ml) 中の2-(2-クロロニコチノイル) マロン酸ジエチル (31.7 mmol) の溶液へ水 (1.3 ml) を加え、混合物のpHを塩酸の添加によって5-6に調節し、130℃で2時間加熱した。次に反応混合物を氷水 (300 ml) で停止し、水層を酢酸エチル (3×50 ml) で抽出した。合併した有機層を食塩水で洗い、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (1/20 酢酸エチル/石油エーテル) により精製し、明るい黄色オイルとして56%収率で1-(2-クロロピリジン-3-イル) エタノンを得た。

【0308】

イオウ (386 mmol) と1-(2-クロロピリジン-3-イル) エタノン (350 mmol) の混合物へ水酸化アンモニウム (368 ml) を加え、スラリーをメタノール (960 ml) で希釈した。反応混合物をアンモニアガスで10分間泡立て、110℃で24時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を水 (3×500 ml) で抽出した。水層を酢酸エチル (5×500 ml) で抽出し、合併した有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (1/25 酢酸エチル/石油エーテル) により精製し、明るい黄色固体として67%収率で3-メチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジンを得た。

【0309】

酢酸 (200 ml) 中のm-クロロ過安息香酸 (160 mmol) の溶液をジクロロメタン (200 ml) 中の3-メチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン (107 mmol) の溶液へ滴下し、25℃で6時間維持した。反応混合物を (100 ml) で希釈し、10%水酸化ナトリウムでpHを8へ調節し、層を分離した。水層を酢酸エチル (10×100 ml) で抽出し、合併した有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮して黄色固体として62%収率で3-メチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-N-オキシドを得た。

【0310】

ジクロロメタン (150 ml) 中の3-メチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-N-オキシド (47.4 mmol) の溶液へ20℃においてジクロロメタン (200 ml) 中のトリホスゲン (190 mmol) の溶液を滴下し、さらにジクロロメタン (20

10

20

30

40

50

0 m l) 中のジイソプロピルアミン (190 m m o l) の溶液を1時間にわたって滴下した。反応混合物が室温へ暖まるのを許容し、16時間維持し、水 (40 m l) で停止し、p Hを10%水酸化ナトリウムで7へ調節した。有機層を水 (100 m l) で洗い、合併した水層をジクロロメタン (10×100 m l) で抽出し、合併した有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (1/80 酢酸エチル/石油エーテル) により精製し、無色固体として46%収率で6-クロロ-3-メチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジンを得た。

【0311】

A I B N (13.5 m m o l) を四塩化炭素 (25 m l) 中の6-クロロ-3-メチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン (13.5 m m o l) とN-ブロモスクシンイミド (27.1 m m o l) の溶液へ加えた。反応混合物を80℃へ6時間加熱し、室温へ放冷し、沈澱した固体を濾過により除去した。濾液を濃縮し、黄色オイルとして粗製3-(プロモメチル)-6-クロロイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジンを得た。

10

【0312】

ジメチルスルホキシド (40 m l) 中の3-(プロモメチル)-6-クロロイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン (19.0 m m o l) の溶液へ水 (8 m l) を加え、反応混合物を80℃へ1.5時間加熱した。水 (50 m l) で停止し、得られた溶液を酢酸エチル (3×4 m l) で抽出した。合併した有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濃縮して粗製 (6-クロロイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3-イル) メタノールを黄色固体として得た。

20

【0313】

水 (3 m l) 中の (6-クロロベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル) メタノール (2.50 m m o l) の溶液へ過マンガン酸カリウム (1.69 m m o l) を数回に分けて加えた。炭酸カリウム (2.90 m m o l) を加え、反応混合物を25℃に30分間維持した。不溶物を濾過によって除き、水層を酢酸エチル (3×10 m l) で抽出した。水層のp Hを1N塩酸によって3-4に調節し、10分間維持した。固体を濾過により集め、6-クロロベンゾ [d] イソチアゾール-3-カルボキシル酸を白色固体として15%収率で得た。

【0314】

この方法を使用して次の酸を製造した。

30

6-クロロイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3-カルボキシル酸

【0315】

操作28

操作28は、対応するアミノベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エステルからN-アルキル化アミノベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸の製造を提供する。

【0316】

シクロプロパンカルボニルクロライド (0.37 m m o l) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.49 m m o l) を塩化メチレン (3.0 m l) 中の6-ピペラジン-1-イル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸エチル (0.12 m m o l) の溶液へ加え、室温で1時間維持した。反応混合物をメタノール (10 m l) で停止し、混合物を追加30分間維持した。反応混合物を3 g S C Xカラムへ注ぎ、生成物をメタノール (20 m l) で溶出した。5.0 M水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 m l) をメタノール溶液へ加え、混合物を2時間維持し、水 (50 m l) で希釈し、6 N塩酸 (1.5 m l) で中和した。p H酢酸でさらに5と7の間に調節した。沈澱した固体を濾過により集め、88%収率で酸を得た。

40

【0317】

この方法を使用して次の酸を製造した。

6-[4-(シクロプロピルカルボニル) ピペラジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸

6-[1-(シクロプロピルカルボニル) オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピ

50

リジン-6-イル]-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキシル酸
 6-[(1S, 4S)-5-(シクロプロピルカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[
 2. 2. 1]ヘプト-2-イル]-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキシル酸
 【0318】

操作 29

操作 29 は、対応するブロモインダゾール-3-カルボキシル酸エステルからニトリル置換インダゾール-3-カルボキシル酸の製造を提供する。

【0319】

N, N-ジメチルホルムアミド (5. 00 ml) 中の 6-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル (0. 502 mmol) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0. 0502 mmol) の溶液へシアン化亜鉛 (1. 00 mmol) を加え、100℃において16時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(2×)で抽出し、合併した有機層を食塩水で洗い、乾燥し(硫酸ナトリウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(70/30-50/50ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、65%収率でニトリルを得た。このエステルをエタノール中の水酸化ナトリウムで加水分解し、酸を得た。

10

【0320】

この方法を使用して次の酸およびエステルを製造した。

6-シアノ-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸エチル

6-シアノ-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸

20

【0321】

塩基製造

以下の操作(30~35)は、商業的に入手できなかったビシクロ塩基およびアミンの製造を説明する。

【0322】

操作 30

操作 30 は、3-アミノキヌクリジンからN-アルキル化3-アミノキヌクリジンの製造方法を提供する。

【0323】

ジクロロメタン(100 ml)中の(R)-3-アミノキヌクリジン(10 mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(30 mmol)の溶液へアセチルクロライド(12 mmol)を滴下し、室温で4時間維持し、蒸発乾固した。粗製アミドをテトラヒドロフラン(150 ml)に溶かし、少しずつ水素化リチウムアルミニウム(66 mmol)で処理した。反応を硫酸ナトリウム十水塩で停止し、生成したスラリーをテトラヒドロフランで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を新たに調製したメタノール性塩化水素(メタノール30 mlへアセチルクロライド3 mlを滴下して発生させた)で希釈し、室温で15分間維持した。揮発分を除去して得た残渣を再結晶(2-プロパノール/メタノール)し、無色固体として41%収率で2級アミンを得た。

30

【0324】

この方法を使用して次の塩基を製造した。

40

(3R)-N-(メチル)キヌクリジン-3-アミンジ塩酸塩

(3S)-N-(メチル)キヌクリジン-3-アミンジ塩酸塩

【0325】

操作 31

操作 31 は、ジアミンから環状尿素の製造方法を提供する。

【0326】

炭酸ジメチルエステル(10. 0 mmol)をN-プロピル-1, 2-エタンジアミン(10. 0 mmol)と炭酸セシウム(2. 00 mmol)の混合物へ滴下し、70℃へ1時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を130℃で3時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(50/50-0/100ヘキサン/酢酸エチル)に

50

よって精製し、オイルとして生成物（60%）を得た。

【0327】

この方法を使用して次の環状尿素を製造した。

2-プロピルイミダゾリジン-2-オン

1-エチルイミダゾリジン-2-オン

【0328】

操作 3 2

操作 3 2 は、N-Boc-3-ヒドロキシピロリジンから 3-アルコキシピロリジンの製造方法を提供する。

10

【0329】

1-Boc-3-ヒドロキシピロリジン（16.1 mmol）を 0℃においてテトラヒドロフラン（40 ml）中の水素化ナトリウム（22.0 mmol）懸濁液へ少しずつ加えた。反応混合物をテトラヒドロフラン（60 ml）で希釈し、室温へ昇温させた。1 時間後濁った懸濁液へヨウ化メチル（21.0 mmol）を加え、室温で 6 時間維持した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル（100 ml）に再溶解した。抽出液を飽和塩化アンモニウム（20 ml）と、水（20 ml）と、食塩水（20 ml）で洗い、乾燥し（硫酸ナトリウム）、残渣をクロマトグラフィー（1/4 酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、エステルを得た。N-Boc 生成物をテトラヒドロフラン（30 ml）に溶かし、6 N 塩酸（20 ml）を加えた。生成する混合物を 1 時間攪拌し、濃縮してオイルを得た。トルエン（10 ml）とエタノール（10 ml）を加え、混合物を濃縮し、褐色の非常に吸湿性の固体 1.79 g を得た。この固体を酢酸エチルに懸濁し、12 時間激しくかきまぜた。固体を濾過によりすばやく集め、高真空下乾燥し、無色固体として生成物（81%）を得た。

20

【0330】

N-Boc 基の除去のために使用した代替操作は、トリフルオロ酢酸へ 4 時間曝露し、反応混合物を濃縮することが続く。この操作は遊離塩基としてアミンの製造のために有用である。

【0331】

この操作を使用して次のアミンを製造した。

30

3-メトキシピロリジン塩酸塩

【0332】

遊離塩基は、飽和炭酸ナトリウム（5 ml）による塩残基の中和、9/1 ジクロロメタン/メタノール（3×20 ml）による抽出、乾燥（炭酸カリウム）、濃縮、SCX カラム上にアミンの捕獲およびメタノール中 2 M アンモニアによる溶出によって得られた。

3-メトキシピロリジン

3-エトキシピロリジン

（3R）-3-メトキシピロリジン

（3S）-3-メトキシピロリジン

3-（メトキシメチル）ピロリジン

40

【0333】

操作 3 3

操作 3 3 は、ヒドロキシピロリジンから SEM 保護ヒドロキシピロリジンの製造を提供する。

【0334】

テトラヒドロフラン（20 ml）中の 1-Boc-3-ヒドロキシピロリジン（26.7 mmol）溶液をテトラヒドロフラン（78 ml）中の水素化ナトリウム（30.8 mmol）懸濁液へ加え、反応混合物を 30 分間維持した。テトラヒドロフラン（4.4 ml）中の〔β-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチルクロライド（30.7 mmol）溶液を加え、18 時間維持した。反応混合物を水（50 ml）と酢酸エチル（50 ml）

50

の間に分配し、層を分離し、有機層を食塩水（25 ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（95/5-80/20ヘキサン/酢酸エチル）によって精製し、Boc-保護生成物を得た。残渣をそのまま350℃で3時間加熱した。得られた褐色オイルをクロマトグラフィー（100/0-80/20酢酸エチル/（50/50/2酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン））で精製し、濃縮後褐色オイルを与えた。このオイルをエタノールに溶かし、溶液を活性炭で処理し、濾過し、濃縮して52%収率で生成物を得た。

【0335】

この方法を使用して次のアミンを製造した。

3-〔〔（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ〕ピロリジン

10

【0336】

操作34

操作34は、ヒドロキシピロリジンから3-トリフルオロメトキシピロリジンの製造を提供する。

【0337】

テトラヒドロフラン（20 ml）中の1-Boc-3-ヒドロキシピロリジン（26.7 mmol）溶液を0℃でテトラヒドロフラン（78 ml）中の水素化ナトリウム（30.8 mmol）懸濁液へゆっくり加えた。クロロジフルオロメタン（30.7 mmol）を反応混合物へ加え、室温へ昇温させ、そこで18時間維持した。反応混合物を水（50 ml）と酢酸エチル（50 ml）の間に分配し、層を分離し、有機層を食塩水（25 ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（95/5-80/20ヘキサン/酢酸エチル）により精製し、Boc保護生成物を得た。精製した生成物（約2 g）をジクロロメタン/トリフルオロ酢酸4/1混合物（20.0 ml）に溶かし、4時間維持した。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー（100/0-90/10酢酸エチル/（50/50/2酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン））により精製した。生成物は予期しないことに揮発性であり、多くが濃縮時失われた。この生成物の最終収率は2%であった。

20

【0338】

この方法を使用して次のアミンを製造した。

3-（ジフルオロメトキシ）ピロリジン

30

【0339】

操作35

操作35は、ヒドロキシピロリジンから3-シクロプロピルメトキシピロリジンの製造を提供する。

【0340】

テトラヒドロフラン（100 ml）中の3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩（162 mmol）溶液をテトラヒドロフラン（50 ml）中の炭酸カリウム（210 mmol）とベンジルクロロホルメート（210 mmol）の溶液で処理した。得られた溶液を室温に16時間維持し、濃縮した残渣を酢酸エチル（200 ml）に溶解した。溶液を食塩水（3×100 ml）で洗い、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮して黄色固体として90%収率で保護したアミンを得た。

40

【0341】

N,N-ジメチルホルムアミド（100 ml）中のベンジル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート（76.9 mmol）の冷溶液（0℃）へ、少しずつ水素化ナトリウム（280 mmol）を加え、60分間維持し、N,N-ジメチルホルムアミド（100 ml）中の（プロモメチル）シクロプロパン（0.66 mmol）の溶液とヨウ化カリウム（0.66 mmol）とで処理した。反応混合物を室温へ昇温させ、30分間維持した。反応混合物を90℃において2時間マイクロウェーブで照射し、濃縮し、残渣を酢酸エチル（200 ml）と水（200 ml）で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル（3×200 ml）で抽出し、合併した有機層を食塩水（2×200 ml）で洗い、乾燥

50

し（硫酸マグネシウム）、残渣をクロマトグラフィー（20/1石油エーテル/酢酸エチル）により精製し、81%収率で生成物を得た。

【0342】

ベンジル3-（シクロプロピルメトキシ）ピロリジン-1-カルボキシレート（17.4 mmol）と10%パラジウム炭（600 mg）の酢酸エチル（30 ml）とメタノール（20 ml）中の懸濁液を水素ガスの雰囲気下に置いた。反応を16時間維持し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、黄色液体として86%収率で生成物を得た。

【0343】

この方法を使用して次のアミンを製造した。

3-（シクロプロピルメトキシ）ピロリジン

10

【0344】

代表操作

以下の操作（A-A）は、ビスクロ塩基類縁体製造の詳細を説明する。

【0345】

操作A

操作Aは、カルボキサマイド誘導体生成のため3-アミノキヌクリジンとベンズイソオキサゾールカルボキシル酸エステルとの間のカップリング方法を提供する。

【0346】

エタノール（5 ml）中の（S）-3-アミノキヌクリジン塩酸塩（3.50 mmol）をN，N-ジイソプロピルエチルアミン（4.00 mmol）で処理した。6-ブロモ-1，2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキシ酸エチル（1.86 mmol）を加え、懸濁液を85℃で3日間加熱した。反応混合物を室温へ放冷し、ジクロロメタン（30 ml）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム10 mlで洗った。水層をジクロロメタン（30 ml）で逆抽出し、合併した有機層を食塩で洗い、乾燥した（硫酸ナトリウム）。有機層を10 g S C Xカラムに負荷し、メタノール（50 ml）と、メタノール中2 Mアンモニア（60 ml）で洗い、アンモニア洗液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（40/60-0/100酢酸エチル/（70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム））によって精製し、無色オイルとして63%収率で生成物を得た。

20

【0347】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

30

86) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-メトキシ-1，2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド

【0348】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.94 (d, 1H, $J = 8.8$), 7.24 (d, 1H, $J = 2$), 7.06 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.7$), 4.51 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3.37, m/z 302.1 ($M^+ + 1$);

40

【0349】

N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-メトキシ-1，2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド

【0350】

操作B

操作Bは、カルボキサマイド誘導体生成のため3-アミノキヌクリジンとベンズイソチアゾールカルボキシル酸の間のカップリング方法を提供する。

【0351】

テトラヒドロフラン/N，N-ジメチルホルムアミド5/1混合物（12 ml）中のベンズイソチアゾール-3-カルボキシル酸（0.30 mmol）の溶液へ、ジイソプロピ

50

ルエチルアミン (1.1 mmol) と (R)-3-アミノキヌクリジンジ塩酸塩 (0.6 mmol) を加えた。混合物を 0℃ へ冷却し、HATU (0.3 mmol) を一度に加えた。反応混合物を室温へ昇温させ、16 時間維持した。混合物を飽和炭酸カリウム溶液とジクロロメタン/メタノール 95/5 混合物の間に分配した。水層をジクロロメタン/メタノール 95/5 混合物で抽出 (2×) し、合併した有機層を食塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。代って、反応混合物を 10 g SCX カラムに負荷し、カラムをメタノール (50 ml)、メタノール中 2 M アンモニア (60 ml) で洗い、アンモニア洗液を濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (100/0-30/70 酢酸エチル/(50/50/2) 酢酸エチル/メタノール/ジイソプロピルエチルアミン)) により、または調製的 HPLC によつて精製し、無色固体として 75% 収率で得た。

10

【0352】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

84) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

【0353】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 9.1, 1H); 6.98

(d, J = 1.9, 1H); 6.88 (dd, J = 2.0/9.2, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 3.60-3.35

20

(m, 5H); 3.38 (s, 3H); 3.3-2.95 (m, 5H); 2.30-2.00 (m, 4H); 1.92 (m, 2H); 1.61 (m,

1H); LC/MS (EI) t_R 3.84, m/z 387.2 (M⁺+1);

【0354】

85) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.91, m/z 387.2 (M⁺+1)

87) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3-エトキシピロリジン-1-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.82, m/z 419.1 (M⁺+1)

30

92) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-フルオロ-6-[(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 5.11, m/z 405.2 (M⁺+1)

93) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-フルオロ-6-[(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 5.08, m/z 405.2 (M⁺+1)

94) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.25, m/z 373.1 (M⁺+1)

40

95) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.23, m/z 373.1 (M⁺+1)

96) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.92, m/z 400.2 (M⁺+1)

97) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.92, m/z 400.2 (M⁺+1)

50

(1 S, 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ペプト - 5 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 26, m/z 385. 1 ($M^+ + 1$)

98) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 27, m/z 373. 1 ($M^+ + 1$)

99) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 23, m/z 373. 1 ($M^+ + 1$)

100) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1. 89, m/z 400. 2 ($M^+ + 1$)

101) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 7 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 27, m/z 373. 1 ($M^+ + 1$)

102) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 7 - [(3 S) - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 26, m/z 373. 1 ($M^+ + 1$)

103) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 7 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1. 92, m/z 373. 1 ($M^+ + 1$)

104) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 7 - [(1 S, 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 5 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 35, m/z 385. 1 ($M^+ + 1$)

105) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 7 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1. 81, m/z 400. 2 ($M^+ + 1$)

106) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] イソチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 2. 71, m/z 289. 1 ($M^+ + 1$)

107) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] イソチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 3 - カルボキサマイド塩酸塩, LC/MS (EI) t_R 2. 48, m/z 289. 1 ($M^+ + 1$)

114) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3. 8, m/z 336. 1 ($M^+ + 1$)

115) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3. 81, m/z 336. 1 ($M^+ + 1$)

116) N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 - [(1 S, 4 S) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 2 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1. 84, m/z 398. 2 ($M^+ + 1$)

117) N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクト - 3 - イル] - 6 -

10

20

30

40

50

- 〔(1 S, 4 S) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1. 87, m/z 398. 2 ($M^+ + 1$)
- 122) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(1 S, 4 S) - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) 2, 5 - ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト - 2 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 69, m/z 466. 1 ($M^+ + 1$)
- 123) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - {3 - [メチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル} - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 77, m/z 468. 1 ($M^+ + 1$) 10
- 124) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - {3 - [メチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ]ピロリジン - 1 - イル} - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 75, m/z 468. 1 ($M^+ + 1$)
- 125) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - [3 - (メトキシメチル)ピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 98, m/z 401. 1 ($M^+ + 1$)
- 126) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - [3 - (メトキシメチル)ピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4. 94, m/z 401. 1 ($M^+ + 1$) 20
- 127) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(3 R) - 3 - ジメチルアミノ〕ピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1. 55, m/z 400. 2 ($M^+ + 1$)
- 128) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - 〔(3 R) - 3 - ジメチルアミノ〕ピロリジン - 1 - イル〕 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1. 55, m/z 400. 1 ($M^+ + 1$)
- 129) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - [4 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1. 59, m/z 414. 1 ($M^+ + 1$) 30
- 130) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - [4 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1. 61, m/z 414. 2 ($M^+ + 1$)
- 177) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (4 - (シクロプロピルカルボニル)ピペラジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3. 30, m/z 440 ($M^+ + 1$)
- 178) N - 〔(3 S) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - (4 - (シクロプロピルカルボニル)ピペラジン - 1 - イル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3. 30, m/z 440 ($M^+ + 1$) 40
- 179) N - 〔(3 R) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - [1 - (シクロプロピルカルボニル)オクタヒドロ - 6 H - ピロロ〔3, 4 - b〕ピリジン - 6 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3. 81, m/z 480 ($M^+ + 1$)
- 180) N - 〔(3 s) - 1 - アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクト - 3 - イル〕 - 6 - [1 - (シクロプロピルカルボニル)オクタヒドロ - 6 H - ピロロ〔3, 4 - b〕ピリジン - 6 - イル] - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - カルボキサマイド, LC/MS (50

- E I) t_R 3. 85, m/z 480 ($M^+ + 1$)
- 181) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 3. 97, m/z 452 ($M^+ + 1$)
- 182) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 3. 04, m/z 452 ($M^+ + 1$)
- 183) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 1. 30, m/z 400 ($M^+ + 1$)
- 132) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-[(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ペプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (E I) t_R 3. 27, m/z 412. 2 ($M^+ + 1$)
- 133) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-[(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ペプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (E I) t_R 3. 19, m/z 412. 2 ($M^+ + 1$)
- 134) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ペプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 3. 26, m/z 398. 2 ($M^+ + 1$)
- 135) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ペプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 3. 2, m/z 398. 2 ($M^+ + 1$)
- 136) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 1. 61, m/z 412. 2 ($M^+ + 1$)
- 137) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 3. 15, m/z 412. 1 ($M^+ + 1$)
- 138) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 4. 66, m/z 357. 2 ($M^+ + 1$)
- 139) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 1. 67, m/z 386. 2 ($M^+ + 1$)
- 140) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 1. 63, m/z 386. 2 ($M^+ + 1$)
- 141) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (E I) t_R 1. 8, m/z 400. 2 ($M^+ + 1$)
- 142) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-

- カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.84, m/z 400.2 ($M^+ + 1$)
- 143) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.79, m/z 412.2 ($M^+ + 1$)
- 144) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.81, m/z 412.2 ($M^+ + 1$)
- 145) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.88, m/z 412.2 ($M^+ + 1$) 10
- 146) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.88, m/z 412.2 ($M^+ + 1$)
- 147) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.95, m/z 412.2 ($M^+ + 1$) 20
- 148) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.93, m/z 412.2 ($M^+ + 1$)
- 149) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.08, m/z 424.1 ($M^+ + 1$)
- 150) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-シクロプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.31, m/z 438.2 ($M^+ + 1$) 30
- 151) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.31, m/z 438.2 ($M^+ + 1$)
- 152) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1S,4S)-5-(シクロプロピルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.31, m/z 438.2 ($M^+ + 1$) 40
- 153) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.14, m/z 400.2 ($M^+ + 1$)
- 154) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.57, m/z 387.2 ($M^+ + 1$)
- 155) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.57, m/z 387.2 ($M^+ + 1$) 50

156) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-
[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 3.56, m/z 387.2 ($M^+ + 1$)

157) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(1-メチルピロリジン-3-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ
マイド, LC/MS(EI) t_R 1.25, m/z 387.2 ($M^+ + 1$)

158) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(1-メチルピロリジン-3-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ
マイド, LC/MS(EI) t_R 1.25, m/z 387.2 ($M^+ + 1$)

159) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-1, 2-ベンズイソチア
ゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.33, m/z 413.2 ($M^+ + 1$)

160) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)-1, 2-ベンズイソチア
ゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.32, m/z 413.2 ($M^+ + 1$)

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(ブロモ
)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ブロモ
)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ブロモ
)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(メトキ
シ)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

【0355】

以下の化合物は、この操作を使用し、その後トリフルオロ酢酸での処理、イオン交換に
よる単離、および上に記載したクロマトグラフィーまたは調製的HPLCによる精製によ
って製造された。

【0356】

118) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1, 2-
ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.87, m
/z 384.1 ($M^+ + 1$)

119) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1, 2-
ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.87, m
/z 384.1 ($M^+ + 1$)

120) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.96, m/z 386.1 ($M^+ + 1$)

121) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
[3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-
カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.94, m/z 386.1 ($M^+ + 1$)

168) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(3-メチルピペラジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサ
マイド, LC/MS(EI) t_R 1.28, m/z 386.2 ($M^+ + 1$)

169) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-
(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-1, 2-ベンズイ
ソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.33, m/z 412

10

20

30

40

50

. 2 ($M^+ + 1$)

170) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.35, m/z 412
 . 2 ($M^+ + 1$)

171) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピペラジン-1-イル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.29, m/z 372 ($M^+ + 1$)

172) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピペラジン-1-イル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.47, m/z 372 ($M^+ + 1$)

173) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.74, m/z 386 ($M^+ + 1$)

174) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.70, m/z 386 ($M^+ + 1$)

175) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.57, m/z 386 ($M^+ + 1$)

176) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-メチルピペラジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 1.55, m/z 386 ($M^+ + 1$)

【0357】

操作C

操作Cは、カルボキサマイド誘導体生成のため3-アミノキヌクリジンとカルボキシル酸の間のカップリング方法を提供する。

【0358】

N, N-ジメチルホルムアミド(65ml)中のカルボキシル酸(16.1mmol)溶液へHBTU(16.1mmol)と、ジメチルアミノピリジンの触媒量と、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(96.6mmol)と、4オングストローム分子ふるい(2.6g)とを加えた。反応混合物を窒素下室温で2時間維持し、3-アミノキヌクリジン塩酸塩(16.1mmol)を加えた。18時間後、溶媒を減圧除去し、油状の残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(25ml)とジクロロメタン(100ml)の間に分配した。水層をさらに9/1ジクロロメタン/メタノール(5×100ml)で抽出し、合併した有機層を濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(90/10/1ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウムまたは1/1-0/1酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム))により、または調製的HPLCによって精製し、30%-70%収率で生成物を得た。

【0359】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

42) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

【0360】

10

20

30

40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.42 (br s, 1H), 7.49 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.38 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.09 (dd, $J = 9.1, 2.4$, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 3H); LC/MS (EI) t_R 2.56, m/z 315 ($M^+ + 1$);

【0361】

43) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 2.82, m/z 351 ($M^+ + 1$)

44) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 2.9, m/z 351 ($M^+ + 1$)

45) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 2.55, m/z 369 ($M^+ + 1$)

46) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 2.89, m/z 369 ($M^+ + 1$)

47) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1,6-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 3.33, m/z 368 ($M^+ + 1$)

48) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-N-メチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 3.21, m/z 348 ($M^+ + 1$)

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

【0362】

操作 D

操作 D は、カルボキサマイド誘導体生成のため 3-アミノキヌクリジンとカルボキシル酸の間のカップリング方法を提供する。

【0363】

N, N-ジメチルホルムアミド (14 ml) 中のカルボキシル酸 (4.77 mmol) 溶液へ、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (19 mmol) と 3-アミノキヌクリジン塩酸塩 (4.29 mmol) を加え、次に HATU (4.76 mmol) を加えた。18 時間後、反応混合物をセライトに通して濾過し (メタノール洗浄)、3 等分して SCX カラム 3 本に負荷した。カラムをメタノール (それぞれ 100 ml) で洗い、塩基性化合物をメタノール中の 3 M アンモニア (それぞれ 100 ml) で溶出し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (1/1-0/1 酢酸エチル/(70/30/1) 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)、または調製の HPLC によって精製し、15%-50% 収率で生成物を得た。

【0364】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

3) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5,6-ジメトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

【0365】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.33 (bs, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.37 (m, 6H), 2.38 (m, 4H), 2.11 (m, 5H); LC/MS (EI) t_R 2.48, m/z 331 ($M^+ + 1$);

【 0 3 6 6 】

- 17) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 3.55, m/z 329 ($M^+ + 1$) 10
- 19) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.55, m/z 329 ($M^+ + 1$)
- 20) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.54, m/z 329 ($M^+ + 1$)
- 21) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.75, m/z 351 ($M^+ + 1$)
- 28) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.09, m/z 352 ($M^+ + 1$) 20
- 29) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.33, m/z 368 ($M^+ + 1$)
- 34) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.52, m/z 369 ($M^+ + 1$)
- 35) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.85, m/z 369 ($M^+ + 1$) 30
- 36) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.4, m/z 351 ($M^+ + 1$)
- 37) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ジフルオロメトキシ)-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.48, m/z 351 ($M^+ + 1$)
- 40) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.51, m/z 315 ($M^+ + 1$) 40
- 57) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.1]オクト-3-イル]-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 2.47, m/z 290 ($M^+ + 1$)
- 59) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.29, m/z 272.2 ($M^+ + 1$)
- 60) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 1.59, m/z 272.2 ($M^+ + 1$) 50

73) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS(EI) t_R 3.13, m/z 366 ($M^+ + 1$)

88) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 4.18, m/z 348.1 ($M^+ + 1$)

90) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 2.62, m/z 384.2 ($M^+ + 1$)

91) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS(EI) t_R 2.62, m/z 384.2 ($M^+ + 1$)

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(プロモ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-プロモ-1-エチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-プロモ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-プロモ-1-ジフルオロメチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-プロモ-1-[2-(メトキシエトキシ)メチル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-プロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-プロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-プロモ-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-プロモ-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

【0367】

次の化合物は、この方法を使用し、続いて6N塩酸を使用して保護の除去、イオン交換による単離、そして調製的HPLCによって製造された。

【0368】

6) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS(EI) t_R 2.68, m/z 357 ($M^+ + 1$)

7) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS(EI) t_R 2.73, m/z 371 ($M^+ + 1$)

10

20

30

40

50

8) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 1.4, m/z 370 ($M^+ + 1$)

【0369】

次の化合物は、この方法を使用し、続いてテトラブチルアンモニウムフルオリドでの処理によって製造された。

【0370】

164) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3S)-3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.67, m/z 410 ($M^+ + 1$)

10

166) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1H-イミダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 2.44, m/z 369 ($M^+ + 1$)

【0371】

操作 E

操作 E は、アミドおよび尿素誘導体生成のため 3-アミノキヌクリジン、カルボキシル酸、アミンおよびインダゾール間のカップリング方法を提供する。

【0372】

6-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキシル酸 (0.500 mmol)、TBTU (0.624 mmol) および (3R)-キヌクリジン-3-アミン塩酸塩 (0.706 mmol) の混合物を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) で希釈し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.34 ml) を加え、室温で 16 時間維持した。反応混合物を SCX カラム (10 g) へ負荷し、メタノール 5 容量で洗った。部分的に精製した生成物をメタノール中の 2.0 M アンモニア (60 ml) を用いて溶出した。溶媒を除去し、残渣を調製 HPLC によって精製し、20% 収率で生成物を得た。

20

【0373】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

162) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

30

【0374】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.53 (s, 2H), 8.46 (d, $J =$

8.5, 1H, rotamer), 8.40 (d, $J = 8.4$, 1H, rotamer), 8.06 (s, 1H, rotamer), 7.90 (s, 1H, rotamer), 7.50 (d, $J = 8.3$, 1H, rotamer), 7.35 (d, $J = 8.4$, 1H, rotamer), 4.91 (s, 1H), 4.20 (m, 3H), 4.03 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.33 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 2.39

(m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.22 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 1.43, m/z 352

40

($M^+ + 1$);

【0375】

163) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 1.26, m/z 352 ($M^+ + 1$)

167) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-クロロイソチアゾロ[5,4-b]ピロリジン-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.46, m/z 322 ($M^+ + 1$)

50

184) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-シアノ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.50, m/z 296 ($M^+ + 1$)

【0376】

操作 F

操作 F は、アミドおよび尿素誘導体生成のため 3-アミノキヌクリジン、カルボキシル酸、アミンおよびインダゾールの間のカップリング方法を提供する。

【0377】

N, N-カルボニルジイミダゾール (0.62 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml) 中の 3-アミノキヌクリジン塩酸塩 (0.500 mmol) の溶液へ加え、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.48 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で 2 時間維持した。N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド (0.370 mmol) を加え、反応混合物を 16 時間維持した。反応混合物を SCX カラム (10 g) へ移し、カラムをメタノール 5 容で洗った。部分的に精製した生成物をメタノール中の 5% ジメチルエチルアミンで溶出した。残渣を 50/50/-30/70 酢酸エチル/(50/50/2) 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミンを用いて溶出し、61% 収率で生成物を得た。

【0378】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

161) N, N'-ジ(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル-1H-インダゾール-1, 3-ジカルボキサマイド

【0379】

¹H

NMR (CD₃OD) δ 8.34 (d, $J = 8.5$, 1H); 8.27 (d, $J = 8.2$, 1H); 7.57 (t, $J = 7.3$, 1H);

7.40 (t, $J = 7.3$, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.39 (m, 2H); 3.1-2.7 (m, 10H);

2.12 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 1.81 (m, 4H); 1.59 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 1.38, m/z

423.2 ($M^+ + 1$);

【0380】

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(ブromo)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド;

N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

【0381】

この方法を使用し、続いてテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することによって次の化合物を製造した。

190) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.46, m/z 370.4 ($M^+ + 1$)

【0382】

操作 G

操作 G は、カルボキサマイド誘導体生成のため 3-アミノキヌクリジンとカルボキシル酸の間のカップリング方法を提供する。

【0383】

カップリング反応および精製は、操作 A (ベンズイソオキサゾール)、操作 B, E または F (ベンズイソチアゾール)、または操作 C, D, E または F (インダゾール) に従っ

10

20

30

40

50

て実施された。遊離塩基をメタノール（3.5 ml / mmol 出発酸）に溶かし、エーテル（3.5 ml / mmol 出発酸）中の1 N塩酸で処理した。生成する懸濁液をエーテル（7 ml / mmol 出発酸）で希釈し、室温で2時間維持した。固体を濾過によって集め、エーテルで洗い、乾燥し、40-60%収率で塩酸塩を得た。

【0384】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

71) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

【0385】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.93 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.7$, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 5H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 2.75, m/z 302 ($M^+ + 1$);

10

【0386】

74) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-エチル-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド塩酸塩

20

51) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 14.4, m/z 318 ($M^+ + 1$)

52) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 14.35, m/z 318 ($M^+ + 1$)

53) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 15.36, m/z 318 ($M^+ + 1$)

30

【0387】

操作H

操作Hは、アルキル置換誘導体生成のため3-アミノキヌクリジンカルボキサマイドプロマイドをグリニャー試薬の間のカップリング方法を提供する。

【0388】

5 ml マイクロフェーブ反応容器に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)クロライド(0.030 mmol, 0.1当量)と上のプロマイド(0.30 mmol)を仕込んだ。反応容器を排気し、アルゴンで逆充填した。別の反応容器でグリニャー溶液(1.2 mmol, 4当量)を室温でテトラヒドロフラン中の塩化亜鉛(1.2 mmol, 4当量)へ加えた。この懸濁液を30分間維持し、全体の中味をカニューで反応容器へ移し、反応容器をシールし、60秒の前攪拌の後100℃で600秒マイクロウェーブで照射した。酢酸(0.5 ml)で反応を止め、メタノールで希釈し、SCXカラムへ負荷した。カラムをメタノール(50 ml)で洗い、生成物をメタノール中3 Mアンニア(50 ml)で溶出し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(90/10/1ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウムまたは1/1-0/1酢酸エチル/(70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム)または調製のHPLCによって精製し、20-50%収率で生成物を得た。

40

【0389】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

22) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(

50

ジフルオロメチル) - 6 - (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-カルボキサマイド
【0390】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H); 8.40 (d, $J = 8.6$, 1H);

8.05 (d, $J = 8.6$, 1H); 7.98 (t, $J = 58.3$, 1H); 7.97 (d, $J = 3.3$, 1H); 7.73 (d, $J = 3.3$, 1H); 4.57 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.60-3.20 (m, 5H); 2.43 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.16 (m, 2H); 1.95 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 4.04, m/z 404 ($M^+ + 1$).

10

【0391】

操作 I

操作 I は、2級アニリンまたはエーテル置換生成のため、アニリンまたはフェノールを保持するアミノキヌクリジンカルボキサマイドとアルキル化剤の間のカップリング方法を提供する。

【0392】

N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 中の N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド (0.400 mmol) 溶液へ、炭酸カリウム (2.00 mmol) とシクロプロピルメチルブロマイド (0.47 mmol) を加えた。反応を16時間維持し、溶媒を減圧除去した。残渣をジクロロメタン (3×) で抽出し、合併した有機層を濃縮し、残渣を95/5-20/80水 (0.1%ギ酸) /アセトニトリル (0.1%ギ酸) の8分勾配を用いて調製的HPLCにより精製し、32%収率で生成物を得た。

20

【0393】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(シクロプロピルメトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール-2-カルボキサマイドギ酸塩
13) (3S)-3-{[(5-ヒドロキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンヨウ
ダイドまたはギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 2.55, m/z 318 ($M^+ + 1$)
N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド
1) (3S)-3-{[(6-(シクロプロピルメトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)カルボニル]アミノ}-1-(シクロプロピルメチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンブロマイドまたはギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 5.76, m/z 412 ($M^+ + 1$)

30

【0394】

操作 J

操作 J は、アニリン誘導体生成のためブロム化3-アミノキヌクリジンベンズイソチアゾールと環状アミンの間のカップリング方法を提供する。

40

【0395】

ピロリジン (0.361 mmol)、N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ブロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド (0.259 mmol)、酢酸パラジウム (0.021 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (0.049 mmol)、および炭酸セシウム (0.586 mmol) をマイクロウェーブ容器へ仕込んだ。容器を脱気し、アルゴン雰囲気です逆充填した。テトラヒドロフラン (3.7 ml) を加え、容器をシールし、135℃で30分間マイクロウェーブで照射した。反応混合物をセライトを通して濾過し、残渣をクロマトグラフィー (100/0-80/20

50

酢酸エチル／メタノール／ジメチルエチルアミン（50／50／2）により、または調製的HPLCにより精製し、34%収率で生成物を得た。

【0396】

この方法を用いて次の化合物を製造した。

2) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

【0397】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.91 (d, $J = 8.9$, 1H); 7.77

(s, 1H); 7.09 (d, $J = 8.9$, 1H); 4.3-4.1 (m, 2H); 3.7-3.3 (m, 8H); 3.1-2.8 (m, 5H);

2.20 (m, 2H); 2.09 (m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.83 (m, 2H); 1.60 (m, 1H); LC/MS

(EI) t_R 3.7, m/z 387 ($M+1$);

10

【0398】

64) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ピロリジン-1-イル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.13, m/z 357 ($M^+ + 1$)

20

66) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1H-ピロロ-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.04, m/z 353.1 ($M^+ + 1$)

68) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.31, m/z 427.2 ($M^+ + 1$)

69) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.57, m/z 371.2 ($M^+ + 1$)

30

70) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.83, m/z 387.22 ($M^+ + 1$)

72) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.8, m/z 387.2 ($M^+ + 1$)

75) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.74, m/z 387.2 ($M^+ + 1$)

76) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.77, m/z 387.2 ($M^+ + 1$)

40

79) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.22, m/z 423.2 ($M^+ + 1$)

108) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.5, m/z 371.1 ($M^+ + 1$)

109) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-

50

〔(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.5, m/z 371.1 (M^++1)
 110) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-7-〔(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.91, m/z 387.1 (M^++1)
 111) N-〔(3R)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-7-〔(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.91, m/z 387.1 (M^++1)
 112) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-7-〔(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.91, m/z 387.1 (M^++1)
 113) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-7-〔(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル〕-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.94, m/z 387.1 (M^++1)
【0399】

3-〔(2-トリメチルシリルメトキシ)メトキシ〕ピロジンからこの方法を使用し、続いて6N塩酸による処理、調製的HPLC、およびSCXイオン交換を用いる単離により次の化合物を製造した。

78) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.44, m/z 373.1 (M^++1)

【0400】

操作K

操作Kは、アニリン誘導体生成のためブロム化3-アミノキヌクリジンインダゾールと環状アミンの間のカップリング方法を提供する。

【0401】

2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (0.0450 mmol) と、酢酸パラジウム (II) (0.0150 mmol) と、炭酸セシウム (2.25 mmol) と、3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン (2.25 mmol) をバイアル中で混合した。トルエン (6.36 ml) 中のN-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-ブromo-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド (0.751 mmol) を加え、混合物を80℃で3日間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、RediSepカラム (シリカゲル) に負荷し、100/0-80/20 酢酸エチル/(50/50/2) 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン) 勾配を使用して溶出した。残渣をSCXカラム (10 g) へ移し、カラムをメタノール (5容) と、メタノール中3.0Mアンモニアで洗い (SEMの大部分はこのプロセスによって除去された)、そしてアンモニア溶出液を濃縮した。残渣は調製的HPLC〔10分間にわたって90/10-50/50 水 (0.1%ギ酸)/アセトニトリル (0.1%ギ酸)〕によって精製し、7%収率で望みの生成物を得た。

【0402】

この方法を使用して以下の酸を製造した。

58) N-〔(3S)-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクト-3-イル〕-6-(3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

【0403】

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.44 (br s, 1H);
 7.95 (d, $J = 9.0$, 1H); 6.75 (d, $J = 9.0$, 1H); 6.46 (s, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.60-3.20 (m, 9H); 3.36 (d, $J = 6.9$, 2H); 2.37 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.17 (m, 2H); 2.09 (m, 2H); 1.92 (m, 1H); 1.05 (m, 1H); 0.52 (m, 2H); 0.22 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 4.48, m/z 410.2 ($M^+ + 1$);

【0404】

10

61) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3-(シクロプロピルメトキシ)ピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド]ギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 4.1, m/z 370.3 ($M^+ + 1$)
 62) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド]ギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 4.1, m/z 370.3 ($M^+ + 1$)

【0405】

操作 L

操作 L は、アニリン誘導体生成のためブロム化アミノキヌクリジンカルボキサマイドと環状アミンの間のカップリング方法を提供する。

20

【0406】

3-メトキシピロリジン塩酸塩 (6.27 mmol)、N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ブromo-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド (4.42 mmol)、ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (0.845 mmol)、酢酸パラウム (0.363 mmol) および炭酸セシウム (9.97 mmol) の混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下で逆充填した。テトラヒドロフラン (60 ml) を加え、還流へ 67 時間加熱した。反応混合物を室温へ放冷し、セライトを通して濾過 (MeOH) し、濃縮した。残渣を 9/1 ジクロロメタン/メタノール (100 ml) と飽和重炭酸ナトリウム (40 ml) の間に分配し、水層を 9/1 ジクロロメタン/メタノール (3 × 50 ml) で抽出し、合併した有機層を食塩で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) した。残渣をクロマトグラフィー (70/30/1 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム) により精製し、黄色発泡体として遊離塩基 (84%) を得た。モノ塩酸塩をメタノール性塩化水素 (メタノール 5 ml 中塩化アセチル 0.95 当量) から製造し、メタノール/酢酸エチルから再結晶した。

30

【0407】

この操作を使用して次の化合物を製造した。

49) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド]塩酸塩

40

【0408】

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.48 (d, $J =$
 9.1, 1H), 7.02 (d, $J = 1.9$, 1H), 6.91 (dd, $J = 9.2$, 2.1, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H),
 4.20-4.17 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 11.0$, 4.7, 1H), 3.50-3.42 (m,
 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 3H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 3H), 1.95-
 1.87 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3.47, m/z 387 ($M^+ + 1$).

50

【0409】

操作M

操作Mは、アニリン誘導体生成のためブロム化アミノキヌクリジンカルボキサマイドとベンゾフェノニミンの間のカップリング方法を提供する。

【0410】

臭素 (6.30 mmol)、酢酸パラジウム (1.00 mmol)、および9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (Xantphos) (0.700 mmol)の混合物を脱気し、アルゴンで逆充填した。固体をテトラヒドロフラン (150 ml)で希釈し、炭酸セシウム (7.00 mmol)とベンゾフェノニミン (6.80 mmol)で処理した。反応混合物を還流へ16時間加熱し、濃縮し、テトラヒドロフラン (90 ml)と3N塩酸 (30 ml)の混合物に再溶解した。反応混合物を2時間維持し、濃縮した。残渣を70/30/1酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウムの混合物を用いてクロマトグラフィーによって精製し、79%収率でアニリンを得た。このアニリンは後の反応に直接使用した。

10

【0411】

この方法を用いて次の化合物を製造した。

6-アミノ-N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(メチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

6-アミノ-N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

20

6-アミノ-N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド;

【0412】

操作N

操作Nは、カルボキサマイド誘導体生成のためアミノキヌクリジンカルボキサマイドとアシル化剤の間のカップリング方法を提供する。

【0413】

ピリジン (2 ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml)中のアニリン (0.42 mmol)の溶液へ酸クロライドを加えた。混合物を室温に16時間維持し、減圧濃縮した。残渣をHPLCにより精製し、30-80%収率で生成物を得た。

30

【0414】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

23) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

【0415】

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ 8.40 (br s, 1H);

8.18 (s, 1H); 8.07 (d, $J = 8.7$, 1H); 7.20 (d, $J = 8.7$, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.09 (s,

3H); 3.81 (m, 1H); 3.60-3.20 (m, 5H); 2.37 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.11 (m, 2H);

40

1.92 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 0.99 (m, 2H); 0.91 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 3.15, m/z 368 ($M^+ + 1$);

【0416】

24) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 3.79, m/z 404 ($M^+ + 1$)

50

38) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-シクロプロピル-6-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.65, m/z 394 ($M^+ + 1$)

【0417】

操作 O

操作 O は、尿素誘導体生成のためアミノキシクリジンカルボキサマイドとイソシアネートの間のカップリング方法を提供する。

【0418】

ピリジン (2 ml) および N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 中のアニリン (0.40 mmol) ヘイソシアネート (0.53 mmol) を加えた。反応混合物を室温に 16 時間維持し、減圧濃縮した。残渣を調製 HPLC により精製し、50-80% 収率で生成物を得た。

【0419】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

18) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-メチル-6-[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

【0420】

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ 8.50 (br

s, 1H); 8.00 (d, $J = 8.7$, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.01 (d, $J = 8.7$, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.06 (s, 3H); 3.81 (m, 1H); 3.60-3.30 (m, 5H); 3.20 (t, $J = 7.1$, 2H); 2.37 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.11 (m, 2H); 1.92 (m, 1H); 1.58 (m, $J = 7.1$, 2H); 0.98 (t, $J = 7.3$, 2H); LC/MS (EI) t_R 3.36, m/z 385 ($M^+ + 1$);

【0421】

25) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(ジフルオロメチル)-6-[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 3.71, m/z 411 ($M^+ + 1$)

39) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-シクロプロピル-6-[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ}-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.71, m/z 411 ($M^+ + 1$)

【0422】

操作 P

操作 P は、フェノール誘導体生成のためメトキシ置換キシクリジンカルボキサマイドの脱メチル化方法を提供する。

【0423】

ジクロロメタン (100 ml) 中の N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド (3.80 mmol) の溶液へ三臭化ホウ素 (20.0 mmol) を 0 °C において添加した。反応混合物が室温へ昇温するのを許容し、3 日間維持した。反応混合物を飽和炭酸カリウム溶液 (50 ml) で停止し、水層を (10/1) ジクロロメタン/メタノール (50 ml) でさらに抽出した。合併した有機層を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー [(70/30/1) 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム] により精製し、70% 収率で生成物を得た。

【0424】

この操作を使用して次の化合物を製造した。

10

20

30

40

50

9) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩
【0425】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 8.3$, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.54 (d, $J = 7.6$, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 11.4$, 1H), 3.52-3.31 (m, 5H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H);
LC/MS (EI) t_R 3.18, m/z 287 ($M^+ + 1$);

10

【0426】

10) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-ブロモ-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 3.9, m/z 365/367 ($M^+ + 1$)

11) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5,7-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 4.26, m/z 443/445/447 ($M^+ + 1$)

16) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-7-ヒドロキシ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 2.48, m/z 287 ($M^+ + 1$)

20

50) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ヒドロキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.58, m/z 304 ($M^+ + 1$)

【0427】

操作Q

操作Qは、対応するブロム化キヌクリジン誘導体からの環状アミド誘導体の製造方法を提供する。

【0428】

酢酸パラジウム (II) (0.09 mmol) をトルエン (10 ml) 中の2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)1,1'-ビナフチル (0.14 mmol) の溶液へ加え、反応混合物を中味が完全に溶解するまで維持した。得られた黄色溶液をブロマイド (0.33 mmol)、炭酸セシウム (0.60 mmol) およびアミド (1.00 mmol) の混合物へ窒素ガス雰囲気のもとで移し、反応混合物を100℃で16時間加熱し、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、72%収率で生成物を得た。

30

【0429】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

15) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

40

【0430】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.40 (br s, 1H); 8.15

(d, $J = 8.9$, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.54 (d, $J = 8.9$, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.49 (q, $J = 7.2$, 2H); 3.99 (t, $J = 7.0$, 2H); 3.81 (m, 1H); 3.60-3.30 (m, 5H); 2.63 (t, $J = 8.1$, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.19 (m, 2H); 2.10 (m, 2H); 1.92 (m, 1H); 1.51 (t, $J = 7.2$, 3H); LC/MS (EI) t_R 2.59, m/z 382 ($M^+ + 1$);

【0431】

10

65) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.93, m/z 385.2 ($M^+ + 1$)

【0432】

この方法を使用し、続いて6N塩酸を用いて保護基を除去して次の化合物を製造した。

41) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(4S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩, LC/MS (EI) t_R 1.39, m/z 370 ($M^+ + 1$)

【0433】

20

操作 R

操作 R は、N(1)-アルキル化誘導体生成のためミツノブ条件を経由してアミノキヌクリジンカルボキサマイドとアルコールの間のカップリング方法を提供する。

【0434】

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド (0.14 mmol)、シクロプロピルカルビノール (0.283 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.283 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1.00 ml) の溶液ヘジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.212 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間維持し、シリカゲルカラムに負荷した。混合物をクロマトグラフィー {95/5-85/15 酢酸エチル/[(50/50/2) 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン] } によって精製し、固体として生成物 (20%) を得た。生成物は2-シクロプロピルメチル異性体を約7%含んでいた。

30

【0435】

この操作を使用して以下の化合物を製造した。

4) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-プロピル-6-(1,3-チアゾリル-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

【0436】

40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.44 (br s, 1H); 8.27 (d, $J = 8.6$, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.94 (d, $J = 3.3$, 1H); 7.85 (d, $J = 8.5$, 1H); 7.68 (d, $J = 3.3$, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.53 (t, $J = 7.0$, 2H); 3.83 (m, 1H); 3.60-3.25 (m, 5H); 2.40 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.12 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 2.00 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 4.02, m/z 396 ($M^+ + 1$);

【0437】

5) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-イソ

50

プロピル-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.9, m/z 396 ($M^+ + 1$)

30) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.61, m/z 366 ($M^+ + 1$)

31) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-(シクロプロピルメチル)-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.88, m/z 392 ($M^+ + 1$)

32) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1-プロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.97, m/z 380 ($M^+ + 1$)

33) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-エチル-N-メチル-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.79, m/z 380 ($M^+ + 1$)

【0438】

操作 S

操作 S は、対応するフェノールからミツノブ条件を使用してエーテル誘導体を生成する方法を提供する。

【0439】

N, N-ジメチルホルムアミド (3.40 ml) 中の N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド (0.594 mmol)、3-フランメタノール (0.594 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.594 mmol) の溶液へ、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.618 mmol) を滴下した。反応混合物を 16 時間維持し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー [100/0-90/10 酢酸エチル/(70/30/2) 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン] によって精製し、26% 収率で生成物を得た。

【0440】

この操作を使用して次の化合物を製造した。

14) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-フリルメトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

【0441】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.50-8.41 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 5H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 1H), 2.00 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3.58, m/z 384 ($M^+ + 1$).

【0442】

操作 T

操作 T は、ブロマイド誘導体からフェノール置換キヌクリジンカルボキサマイドの製造法を提供する。

【0443】

トルエン (8 ml) 中の N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-ブロモ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド (0.500 mmol) の懸濁液へ、酢酸カリウム (0.600 mmol)、酢酸パラジウム (

0.060 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.800 mmol)、および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル(0.200 mmol)を加えた。反応混合物をマイクロウェーブ(150℃)で5分間照射し、室温へ放冷し、セライトを通して濾過し(メタノール)、濾液を濃縮した。残渣を調製用HPLCによって精製し、60%収率で生成物を得た。

【0444】

アセトン(3 ml)中のN-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 2, 3-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイド(0.200 mmol)の溶液へ、過酸化水素(0.500 mmol)を加え、反応混合物を室温に2時間維持し、水(2 ml)で希釈した。生成物を(9/1)ジクロロメタン/メタノールで抽出し、抽出液を濃縮して70%収率で生成物を得た。このフェノールは直接次の反応に使用された。

10

【0445】

この操作を使用して次の化合物を製造した。

12) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-カルボキサマイドギ酸塩

【0446】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.55 (d, 1H, $J = 9$), 7.36 (d, 1H,

20

$J = 2$), 7.05 (dd, 1H, $J = 2, 9$), 4.51 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.38 (m, 5H), 2.40 (m,

1H), 2.38 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.94 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.58, m/z 304

($M^+ + 1$);

【0447】

(3-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ]カルボニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)ボロン酸;

(3-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ]カルボニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール-6-イル)ボロン酸

30

【0448】

操作U

操作Uは、芳香族アニリン誘導体生成のため3-アミノキヌクリジンとベンゾイソチアゾールボロン酸の間のカップリング方法を提供する。

【0449】

マイクロウェーブ容器中で、(3-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ]カルボニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール-6-イル)ボロン酸(0.604 mmol)、1H-イミダゾール(1.8 mmol)、酢酸銅(1.21 mmol)、トリエチルアミン(3.0 mmol)、ピリジン(4.8 mmol)およびテトラヒドロフラン(8.5 ml)を混合した。反応混合物をマイクロウェーブで140℃において600秒照射し、濃縮し、残渣をクロマトグラフィー[95/5-85/15酢酸エチル/(1/1/0.1酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン)]により精製し、黄色オイルとして粗製品を得た。この残渣を調製用HPLCでさらに精製し、所望生成物を含んでいる分画をプールし、5 g SCXカラムに負荷した。カラムをメタノール(120 ml)、メタノール中2.0 Mアンモニアで洗い、アンモニア溶出液を濃縮し、生成物を白色固体として14%収率で得た。

40

【0450】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

80) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(

50

1 H-イミダゾール-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

【0451】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.87 (d, $J = 8.9$, 1H); 8.35 (m, 2H); 7.81 (d, $J = 8.9$, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.22 (s, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.20-2.75 (m, 5H); 2.09 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.82 (m, 2H); 1.56 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 1.7, m/z 354.1 ($M^+ + 1$);

10

【0452】

81) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.27, m/z 354.1 ($M^+ + 1$)

82) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.85, m/z 368.1 ($M^+ + 1$)

83) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.47, m/z 368.1 ($M^+ + 1$)

20

【0453】

操作 V

操作 V は、N(1)-アルキル化およびアリール化カルボキサマイド誘導体生成のためインダゾールキヌクリジンカルボキサマイドとボロン酸の間のカップリング方法を提供する。

【0454】

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1, 3-チアゾール-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド (0.280 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (0.840 mmol)、および酢酸銅 (II) (5.60 mmol) の混合物をトリエチルアミン (1.40 mmol)、ピリジン (2.2 mmol) およびテトラヒドロフラン (3.00 ml) で希釈し、混合物を 140°C で 600 秒マイクロウェーブ照射した。反応混合物を濾過し、SCX カラムへ移した。カラムをメタノール (5 容) で洗い、生成物をメタノール中の 2.0 M アンモニアを用いて溶出し、明るい黄色固体を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー [90/10-80/20 酢酸エチル/(50/50/2) 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン] によって精製し、22% 収率で生成物を得た。最終製品は約 3% のレジオイソマーを含有していた。

30

【0455】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

40

26) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1-シクロプロピル-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

【0456】

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H); 8.21 (d, $J = 8.6$, 1H);
 7.91 (d, $J = 3.3$, 1H); 7.80 (d, $J = 8.6$, 1H); 7.65 (d, $J = 3.3$, 1H); 4.20 (m, 1H);
 3.82 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.20-2.80 (m, 5H); 2.07 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.81
 (m, 2H); 1.57 (m, 1H); 1.25 (m, 4H); LC/MS (EI) t_R 3.9, m/z 394 ($M^+ + 1$);

【0457】

27) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1-(3-チエニル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.28, m/z 436 ($M^+ + 1$)
 N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ブromo-1-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

10

【0458】

操作W

操作Wは、尿素誘導体生成のためブromoアミノキヌクリジンベンズイソチアゾールと環状尿素の間のカップリング方法を提供する。

1-プロピルイミダゾリジン-2-オン (19.0 mmol)、N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ブromo-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド (10.0 mmol)、酢酸パラジウム (II) (1.00 mmol)、およびジ-*t*-ブチル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン (2.00 mmol)の混合物をトルエン (100 ml)とテトラヒドロフラン (50 ml)で希釈した。反応混合物を100℃で16時間加熱し、セライトを通して濾過 (メタノール)し、濃縮した。残渣をSCXカラムへ移し、メタノール (100 ml)で洗った。粗製物をメタノール中の7Mアンモニアで溶出し、合併した分画を濃縮した。残渣をクロマトグラフィー [(70/35/1) 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム]で精製し、90%収率で生成物を得た。モノ塩酸塩はメタノール性塩化水素 (メタノール 5 ml)中の塩化アセチル (0.95当量)から製造され、メタノール/酢酸エチルから再結晶した。

20

30

【0459】

代替法: 1-エチルイミダゾリジン-2-オン (41.2 mg, 0.000361 mol)、N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-ブromo-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド (95.0 mg, 0.000259 mol)、酢酸パラジウム (II) (4.8 mg, 0.000021 mol)、2-ジシクロヘキシルホスフォノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (23.2 mg, 0.0000488 mol)、および炭酸セシウム (191 mg, 0.000586 mol)の混合物をマイクロウェーブチューブ中で脱気し、アルゴン雰囲気にて逆充填した。テトラヒドロフラン (3.7 ml, 0.045 mol)を加え、容器をシールし、混合物を135℃で30分間マイクロウェーブ照射へかけた。反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、残渣をクロマトグラフィー [100/0-80/20 酢酸エチル/(50/50/2 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン)]によって精製し、24%収率で生成物を得た。

40

【0460】

この方法を使用し、次の化合物を製造した。

67) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(3-エチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド

【0461】

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.64 (d, $J = 9.1$, 1H); 8.16 (d, $J = 1.8$, 1H); 7.93 (dd, $J = 1.9/9.1$, 1H); 4.20 (m, 1H); 3.98 (m, 2H); 3.61 (m, 2H); 3.60-3.35 (m, 1H); 3.37 (q, $J = 7.3$, 2H); 3.1-2.75 (m, 5H); 2.08 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.81 (m, 2H); 1.55 (m, 1H); 1.20 (t, $J = 7.3$, 3H); LC/MS (EI) t_R 3.25, m/z 400.2 ($M^+ + 1$);

【0462】

10

131) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-オキソ-3-プロピルイミダゾリン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.76, m/z 414.2 ($M^+ + 1$)

54) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-オキソ-3-プロピルイミダゾリジン-1-イル)-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.68, m/z 414 ($M^+ + 1$)

【0463】

操作X

操作Xは、尿素誘導体生成のためプロモアミノキヌクリジンインダゾールと環状尿素の間のカップリング方法を提供する。

20

【0464】

1-プロピルイミダゾリジン-2-オン (0.5684 mmol)、N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-プロモ2-[(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド (0.409 mmol)、酢酸パラジウム (0.034 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (0.0768 mmol) および炭酸セシウム (0.924 mmol) の混合物をマイクロフェーブチューブ中で脱気し、アルゴン雰囲気にて逆充填した。テトラヒドロフラン (5.8 ml) を加え、容器をシールした。反応混合物を 135°C で 30 分マイクロウェーブ照射にかけ、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー [100/0-80/20 酢酸エチル/(50/50/2 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン)] によって精製し、精製した SEM 保護生成物を得た。この残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) と 6N 塩酸 (5 ml) に溶解し、140°C で 600 秒マイクロフェーブ照射にかけた。反応混合物を SCX カラムへ移し、カラムをメタノール (120 ml) とメタノール中 2.0M のアンモニア (60 ml) で洗い、アンモニア溶出液を濃縮した。残渣を調製用 HPLC によって精製し、所望の生成成分を含んでいる分画をプールし、SCX カラム (10 g) へ移した。カラムをメタノール (120 ml) とメタノール中の 2.0M アンモニア (60 ml) で洗い、アンモニア溶出液を濃縮し、28% 収率で生成物を得た。

30

【0465】

40

この方法を使用して次の化合物を製造した。

77) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-プロピルイミダゾリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

【0466】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.09 (d, $J = 9.0$, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.51 (d, $J = 9.0$, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.51 (m, 2H); 3.35 (m, 1H); 3.23 (t, $J = 7.2$, 2H); 3.15-2.75 (m, 5H); 2.05 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.79 (m, 2H); 1.60 (m, 1H); 1.59 (m, $J = 7.3$, 2H); 0.95 (t, $J = 7.3$, 3H); LC/MS (EI) t_R 3.03, m/z 397.2 ($M^+ + 1$);

【0467】

10

63) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(2-オキソ-3-プロピルイミダゾリジン-1-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 4.14, m/z 397.3 ($M^+ + 1$)

【0468】

操作 Y

操作 Y は、N-オキシド誘導体を得るためキヌクリジンカルボキサマイドの酸化方法を提供する。

【0469】

20

m-クロロ過安息香酸 (0.266 mmol) をジクロロメタン (3 ml) 中のキヌクリジンアミド (0.21 mmol) の -78°C の懸濁液へ加え、反応混合物を室温へ昇温させ、1時間維持した。反応混合物をメタノールで希釈し、SCXカラムに負荷し、カラムをメタノール (50 ml) と、メタノール中 2 M のアンモニア (60 ml) で洗い、アンモニア溶出液を濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC により精製し、生成物 26.5 mg (38%) を得た。

【0470】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

55) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

【0471】

30

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.31 (br m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.0$, 1.3, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 5H), 2.45-2.35 (m, 3H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3.99, m/z 371 ($M^+ + 1$);

【0472】

40

56) 6-メトキシ-N-[(3S)-1-オキシド-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.65, m/z 334 ($M^+ + 1$)

【0473】

操作 Z

操作 Z は、ジアミンを使用してアミノキヌクリジンカルボキサマイドをジヒドロイミダゾール誘導体へ変換する方法を提供する。

【0474】

圧力チューブ内でエタノール (6 ml) 中の 6-シアノ-N-(キヌクリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド (99 mg, 0.31 mmol) の溶液を 0°C において 30 分硫化水素で泡立てた。容器をシールし、反応混合物を 80°C で 1

50

6 時間加熱し、濃縮した。残渣をエチレンジアミン (4 ml) で希釈し、100 °C で 16 時間加熱し、濃縮して褐色固体としてジヒドロイミダゾールの 110 mg (94%) を得た。

【0475】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

89) N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド

【0476】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.27 (d, J=8.5, 1H), 8.08 (s, 1H),

7.66 (d, J = 8.5, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.37 (m, 6H), 2.91

(m, 8H), 2.08 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.55 (m, 1H); LC/MS (EI) *t*_R 1.63, m/z 339.2

(M⁺+1).

10

【0477】

操作 A A

操作 A A は、4 級アンモニウム塩誘導体生成のため 3-アミノキヌクリジンカルボキサマイドと求電子試薬の反応方法を提供する。

20

【0478】

N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド (3.26 mmol) をジクロメタン (50.0 ml) に溶解し、室温で 3 時間維持した。数分後混合物は濁り、そして 1 時間後白色沈澱が目立った。沈澱した固体を濾過して集め、ジクロロメタンと酢酸エチルで洗い、乾燥して無色固体として 92% 収率で生成物を得た。分用 LC/MS による分析は、生成物が少量の出発物質 (約 5%) で汚染されていることを示した。

【0479】

メタノール (10.0 ml) 中の (3S)-1-(クロロメチル)-3-[(1H-インダゾール-3-イルカルボニル)アミノ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド (0.999 mmol) の溶液へ、MP-ジイソプロピルエチルアミン (415 mmol/g 負荷, 41.5 mmol) と MP-カーボネート (3.5 mmol/g 負荷, 0.050 mmol) を加えた。反応混合物を 24 時間振とうし、固体支持体試薬を濾過によって除去した。溶媒を約 3 ml まで蒸発し、酢酸エチル (15 ml) を加えた。沈澱した固体を集め、94% 収率で生成物を得た。

30

【0480】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

165) (3S)-1-(クロロメチル)-3-[(1H-インダゾール-3-イルカルボニル)アミノ]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

40

【0481】

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.19 (d, J = 8.2, 1H); 7.60 (d, J = 8.5,

1H); 7.43 (t, J = 8.5, 1H); 7.26 (t, J = 8.2, 1H); 5.23 (s, 2H); 4.63 (m, 1H); 4.10

(m, 1H); 3.55-3.85 (m, 5H); 2.48 (m, 1H); 2.41 (m, 1H); 2.23 (m, 2H); 2.09 (m,

1H); LC/MS (EI) *t*_R 2.38, m/z 321/319 (M⁺+1).

【0482】

50

操作 A B

操作 A B は、3-アミノキヌクリジンニトリルをカルボキシキル酸へ加水分解し、そしてアミド誘導体を得るためアミンとのその後のカップリング方法を提供する。

【0483】

1, 2-エタンジオール (6 ml) 中の N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-シアノ-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド (2.3 mmol) の溶液へ水酸化カリウム (7.0 mmol) を加え、140℃で7時間加熱した。反応混合物を室温へ放冷し、1M塩酸6mlで処理した。生成した沈澱を濾過によって単離し、減圧乾燥して生成物を HCl 塩として 45% 収率で得た。

【0484】

バイアルへ、3-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ]カルボニル-1H-インダゾール-6-カルボキシル酸塩酸塩 (0.3 mmol)、TBTU (0.4 mmol) およびジメチルアミン (0.432 mmol) を加えた。N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) と、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.249 ml, 1.43 mmol) を加え、反応混合物を室温に16時間維持し、SCXカラム (10 g) へ負荷し、メタノール (200 ml) で洗った。部分的に精製した生成物をメタノール中の 7.0 M アンモニア (60 ml) を用いて溶出した。残渣を調製用 HPLC で精製し、生成物分画をプールし、SCXカラム (10 g) へ負荷した。カラムをメタノール (200 ml) で洗い、メタノール中の 7.0 M アンモニア (60 ml) で溶出し、アンモニア層を蒸発し、30% 収率で生成物を得た。

【0485】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

185) 3-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ]カルボニル-1H-インダゾール-6-カルボキシル酸塩酸塩, LC/MS (EI) t_R 1.50, m/z 315 ($M^+ + 1$)

186) N(3)-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-N(6), N(6)-ジメチル-1H-インダゾール-3, 6-ジカルボキサマイド

【0486】

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.78 (s, 6H), 4.58 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.33 (m, 6H), 2.39 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.22 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.50, m/z 342 ($M^+ + 1$);

【0487】

187) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.40, m/z 397 ($M^+ + 1$)

188) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]カルボニル-1H-インダゾール-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 2.50, m/z 398 ($M^+ + 1$)

【0488】

操作 A C

操作 A C は、対応するクロライドから 7-アザベンズイソチアゾールのエーテル誘導体の製造法を提供する。

【0489】

メタノール (2 ml) 中の N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-クロロイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-カルボキサマイド (0.3 mmol) の溶液へナトリウムメトキサイド (30.0 mmol) を加え、還流へ

16時間加熱した。反応混合物を室温へ放冷し、メタノールで止め、濃縮した。残渣を調製用HPLCで精製し、生成物分画をプールし、SCXカラム(10g)に負荷した。カラムをメタノール(200ml)で洗い、メタノール中7.0Mアンモニア(60ml)で溶出した。アンモニア層を蒸発し、30%収率で生成物を得た。

【0490】

この方法を使用して次の化合物を製造した。

189) N-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-6-メトキシイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-カルボキサマイド, LC/MS (EI) t_R 3.25, m/z 319 ($M^+ + 1$)

【0491】

結合実施例: [3H]MLA結合

材料:

ラット脳: Pel-Freez Biologicals, CATNo. 56004-2

プロテアーゼ阻害剤カクテル錠: Roche, CATNo. 1697498

メンブレン調製物:

プロテアーゼ阻害剤(1錠/50ml)を加えた氷冷0.32Mスクロースの20容(w/v)中のラット脳をポリトロンでセッティング1において10秒間ホモジナイズし、4℃において1000gで10分間遠心した。上清を20,000gで4℃において再び20分間遠心した。ペレットを結合バッファー(200mM TRIS-HCl, 20mM HEPES, pH7.5, 144mM NaCl, 1.5mM KCl, 1mM MgSO₄, 2mM CaCl₂, 0.1%(w/v)BSA)中に再懸濁し、-80℃でメンブレン調製物を保存した。

【0492】

飽和アッセイのため、結合バッファー中の200μlアッセイ混合物はメンブレンタンパク200μgと、0.2ないし44nMの[³H]MLAを含有する。非特異結合は1μM MLAを用いて規定した。2nM[³H]MLAと化合物の所望範囲で競合アッセイを実施した。アッセイ混合物を22℃で2時間インキュベートし、Tomtecハーベスターを使用して結合バッファー中0.3%PEIでプレ浸漬したGF/Bフィルターで収穫した。フィルターを結合バッファーで3回洗い、そして放射活性をTriluxでカウントした。

【0493】

本発明の好ましい化合物の結合親和定数は2nMないし25μM、特に2nMないし2.5μMである。

【0494】

以上の実施例は、本発明の一般的にまたは特定の記載した反応剤および/または作業条件で上の実施例のそれらを置換することによって同様の成功度をもって反復することができる。

【0495】

特定の製造法および化合物に関して本発明を例証したが、本発明の精神または範囲を逸脱することなく本発明の変更および修飾をなし得ることは明らかである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/037142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D453/02 A61K31/435 A61P25/00		
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	WO 2004/029050 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORP [US]; XIE WENGE [US]; HERBERT BRIAN [US];) 8 April 2004 (2004-04-08) page 1, line 11 - page 1, line 16; claims; examples 38-41,83	1-65
☐ 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 February 2007		Date of mailing of the international search report 01/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/037142**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 43-65 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 compound/composition.
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/US2006/037142

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004029050 A	08-04-2004	AU 2003276919 A1	19-04-2004
		BR 0314485 A	26-07-2005
		CA 2499128 A1	08-04-2004
		CN 1684962 A	19-10-2005
		EE 200500011 A	15-06-2005
		EP 1543000 A1	22-06-2005
		HR 20050266 A2	31-10-2005
		HU 0500610 A2	28-11-2005
		JP 2006503851 T	02-02-2006
		KR 20050069999 A	05-07-2005
		MA 27453 A1	01-07-2005
		MX PA05003317 A	05-07-2005

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 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
	A 6 1 K 31/496	
	A 6 1 K 31/551	

(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,LK,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

- (72)発明者 ダンカ, ミハエラ ダイアナ
アメリカ合衆国 0 7 9 4 5、ニュージャージー、メンドハム、コアリーレーン 4 8
- (72)発明者 ジアングオ, マ
アメリカ合衆国 0 1 7 6 0、マサチューセッツ、ナティック、ミドルストリート 7
- (72)発明者 ハーバート, ブライアン
アメリカ合衆国 0 7 4 6 0、ニュージャージー、ストックホルム、グランドビューアベニュー 3
- (72)発明者 ヌグエン, トルック ミン
アメリカ合衆国 1 0 0 2 9、ニューヨーク、ニューヨーク、イーストワンハンドレッドファースト
ストリート 3、アパートメント 5 e
- (72)発明者 ウエンゲ, シエ
アメリカ合衆国 0 7 4 3 0、ニュージャージー、マーワ、ペムブローックコート 2 3 4 7
- (72)発明者 テヒム, アショック
アメリカ合衆国 0 7 4 5 0、ニュージャージー、リッジウッド、ウォルナットストリート 2 6 N

F ターム (参考) 4C064 AA06 AA21 CC01 DD01 EE07 FF01 GG03 GG07 GG09 GG10
GG13 GG16 GG17 GG18 HH05
4C072 MM01 MM02 MM06 UU01
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16
ZA18 ZA70 ZB35 ZC35 ZC39 ZC42 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 CB17 CB26 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA02

ZA05 ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA70 ZC35 ZC39
ZC42 ZC75