

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 9 月 27 日(27.09.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/127885 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/14 (2006.01) A61P 13/02 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/050050

(22) 国際出願日: 2012 年 1 月 5 日(05.01.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2011-060765 2011 年 3 月 18 日(18.03.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社(ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大畑 正 (OHATA, Akira) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 中谷 真悟 (NAKATANI, Shingo) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 杉山 哲也 (SUGIYAMA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野

薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 森元 崇史 (MORIMOTO, Takashi) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (Sae-gusa & Partners); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

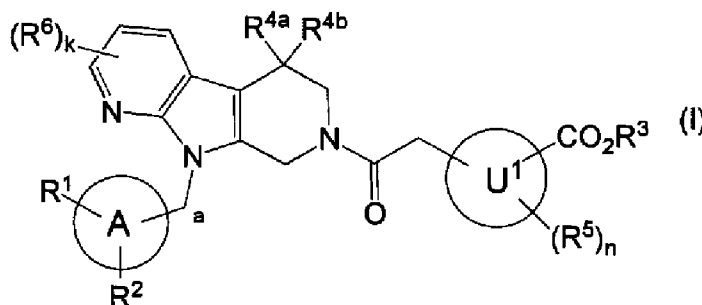
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: TETRAHYDROCARBOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: テトラヒドロカルボリン誘導体



(57) Abstract: The invention addresses the problem of providing a drug with inhibitory activity against ENPP2, which is a different target from prior drugs, as a pharmaceutical product that is useful in patients with urinary retention in whom the efficacy of previous drugs was unsatisfactory. The present invention provides a compound represented by formula (I) that has ENPP2-inhibiting activity (in the formula, the definitions of the various groups are the same as described in the Specifications), a salt or solvate thereof, a prodrug thereof, and an agent for preventing, treating and/or mitigating the symptoms of urinary retention containing same as an active ingredient.

(57) 要約: 既存薬では効果が不十分な尿排出障害患者に有用な医薬品として、既存薬とは異なる標的である ENPP2 に対して阻害活性を有する薬剤を提供すること。本発明は、ENPP2 阻害活性を有する一般式 (I) (式中、各基の定義は明細書中の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグならびにそれらを有効成分として含有する尿排出障害の予防、治療および/または症状改善剤を提供する。



WO 2012/127885 A1

明 細 書

発明の名称： テトラヒドロカルボリン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、E N P P 2 阻害活性を有するテトラヒドロカルボリン誘導体、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグならびにその用途に関する。

背景技術

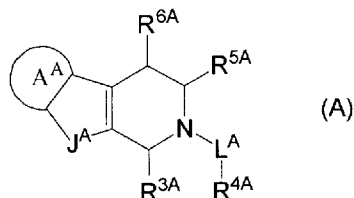
[0002] 尿排出障害とは尿が出にくくなる障害であり、神経因性膀胱による膀胱収縮低下や前立腺肥大による尿道圧迫等を原因とする。主要先進国においては、前立腺肥大に伴う尿排出障害をもつ患者でも、少なくとも1500万人を超えていると言われている。現在、主流である尿排出障害治療薬は α 1拮抗剤であるが、その約半数では薬効が不十分であったり、長期使用によって効果が減弱するとの報告がある。しかしながら、それら患者に有効な治療薬の開発が十分でないのが現状である。

[0003] ところで、E N P P 2 (Ectonucleotide Pyrrophosphatase/Phosphodiesterase 2) は、オートタキシン (A u t o t a x i n) あるいはL y s o P L Dとも呼ばれ、血液中において、リゾリン脂質であるリゾホスファチジン酸（以下、L P Aと略記する。）を産生する酵素である（非特許文献1参照）。E N P P 2は多くのがん組織に高発現し、がん細胞の運動性を促進することから、当初は癌の転移や浸潤に関与する分子と捉えられていたが（非特許文献2参照）、のちにL P Aの主要な産生酵素であることが確認され、L P Aが関与する様々な生理機能に関与する可能性が報告されている（非特許文献3参照および特許文献1参照）。例えば、L P Aは前立腺や尿道の収縮に関与していることから、その産生酵素であるE N P P 2が尿排出障害治療の新たな標的となる可能性がある。しかしながら、これまでに報告されているE N P P 2阻害剤に関する先行技術文献、例えば、非特許文献4ないし6、イミダゾール誘導体に関する特許文献2、ピペリジンおよびピペラジン誘導体

に関する特許文献3、チアゾール誘導体に関する特許文献4には、尿排出障害治療剤としての用途は全く示されていない。

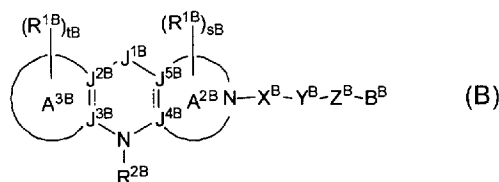
[0004] 一方、本発明化合物に関連する先行技術として、以下のものがある。すなわち、一般式 (A)

[0005] [化1]



[0006] (式中、環 A^A は任意の置換可能な環原子が置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール基を表わし、 J^A は $-NR^{2A'}$ 等 (ここで、 $R^{2A'}$ は置換されていてもよいアルキル等を表わす。) を表わし、 R^{3A} は水素原子等を表わし、 L^A は $-(CO)-$ 等を表わし、 R^{4A} は $C1-C8$ 脂肪族基等を表わし、 R^{4A} によって表わされる基は $-(CO)OR^A$ 等 (ここで、 R^A は水素原子等を表わす。) で置換されており、 R^{5A} および R^{6A} は各々独立して水素原子等を表わす (基の定義を一部抜粋)。) で示される化合物からなるホスホパンテテインアデニルトランスフェラーゼ (PPAT) 阻害活性を有する抗菌剤 (特許文献5 参照)、一般式 (B)

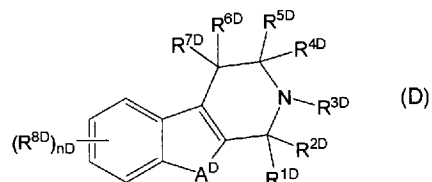
[0007] [化2]



[0008] (式中、環 A^{2B} は単環式含窒素複素環を表わし、環 A^{3B} は単環式炭素環または単環式複素環を表わし、複数の R^{1B} は各々独立して置換基を表わし、 R^{2B} は水素原子または置換基を表わし、 t^B および s^B は各々独立して $0 \sim 5$ の整数を表わすが、 t^B および s^B の和は 5 以下であり、 J^{1B} は置換基を有していてもよい炭素原子等を表わし、 J^{2B} 、 J^{3B} 、 J^{4B} および J^{5B} は各々独立して炭素原子等を表わし、 X^B 、 Y^B および Z^B は各々独立して主鎖の原子数 1

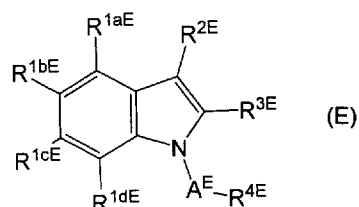
～3のスペーサー等を表わし、 B^B は置換基を有していてもよい炭化水素基等
を表わす（基の定義を一部抜粋）。）で示される化合物からなるミトコンド
リアベンゾジアゼピン（MBR）受容体拮抗剤（特許文献6参照）、一般式
(D)

[0009] [化3]



[0010]（式中、 A^D は $-N(R^{9D})-$ 等を表わし、 R^{1D} および R^{2D} は各々独立して
水素原子等を表わし、 R^{3D} は、 $-C(O)R^{10D}$ （ここで、 R^{10D} は水素原子
等を表わす。）等を表わし、 R^{4D} 、 R^{5D} 、 R^{6D} および R^{7D} は各々独立して水
素原子等を表わし、 R^{8D} は各々独立してハロゲン原子、 $-C(O)OR^{23D}$ （
ここで、 R^{23D} は水素原子等を表わす。）または $-OR^{27D}$ （ここで、 R^{27D}
は必要に応じて置換したアルキル等を表わす。）等を表わし、 R^{9D} は必要に
応じて置換したアルキル等を表わす（基の定義を一部抜粋）。）で示される
化合物からなるオーファン核内受容体アゴニスト（特許文献7参照）、一般
式 (E)

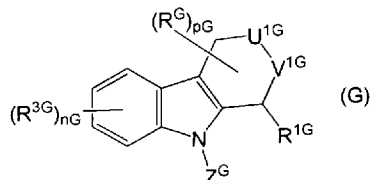
[0011] [化4]



[0012]（式中、 R^{1aE} 、 R^{1bE} 、 R^{1cE} および R^{1dE} は、各々独立して水素原子、ハ
ロゲンまたはC1～4アルキル基等を表わし、 R^{2E} および R^{3E} は一緒になっ
て $-CH_2-CH_2-N(-CO-R^{20E})-CH_2-$ （ここで、 R^{20E} はフェ
ニル、フェニル-C1～4アルキル、ピリジルまたはピリジル-C1～4
アルキルであり、フェニルは R^{15aE} で置換され、ピリジルはその窒素原子

で R^{14E} で置換されていてもよい。) を形成し、 A^E は、 $-C^{1\sim 4}$ アルキル一等を表わし、 R^{4E} は置換基を有するフェニルまたは置換基を有していてもよいピリジル等を表わす(基の定義を一部抜粋)。) で示される化合物からなる X^a 因子阻害剤(特許文献 8 参照) および一般式 (G)

[0013] [化5]



[0014] (式中、 U^{1G} は $-CH_2-$ 等を表わし、 V^{1G} は $-N(COR^{4G})-$ 等(ここで、 R^{4G} は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアリールアルキル基等を表わす。)を表わし、 Z^G は $-C^{1\sim 3}$ アルキル $-R^{8G}$ 等(ここで、 R^{8G} は置換基を有していてもよいフェニル基を表わす。)を表わし、 R^{3G} はハロゲンまたはアルキル基等を表わし、 R^G は $C^{1\sim 3}$ アルキル基を表わし、 n^G および p^G は各々 $0\sim 3$ の整数を表わす(基の定義を一部抜粋)。) で示される化合物からなるコレシストキニンまたはガストリン受容体結合剤の合成中間体(特許文献 9 参照)である。

[0015] さらに、本発明化合物に関連する先行技術として、PDE 阻害剤(特許文献 10 $\sim$ 15 参照)、ヒスタミン受容体拮抗剤(特許文献 16 参照)、5-HT₂ 拮抗剤(特許文献 17 参照)、ヒスタミンH₃ 拮抗剤(特許文献 18 参照)、5-HT₆ 拮抗剤(特許文献 19 参照)、PPAT 阻害剤(特許文献 20 参照)、HDAC 阻害剤(特許文献 21 参照)、sPLA₂ 阻害剤(特許文献 22 参照)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(特許文献 23 参照)、アンジオテンシンII 変換酵素阻害剤(特許文献 24 参照)、EDG-5 拮抗剤(特許文献 25 参照)、PTPase 阻害剤(特許文献 26 参照)、ADAM-TS 阻害剤(特許文献 27 参照)、抗癌剤(特許文献 28 参照)、キネシン関連タンパク質阻害剤(特許文献 29 参照)、FabI 阻害剤(特許文献 30 参照)、メラトニン誘導体(特許文献 31 参照)、VEGF 発現阻害剤(特許文献 32 参照) およびインシュリン受容体拮抗剤(

特許文献33参照)等もある。

[0016] しかしながら、本発明化合物は何れの先行技術にも記載されておらず、各々の先行技術に記載されている化合物が、ENPP2阻害活性を有することあるいはLPAに起因する尿排出障害に有効であることも示唆されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0017] 特許文献1：国際公開第02/062389号パンフレット
特許文献2：国際公開第09/046804号パンフレット
特許文献3：国際公開第09/046841号パンフレット
特許文献4：国際公開第09/046842号パンフレット
特許文献5：国際公開第04/968802号パンフレット
特許文献6：国際公開第04/113300号パンフレット
特許文献7：国際公開第03/099821号パンフレット
特許文献8：国際公開第99/033800号パンフレット
特許文献9：国際公開第97/032860号パンフレット
特許文献10：国際公開第02/064590号パンフレット
特許文献11：国際公開第02/064591号パンフレット
特許文献12：国際公開第00/012076号パンフレット
特許文献13：国際公開第02/088123号パンフレット
特許文献14：国際公開第01/087038号パンフレット
特許文献15：国際公開第02/098875号パンフレット
特許文献16：国際公開第09/055828号パンフレット
特許文献17：米国特許第6350757号明細書
特許文献18：国際公開第09/003003号パンフレット
特許文献19：国際公開第07/028460号パンフレット
特許文献20：国際公開第09/102377号パンフレット
特許文献21：国際公開第04/113336号パンフレット

特許文献22：国際公開第00／037022号パンフレット

特許文献23：欧州特許出願公開第675112号明細書

特許文献24：特開昭60－246385号公報

特許文献25：国際公開第04／002531号パンフレット

特許文献26：国際公開第03／033496号パンフレット

特許文献27：国際公開第01／087883号パンフレット

特許文献28：国際公開第08／103470号パンフレット

特許文献29：国際公開第05／070930号パンフレット

特許文献30：国際公開第00／072846号パンフレット

特許文献31：国際公開第95／026723号パンフレット

特許文献32：国際公開第06／058088号パンフレット

特許文献33：国際公開第00／016798号パンフレット

非特許文献

[0018] 非特許文献1：Journal of Cell Biology, 2002年、第158巻、p. 227－233

非特許文献2：Journal of Biological Chemistry, 2004年、第279巻、第17号、p. 17634－17639

非特許文献3：Biochim Biophys Acta., 2008年、第1781号、第9巻、p. 513－518

非特許文献4：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007年、第17巻、第6号、p. 1634－1640

非特許文献5：Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics, 2008年、第327巻、第3号、p. 809－19

非特許文献6：Biochimica et Biophysica Acta, 2008年、第1781巻、第9号、p. 588－94

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0019] 本発明の課題は、既存薬では効果が不十分な尿排出障害患者に有用な医薬品を提供するため、既存薬とは異なる標的である ENPP2 に阻害活性を有する化合物を開発することにある。

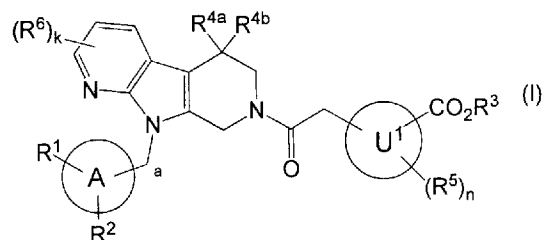
課題を解決するための手段

[0020] 本発明者らは、尿排出障害の予防、治療または症状改善のための新たな標的として ENPP2 に着目し、その阻害化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式 (I)、一般式 (II)、一般式 (III)、一般式 (IV)、一般式 (V) および一般式 (VI) から選択されるいずれかで示される化合物（以下、「一般式 (I) ないし一般式 (VI) から選択されるいずれかで示される化合物」と略記することがある。）、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ（本明細書中、本発明化合物という。）を見出した。さらに、それら化合物が尿排出障害の予防、治療または症状改善に有効であることを見出して、本発明を完成した。

[0021] すなわち、本発明は以下のとおりである。

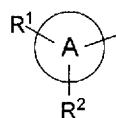
[1] 一般式 (I)

[0022] [化6]



[0023] [式中、

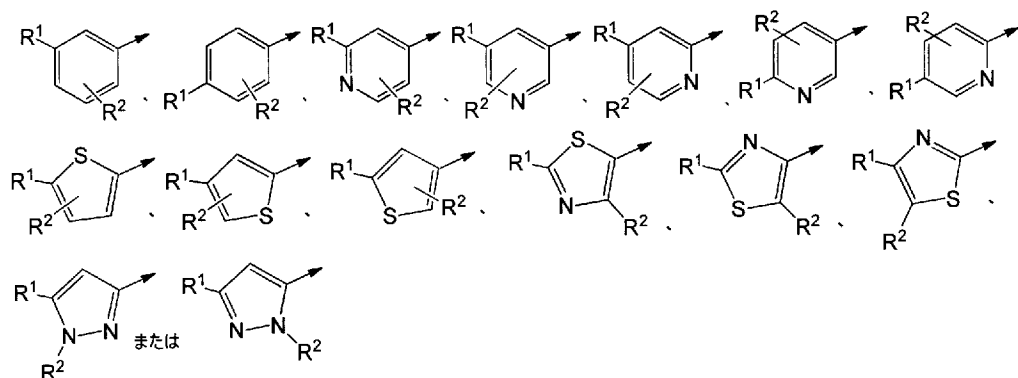
[0024] [化7]



[0025] は、

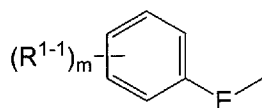
[0026]

[化8]



[0027] (基中、R¹はC 2～4 アルキル基、ジハロメチル基、トリハロメチル基、ジハロメトキシ基、トリハロメトキシ基または

[0028] [化9]

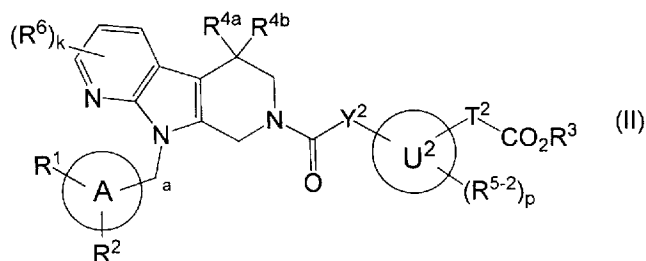


[0029] (式中、Eは結合手または酸素原子を表わし、R¹⁻¹はジハロメチル基、トリハロメチル基、ジハロメトキシ基またはトリハロメトキシ基を表わし、mは0または1の整数を表わす。)を表わし、R²は水素原子、ハロゲン原子またはメチル基を表わし、矢印で表わされる結合手は一般式(1)中のaで示されるメチレン基に結合する。但し、環Aがベンゼンであるとき、隣接する炭素原子に結合するR¹およびR²は結合するベンゼンと一緒にチオフェンを形成してもよく、環Aがチオフェンであるとき、隣接する炭素原子に結合するR¹およびR²は結合する炭素原子と一緒にベンゼンを形成してもよい。)を表わし、R³は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、R^{4a}およびR^{4b}は各々独立して水素原子またはメチル基を表わし、環U¹は、ベンゼン、シクロヘキサン、ピリジン、シクロブタン、シクロペンタン、チオフェン、ビスクロ[2, 2, 2]オクタン、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン、アダマンタン、ピペリジン、ピペラジン、ジアザビスクロ[2, 2, 1]ヘプタンもしくはテトラヒドロピリジンを表わし、R⁵はハロゲン原子、メチル基、メトキシ基またはエトキシ基を表わし、R⁶はハロゲン原子またはメ

チル基を表わし、 k は 0 ～ 3 の整数を表わし、 n は 0 ～ 3 の整数を表わす。
但し、複数の R^5 および R^6 が表わす基は各々同じでも異なってもよい。
] で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

[2] 一般式 (I I)

[0030] [化10]



[0031] [式中、環 U^2 は、ピペリジン、ピペラジン、チオフエン、ベンゼン、ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンまたはテトラヒドロピリジンを表わし、 Y^2 はメチレン基、エチレン基またはオキシメチレン基を表わし、 T^2 は結合手、オキシメチレン基または 1 もしくは 2 個の R^7 で置換されていてもよいメチレン基（基中、 R^7 はメチル基を表わす。）を表わし、 R^{5-2} はメチル基を表わし、 p は 0 ～ 2 の整数を表わし、その他の記号は上記と同じ意味を表わす。
但し、 Y^2 がエチレン基またはオキシメチレン基を表わすとき、 T^2 はオキシメチレン基を表わさない。] で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

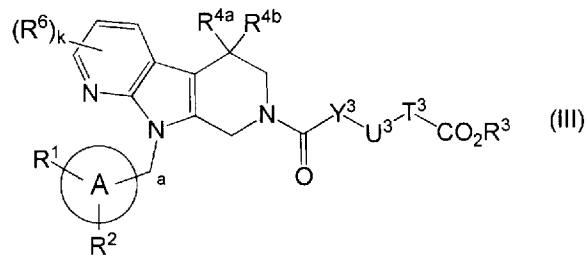
[3] Y^2 がメチレン基であり、 T^2 がオキシメチレン基である前記 [2] 記載の化合物。

[4] Y^2 がオキシメチレン基であり、 T^2 が結合手または 1 もしくは 2 個の R^7 で置換されていてもよいメチレン基（基中、 R^7 は前記と同じ意味を表わす。）である前記 [2] 記載の化合物。

[5] 一般式 (I I I)

[0032]

[化11]

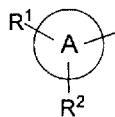


[0033] [式中、 U^3 はメチレン基または酸素原子を表わし、 Y^3 はメチレン基またはエチレン基を表わし、 T^3 は1もしくは2個の R^7 で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基（基中、 R^7 はメチル基を表わし、2個の R^7 は各々結合する同一の炭素原子と一緒になってシクロプロピルを形成してもよい。）を表わし、その他の記号は上記と同じ意味を表わす。但し、 Y^3 がエチレン基を表わすとき、 T^3 は1または2個の R^7 で置換されていてもよいエチレン基を表わさない。]で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

[6] k が0（ゼロ）である前記[1]ないし[5]のいずれかに記載の化合物。

[7] 一般式（I）ないし一般式（III）中の

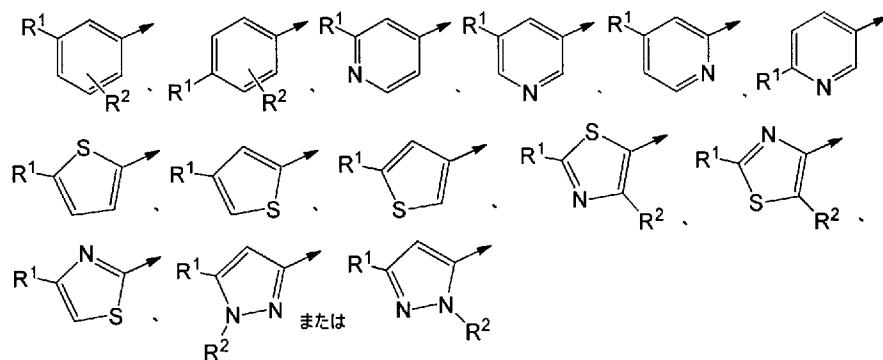
[0034] [化12]



[0035] が、各々

[0036]

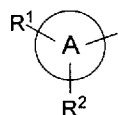
[化13]



[0037] (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記[1]ないし[6]のいずれかに記載の化合物。

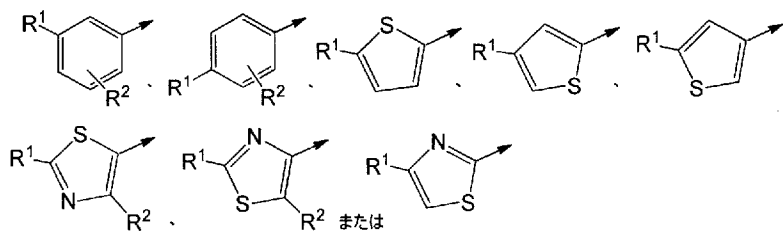
[8] 一般式(I)ないし一般式(III)中の

[0038] [化14]



[0039] が、各々

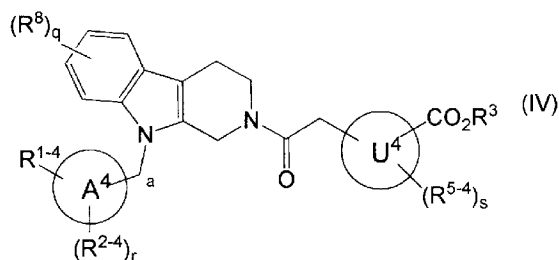
[0040] [化15]



[0041] (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記[1]ないし[6]のいずれかに記載の化合物。

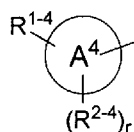
[9] 一般式(IV)

[0042] [化16]



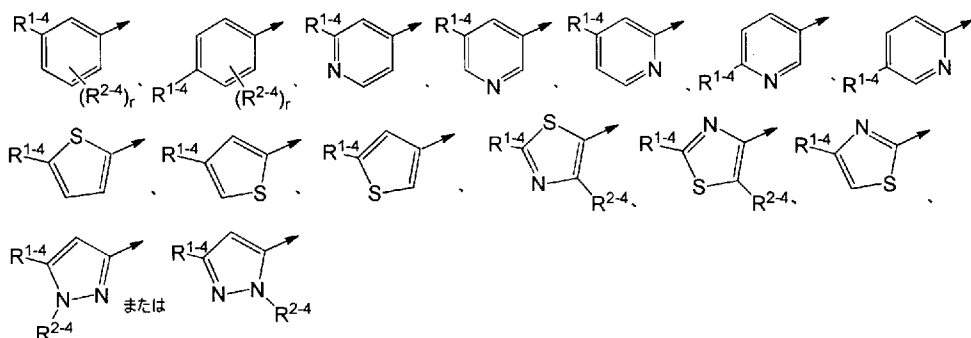
[0043] [式中、

[0044] [化17]



[0045] は、

[0046] [化18]

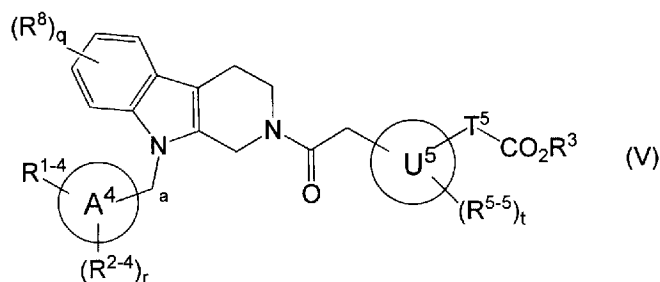


[0047] (基中、 R^{1-4} は、ハロゲン原子、ジハロメチル基、トリハロメチル基、ジハロメトキシ基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはフェノキシ基を表わし、 R^{2-4} はハロゲン原子またはメチル基を表わし、 r は0～2の整数を表わす。但し、複数の R^{2-4} が表わす基は各々同じでも異なってもよい。)を表わし、環 U^4 はベンゼン、シクロペンタン、ビスクロ[2, 2, 2]オクタン、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタンまたはピペリジンを表わし、 R^{5-4} はメチル基またはメトキシ基を表わし、 R^8 はハロゲン原子を表わし、 q は0～2の整数を表わし、 s は0～3の整数を表わし、その他の記号は上記と同じ意味を表わす。但し、複数の R^{5-4} が表わす基は各々同じでも異なってもよい。] 示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

[10] 一般式(V)

[0048]

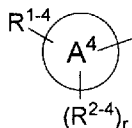
[化19]



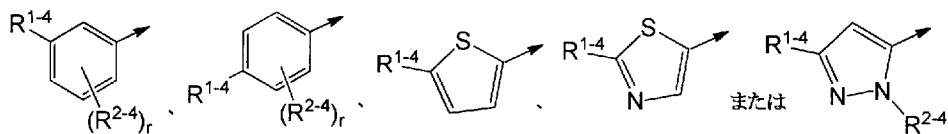
[0049] [式中、環 U^5 はピペリジン、ピペラジンまたはベンゼンを表わし、 T^5 はオキシメチレン基または1もしくは2個の R^7 で置換されていてもよいメチレン基（基中、 R^7 は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、 R^{5-5} はメチル基を表わし、 t は0～3の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。] 示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

[11] 一般式 (IV) または一般式 (V) 中の

[0050] [化20]



[0051] が、各々

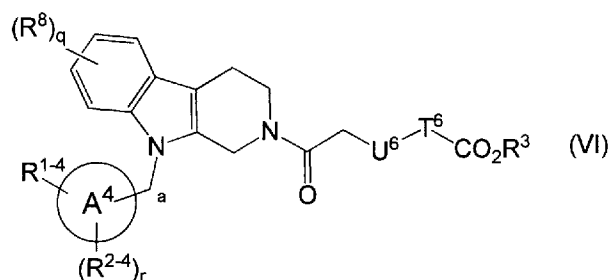


[0052] (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である前記 [9] または [10] 記載の化合物。

[12] 一般式 (VI)

[0053]

[化21]



[0054] [式中、 U^6 はメチレン基または酸素原子を表わし、 T^6 は1もしくは2個の R^7 で置換されていてもよいエチレン基（基中、 R^7 は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。] 示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

[13] 一般式(I)ないし一般式(III)中の R^1 が、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フェニル基またはフェノキシ基である前記[1]ないし[8]のいずれかに記載の化合物。

[14] 一般式(IV)ないし一般式(VI)中の R^{1-4} が、ハロゲン原子、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フェニル基またはフェノキシ基である前記[9]ないし[12]のいずれかに記載の化合物。

[15] R^3 が水素原子である前記[1]ないし[14]のいずれかに記載の化合物。

[16] 一般式(I)で示される化合物が、(1) 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸、(2) 4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸、

(3) 4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸、(4) 4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸、(5) 4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸、(6) 4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸、(7) 4-{2-[9-(3-エチルベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル}ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸、(8) 4-{2-[9-(3-イソプロポキシベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル}ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸、(9) 4-(2-{9-[4-(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸、(10) 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)ビスクロ[2. 2. 1]

ヘプタン-1-カルボン酸、(11) 5-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)-2-ピリジンカルボン酸、(12) 4-(2-{9-[5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸、(13) 5-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)-2-ピリジンカルボン酸、(14) 1-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)-4-ピペリジンカルボン酸、(15) トランス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、または(16) 2-メトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸である前記[13]記載の化合物。

[17] 一般式(111)で示される化合物が、(1) 2,2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸または(2) 2,2-ジメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ

ー7H-ピリド[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エトキシ)プロパン酸である前記[13]記載の化合物。

[18] 一般式(I)ないし一般式(VI)から選択されるいずれかで示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

[19] 一般式(I)ないし一般式(VI)から選択されるいずれかで示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する尿排出障害、癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、腎線維症、肝線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチの予防および／または治療剤。

[20] 一般式(I)ないし一般式(VI)から選択されるいずれかで示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するENPP2阻害剤。

[21] 尿排出障害、癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、腎線維症、肝線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチの予防および／または治療のための一般式(I)ないし一般式(VI)から選択されるいずれかで示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

[22] 尿排出障害、癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、腎線維症、肝線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチの予防および／または治療剤を製造するための一般式(I)ないし一般式(VI)から選択されるいずれかで示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。

[23] 尿排出障害、癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、腎線維症、肝線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチの予防および／または治療が必要な患者に対し、一般式(I)ないし一般式(VI)から選択されるいずれかで示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効投与量を投与することからなる、該疾患の予防お

よび／または治療方法。

[24] ENPP2 活性を阻害することによって予防および／または治療され得る疾患の患者に有効投与量の一般式 (I) ないし一般式 (VI) から選択されるいずれかで示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することからなる ENPP2 阻害方法。

発明の効果

[0055] 本発明化合物は、尿排出障害、特に、前立腺肥大に伴う尿排出障害に対する有効な予防、治療および／または症状改善剤となる。

発明を実施するための形態

[0056] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0057] 本発明明細書中、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。

[0058] 本発明明細書中、C1～4 アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。

[0059] 本発明明細書中、C2～4 アルキル基としては、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。

[0060] 本発明明細書中、ジハロメチル基としては、例えば、ジフルオロメチル基、クロロフルオロメチル基が挙げられる。

[0061] 本発明明細書中、トリハロメチル基としては、例えば、トリクロロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、ジクロロブromoメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロクロロメチル基、ブromoジフルオロメチル基、トリブromoメチル基、ジブromoクロロメチル基、ジブromoフルオロメチル基が挙げられる。

[0062] 本発明明細書中、ジハロメトキシ基としては、例えば、ジフルオロメトキシ基、クロロフルオロメトキシ基が挙げられる。

[0063] 本発明明細書中、トリハロメトキシ基としては、例えば、トリクロロメト

キシ基、ジクロロフルオロメトキシ基、ジクロロブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロクロロメトキシ基、ブロモジフルオロメトキシ基、トリブロモメトキシ基、ジブロモクロロメトキシ基、ジブロモフルオロメトキシ基が挙げられる。

[0064] 本発明明細書中、オキシメチレン基としては、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 及び $-\text{OCH}_2-$ が挙げられる。

[0065] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

[0066] [化22]



[0067] は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

[0068] [化23]



[0069] は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、

[0070] [化24]



[0071] は、 α -配置、 β -配置またはそれらの任意の混合物であることを表わす。

[0072] 本発明化合物のうち、一般式（１）で示される化合物として好ましくは、

（１） シス－４－（２－オキソ－２－{９－[４－（トリフルオロメチル）ベンジル]－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド[４′，３′：４，５]ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－７－イル}エチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（２） シス－４－（２－オキソ－２－{９－[３－（トリフルオロメチル）ベンジル]－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド[４′，３′：４，５]ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－７－イル}エチル）シクロヘキ

サンカルボン酸、

(3) シス-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸、

(4) シス-4-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボン酸、

(5) シス-4-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボン酸、

(6) トランス-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸、

(7) トランス-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸、

(8) トランス-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸、

(9) トランス-4-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソ

エチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(10) シス-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、

(11) トランス-4-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボン酸、

(12) トランス-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、

(13) シス-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、

(14) トランス-4-(2-{9-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボン酸、

(15) トランス-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、

(16) トランス-4-[2-(9-{[5-(ジフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-2-オキ

ソエチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(17) シス-4-[2-(9-{[5-(ジフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(18) トランス-4-[2-オキソ-2-(9-{[4-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(19) シス-4-[2-オキソ-2-(9-{[4-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(20) シス-4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(21) トランス-4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(22) シス-4-(2-{9-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(23) トランス-4-(2-{9-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル) シクロ

ヘキサンカルボン酸、

(24) 4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(25) 4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸、

(26) 2-エトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(27) 4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸、

(28) シス-3-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロブタンカルボン酸、

(29) トランス-3-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロブタンカルボン酸、

(30) (1R,3R)-1,2,2-トリメチル-3-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロペンタンカルボン酸、

(31) 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸、

(32) 4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸、

(33) 4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸、

(34) 4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸、

(35) 4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸、

(36) (1R, 3R)-1, 2, 2-トリメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロペンタンカルボン酸、

(37) (1R, 3R)-1, 2, 2-トリメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロペンタンカルボン酸、

(38) (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロペンタンカルボン酸、

(39) (1R, 3R) - 3-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-1, 2, 2-トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

(40) (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロペンタンカルボン酸、

(41) 4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸、

(42) 4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸、

(43) (1S, 3S) - 1, 2, 2-トリメチル-3-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロペンタンカルボン酸、

(44) (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ

[2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロペンタンカルボン酸、
(45) (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3- [2-オキソ-
2- (9- { [2- (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル]
メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3'
: 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロペン
タンカルボン酸、

(46) (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3- [2- (9- {
[4-メチル-2- (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル]
メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3'
: 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 2-オキソエチル
] シクロペンタンカルボン酸、

(47) 4- [2- (9- { [4-メチル-2- (トリフルオロメチル)
- 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒド
ロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
7-イル) - 2-オキソエチル] ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カ
ルボン酸、

(48) 4- [2-オキソ-2- (9- { [2- (トリフルオロメチル)
- 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒド
ロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
7-イル) エチル] ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(49) 4- [2- (9- { [4-メチル-2- (トリフルオロメチル)
- 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒド
ロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
7-イル) - 2-オキソエチル] ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カ
ルボン酸、

(50) 4- (2- {9- [3- (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5,
6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2,
3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキソエチル) ビシクロ [2. 2

． 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(51) 4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2.

2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(52) 4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2.

2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(53) 4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2.

2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(54) 4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)ビスクロ[2.

2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(55) 4-{2-[9-(3-エチルベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル}ビスクロ[2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(56) 4-{2-[9-(3-イソプロポキシベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル}ビスクロ[2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(57) 4-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2

ーオキシエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(58) 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキシエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(59) 4-{2-オキシ-2-[9-(4-フェノキシベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]エチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(60) 4-{2-[9-(4-ビフェニルイルメチル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキシエチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(61) 4-{2-オキシ-2-[9-(3-フェノキシベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]エチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(62) 5-{2-オキシ-2-[9-(4-フェノキシベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]エチル}-2-ピリジンカルボン酸、

(63) 5-(2-オキシ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]エチル}-2-ピリジンカルボン酸、

(64) 5-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキシエチル)-2-ピリジンカルボン酸、

(65) 4 - (2 - {9 - [(5 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸、

(66) 3 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エチル] - 1 - アダマンタンカルボン酸、

(67) 5 - (2 - {9 - [3 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 2 - ピリジンカルボン酸、

(68) 5 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) - 2 - ピリジンカルボン酸、

(69) 5 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) - 2 - ピリジンカルボン酸、

(70) 5 - {2 - [9 - (3 - エチルベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - オキソエチル} - 2 - ピリジンカルボン酸、

(71) 5 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エチル] - 2 - ピリジンカルボン酸、

(72) 4 - {2 - [9 - (3 - エチルベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テ

トラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエチル} -2-メチル安息香酸、

(73) 2-メチル-4- {2-オキソ-2- [9- (4-フェノキシベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] エチル} 安息香酸、

(74) 4- (2- {9- [3- (ジフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) -2-メチル安息香酸、

(75) 2-メチル-4- (2-オキソ-2- {9- [(2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) 安息香酸、

(76) 1- (2- {5, 5-ジメチル-9- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) -4-ピペリジンカルボン酸、

(77) 1- (2-オキソ-2- {9- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) -4-ピペリジンカルボン酸、

(78) 1- (2- {9- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) -4-ピペリジンカルボン酸、

(79) 1- (2- {9- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル

) -4-ピペリジンカルボン酸、

(80) 1-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,5-ジメチル-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジンカルボン酸、

(81) 1-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,5-ジメチル-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジンカルボン酸、

(82) 4-メチル-1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]-4-ピペリジンカルボン酸、

(83) 4-ヒドロキシー-1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]-4-ピペリジンカルボン酸、

(84) 4-メトキシ-1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]-4-ピペリジンカルボン酸、

(85) rel-{(3R,5S)-3,5-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]-1-ピペラジニル}酢酸、

(86) 1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド

[4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジンカルボン酸、

(87) 1 - {2-オキソ-2- [9- (4-フェノキシベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] エチル} - 4-ピペリジンカルボン酸、

(88) 1 - (2-オキソ-2- {9- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) - 4-ピペリジンカルボン酸、

(89) シス-1-メチル-4- [2-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) - 2-チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(90) トランス-1-メチル-4- [2-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) - 2-チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(91) トランス-4- (2- {9- [3- (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキソエチル) - 1-メチルシクロヘキサンカルボン酸、

(92) トランス-1-メチル-4- (2-オキソ-2- {9- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(93) トランス-1-メチル-4- [2-オキソ-2- (9- { [2- (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 5,

6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(94) シス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(95) シス-4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸、

(96) トランス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(97) シス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(98) シス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸、

(99) シス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(100) シス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-

ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル}
エチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(101) シス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-
ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル}
エチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(102) シス-1-メチル-4-[2-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6,
8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2,
3-b] ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル] シクロヘキサンカル
ボン酸、

(103) トランス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7
H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル}
エチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(104) トランス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7
H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル}
エチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(105) トランス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-
ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル
} エチル) シクロヘキサンカルボン酸、

(106) トランス-1-メチル-4-[2-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,
6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ
[2, 3-b] ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル] シクロヘキサン
カルボン酸、

(107) シス-1-ヒドロキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、

(108) トランス-1-ヒドロキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、

(109) 2-クロロ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]カルボン酸、

(110) 2-フルオロ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(111) 2-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(112) 2-メトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(113) 3-メトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-

7-イル) エチル] 安息香酸、

(114) 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-2-メトキシ安息香酸、

(115) 2-メトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸、

(116) 2-メトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸、

(117) 2-メトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(118) 2-メトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(119) 2-メトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸、

(120) 2-メトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸、

ル) 安息香酸、

(1 2 1) 2-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフル
オロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド
[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)
安息香酸、

(1 2 2) 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5
, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3' : 4, 5]ピロロ
[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-2-メチル安
息香酸、

(1 2 3) 2-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフ
ルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ
-7H-ピリド[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7
-イル)エチル]安息香酸、

(1 2 4) 2-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフ
ルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8,
9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-
b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(1 2 5) 2-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフル
オロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド
[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル
)安息香酸、

(1 2 6) 2-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフル
オロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド
[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル
)安息香酸、

(1 2 7) 2-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフル
オロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド
[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)

安息香酸、

(128) 2-メトキシ-4-[2-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル]安息香酸、

(129) 2-メチル-4-[2-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル]安息香酸、

(130) 2,6-ジメトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(131) 2,6-ジメトキシ-4-[2-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル]安息香酸、

(132) 2,6-ジメトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸、

(133) 2,6-ジメトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸、

(134) 2,6-ジメトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル

} エチル) 安息香酸、

(135) 2, 6-ジメトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル

} エチル) 安息香酸、

(136) 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-2, 6-ジメトキシ安息香酸、

(137) 2, 6-ジメトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(138) 2, 6-ジメトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸、

(139) 2-メトキシ-4-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)安息香酸、

(140) 2-メトキシ-4-{2-オキソ-2-[9-(4-フェノキシベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]エチル}安息香酸、

(141) 4-{2-[9-(3-エチルベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル}-2-メトキシ安息香酸、もしくは

(1 4 2) 1 - (2 - {9 - [(4 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジンカルボン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグであり、さらに好ましくは、

(1) 4 - (2 - {9 - [3 - (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸、

(2) 4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エチル] ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸、

(3) 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸、

(4) 4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エチル] ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸、

(5) 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸、

(6) 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) ビシクロ [2.

2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(7) 4- {2- [9- (3-エチルベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(8) 4- {2- [9- (3-イソプロポキシベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(9) 4- (2- {9- [(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(10) 4- (2- {9- [3- (ジフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(11) 5- (2-オキソ-2- {9- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) -2-ピリジンカルボン酸、

(12) 4- (2- {9- [(5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、

(13) 5- (2-オキソ-2- {9- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) -2-ピリジン

カルボン酸、

(14) 1-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)-4-ピペリジンカルボン酸、

(15) トランス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、もしくは

(16) 2-メトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0073] 本発明化合物のうち、一般式(11)で示される化合物として好ましくは、

(1) [4-(2-{5, 5-ジメチル-9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-1-ピペリジニル]酢酸、

(2) {3-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]フェニル}酢酸、

(3) 4-[3-オキソ-3-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)プロピル

] 安息香酸、

(4) 3-[3-オキソ-3-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)プロピル

] 安息香酸、

(5) 2-[3-オキソ-3-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)プロピル

] 安息香酸、

(6) 5-[3-オキソ-3-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)プロピル

] -2-チオフェンカルボン酸、

(7) {4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル

]フェニル}酢酸、

(8) {2-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル

]フェニル}酢酸、

(9) (4-{2-オキソ-2-[9-(4-フェノキシベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]エチル}-1-ピペリジニル)酢酸、

(10) [4-(2-{9-[4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)-1-ピペリジニル]酢酸、

(11) [4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)-1-ペペリジニル] 酢酸、

(12) [1-(2-{5,5-ジメチル-9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ペペリジニル] 酢酸、

(13) [1-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)-4-ペペリジニル] 酢酸、

(14) [1-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ペペリジニル] 酢酸、

(15) [1-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ペペリジニル] 酢酸、

(16) [1-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,5-ジメチル-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ペペリジニル] 酢酸、

(17) [1-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,5-ジメチル-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ペペリジニル] 酢酸、

(18) [4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)-1-ピペラジニル]酢酸、

(19) [4-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)-1-ピペラジニル]酢酸、

(20) [4-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)-1-ピペラジニル]酢酸、

(21) [4-(2-{5,5-ジメチル-9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)-1-ピペラジニル]酢酸、

(22) [4-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,5-ジメチル-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)-1-ピペラジニル]酢酸、

(23) [4-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,5-ジメチル-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)-1-ピペラジニル]酢酸、

(24) rel-{(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]-1-ピペラジニル}酢酸、

酸、

(25) (1 - {2-オキソ-2-[9-(4-フェノキシベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]エチル}-4-ピペリジニル) 酢酸、

(26) [4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]エチル)-1-ピペラジニル] 酢酸、

(27) [4-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-1-ピペラジニル] 酢酸、

(28) [1-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]エチル)-4-ピペリジニル] 酢酸、

(29) [1-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] 酢酸、

(30) [(1S, 4S)-5-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]エチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル] 酢酸、

(31) 2-メチル-2-{4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン

ー7-イル) エチル] フェニル} プロパン酸、

(32) [4-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) フェノキシ] 酢酸、

(33) (4-{2-オキソ-2-[9-(4-フェノキシベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] エトキシ} フェニル) 酢酸、

(34) [4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エトキシ) フェニル] 酢酸、

(35) [4-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエトキシ) フェニル] 酢酸、

(36) [3-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エトキシ) フェニル] 酢酸、

(37) [3-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエトキシ) フェニル] 酢酸、

(38) [3-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) フェノキシ] 酢酸、

(39) [3-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) フェノキシ] 酢酸、

(40) {4-[2-オキソ-2-(9-{ [2-(トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エトキシ] フェニル} 酢酸、

(41) {3-[2-オキソ-2-(9-{ [2-(トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エトキシ] フェニル} 酢酸、もしくは

(42) {4-[2-オキソ-2-(9-{ [2-(トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] フェノキシ} 酢酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0074] 本発明化合物のうち、一般式 (I I I) で示される化合物として好ましくは、

(1) 6-オキソ-6-{9-[3-(トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸、

(2) 6-(9-{ [3-(2-フリル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) -6-オキソヘキサン酸、

(3) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-{9-[3-(トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4'

, 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸、

(4) 6-[9-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(5) 6-[9-(1-ベンゾチオフェン-3-イルメチル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(6) 6-[9-(1-ベンゾチオフェン-5-イルメチル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(7) 6-(9-{[3-(2-フリル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(8) 2, 2-ジメチル-6-{9-[(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル}-6-オキソヘキサン酸、

(9) 2, 2-ジメチル-6-{9-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル}-6-オキソヘキサン酸、

(10) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7

ーイル) ヘキサン酸、

(11) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸、

(12) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}ヘキサン酸、

(13) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}ヘキサン酸、

(14) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸、

(15) 6-{9-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(16) 6-{9-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(17) 6-{9-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキ

ソヘキサン酸、

(18) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸、

(19) 6-{9-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(20) 6-{9-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(21) 2, 2-ジメチル-6-{9-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-6-オキソヘキサン酸、

(22) 6-{9-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(23) 6-{9-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(24) 6-{9-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

キソヘキサン酸、

(25) 6- {9- [3-クロロ-5- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(26) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- {9- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸、

(27) 6- {9- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(28) 6- {9- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(29) 6- {9- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(30) 6- {9- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(31) 6- {9- [4-クロロ-3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

キソヘキサン酸、

(32) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸、

(33) 6-{9-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(34) 6-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(35) 6-{9-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(36) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸、

(37) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[4-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸、

(38) 6-(9-{[5-(ジフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

キソヘキサン酸、

(39) 6- {9- [3- (ジフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(40) 6- {9- [4- (ジフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(41) 6- [9- (4-イソプロピルベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(42) 6- [9- (4-イソプロポキシベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(43) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- [9- (3-フェノキシベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] ヘキサン酸、

(44) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- [9- (4-フェノキシベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] ヘキサン酸、

(45) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- (9- { [4- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸、

(46) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- (9- { [2- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸、

(47) 2, 2-ジメチル-6- (9- { [1-メチル-3- (トリフル

オロメチル) - 1 H-ピラゾール-5-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-
テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
ピリジン-7-イル) - 6-オキソヘキサン酸、

(48) 2, 2-ジメチル-6- (9- { [1-メチル-5- (トリフル
オロメチル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-
テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
ピリジン-7-イル) - 6-オキソヘキサン酸、

(49) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- (9- { [2- (トリフル
オロメチル) - 1, 3-チアゾール-4-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-
テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸、

(50) 6- [9- (3-エチルベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒ
ドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン
-7-イル] - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(51) 2, 2-ジメチル-6- {9- [(4-メチル-2-フェニル-
1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ
-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7
-イル} - 6-オキソヘキサン酸、

(52) 2, 2-ジメチル-6- [9- ({4-メチル-2- [4- (ト
リフルオロメチル) フェニル] - 1, 3-チアゾール-5-イル} メチル)
- 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピ
ロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] - 6-オキソヘキサン酸、

(53) 2, 2-ジメチル-6- (9- { [4-メチル-2- (トリフル
オロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-
テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
] ピリジン-7-イル) - 6-オキソヘキサン酸、

(54) 6- {9- [4- (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6,
8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2,

3-b] ピリジン-7-イル} -3, 3-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(55) 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6- {9- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸、

(56) 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6- {9- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸、

(57) 6- {9- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -3, 3-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(58) 6- {9- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -3, 3-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(59) 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6- {9- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸、

(60) 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -3-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸、

(61) 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -2-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-

7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸、

(62) 2, 2-ジメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エトキシ)プロパン酸、

(63) 2, 2-ジメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エトキシ)プロパン酸、

(64) 3-(2-{9-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]-2-オキソエトキシ)-2, 2-ジメチルプロパン酸、

(65) 2, 2-ジメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エトキシ)プロパン酸、

(66) 3-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]-2-オキソエトキシ)-2, 2-ジメチルプロパン酸、

(67) 3-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]-2-オキソエトキシ)-2, 2-ジメチルプロパン酸、

(68) 2, 2-ジメチル-3-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒ

ドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エトキシ] プロパン酸、

(69) 2, 2-ジメチル-3- [2-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -3-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エトキシ] プロパン酸、

(70) 2, 2-ジメチル-3- (2- {9- [(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエトキシ) プロパン酸、

(71) 2, 2-ジメチル-3- {2-オキソ-2- [9- (4-フェノキシベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] エトキシ} プロパン酸、

(72) 2, 2-ジメチル-3- (2-オキソ-2- {9- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エトキシ) プロパン酸、

(73) 3- {2- [9- (3-エチルベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエトキシ} -2, 2-ジメチルプロパン酸、

(74) 2-メチル-2- (3-オキソ-3- {9- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} プロポキシ) プロパン酸、

(75) 2- (3- {9- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' :

4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -3-オキソプロポキシ) -2-メチルプロパン酸、

(76) 2-(3-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -3-オキソプロポキシ) -2-メチルプロパン酸、

(77) 2-メチル-2-[3-オキソ-3-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)プロポキシ]プロパン酸、

(78) 2-メチル-2-[3-オキソ-3-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)プロポキシ]プロパン酸、

(79) 1-[4-オキソ-4-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)ブチル]シクロプロパンカルボン酸、

(80) 1-[4-オキソ-4-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)ブチル]シクロプロパンカルボン酸、

(81) 1-[4-オキソ-4-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)ブチル]シクロプロパンカルボン酸、もしくは

(82) 1-[4-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒド

ロー7H-ピリド[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)-4-オキソブチル]シクロプロパンカルボン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグであり、さらに好ましくは、

(1) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸もしくは

(2) 2, 2-ジメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エトキシ)プロパン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0075] 本発明化合物のうち、一般式(IV)で示される化合物として好ましくは、

(1) シス-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、

(2) 4-{2-[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル]-2-オキソエチル}安息香酸、

(3) 4-[2-(8-フルオロ-9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]安息香酸、

(4) 4-{2-[8-フルオロ-9-(3-フルオロベンジル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル]-2-オキソエチル}カルボン酸、

(5) 4-{2-[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-フルオロ

－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル]－2－オキソエチル} ビシクロ [2. 2. 2] オクタン－1－カルボン酸、

(6) (1R, 3R)－1, 2, 2－トリメチル－3－[2－オキソ－2－(9－{[2－(トリフルオロメチル)－1, 3－チアゾール－5－イル]メチル}－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル)エチル] シクロペンタンカルボン酸、

(7) 4－(2－{9－[3－(ジフルオロメチル)ベンジル]－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル}－2－オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン－1－カルボン酸、

(8) 4－[2－オキソ－2－(9－{[2－(トリフルオロメチル)－1, 3－チアゾール－5－イル]メチル}－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル)エチル] ビシクロ [2. 2. 2] オクタン－1－カルボン酸、

(9) (1R, 3R)－3－(2－{9－[3－(ジフルオロメチル)ベンジル]－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル}－2－オキソエチル)－1, 2, 2－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

(10) 4－[2－(8－フルオロ－9－{[2－(トリフルオロメチル)－1, 3－チアゾール－5－イル]メチル}－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル)－2－オキソエチル] ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－1－カルボン酸、

(11) 4－{2－[8－フルオロ－9－(4－フェノキシベンジル)－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル]－2－オキソエチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－1－カルボン酸、

(12) 4－[2－(6－フルオロ－9－{[2－(トリフルオロメチル)－1, 3－チアゾール－5－イル]メチル}－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル)－2－オキソエチル] ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－1－カルボン酸、

(13) 4-[2-(6,8-ジフルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸、

(14) 4-(2-{6-フルオロ-9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}-2-オキソエチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸、

(15) 4-{2-[8-フルオロ-9-(3-フルオロベンジル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル]-2-オキソエチル}ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸、

(16) 1-{2-[9-(3-クロロ-2,4-ジフルオロベンジル)-8-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル]-2-オキソエチル}-4-ピペリジンカルボン酸、

(17) 1-(2-{8-フルオロ-9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジンカルボン酸、

(18) 1-{2-[9-(3,5-ジクロロベンジル)-8-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル]-2-オキソエチル}-4-ピペリジンカルボン酸、

(19) 1-(2-{8-フルオロ-9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジンカルボン酸、

(20) 1-(2-{9-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-8-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジンカルボン酸、

(21) 1-[2-(8-フルオロ-9-{[5-(トリフルオロメチル

)-2-チエニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボン酸、

(22) 1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)エチル]-4-ピペリジンカルボン酸、

(23) 1-(2-{9-[5-クロロ-2-チエニル]メチル}-8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル)-4-メチル-4-ピペリジンカルボン酸、

(24) 4-メチル-1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)エチル]-4-ピペリジンカルボン酸、

(25) 1-[2-(8-フルオロ-9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-4-メチル-4-ピペリジンカルボン酸、

(26) 1-(2-{8-フルオロ-9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル)-4-ピペリジンカルボン酸、

(27) 1-[2-(6, 8-ジフルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボン酸、

(28) 4-[2-(8-フルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-2-メトキシ安息香酸、

(29) 4-(2-{8-フルオロ-9-[3-(トリフルオロメトキシ

) ベンジル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル} - 2-オキソエチル) - 2-メトキシ安息香酸、

(30) 4-[2-(6, 8-ジフルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-2-メトキシ安息香酸、

(31) 4-{2-[8-フルオロ-9-(4-フェノキシベンジル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル]-2-オキソエチル}-2-メトキシ安息香酸、もしくは

(32) 4-(2-{6-フルオロ-9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-2-メトキシ安息香酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0076] 本発明化合物のうち、一般式(V)で示される化合物として好ましくは、

(1) {4-[2-(6, 8-ジフルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジニル} 酢酸、

(2) {4-[2-(8-フルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジニル} 酢酸、

(3) [1-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}エチル)-4-ピペリジニル] 酢酸、

(4) [1-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] 酢酸、

(5) (1 - {2 - [9 - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 4 - ピペリジニル) 酢酸、

(6) [1 - (2 - {8 - フルオロ - 9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジニル] 酢酸、

(7) (1 - {2 - [9 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 4 - ピペリジニル) 酢酸、

(8) [1 - (2 - {9 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジニル] 酢酸、

(9) [1 - (2 - {8 - フルオロ - 9 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジニル] 酢酸、

(10) [1 - (2 - {9 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル) メチル] - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジニル] 酢酸、

(11) {1 - [2 - (8 - フルオロ - 9 - {[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ピペリジニル} 酢酸、

(12) (4 - {2 - [9 - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - ピペラジニル) 酢酸、

(13) [4 - (2 - {8 - フルオロ - 9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニル] 酢酸、

(14) (4 - {2 - [9 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - ピペラジニル) 酢酸、

(15) [4 - (2 - {9 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニル] 酢酸、

(16) [4 - (2 - {8 - フルオロ - 9 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニル] 酢酸、

(17) {1 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル) エチル] - 4 - ピペリジニル} 酢酸、

(18) {4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル) エチル] - 1 - ピペラジニル} 酢酸、

(19) rel - { (2 R, 6 S) - 4 - [2 - (8 - フルオロ - 9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] - 2, 6 - ジメチル - 1 - ピペラジニル} 酢酸、

(20) rel - { (2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル) エチル] - 1 - ピペラジニル} 酢酸、

(21) rel - [(2 R, 6 S) - 4 - (2 - {9 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル) メチル] - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 2, 6 - ジメチル - 1 - ピペラジニル] 酢酸、

(22) (1 - {2 - [9 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル] - 2-オキソエチル} - 4-ピペリジニル) 酢酸、

(23) [4 - (2 - {8-フルオロ-9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル} - 2-オキソエチル) - 1-ピペラジニル] 酢酸、

(24) [1 - (2 - {8-フルオロ-9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル} - 2-オキソエチル) - 4-ピペリジニル] 酢酸、

(25) (1 - {2 - [8-フルオロ-9 - (3-フルオロベンジル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル] - 2-オキソエチル} - 4-ピペリジニル) 酢酸、

(26) (1 - {2 - [8-フルオロ-9 - (4-フルオロベンジル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル] - 2-オキソエチル} - 4-ピペリジニル) 酢酸、

(27) {4 - [2 - (6, 8-ジフルオロ-9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) - 2-オキソエチル] - 1-ピペラジニル} 酢酸、

(28) {1 - [2 - (6, 8-ジフルオロ-9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) - 2-オキソエチル] - 4-ピペリジニル} 酢酸、

(29) {4 - [2 - (8-フルオロ-9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) - 2-オキソエチル] - 1-ピペラジニル} 酢酸、

(30) (4 - {2 - [8-フルオロ-9 - (4-フェノキシベンジル)

－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル]－2－オキソエチル}－1－ピペラジニル) 酢酸、

(31) (1－{2－[8－フルオロ－9－(4－フェノキシベンジル)－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル]－2－オキソエチル}－4－ピペリジニル) 酢酸、

(32) {1－[2－(6－フルオロ－9－{[2－(トリフルオロメチル)－1, 3－チアゾール－5－イル]メチル}－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル)－2－オキソエチル]－4－ピペリジニル} 酢酸、

(33) [4－(2－{6－フルオロ－9－[3－(トリフルオロメトキシ)ベンジル]－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル}－2－オキソエチル)－1－ピペラジニル] 酢酸、

(34) [1－(2－{6－フルオロ－9－[3－(トリフルオロメトキシ)ベンジル]－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル}－2－オキソエチル)－4－ピペリジニル] 酢酸、もしくは

(35) {4－[2－(6－フルオロ－9－{[2－(トリフルオロメチル)－1, 3－チアゾール－5－イル]メチル}－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル)－2－オキソエチル]フェノキシ} 酢酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0077] 本発明化合物のうち、一般式(VI)で示される化合物として好ましくは、

(1) 6－オキソ－6－{9－[3－(トリフルオロメチル)ベンジル]－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル}ヘキササン酸、

(2) 6－[6－フルオロ－9－(3－フルオロベンジル)－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－ β －カルボリン－2－イル]－2, 2－ジメチル－6－オキソヘキササン酸、

(3) 6-[8-フルオロ-9-(3-フルオロベンジル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル]-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(4) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル)ヘキサン酸、

(5) 6-{9-[(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(6) 6-{9-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸、

(7) 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル)ヘキサン酸、

(8) 3-{2-[8-フルオロ-9-(3-フルオロベンジル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル]-2-オキソエトキシ}-2, 2-ジメチルプロパン酸、

(9) 3-{2-[9-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル]-2-オキソエトキシ}-2, 2-ジメチルプロパン酸、

(10) 3-[2-(8-フルオロ-9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル)-2-オキソエトキシ]-2, 2-ジメチルプロパン酸、もしくは

(11) 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル)ヘキサン酸、それらの

塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

- [0078] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物（例えば、アミド結合に生じる互変異性体等）、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物はすべて本発明に含まれる。
- [0079] 一般式（I）ないし一般式（VI）から選択されるいずれかで示される化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩等）、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩または薬学的に許容される有機アミン（例えば、テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩等が挙げられる。
- [0080] 一般式（I）ないし一般式（VI）から選択されるいずれかで示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）との溶媒和物が挙げられる。
- [0081] また、一般式（I）ないし一般式（VI）から選択されるいずれかで示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応によ

り、一般式 (I) ないし一般式 (V I) から選択されるいずれかに対応する一般式で示される化合物に変換される化合物をいう。具体的には、一般式 (I) ないし一般式 (V I) から選択されるいずれかで示される化合物がアミノ基を有する場合、例えば、該アミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物、一般式 (I) ないし一般式 (V I) から選択されるいずれかで示される化合物が水酸基を有する場合、例えば、該水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物、一般式 (I) ないし一般式 (V I) から選択されるいずれかで示される化合物がカルボキシ基を有する場合、例えば、該カルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物が挙げられるが、これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) ないし一般式 (V I) から選択されるいずれかで示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) ないし一般式 (V I) から選択されるいずれかで示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」163~198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) ないし一般式 (V I) から選択されるいずれかに対応する一般式で示される化合物に変化するものであってもよい。

[0082] さらに、一般式 (I) ないし一般式 (V I) から選択されるいずれかで示される化合物を構成する各原子は、その同位元素（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C

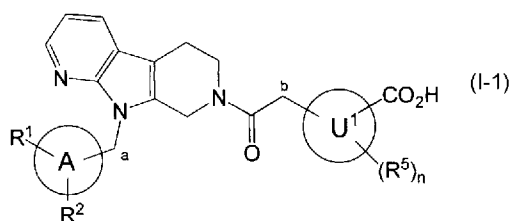
、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等で置換されていてもよい。

[0083] [本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) ないし一般式 (VI) から選択されるいずれかで示される化合物は、例えば、以下に示す方法、実施例に示す方法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0084] 一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I-1)

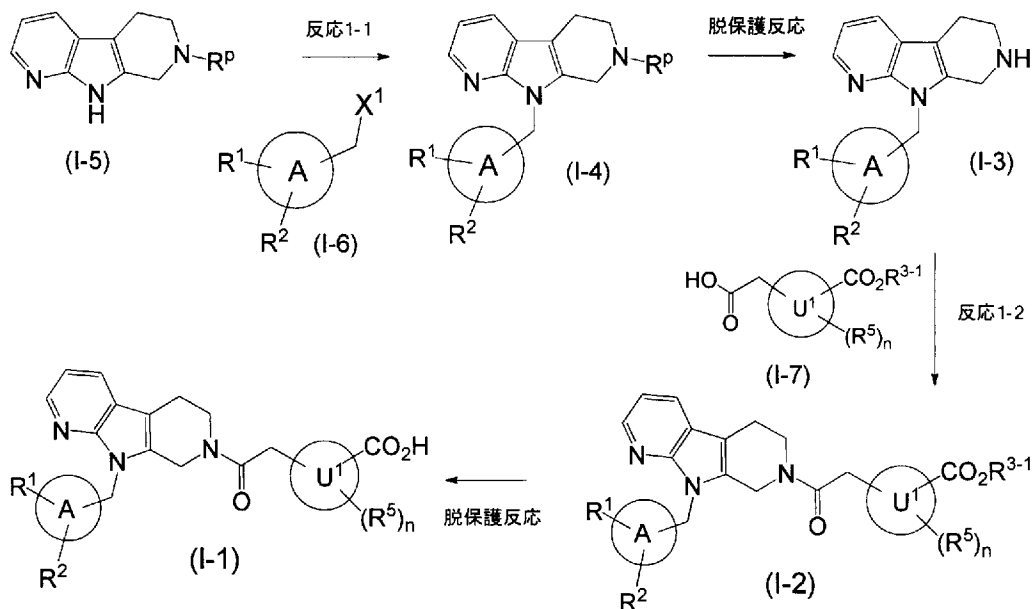
[化25]



[0086] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物(但し、一般式 (I-1) 中のbで示されるメチレン基に結合する環U¹上の原子が窒素原子である化合物を除く。)は、以下の反応工程式1に示される方法で製造することができる。

[0087] [化26]

反応工程式1



[0088] (式中、R^pはアミノ基の保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル基

、ベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルカルボニル基、トリチル基、
o-ニトロベンゼンスルフェニル基等)を表わし、X¹はハロゲン原子を表わ
し、R³⁻¹はC 1～4 アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を
表わす。)

反応工程式 1 中、反応 1-1 は公知であり、例えば、塩基（例えば、炭酸
カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等）存在下、
有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、
ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジ
エチルエーテル、ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニト
リル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルア
セタミド、酢酸エチル等）中、および触媒（例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ
化ナトリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等）の存在下または非存在
下、一般式（1-5）で示される化合物と一般式（1-6）で示される化合
物とを 0℃～還流温度で反応させることにより行なうことができる。

[0089] 反応工程式 1 中、反応 1-2 は公知であり、例えば、縮合剤を用いる方法
、酸ハライドを用いる方法および混合酸無水物を用いる方法等で行うことが
できる。

[0090] 縮合剤を用いる方法は、例えば、一般式（1-3）で示される化合物と一
般式（1-7）で示される化合物を、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジ
クロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラ
ヒドロフラン等）中、または無溶媒下で、塩基（例えば、ピリジン、トリエ
チルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下また
は非存在下、縮合剤（例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（
DCC）、エチレンジクロリド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダ
ゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロ
ピルホスホン酸環状無水物（PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンズト
リアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0℃～還流温度で反応させ
ることにより行なわれる。

[0091] 酸ハライドを用いる方法は、例えば、一般式（１－７）で示される化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（例えば、オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と－２０℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、一般式（１－３）で示される化合物と有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、０℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中、相間移動触媒（例えば、テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等）の存在下または非存在下、アルカリ水溶液（例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、一般式（１－３）で示される化合物と０℃～還流温度で反応させることにより行なうこともできる。

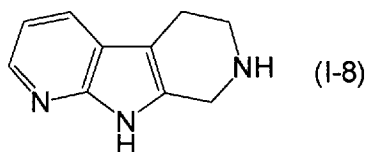
[0092] 一方、混合酸無水物を用いる方法は、例えば、一般式（１－７）で示される化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒下で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（例えば、ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、０～還流温度で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、一般式（１－３）で示される化合物と０℃～還流温度で反応させることにより行なうこともできる。

[0093] これらの反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

[0094] 脱保護反応は、例えば、アルカリ加水分解による脱保護反応の場合には、例えば、有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃で行なわれる。

[0095] また、一般式（I-1）で示される化合物（但し、一般式（I-1）中のbで示されるメチレン基に結合する環U¹上の原子が窒素原子である化合物を除く）。は、一般式（I-8）

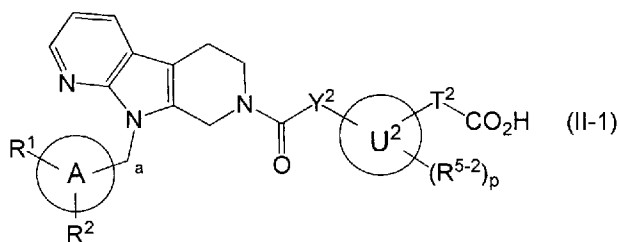
[0096] [化27]



[0097] で示される化合物と一般式（I-7）で示される化合物とを反応工程式1における反応1-2と同様の反応に付し、さらに、一般式（I-6）で示される化合物を用いて反応工程式1における反応1-1と同様の反応に付し、さらに脱保護反応に付すことにより製造することもできる。

[0098] 一般式（II）で示される化合物のうち、一般式（II-1）

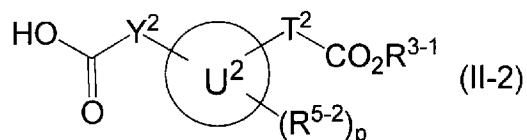
[0099] [化28]



[0100] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物（但

し、一般式 (I-1) 中の Y^2 に結合する環 U^2 上の原子が窒素原子である化合物を除く。) は、一般式 (I-3) で示される化合物と一般式 (I-2)

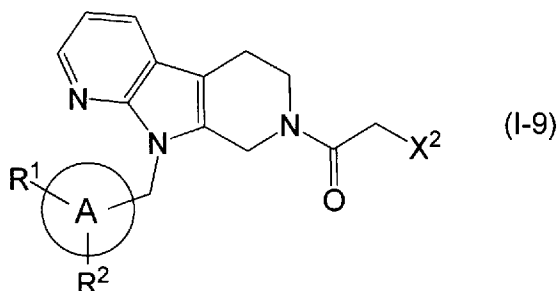
[0101] [化29]



[0102] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物とを、反応工程式 1 における反応 1-2 と同様の反応に付し、さらに脱保護反応に付すことにより製造することができる。

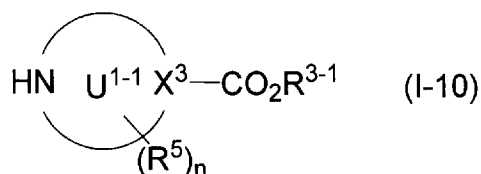
[0103] 一方、一般式 (I-1) で示される化合物のうち、b で示されるメチレン基に結合する環 U^1 上の原子が窒素原子である化合物は、一般式 (I-9)

[0104] [化30]



[0105] (式中、 X^2 はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (I-10)

[0106] [化31]

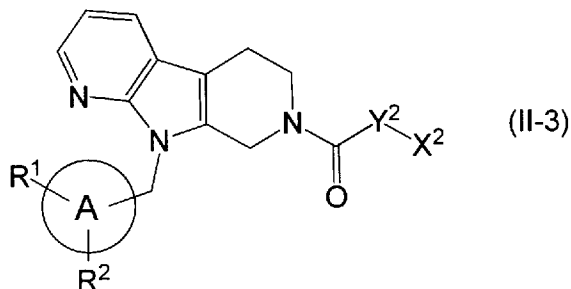


[0107] (式中、環 U^{1-1} はピペリジン、ピペラジン、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンまたはテトラヒドロピリジンを表わし、 X^3 は炭素原子または窒素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物

とを、反応工程式 1 における反応 1-1 と同様の反応に付し、さらに脱保護反応に付すことにより製造することができる。

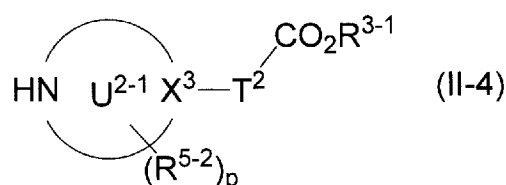
[0108] 同様に、一般式 (II-1) で示される化合物のうち、 Y^2 に結合する環 U^2 上の原子が窒素原子である化合物は、一般式 (II-3)

[0109] [化32]



[0110] (式中、すべての他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (II-4)

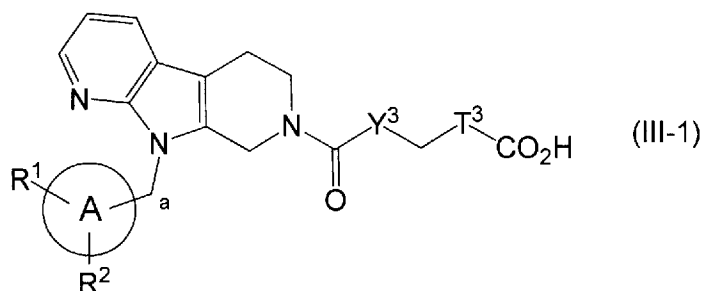
[0111] [化33]



[0112] (式中、環 U^{2-1} はピペリジン、ピペラジン、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンまたはテトラヒドロピリジンを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物とを、反応工程式 1 における反応 1-1 と同様の反応に付し、さらに脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0113] 一般式 (III) で示される化合物のうち、一般式 (III-1)

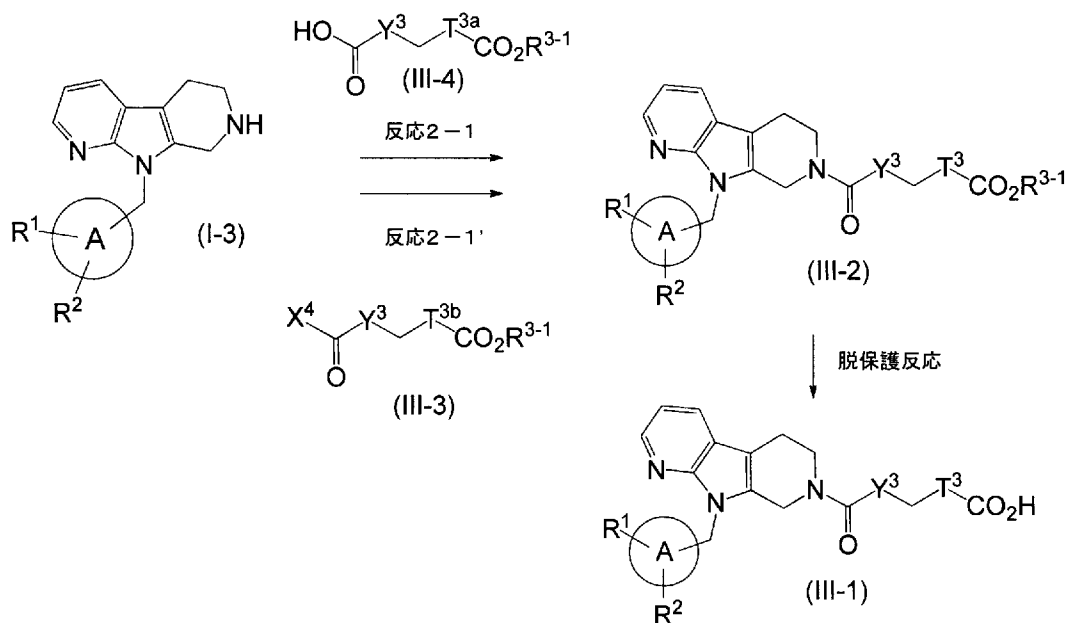
[0114] [化34]



[0115] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の反応工程式2に示される方法で製造することができる。

[0116] [化35]

反応工程式2



[0117] (式中、X⁴はハロゲン原子を表わし、T^{3a}は1もしくは2個のR⁷で置換されたメチレン基またはエチレン基を表わし、T^{3b}は無置換のメチレン基またはエチレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

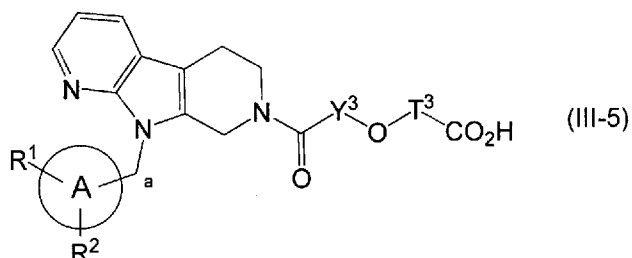
反応工程式2中、反応2-1'は公知であり、例えば、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、一般式(I-3)で示される化合物と一般式(III-3)で示される化合物とを-20℃～還流温度で反応させることにより行なうことができる。または、有機溶媒(例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等)中、アルカリ水溶液(例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、一般式(I-3)で示される化合物と一般式(III-3)で示される化合物とを0℃～還流温度で反応させることにより行なうこともでき

る。なお、脱保護反応は、上記と同様の方法で実施することができる。

[0118] 一方、反応工程式 2 中、反応 2-1 は反応工程式 1 の反応 1-2 と同様の方法で実施することができる。

[0119] 一般式 (I I I) で示される化合物のうち、一般式 (I I I-5)

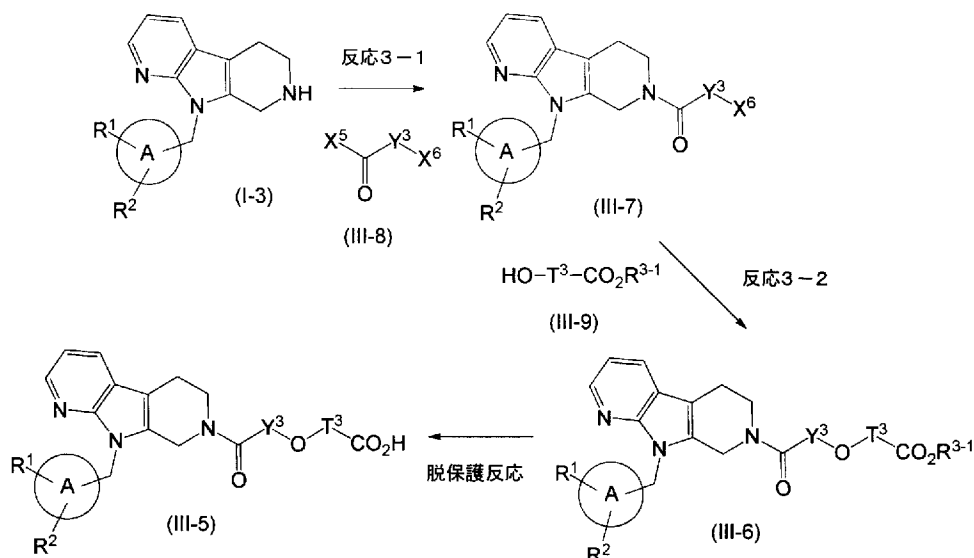
[0120] [化36]



[0121] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式 3 に示される方法で製造することができる。

[0122] [化37]

反応工程式 3



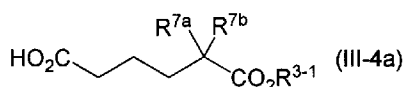
[0123] (式中、 X^5 および X^6 は各々独立してハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

反応工程式 3 中、反応 3-1 は上記反応 2-1' と同様の方法で行うことができ、反応 3-2 は上記反応 1-1 と同様の方法で行うことができる。

[0124] 反応工程式 2 中の一般式 (I I I-4) で示される化合物のうち、一般式

(I I I - 4 a)

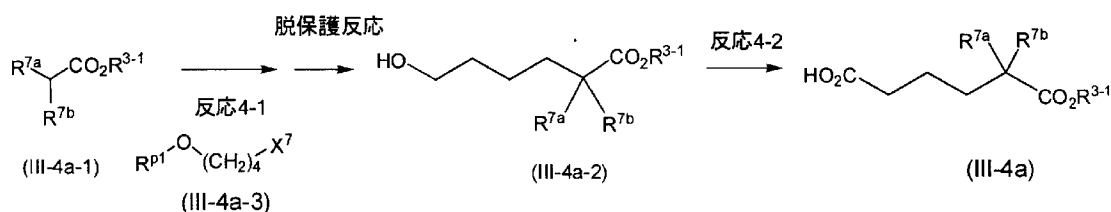
[0125] [化38]



[0126] (式中、 R^{7a} および R^{7b} は各々メチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の反応工程式4で示される方法で製造することができる。

[0127] [化39]

反応工程式4



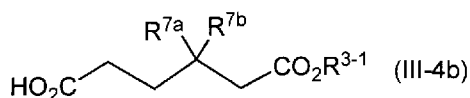
[0128] (式中、 X^7 は脱離基(例えば、ハロゲン原子等)を表わし、 $\text{R}^{\text{p}1}$ は水酸基の保護基(例えば、メトキシメチル基、ベンジル基またはテトラヒドロピラニル基等)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

反応工程式4中、反応4-1は公知であり、例えば、塩基(例えば、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミドおよびナトリウムヘキサメチルジシラジド等)存在下、有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等)中、一般式(I I I - 4 a - 1)で示される化合物と一般式(I I I - 4 a - 3)で示される化合物とを -78°C ~還流温度で反応させることにより行なうことができる。

[0129] 一方、一般式(I I I - 4)で示される化合物のうち、一般式(I I I - 4 b)

[0130]

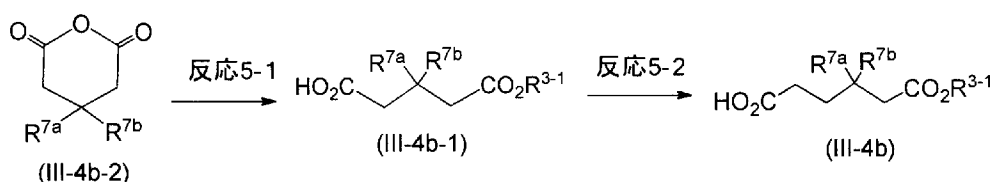
[化40]



[0131] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の反応工程式5で示される方法で製造することができる。

[0132] [化41]

反応工程式5



[0133] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

反応工程式5中、反応5-1は公知であり、例えば、塩基（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）存在下または非存在下、有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール等）中、0℃～還流温度下で行なうことができる。また、反応5-2は公知であり、例えば、一般式（III-4b-1）で示される化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（例えば、オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と-20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドをジアゾメチル化剤（例えば、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタン等）の存在下、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、-20℃～還流温度で反応させ、得られたジアゾメチルケトンを経有機溶媒（例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）存在下、触媒（例えば、酸化銀、酢酸銀等）存在下または非存在下、アルコール（例えば、メタ

ノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等)の存在下、 -20°C ～還流温度で反応に付すことによって行うことができる。

[0134] 一方、一般式 (I V) で示される化合物は、一般式 (I-1) または一般式 (I I-2) で示される化合物の前記製造方法と同様の方法で製造することができる。一般式 (V) で示される化合物は、一般式 (I I-1) で示される化合物の前記製造方法と同様の方法で製造することができる。一般式 (V I) で示される化合物は、一般式 (I I I-1) もしくは一般式 (I I I-2) または一般式 (I I I-5) もしくは一般式 (I I I-6) で示された化合物の前記製造方法と同様の方法で製造することができる。

[0135] 上記反応工程式中、アミノ基に保護基を導入する方法は、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法、例えば、 R^p がtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルカルボニル基、トリチル基、o-ニトロベンゼンスルフェニル基等の保護基導入においては、ジ-tert-ブチルジカーボネート、ベンジルオキシカルボニルクロリド、フルオレニルカルボニルクロリド、トリチルクロリド、o-ニトロベンゼンスルフェニルクロリド等をそれぞれ用いて、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチルまたは水等の溶媒中、 $-50\sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させて行うことができる。この際、必要により、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、2-エチルヘキサン酸ナトリウムおよび2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩または水酸化ナトリウムおよび炭酸カリウム等の無機塩基等の塩基を用いて行うことができる。

[0136] 上記反応工程式中、カルボキシ基、水酸基またはアミノ基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、アルカリ加水分解による脱保護反応、酸性条件下における脱保護反応、加水素分解による脱保護反応、シリル基の脱保護反応、金属を用いた脱保護反応、有機金属を用いた脱保護反応等

が挙げられる。

[0137] 例えば、アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

[0138] 一方、酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソールなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、または無機酸（塩酸、硫酸など）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸など）中、0～100℃の温度で行なわれる。

[0139] 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなど）、アルコール系（メタノール、エタノールなど）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエンなど）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル系（アセトニトリルなど）、アミド系（N, N-ジメチルホルムアミドなど）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒など）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケルなど）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

[0140] シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和し得る有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

[0141] 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH 4.2～7.

2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフランなどの有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、0～40℃の温度で行なわれる。

[0142] 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、エタノールなど)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジンなど)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸など)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウムなど)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィンなど)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)など)を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

[0143] また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

[0144] カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル、エチル、tert-ブチル、トリクロロエチル、ベンジル(Bn)、フェナシル、p-メトキシベンジル、トリチル、2-クロロトリチル等が挙げられる。

[0145] アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

- [0146] 水酸基の保護基としては、例えば、メチル、トリチル、メトキシメチル (MOM)、1-エトキシエチル (EE)、メトキシエトキシメチル (MEM)、2-テトラヒドロピラニル (THP)、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、tert-ブチルジメチルシリル (TBDM S)、tert-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、アセチル (Ac)、ピバロイル、ベンゾイル、ベンジル (Bn)、p-メトキシベンジル、アリルオキシカルボニル (Alloc)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 等が挙げられる。
- [0147] 本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) 等に記載された方法、または公知の方法を一部改変した方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。
- [0148] 本明細書中の各反応において、一般式 (I-9) および (II-3) で示される化合物は、反応工程式3における一般式 (III-7) で示される化合物を製造する方法と同様の方法で製造することができる。
- [0149] 本明細書中の各反応において、原料として用いた、各々一般式 (I-5)、一般式 (I-6)、一般式 (I-7)、一般式 (I-8)、一般式 (I-10)、一般式 (II-2)、一般式 (II-4)、一般式 (III-3)、一般式 (III-4)、一般式 (III-4a-1)、一般式 (III-4a-3)、一般式 (III-4b-2)、一般式 (III-8) および一般式 (III-9) で示される化合物は公知であるか、あるいはTetrahedron Letters, 2002, Vol.43, No.22, p.4059-4061およびW02000/52032等の公知の方法により容易に製造することができる。
- [0150] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。
- [0151] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチ

レン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

[0152] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により前製することができる。前製は反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[0153] [毒性]

本発明化合物の毒性は低いものであるため、医薬品として安全に使用することができる。

[0154] [医薬品への適用]

本発明化合物は、尿排出障害、特に、前立腺肥大に伴う尿排出障害の予防、治療および／または尿排出障害に伴う症状（例えば、尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下等）の改善剤、あるいは癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、腎線維症、肝線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチの予防および／または治療剤としても有用である。

[0155] 本発明化合物は、（１）その予防、治療および／または症状改善効果の補完および／または増強、（２）その動態・吸収改善、投与量の低減および／または（３）その副作用の軽減のために、他の薬剤とともに組み合わせて投与してもよい。

[0156] 例えば、本発明化合物を尿排出障害の予防、治療および／または尿排出障害に伴う症状改善剤として使用する場合、 $\alpha 1$ 遮断薬（例えば、タムスロシン、シロドシン、プラゾシン、テラゾシン、ブナゾシン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、メシル酸ドキサゾシン、ウラピジル、A I O - 8 5 0 7 L 等）等、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ジスチグミン、ネオスチグミン等）、 5α -リダクターゼ阻害薬（例えば、フィナステリド、G I - 9 9 8 7 4 5 等）または抗アンドロゲン剤（例えば、オキセ

ンドロン、酢酸オサテロン、ピカルタミド等)とともに組み合わせて投与してもよい。

[0157] 本発明化合物とそれら他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

[0158] 前記他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1質量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100質量部用いればよい。他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、前記他の薬剤には、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0159] 本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

[0160] 本発明化合物の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 μ gから1gの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 μ gから300mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

[0161] もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な

場合もある。

[0162] 本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤もしくは内服用液剤、経口投与における徐放性製剤または非経口投与のための注射剤、外用剤、吸入剤もしくは坐剤等として用いられる。

[0163] 経口投与のための内服用固形剤には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤および顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

[0164] このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらに、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

[0165] 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤およびエリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノール、またはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらに、この液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤または緩衝剤等を含有していてもよい。

[0166] また、経口投与における徐放性製剤もまた有効である。これらの徐放性製剤に用いるゲル形成物質とは、溶媒を含んで膨潤し、そのコロイド粒子が互いにつながり、三次元の網目構造をとり、流動性を失ったゼリー様の物体を

形成し得る物質である。製剤上は、主に結合剤、増粘剤および徐放性基剤として使用される。例えば、アラビアゴム、カンテン、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グアガム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセルロースまたはヒドロキシアセチルメチルセルロースが使用できる。

[0167] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらに、この注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤または保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また、無菌の固形剤（例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解される。）として使用することもできる。

[0168] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

[0169] 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第 2 8 6 8 6 9 1 号および同第 3 0 9 5 3 5 5 号に詳しく記載されている。

- [0170] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。
- [0171] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。
- [0172] 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。
- [0173] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）または吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。
- [0174] 吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。
- [0175] 軟膏剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和または溶融させて調製される。軟膏基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチ

レングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤またはかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。

[0176] ゲル剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。

[0177] クリーム剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造される。クリーム基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル类等）、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでもよい。

[0178] 湿布剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上

に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0179] 貼付剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0180] リニメント剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤および懸濁化剤等から選ばれるものが単独でまたは2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0181] 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[0182] 本明細書において明示的に引用される全ての特許文献および非特許文献もしくは参考文献の内容は全て本明細書の一部としてここに引用する。

実施例

[0183] 以下、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述する。本発明はこれらに限定されるものではないが、参考製造例及び参考例で示される化合

物は本発明化合物には含まれない。本発明の化合物名および実施例に示す化合物名は、ACD/Name (バージョン 6.00、Advanced Chemistry Development Inc. 社製) によって命名した。

[0184] クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。NMR の箇所に示した数値は記載した測定溶媒を用いた時の $^1\text{H-NMR}$ の測定値である。

[0185] HPLC 保持時間を測定するための逆相高速液体クロマトグラフィー分析条件は以下の通りである。

使用機器 : Waters LC/MS

質量分析計 : Waters 社製 ZMD4000

ELSD 検出器 : Sedex 社製 75 ELS detector

カラム : UNIZON US-C18, 5 μm , 50 $\times$ 4.6 mm

カラム温度 : 50 $^{\circ}\text{C}$

流速 : 3 mL/分

移動相 A : 0.1% (トリフルオロ酢酸 - 5% メタノール) / 水溶液

移動相 B : 0.1% トリフルオロ酢酸 - メタノール溶液

LC-MS/ELS Gradient :

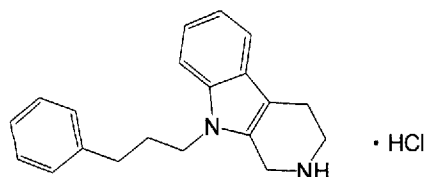
[0186] [表1]

時間(分)	% A	% B
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

[0187] 参考製造例 1 : 9 - (3 - フェニルプロピル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - β - カルボリン 塩酸塩

[0188]

[化42]



[0189] tert-ブチル 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキシラート (CAS No. 168824-94-0) (545 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、(3-ブプロモプロピル) ベンゼン (478 mg)、テトラブチルアンモニウムブロミド (32 mg)、炭酸セシウム (782 mg) を順次加え、60℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) で精製した。さらに、得られた化合物 (162 mg) に4 N塩化水素ジオキサン溶液 (3 mL) を室温に加え、1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (121 mg) を得た。

TLC : R_f 0.47 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.84 - 2.04 (m, 2 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 2.94 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.41 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 4.12 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 7.00 - 7.10 (m, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 4 H), 7.22 - 7.34 (m, 2 H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 9.67 (s, 2 H)。

[0190] 参考製造例2：メチル 6-オキソ-6-[9-(3-フェニルプロピル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル]ヘキサノアート

参考製造例1で製造した化合物 (100 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に、室温でメチル 6-クロロ-6-オキソヘキサノアート (0.052 mL) を加え、2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し

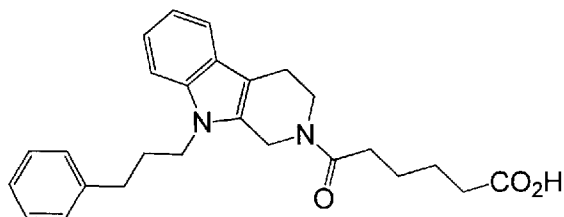
た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝6：4）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（90 mg）を得た。

TLC：Rf 0.45（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.57 – 1.86 (m, 4 H) 2.00 – 2.25 (m, 2 H) 2.33 – 2.42 (m, 2 H) 2.45 – 2.57 (m, 2 H) 2.59 – 2.96 (m, 4 H) 3.62 – 3.71 (m, 3 H) 3.71 – 3.97 (m, 2 H) 3.97 – 4.12 (m, 2 H) 4.41 – 4.87 (m, 2 H) 7.05 – 7.36 (m, 8 H) 7.43 – 7.54 (m, 1 H)。

[0191] 参考製造例3：6-オキソ-6-[9-(3-フェニルプロピル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル]ヘキサン酸

[0192] [化43]



[0193] 参考製造例2で製造した化合物（83 mg）のエチレングリコールジメチルエーテル（1 mL）およびメタノール（1 mL）混合溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液（1 mL）を室温に加え、2時間攪拌した。反応混合物に1 N塩酸（1 mL）および水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝50：10：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（66 mg）を得た。

TLC：Rf 0.50（クロロホルム：メタノール：水＝50：10：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.61 – 1.89 (m, 4 H) 1.99 – 2.21 (m, 2 H) 2.30 – 2.59 (m, 4 H) 2.60 – 2.76 (m, 2 H) 2.75 – 2.94 (m, 2 H) 3.69 – 3.97 (m, 2 H) 3.87 – 4.11 (m, 2 H) 4.42 – 4.84 (m, 2 H) 5.52 – 6.86 (m, 1 H) 7.03 – 7.38 (m, 8 H) 7.42 – 7.54 (m, 1 H)。

[0194] 実施例1：6-オキソ-6-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- β -カルボリン-2-イル}

ヘキサン酸

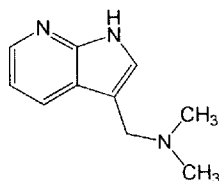
参考製造例 1 に準じた操作によって製造された β -カルボリン誘導体を用い、メチル 6-クロロ-6-オキソヘキサノートの代わりに相当するカルボン酸ハライドを用いて、参考製造例 2 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 3 に準じた操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.32 - 1.66 (m, 4 H) 2.07 - 2.49 (m, 4 H) 2.59 - 2.90 (m, 2 H) 3.66 - 3.88 (m, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 2 H) 5.46 - 5.56 (m, 2 H) 6.96 - 7.67 (m, 8 H) 11.69 - 12.28 (m, 1 H)。

[0195] 参考製造例 4 : N, N-ジメチル-1-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)メタンアミン

[0196] [化44]



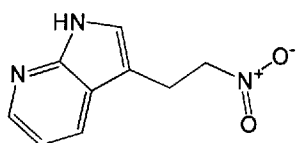
[0197] 7-アザインドール (150 g)、ジメチルアミン塩酸塩 (114 g) および 1-ブタノール (1,275 L) 混合物に 37%ホルムアルデヒド水溶液 (103 g) を加え、120℃油浴上で2.5時間攪拌した。反応液を40℃付近まで冷却後、水 (1,35 L) に投入し、濃塩酸 (54 mL) およびメチル tert-ブチルエーテル (MTBE) (630 mL) を加えて攪拌し、分液して水層を採取した。この水層をさらにMTBEで洗浄したのち、48%水酸化ナトリウム水溶液を加えた。これをクロロホルムで抽出し、抽出液に少量のメタノールを加えたのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (179 g) を得た。

TLC:Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.27 (s, 6 H) 3.60 (s, 2 H) 7.08 (dd, $J=8.00$, 5.00 Hz, 1 H) 8.06 (dd, $J=8.00$, 1.50 Hz, 1 H) 8.31 (dd, $J=5.00$, 1.50 Hz, 1 H) 9.80 (s, 1 H)。

[0198] 参考製造例 5 : 3 - (2 - ニトロエチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン

[0199] [化45]



[0200] 参考製造例 4 で製造した化合物 (70.8 g) をメタノール (600 mL) とニトロメタン (600 mL) の混合液に溶解し、6℃に冷却した後、硫酸ジメチル (42 mL) を約 30 秒で加え、その後、約 4 分間氷浴上で撹拌した。室温で 15 分撹拌したのち再度氷冷し、28%ナトリウムメトキシド／メタノール溶液 (90.6 mL) を 14 分間で滴下した。氷浴をはずし 1.5 時間撹拌し、析出した淡黄白色粉末を濾去した。濾液にトルエン (600 mL) を加えたのち、30℃水浴上で減圧濃縮し、黄白色のペーストを得た。これに酢酸エチル (600 mL) および飽和重曹水 (1200 mL) を加えてよく振り混ぜ、不溶物 (淡黄白色粉末) をセライトを用いて濾去したのち分液した。水層を酢酸エチル (600 mL) で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水 (300 mL) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、下記物性値を有する標題化合物 (51.25 g) を得た。

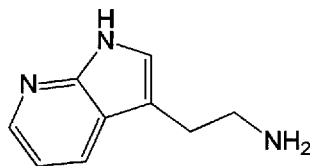
TLC: R_f 0.68 (クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.49 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H) 4.67 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H) 7.12 (dd, $J=8.00$, 5.00 Hz, 1 H) 7.91 (dd, $J=8.00$, 1.50 Hz, 1 H) 8.34 (dd, $J=5.00$, 1.50 Hz, 1 H) 9.60 (s, 1 H)。

[0201] 参考製造例 6 : 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) エタンアミン

[0202]

[化46]



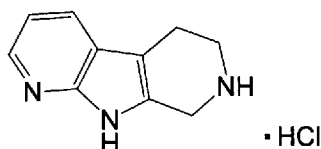
[0203] 参考製造例5で製造した化合物（114.9 g）をエタノール（1.15 L）に懸濁し、20%水酸化パラジウム／炭素（50%含水晶、57.7 g）を加えた。水素雰囲気下70℃水浴上で約8時間攪拌した。室温に戻し窒素雰囲気下で終夜静置したのち、再度水素置換操作を行い、水素雰囲気下70℃水浴上で約8時間攪拌した。室温に戻したのちセライトを用いて触媒を濾去した。濾液を減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（99.6 g）を得た。

TLC:Rf 0.14（クロロホルム：メタノール：水= 90:10:1）；

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.89 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 3.01 (t, J=7.0 Hz, 2 H) 7.07 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.92 (dd, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.29 (dd, J=5.00, 1.50 Hz, 1 H) 10.12 (s, 1 H)。

[0204] 参考製造例7：6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン 塩酸塩

[0205] [化47]



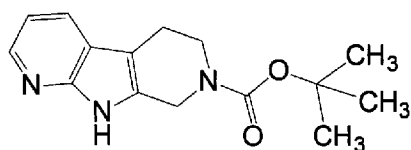
[0206] 参考製造例6で製造した化合物（99.6 g）をエタノール（2.89 L）に溶解し、4 M塩化水素／1, 4-ジオキサン溶液（150.5 mL）および37%ホルムアルデヒド水溶液（53.65 g）を加えて3時間加熱還流した。40℃弱まで放冷後、ジイソプロピルエーテル（IPE）（3.4 L）およびMTBE（2.38 L）で希釈し、結晶を濾取した。この結晶を約500 mL MTBEで洗浄したのち減圧乾燥し、下記物性値を有する標題化合物（85.72 g）を得た。

TLC:Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.94 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 3.40 – 3.44 (m, 2 H) 4.33 (s, 2H), 7.14 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J=5.00, 1.50 Hz, 1 H) 9.75 (s, 2 H), 11.87 (s, 1 H)。

[0207] 参考製造例 8 : tert-ブチル 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-
-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カル
ボキシラート

[0208] [化48]



[0209] 参考製造例 7 で製造した化合物 (95.9 g) を 1, 4-ジオキサン (1.94 L) に懸濁し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (480 mL, 0.48 mol) を加えた。この溶液を氷冷し、ジ-tert-ブチルジカルボネート (104.8 g) を加えたのち、室温で 12.5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (6 L) に投入し、酢酸エチル (2 L) で 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水 (2 L) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた淡褐色固体をシリカゲルカラム (酢酸エチル) で処理し、目的の画分を採取した。溶媒を減圧留去し、ヘキサン (880 mL) を加えて混合したのち、室温で終夜静置した。結晶を濾取し、ヘキサン:酢酸エチル (10:1) の混合液 (150 mL) を用い洗浄後、室温で減圧乾燥し、下記物性値を有する標題化合物 (72.1 g) を得た。

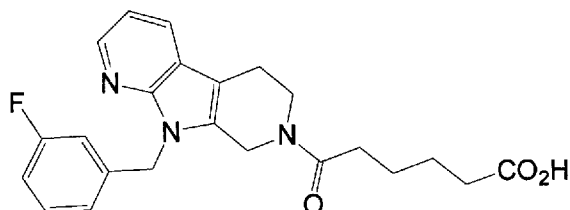
TLC:Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=90:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.51 (s, 9 H), 2.79 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 4.71 (s, 2H), 7.05 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.79 (m, 1 H) 8.23 (m, 1 H) 10.10 – 10.75 (m, 1 H)。

[0210] 参考製造例 9 : 6- [9- (3-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-

テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b]
ピリジン-7-イル] -6-オキソヘキサン酸

[0211] [化49]



[0212] *tert*-ブチル 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキシラートの代わりに、参考製造例8で製造した化合物を用い、(3-ブロモプロピル)ベンゼンの代わりに1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼンを用いて、参考製造例1→参考製造例2→参考製造例3に準じた操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物(81.5 mg)を得た。

TLC:Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.31 - 1.66 (m, 4 H) 2.09 - 2.48 (m, 4 H) 2.57 - 2.89 (m, 2 H) 3.63 - 3.89 (m, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 2 H) 5.42 - 5.54 (m, 2 H) 6.85 - 7.15 (m, 4 H) 7.26 - 7.40 (m, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.16 - 8.25 (m, 1 H) 11.93 (s, 1 H)。

[0213] 実施例2 (1) ~ 実施例2 (2)

1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドを用い、*tert*-ブチル 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキシラートの代わりに参考製造例8で製造した化合物を用いて、参考製造例1に準じた操作に付し、さらにメチル 6-クロロ-6-オキソヘキサノアートの代わりに相当するエステルを用いて参考製造例2→参考製造例3に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

[0214] 実施例2 (1) : 6-オキソ-6-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' :

4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸

TLC:Rf 0.47 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.46 - 1.86 (m, 4 H), 2.10 - 2.56 (m, 4 H), 2.73 - 2.97 (m, 2 H), 3.67 - 4.00 (m, 2 H), 4.35 - 4.78 (m, 2 H), 5.41 - 5.61 (m, 2 H), 7.02 - 7.16 (m, 1 H), 7.17 - 7.32 (m, 1 H), 7.32 - 7.62 (m, 3 H), 7.74 - 7.92 (m, 1 H), 8.22 - 8.40 (m, 1 H)。

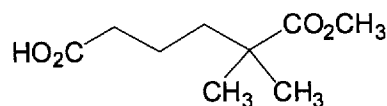
[0215] 実施例 2 (2) : 6 - (9 - { [3 - (2-フリル) - 1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 6-オキソヘキサン酸

HPLC保持時間 (分) : 4.04 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=462$ (M + H) $^+$ 。

[0216] 参考製造例 10 : 6-メトキシ-5, 5-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

[0217] [化50]



[0218] テトラヒドロフラン (THF) (180 mL) に 2.0 M リチウムジイソプロピルアミド / THF-エチルベンゼン-ヘプタン溶液 (272 mL) を加え、ドライアイス-メタノール浴で -68°C に冷却し、イソ酪酸メチル (55.38 g) の THF (180 mL) 溶液を 50 分間、 -64°C 以下で滴下した。 -65°C 付近で 1 時間攪拌し、次いで、[(4-ブロモブトキシ)メチル]ベンゼン (40.0 g) およびヘキサメチルリン酸トリアミド (29.48 g) の THF (90 mL) 溶液を約 30 分間、 -62°C 以下で滴下した。同温度で 30 分攪拌したのちドライアイス浴をはずし、約 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.4 L) に投入し、ヘキサン : 酢酸エチル (3 : 1) 混合液 (1.6 L) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得

られた橙色液体をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル＝１５：１）で処理した。得られた化合物（８２．０ｇ）をメタノール（８２０ｍＬ）に溶かし、窒素雰囲気下で４Ｎ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（８２ｍＬ）および１０％パラジウム炭素（５０％含水品、８．２ｇ）を加え、５０℃の湯浴上で攪拌しながら、３．５時間、水素を液中に吹き込んだ。室温まで冷却したのち系内を窒素置換し、セライトを用いて触媒を濾去し、減圧濃縮した。残渣にトルエンを加えて再度減圧濃縮する操作を２回行ったのち、シリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１→２：１）で精製した。得られた化合物（２３．８８ｇ）、四塩化炭素（１７０ｍＬ）および過ヨウ素酸ナトリウム（６５．９ｇ）を、水（２５５ｍＬ）およびアセトニトリル（１７０ｍＬ）の混合液に加えて攪拌し、次いで三塩化ルテニウム（*n*水和物）（７１６ｍｇ）を少量ずつ約３分間で加えた。室温で４時間攪拌したのち、反応混合物を水（０．８Ｌ）に分散し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗したのち、飽和食塩水を加えて攪拌し、セライト濾過後分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をトルエンに溶解して濃縮操作を２回行い、下記物性値を有する標題化合物（２７．２ｇ）を得た。

TLC：R_f 0.36（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）；

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.18 (s, 6 H) 1.51 – 1.64 (m, 4 H) 2.30 – 2.39 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H)。

[0219] 参考製造例 11：メチル 6－[9－（3－フルオロベンジル）－5, 6, 8, 9－テトラヒドロ－7H－ピリド[4', 3'：4, 5]ピロロ[2, 3－b]ピリジン－7－イル]－2, 2－ジメチル－6－オキソヘキサノアート

参考製造例 10 で製造した化合物（７７ｍｇ）と、参考製造例 1 に準じた操作によって製造した 9－（3－フルオロベンジル）－6, 7, 8, 9－テトラヒドロ－5H－ピリド[4', 3'：4, 5]ピロロ[2, 3－b]ピリジン（１２０ｍｇ）の N, N－ジメチルホルムアミド（２．５ｍＬ）溶液

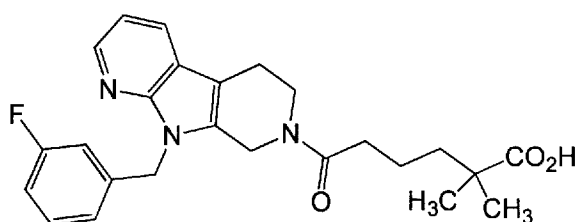
に、室温でトリエチルアミン (0.075 mL)、EDC (115 mg) および HOBt (67 mg) を加え、3 時間攪拌した。反応混合物に飽和水素ナトリウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 4) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (133 mg) を得た。

TLC: R_f 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.11 - 1.23 (m, 6 H) 1.42 - 1.72 (m, 4 H) 2.09 - 2.49 (m, 2 H) 2.71 - 2.93 (m, 2 H) 3.57 - 3.68 (m, 3 H) 3.68 - 3.96 (m, 2 H) 4.39 - 4.71 (m, 2 H) 5.39 - 5.52 (m, 2 H) 6.71 - 6.82 (m, 1 H) 6.83 - 7.01 (m, 2 H) 7.02 - 7.14 (m, 1 H) 7.17 - 7.31 (m, 1 H) 7.73 - 7.86 (m, 1 H) 8.25 - 8.34 (m, 1 H)。

[0220] 参考製造例 12 : 6 - [9 - (3 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - 6 - オキソヘキサン酸

[0221] [化51]



[0222] 参考製造例 11 で製造した化合物を参考製造例 3 に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.49 (クロロホルム: メタノール: 水 = 50:10:1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H) 1.32 - 1.53 (m, 4 H) 2.22 - 2.46 (m, 2 H) 2.62 - 2.84 (m, 2 H) 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.39 - 5.56 (m, 2 H) 6.85 - 7.14 (m, 4 H) 7.27 - 7.39 (m, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.18 - 8.23 (m, 1 H) 12.00 (s, 1 H)。

[0223] 実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (58) および参考例 1

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドならびに参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体 (tert-ブチル 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキシレート) もしくは相当するβ-カルボリン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例10で製造した化合物もしくはその代りに相当するエステルを用いて参考製造例11に準じた操作に付し、さらに参考製造例3に準じた操作に付すことによって、以下の化合物を得た。

[0224] 実施例3 (1) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸

TLC:Rf 0.70 (酢酸エチル);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.07 - 1.28 (m, 6 H), 1.42 - 1.76 (m, 4 H), 2.08 - 2.53 (m, 2 H), 2.72 - 2.95 (m, 2 H), 3.67 - 4.00 (m, 2 H), 4.36 - 4.74 (m, 2 H), 5.42 - 5.59 (m, 2 H), 7.02 - 7.15 (m, 1 H), 7.15 - 7.31 (m, 1 H), 7.32 - 7.59 (m, 3 H), 7.73 - 7.89 (m, 1 H), 8.21 - 8.41 (m, 1 H)。

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=466 (M + H)⁺。

[0225] 実施例3 (2) : 6-[9-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

HPLC保持時間 (分) : 4.48 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=476 (M + H)⁺。

[0226] 実施例3 (3) : 6-[9-(1-ベンゾチオフェン-3-イルメチル)-

－5, 6, 8, 9－テトラヒドロ－7H－ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン－7－イル]－2, 2－ジメチル－6－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間 (分) : 4.46 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=476 (M + H)⁺。

[0227] 実施例3 (4) : 6－[9－(1－ベンゾチオフェン－5－イルメチル)－5, 6, 8, 9－テトラヒドロ－7H－ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン－7－イル]－2, 2－ジメチル－6－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間 (分) : 4.40 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=476 (M + H)⁺。

[0228] 実施例3 (5) : 6－(9－{[3－(2－フリル)－1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル]メチル}－5, 6, 8, 9－テトラヒドロ－7H－ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン－7－イル)－2, 2－ジメチル－6－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=490 (M + H)⁺。

[0229] 実施例3 (6) : 2, 2－ジメチル－6－{9－[(1－メチル－3－フェニル－1H－ピラゾール－5－イル)メチル]－5, 6, 8, 9－テトラヒドロ－7H－ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン－7－イル}－6－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.93 - 1.14 (m, 6 H) 1.29 - 1.54 (m, 4 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 2.62 - 2.87 (m, 2 H) 3.70 - 3.85 (m, 2 H) 3.85 - 3.96 (m, 3 H) 4.65 - 4.85 (m, 2 H) 5.54 - 5.66 (m, 2 H) 6.30 - 6.54 (m, 1 H) 7.12 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.19 - 7.39 (m, 3 H) 7.62 - 7.75 (m, 2 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.20 - 8.28 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0230] 実施例3 (7) : 2, 2－ジメチル－6－{9－[(5－メチル－2－フ

エニルー 1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.99 - 1.12 (m, 6 H) 1.38 - 1.53 (m, 4 H) 2.34 - 2.47 (m, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.62 - 2.86 (m, 2 H) 3.65 - 3.88 (m, 2 H) 4.77 (br. s., 2 H) 5.54 - 5.79 (m, 2 H) 7.13 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.35 - 7.48 (m, 3 H) 7.74 - 7.84 (m, 2 H) 7.86 - 7.94 (m, 1 H) 8.28 (d, 1 H) 12.05 (s, 1 H)。

[0231] 実施例 3 (8) : 2, 2-ジメチルー 6-オキソ-6- (9- { [4- (トリフルオロメチル) -2-ピリジニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸

TLC:Rf 0.30(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.99 - 1.12 (m, 6 H), 1.36 - 1.53 (m, 4 H), 2.28 - 2.46 (m, 2 H), 2.65 - 2.84 (m, 2 H), 3.69 - 3.85 (m, 2 H), 4.66 - 4.82 (m, 2 H), 5.62 - 5.70 (m, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H), 7.83 - 7.92 (m, 1 H), 8.15 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0232] 実施例 3 (9) : 2, 2-ジメチルー 6-オキソ-6- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸

MS (LC-MS, ESI, Pos.) : m/z=489 (M + H)⁺。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.00 - 1.10 (m, 6 H), 1.36 - 1.52 (m, 4 H), 2.28 - 2.47 (m, 2 H), 2.66 - 2.83 (m, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 4.68 - 4.76 (m, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 7.12 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H), 7.87 - 7.94 (m, 1 H), 8.01 - 8.12 (m, 1 H), 8.19 - 8.24 (m, 1 H), 8.57 - 8.69 (m

, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0233] 実施例 3 (10) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- {9- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル } ヘキサン酸

TLC:Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール:水=10:2:0.2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.97 - 1.12 (m, 6 H), 1.32 - 1.53 (m, 4 H), 2.24 - 2.51 (m, 2 H), 2.61 - 2.85 (m, 2 H), 3.65 - 3.85 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.45 - 5.58 (m, 2 H), 7.00 - 7.30 (m, 4 H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.86 - 7.96 (m, 1 H), 8.16 - 8.26 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0234] 実施例 3 (11) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- {9- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル } ヘキサン酸

TLC:Rf 0.33(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.98 - 1.11 (m, 6 H), 1.33 - 1.51 (m, 4 H), 2.34 - 2.47 (m, 2 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 3.68 - 3.83 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.46 - 5.54 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H), 7.17 - 7.34 (m, 4 H), 7.90 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.18 - 8.23 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0235] 実施例 3 (12) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- (9- { [6- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] メチル } -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸

TLC:Rf 0.32(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.99 - 1.11 (m, 6 H), 1.36 - 1.52 (m, 4 H), 2.28 - 2.47 (m, 2 H), 2.65 - 2.83 (m, 2 H), 3.70 - 3.84 (m, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 5.58 - 5.66 (m, 2 H), 7.11 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.64 - 7.74

(m, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.92 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.59 - 8.71 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0236] 実施例 3 (13) : 6 - {9 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2, 2 - ジメチル - 6 - オキソヘキサン酸

TLC: Rf 0.49(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.96 - 1.12 (m, 6 H), 1.32 - 1.55 (m, 4 H), 2.23 - 2.46 (m, 2 H), 2.62 - 2.84 (m, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.47 - 5.59 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.30 - 7.47 (m, 2 H), 7.65 - 7.79 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 8.18 - 8.25 (m, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

[0237] 実施例 3 (14) : 6 - {9 - [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2, 2 - ジメチル - 6 - オキソヘキサン酸

TLC: Rf 0.20(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.94 - 1.15 (m, 6 H), 1.31 - 1.54 (m, 4 H), 2.33 - 2.84 (m, 4 H), 3.65 - 3.85 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.37 - 5.53 (m, 2 H), 6.86 - 7.45 (m, 6 H), 7.83 - 7.94 (m, 1 H), 8.15 - 8.26 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0238] 実施例 3 (15) : 6 - {9 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2, 2 - ジメチル - 6 - オキソヘキサン酸

TLC: Rf 0.52(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.31 - 1.54 (m, 4 H), 2.21 - 2.45 (m, 2 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.63 (s, 2

H), 5.49 – 5.61 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.20 – 7.32 (m, 1 H), 7.59 – 7.66 (m, 1 H), 7.72 – 7.84 (m, 1 H), 7.86 – 7.94 (m, 1 H), 8.16 – 8.24 (m, 1 H), 11.95 (s, 1 H)。

[0239] 実施例3 (16) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.46(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.97 – 1.14 (m, 6 H), 1.34 – 1.54 (m, 4 H), 2.30 – 2.45 (m, 2 H), 2.61 – 2.82 (m, 2 H), 3.67 – 3.85 (m, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 5.63 – 5.76 (m, 2 H), 7.07 – 7.24 (m, 2 H), 7.55 (dd, J=3.7, 1.1 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0240] 実施例3 (17) : 6-{9-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.22(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.97 – 1.11 (m, 6 H), 1.34 – 1.54 (m, 4 H), 2.33 – 2.84 (m, 4 H), 3.65 – 3.84 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.42 – 5.54 (m, 2 H), 6.84 – 7.45 (m, 6 H), 7.84 – 7.94 (m, 1 H), 8.16 – 8.25 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0241] 実施例3 (18) : 6-{9-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.96 – 1.14 (m, 6 H), 1.33 – 1.54 (m, 4 H), 2.26 –

2.46 (m, 2 H), 2.64 – 2.86 (m, 2 H), 3.67 – 3.86 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 5.48 – 5.66 (m, 2 H), 6.77 – 6.86 (m, 1 H), 7.10 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.13 – 7.22 (m, 1 H), 7.42 – 7.52 (m, 1 H), 7.90 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0242] 実施例3 (19) : 2, 2-ジメチル-6-{9-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.97 – 1.11 (m, 6 H), 1.29 – 1.55 (m, 4 H), 2.16 – 2.47 (m, 5 H), 2.62 – 2.83 (m, 2 H), 3.65 – 3.82 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.44 – 5.57 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.14 – 7.24 (m, 1 H), 7.30 – 7.38 (m, 1 H), 7.51 – 7.64 (m, 1 H), 7.86 – 7.93 (m, 1 H), 8.18 – 8.24 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0243] 実施例3 (20) : 6-{9-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.28(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.96 – 1.13 (m, 6 H), 1.32 – 1.53 (m, 4 H), 2.22 – 2.86 (m, 4 H), 3.68 – 3.86 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 5.53 – 5.66 (m, 2 H), 6.88 – 7.00 (m, 1 H), 7.06 – 7.15 (m, 1 H), 7.42 – 7.52 (m, 1 H), 7.68 – 7.78 (m, 1 H), 7.87 – 7.96 (m, 1 H), 8.13 – 8.22 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0244] 実施例3 (21) : 6-{9-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.31(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H), 1.34 - 1.55 (m, 4 H), 2.23 - 2.86 (m, 4 H), 3.67 - 3.87 (m, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 5.45 - 5.62 (m, 2 H), 6.82 - 6.95 (m, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 1 H), 7.29 - 7.47 (m, 2 H), 7.84 - 7.96 (m, 1 H), 8.15 - 8.25 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0245] 実施例3 (23) : 6 - {9 - [3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.49(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.31 - 1.53 (m, 4 H), 2.26 - 2.46 (m, 2 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.67 - 3.84 (m, 2 H), 4.59 - 4.72 (m, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 7.07 - 7.26 (m, 2 H), 7.39 - 7.52 (m, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.87 - 7.95 (m, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

[0246] 実施例3 (24) : 6 - {9 - [3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.49(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.35 - 1.52 (m, 4 H), 2.26 - 2.47 (m, 2 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.68 - 3.83 (m, 2 H), 4.58 - 4.70 (m, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 7.07 - 7.28 (m, 3 H), 7.44 (s, 1 H), 7.87 - 7.95 (m, 1 H), 8.17 - 8.25 (m, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

[0247] 実施例3 (25) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6 - {9 - [4-(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル}ヘキサン酸

TLC:Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.31 - 1.55 (m, 4 H), 2.19 - 2.45 (m, 2 H), 2.63 - 2.85 (m, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 5.50 - 5.64 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 2 H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0248] 実施例3 (26) : 6- {9- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.32 - 1.53 (m, 4 H), 2.24 - 2.45 (m, 2 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.45 - 5.55 (m, 2 H), 7.05 - 7.16 (m, 2 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 8.16 - 8.24 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0249] 実施例3 (27) : 6- {9- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.43(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.99 - 1.09 (m, 6 H) 1.33 - 1.55 (m, 4 H) 2.23 - 2.85 (m, 4 H) 3.66 - 3.84 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 5.52 - 5.64 (m, 2 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 7.19 - 7.33 (m, 1 H) 7.66 - 7.76 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.15 - 8.24 (m, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H)。

[0250] 実施例3 (28) : 6- {9- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメ

チルー 6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.26(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.99 - 1.15 (m, 6 H), 1.32 - 1.54 (m, 4 H), 2.31 - 2.89 (m, 4 H), 3.64 - 3.87 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.42 - 5.58 (m, 2 H), 7.00 - 7.22 (m, 2 H), 7.33 - 7.57 (m, 2 H), 7.83 - 7.98 (m, 1 H), 8.15 - 8.28 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0251] 実施例 3 (29) : 6- {9- [3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチルー 6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.37(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.98 - 1.12 (m, 6 H), 1.34 - 1.54 (m, 4 H), 2.22 - 2.86 (m, 4 H), 3.66 - 3.85 (m, 2 H), 4.61 - 4.72 (m, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 7.12 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 1 H), 7.50 - 7.64 (m, 1 H), 7.73 - 7.81 (m, 1 H), 7.87 - 7.97 (m, 1 H), 8.18 - 8.27 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0252] 実施例 3 (30) : 6- {9- [4-クロロ-3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチルー 6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.28(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.99 - 1.11 (m, 6 H), 1.34 - 1.52 (m, 4 H), 2.33 - 2.84 (m, 4 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.46 - 5.59 (m, 2 H), 6.99 - 7.15 (m, 2 H), 7.36 - 7.51 (m, 1 H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 8.17 - 8.24 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0253] 実施例 3 (31) : 2, 2-ジメチルー 6-オキソ-6- (9- { [2- (トリフルオロメチル) -4-ピリジニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピ

リジン-7-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.47(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.98 - 1.11 (m, 6 H) 1.36 - 1.52 (m, 4 H) 2.24 - 2.85 (m, 4 H) 3.71 - 3.85 (m, 2 H) 4.59 - 4.70 (m, 2 H) 5.63 (s, 2 H) 7.08 - 7.21 (m, 2 H) 7.69 - 7.79 (m, 1 H) 7.89 - 7.98 (m, 1 H) 8.19 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=4.9 Hz, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H)。

[0254] 実施例3 (32) : 6- {9- [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.45(クロロホルム:メタノール=10:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.97 - 1.13 (m, 6 H), 1.36 - 1.53 (m, 4 H), 2.20 - 2.52 (m, 2 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.65 - 3.83 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 5.49 - 5.65 (m, 2 H), 7.04 - 7.15 (m, 1 H), 7.31 - 7.56 (m, 2 H), 7.67 - 7.79 (m, 1 H), 7.85 - 7.95 (m, 1 H), 8.14 - 8.25 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0255] 実施例3 (33) : 6- {9- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.47(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H) 1.34 - 1.55 (m, 4 H) 2.30 - 2.86 (m, 4 H) 3.69 - 3.83 (m, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 5.46 - 5.54 (m, 2 H) 6.89 - 7.03 (m, 1 H) 7.10 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1 H) 7.22 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.17-8.23 (m, 1 H) 12.04 (br. s., 1 H)。

[0256] 実施例3 (34) : 6- {9- [2-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3

′ : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.49(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.01 - 1.11 (m, 6 H) 1.35 - 1.52 (m, 4 H) 2.23 - 2.86 (m, 4 H) 3.70 - 3.85 (m, 2 H) 4.63 - 4.70 (m, 2 H) 5.54 - 5.64 (m, 2 H) 7.02 - 7.16 (m, 2 H) 7.23 - 7.32 (m, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H) 8.14 - 8.20 (m, 1 H) 12.04 (br. s., 1 H)。

[0257] 実施例 3 (35) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4′, 3′ : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.39(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=494 (M + H)⁺。

[0258] 実施例 3 (36) : 6-[6-フルオロ-9-(3-フルオロベンジル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル]-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.33(酢酸エチル) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.00 - 1.14 (m, 6 H) 1.34 - 1.57 (m, 4 H) 2.26 - 2.83 (m, 4 H) 3.66 - 3.86 (m, 2 H) 4.56 - 4.73 (m, 2 H) 5.33 - 5.49 (m, 2 H) 6.75 - 6.97 (m, 3 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 7.18 - 7.48 (m, 3 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0259] 実施例 3 (37) : 6-[8-フルオロ-9-(3-フルオロベンジル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル]-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.40(酢酸エチル) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.00 - 1.14 (m, 6 H) 1.33 - 1.56 (m, 4 H) 2.25 - 2.87 (m, 4 H) 3.67 - 3.87 (m, 2 H) 4.60 - 4.71 (m, 2 H) 5.41 - 5.54 (m, 2 H) 6.70 - 7.14 (m, 5 H) 7.24 - 7.41 (m, 2 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0260] 実施例3 (38) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.56(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=488(M + H)⁺。

[0261] 実施例3 (39) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[4-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.46(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.97 - 1.14 (m, 6 H), 1.35 - 1.54 (m, 4 H), 2.30 - 2.50 (m, 2 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 5.60 - 5.70 (m, 2 H), 7.11 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 1H), 7.89 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.05 - 8.10 (m, 1 H), 8.22 - 8.29 (m, 1H), 12.05 (s, 1 H)。

[0262] 実施例3 (40) : 6-{9-[(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.25(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos.) : m/z=455 (M + H)⁺。

[0263] 実施例3 (41) : 6-{9-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル}-2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.43(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos.) : m/z=477 (M + H)⁺。

[0264] 実施例3 (42) : 6-(9-{[5-(ジフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3

' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.50(酢酸エチル);

MS (FAB, Pos.): $m/z=476$ (M + H)⁺.

[0265] 実施例 3 (43) : 6 - {9 - [3 - (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.24(ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

MS (ESI, Pos.): $m/z=470$ (M + H)⁺.

[0266] 実施例 3 (44) : 6 - {9 - [4 - (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.55(酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=470$ (M + H)⁺.

[0267] 実施例 3 (45) : 6 - [9 - (4-イソプロピルベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.70 (酢酸エチル);

MS (FAB, Pos.): $m/z=462$ (M + H)⁺.

[0268] 実施例 3 (46) : 6 - [9 - (4-イソプロポキシベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.39 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=478$ (M + H)⁺.

[0269] 実施例 3 (47) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6 - [9 - (3-フ

エノキシベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] ヘキサン酸
 TLC:Rf 0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=512 (M + H)⁺.

[0270] 実施例 3 (48) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- [9- (4-フ
エノキシベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] ヘキサン酸
 TLC:Rf 0.44 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=512 (M + H)⁺.

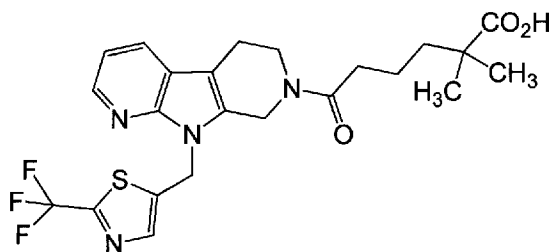
[0271] 実施例 3 (49) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- (9- { [4-
(トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} - 5,
6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸

TLC:Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=989 (2M + H)⁺, 495 (M + H)⁺.

[0272] 実施例 3 (50) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6- (9- { [2-
(トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 5,
6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸

[0273] [化52]



[0274] TLC:Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=989 (2M + H)⁺, 495 (M + H)⁺.

[0275] 実施例 3 (51) : 2, 2-ジメチル-6- (9- { [1-メチル-3-

(トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-5-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=492 (M + H)⁺.

[0276] 実施例 3 (52) : 2, 2-ジメチル-6-(9-{[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-3-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=492 (M + H)⁺.

[0277] 実施例 3 (53) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-4-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ヘキサン酸

TLC:Rf 0.39 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=495 (M + H)⁺.

[0278] 実施例 3 (54) : 6-[9-(3-エチルベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] - 2, 2-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.18 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=448 (M + H)⁺.

[0279] 実施例 3 (55) : 2, 2-ジメチル-6-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.39 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=517 (M + H)⁺.

[0280] 実施例 3 (56) : 2, 2-ジメチル-6-[9-({4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-イル}メチル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.50 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=585 (M + H)⁺。

[0281] 実施例 3 (57) : 2, 2-ジメチル-6-(9-{ [4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)-6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos.20V.): m/z=509 (M + H)⁺。

実施例 3 (58) : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{ [2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.53 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(APCI, Pos.):m/z=494 (M + H)⁺。

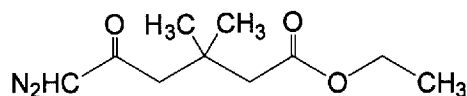
[0282] 参考例 1 : 2, 2-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{ [3-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.58(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.99 - 1.13 (m, 6 H), 1.34 - 1.54 (m, 4 H), 2.28 - 2.45 (m, 2 H), 2.64 - 2.86 (m, 2 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 4.60 - 4.74 (m, 2 H), 5.71 - 5.84 (m, 2 H), 7.13 (dd, J=7.6, 4.7 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0283] 参考製造例 13 : エチル 6-ジアゾ-3, 3-ジメチル-5-オキソヘキサノアート

[0284] [化53]



[0285] 4, 4-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 6 (3H)-ジオン (7.11 g) をエタノール (50 mL) に溶解し、100℃で16時間撹拌した。室温まで冷却したのち反応液を減圧濃縮した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層に5N塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) で精製した。得られた化合物 (1.50 g) を酢酸エチル (13.3 mL) に溶解し、塩化チオニル (1.16 mL) を加えて、60℃で8時間撹拌した。室温まで冷却したのち、反応液を減圧濃縮した。THF : アセトニトリル (1 : 1) 混合液 (15 mL) に2.0Mトリメチルシリルジアゾメタン / ヘキサン溶液 (8.8 mL) を加え、0℃に冷却したのち、上記酸クロリドのTHF : アセトニトリル (1 : 1) 混合液 (6 mL) を加えて、室温へ昇温し、1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた黄色油状物をシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 → 70 : 30) で処理し、下記物性値を有する標題化合物 (1.21 g) を得た。

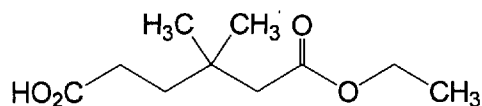
TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.12 (s, 6 H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.34 - 2.47 (m, 4 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 5.38 (s, 1 H)。

[0286] 参考製造例 14 : 6-エトキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソヘキサン酸

[0287]

[化54]



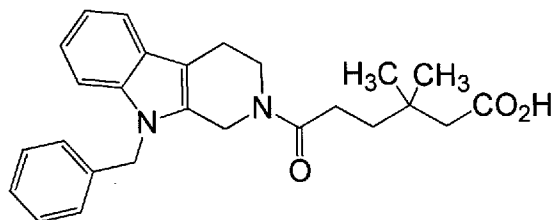
[0288] 参考製造例 13 で製造した化合物 (1.06 g) をベンジルアルコール (5.0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.39 mL) と酢酸銀 (17 mg) を順次加えて、室温で 15 分攪拌した。さらに、60℃に昇温して 1 時間攪拌した後、室温まで冷却して、反応液を 1 N 塩酸 (10 mL) に投入し、ヘキサン (30 mL) で抽出した。抽出液を 1 N 塩酸 (5 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた淡黄色液体をシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 90 : 10 → 85 : 15) で処理した。得られた化合物 (728 mL) をエタノール (5.0 mL) に溶解し、窒素雰囲気下で 10%パラジウム炭素 (50%含水晶、73 mg) を加え、室温で攪拌しながら、1.5 時間水素を液中に吹き込んだ。系内を窒素置換したのちセライトを用いて触媒を濾去し、減圧濃縮することで下記物性値を有する標題化合物 (459 mg) を得た。

TLC : R_f 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.02 (s, 6 H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 2.20 (s, 2 H), 2.31 - 2.44 (m, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H)。

[0289] 参考製造例 15 : 6 - (9 - ベンジル - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 6 - オキソヘキサノン酸

[0290] [化55]



[0291] (3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドを用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 1 4 で製造した化合物を用いて参考製造例 1 1 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 3 に準じた操作に付すことによって、下記物性値を有する化合物を得た。

TLC:Rf 0.38 (ヘキサン:酢酸エチル=2:3) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.86 - 1.01 (m, 6 H) 1.43 - 1.62 (m, 2 H) 2.03 - 2.52 (m, 4 H) 2.64 - 2.85 (m, 2 H) 3.72 - 3.84 (m, 2 H) 4.60 - 4.69 (m, 2 H) 5.31 - 5.44 (m, 2 H) 6.96 - 7.12 (m, 4 H) 7.17 - 7.33 (m, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 11.94 (s, 1 H)。

[0292] 実施例 4 (1) ~ 実施例 4 (9)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドならびに参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体もしくは相当する β -カルボリン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 1 4 で製造した化合物を用いて参考製造例 1 1 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 3 に準じた操作に付すことによって、以下の化合物を得た。

[0293] 実施例 4 (1) : 6 - {9 - [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 3, 3 - ジメチル - 6 - オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.31 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.84 - 1.04 (m, 6 H) 1.40 - 1.63 (m, 2 H) 2.05 - 2.18 (m, 2 H) 2.20 - 2.89 (m, 4 H) 3.68 - 3.86 (m, 2 H) 4.58 - 4.74 (m, 2 H) 5.38 - 5.56 (m, 2 H) 6.85 - 7.44 (m, 6 H) 7.85 - 7.98 (m, 1 H) 8.16 - 8.29 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0294] 実施例 4 (2) : 3, 3 - ジメチル - 6 - オキソ - 6 - {9 - [4 - (ト

リフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-
ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸

TLC:Rf 0.53(酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.82 - 1.04 (m, 6 H) 1.40 - 1.65 (m, 2 H) 2.02 - 2.19 (m, 2 H) 2.23 - 2.88 (m, 4 H) 3.70 - 3.87 (m, 2 H) 4.59 - 4.74 (m, 2 H) 5.45 - 5.59 (m, 2 H) 7.06 - 7.16 (m, 1 H) 7.17 - 7.40 (m, 4 H) 7.85 - 7.97 (m, 1 H) 8.17 - 8.28 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0295] 実施例4 (3) : 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6- {9- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-
ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} ヘキサン酸

TLC:Rf 0.43(酢酸エチル:メタノール=19:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.82 - 1.02 (m, 6 H) 1.41 - 1.62 (m, 2 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 2.19 - 2.47 (m, 2 H) 2.65 - 2.88 (m, 2 H) 3.71 - 3.86 (m, 2 H) 4.58 - 4.72 (m, 2 H) 5.51 - 5.65 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=7.68, 4.76 Hz, 1 H) 7.25 - 7.36 (m, 2 H) 7.68 (d, J=8.23 Hz, 2 H) 7.88 - 7.97 (m, 1 H) 8.15 - 8.25 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0296] 実施例4 (4) : 6- {9- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 3, 3-ジメチル-
6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=538 (M + H)⁺。

[0297] 実施例4 (5) : 6- {9- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 3, 3-ジメチル-
6-オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=522 (M + H)⁺.

[0298] 実施例4 (6) : 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6-(9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=488 (M + H)⁺.

[0299] 実施例4 (7) : 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール=10:1) ;

MS (FAB, Pos.) : m/z=488 (M + H)⁺.

[0300] 実施例4 (8) : 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸

TLC:Rf 0.42(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=494 (M + H)⁺.

[0301] 実施例4 (9) : 3, 3-ジメチル-6-オキソ-6-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸

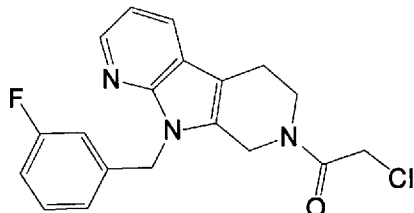
TLC:Rf 0.38(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.90 - 1.03 (m, 6 H) 1.44 - 1.65 (m, 2 H) 2.09 - 2.18 (m, 2 H) 2.31 - 2.52 (m, 2 H) 2.61 - 2.85 (m, 2 H) 3.73 - 3.85 (m, 2 H) 4.72 - 4.85 (m, 2 H) 5.66 - 5.78 (m, 2 H) 7.08 - 7.23 (m, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.86 - 7.95 (m, 1 H) 8.23 - 8.29 (m, 1 H) 11.98

(s, 1 H)。

[0302] 参考製造例 16 : 7-(クロロアセチル)-9-(3-フルオロベンジル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン

[0303] [化56]



[0304] 参考製造例 1 に準じた操作によって製造した 9-(3-フルオロベンジル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン (500 mg) の THF (10 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (0.59 mL) およびクロロアセチルクロライド (0.135 mL) を順次加え、30 分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (459 mg) を得た。

TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.80 - 3.02 (m, 2 H) 3.76 - 4.23 (m, 4 H) 4.50 - 4.75 (m, 2 H) 5.42 - 5.52 (m, 2 H) 6.71 - 6.85 (m, 1 H) 6.86 - 7.03 (m, 2 H) 7.06 - 7.15 (m, 1 H) 7.19 - 7.34 (m, 1 H) 7.77 - 7.88 (m, 1 H) 8.26 - 8.37 (m, 1 H)。

[0305] 参考製造例 17 : メチル 3-{2-[9-(3-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル]-2-オキソエトキシ}-2, 2-ジメチルプロパノアート

メチル 3-ヒドロキシー-2, 2-ジメチルプロパノアート (0.04 m

L) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 0℃で水素化ナトリウム (60%油中、12 mg) を加え、20分間攪拌した。反応混合物に、参考製造例 16 で製造した化合物 (54 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (28 mg) を得た。

TLC:Rf 0.48(ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.04 - 1.33 (m, 6 H) 2.77 - 2.92 (m, 2 H) 3.38 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 - 3.70 (m, 3 H) 3.74 - 3.96 (m, 2 H) 4.01 - 4.27 (m, 2 H) 4.53 - 4.67 (m, 2 H) 5.43 - 5.51 (m, 2 H) 6.71 - 7.00 (m, 3 H) 7.05 - 7.14 (m, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。

[0306] 参考製造例 18: 3- {2- [9- (3-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエトキシ} -2, 2-ジメチルプロパン酸

参考製造例 17 で製造した化合物 (28 mg) のエチレングリコールジメチルエーテル (1 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を室温で加え、一晩攪拌した。反応混合物に 1 N塩酸 (1 mL) および水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 水=50:10:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (11 mg) を得た。

TLC:Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール: 水= 50:10:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6): \delta$ 0.97 - 1.14 (m, 6 H) 2.66 - 2.88 (m, 2 H) 3.35 - 3.50 (m, 2 H) 3.62 - 3.85 (m, 2 H) 4.07 - 4.29 (m, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 5

.48 (s, 2 H) 6.84 - 7.01 (m, 2 H) 7.02 - 7.11 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=8.00, 4.50 Hz, 1 H) 7.33 (ddd, J=8.00, 8.00, 6.00 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=4.50, 1.50 Hz, 1 H) 12.19 (s, 1 H)。

[0307] 実施例 5 (1) ~ 5 (15)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドならびに参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体もしくは相当する β -カルボリン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 16 → 参考製造例 17 → 参考製造例 18 に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

[0308] 実施例 5 (1) : 2, 2-ジメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エトキシ)プロパン酸

TLC:Rf 0.16(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos.) : m/z=490 (M + H)⁺。

[0309] 実施例 5 (2) : 2, 2-ジメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エトキシ)プロパン酸

TLC:Rf 0.31(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos.) : m/z=490 (M + H)⁺。

[0310] 実施例 5 (3) : 3-(2-{9-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエトキシ)-2, 2-ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.27(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos.) : m/z=508 (M + H)⁺。

[0311] 実施例 5 (4) : 2, 2-ジメチル-3-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エトキシ)プロパン酸

TLC:Rf 0.29(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos.) : m/z=506 (M + H)⁺.

[0312] 実施例 5 (5) : 3-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエトキシ)-2, 2-ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (FAB, Pos.) : m/z=540 (M + H)⁺.

[0313] 実施例 5 (6) : 3-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエトキシ)-2, 2-ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.22(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (FAB, Pos.) : m/z=524 (M + H)⁺.

[0314] 実施例 5 (7) : 2, 2-ジメチル-3-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エトキシ]プロパン酸

TLC:Rf 0.28(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.00 - 1.18 (m, 6 H) 2.65 - 2.84 (m, 2 H) 3.32 - 3.51 (m, 2 H) 3.65 - 3.86 (m, 2 H) 4.18 - 4.28 (m, 2 H) 4.68 - 4.80 (m, 2 H) 5.63 - 5.75 (m, 2 H) 7.08 - 7.19 (m, 2 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.22 - 8.29 (m, 1 H) 12.20 (br s, 1 H)。

[0315] 実施例 5 (8) : 2, 2-ジメチル-3-[2-オキソ-2-(9-{[

5 - (トリフルオロメチル) - 3 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 -
テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b]
ピリジン - 7 - イル) エトキシ] プロパン酸

TLC: R_f 0.29 (クロロホルム: メタノール: 水 = 10:1:0.1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.97 - 1.17 (m, 6 H) 2.63 - 2.85 (m, 2 H) 3.33 - 3.52 (m, 2 H) 3.66 - 3.86 (m, 2 H) 4.16 - 4.30 (m, 2 H) 4.64 - 4.76 (m, 2 H) 5.40 - 5.53 (m, 2 H) 7.06 - 7.18 (m, 1 H) 7.52 - 7.65 (m, 2 H) 7.86 - 7.95 (m, 1 H) 8.20 - 8.27 (m, 1 H) 12.20 (br s, 1 H)。

[0316] 実施例 5 (9) : 3 - {2 - [8 - フルオロ - 9 - (3 - フルオロベンジル) - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル] - 2 - オキシエトキシ} - 2, 2 - ジメチルプロパン酸

TLC: R_f 0.36 (塩化メチレン: 酢酸エチル: メタノール = 8:4:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z = 457 (M + H)⁺。

[0317] 実施例 5 (10) : 3 - {2 - [9 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル] - 2 - オキシエトキシ} - 2, 2 - ジメチルプロパン酸

TLC: R_f 0.36 (塩化メチレン: 酢酸エチル: メタノール = 8:4:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z = 475 (M + H)⁺。

[0318] 実施例 5 (11) : 3 - [2 - (8 - フルオロ - 9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル) - 2 - オキシエトキシ] - 2, 2 - ジメチルプロパン酸

TLC: R_f 0.36 (塩化メチレン: 酢酸エチル: メタノール = 8:4:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z = 513 (M + H)⁺。

[0319] 実施例 5 (12) : 2, 2 - ジメチル - 3 - (2 - {9 - [(4 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキシエトキシ) プロパン酸

TLC:Rf 0.42 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=519(M + H)⁺。

[0320] 実施例 5 (13) : 2, 2-ジメチル-3- {2-オキソ-2- [9- (4-フェノキシベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] エトキシ} プロパン酸

TLC:Rf 0.51 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=514(M + H)⁺。

[0321] 実施例 5 (14) : 2, 2-ジメチル-3- (2-オキソ-2- {9- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エトキシ) プロパン酸

TLC:Rf 0.61 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=506(M + H)⁺。

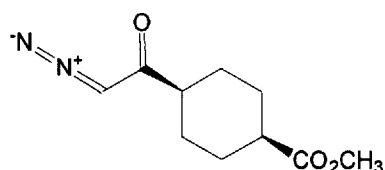
[0322] 実施例 5 (15) : 3- {2- [9- (3-エチルベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエトキシ} -2, 2-ジメチル プロパン酸

TLC:Rf 0.46 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=450 (M + H)⁺。

[0323] 参考製造例 19 : メチル シス-4- (ジアゾアセチル) シクロヘキサンカルボキシラート

[0324] [化57]



[0325] シス-4- (メトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボン酸 (5.89 g) の酢酸エチル溶液 (5.0 mL) に塩化チオニル (4.6 mL) を加え

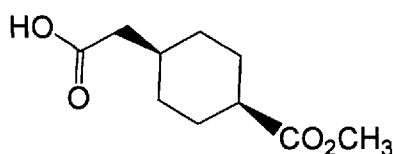
て、60℃で6時間攪拌した。室温へ冷却後濃縮し、トルエン共沸した。得られた油状物のTHF：アセトニトリル（1：1）溶液（26 mL）溶液を、2.0 M トリメチルシリルジアゾメタン（32 mL）のTHF：アセトニトリル（1：1）溶液（100 mL）に加えて室温で一晩攪拌した。酢酸（5 mL）と水（20 mL）を加えたのちTHFとアセトニトリルを留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出して有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20→65：35→50：50）で単離精製することにより、下記物性値を有する標題化合物（5.16 g）を得た。

TLC：0.33（酢酸エチル）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.52 – 1.79 (m, 6 H) 2.00 – 2.16 (m, 2 H) 2.26 – 2.42 (m, 1 H) 2.56 (quin, $J=4.94$ Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 5.30 (s, 1 H)。

[0326] 参考製造例 20：[シス-4-（メトキシカルボニル）シクロヘキシル]酢酸

[0327] [化58]



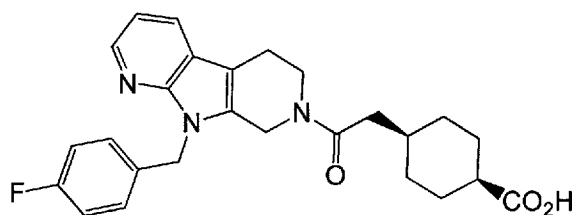
[0328] 参考製造例 19 で製造された化合物（6.06 g）のTHF：水（10：1）溶液（41 mL）を、トリフルオロ酢酸銀（318 mg）とトリエチルアミン（12.1 mL）のTHF：水（10：1）溶液（80 mL）に室温において1時間かけて滴下したのち、室温で一晩攪拌した。THFを留去後、*t*-ブチルメチルエーテル（120 mL）を加えてセライト濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（350 mL）で抽出した。水相を分離し、5 N 塩酸（65 mL）を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物（3.75 g）を得た。

TLC:Rf 0.70(酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.25 - 1.40 (m, 2 H) 1.50 - 1.74 (m, 4 H) 1.87 - 2.07 (m, 3 H) 2.30 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 2.57 (quin, J=5.03 Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H)。

[0329] 参考製造例 21 : シス-4- {2- [9- (4-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエチル} シクロヘキサンカルボン酸

[0330] [化59]



[0331] (3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドならびに参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例20で製造した化合物を用いて参考製造例11に準じた操作に付し、さらに参考製造例3に準じた操作に付すことによって、下記物性値を有する標題化合物 (53 mg) を得た。

TLC:Rf 0.34(酢酸エチル:メタノール=19:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6): \delta$ 1.04 - 1.29 (m, 2 H) 1.32 - 1.63 (m, 4 H) 1.65 - 1.96 (m, 3 H) 2.13 - 2.47 (m, 3 H) 2.62 - 2.85 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 5.39 - 5.54 (m, 2 H) 7.02 - 7.30 (m, 5 H) 7.81 - 7.94 (m, 1 H) 8.16 - 8.28 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0332] 実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (103) ならびに参考例 2

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドならびに参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製

造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体もしくは相当する β -カルボリン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 20 で製造した化合物もしくはその代りに相当するエステルを用いて参考製造例 11 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 3 に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

[0333] 実施例 6 (1) : シス-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.45(酢酸エチル:メタノール=19:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.02 - 1.30 (m, 2 H) 1.31 - 1.61 (m, 4 H) 1.63 - 1.95 (m, 3 H) 2.13 - 2.47 (m, 3 H) 2.63 - 2.85 (m, 2 H) 3.70 - 3.86 (m, 2 H) 4.57 - 4.70 (m, 2 H) 5.49 - 5.67 (m, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 2 H) 7.63 - 7.73 (m, 2 H) 7.87 - 7.96 (m, 1 H) 8.15 - 8.25 (m, 1 H) 12.03 (br s, 1 H)。

[0334] 実施例 6 (2) : シス-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.43(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=500$ (M + H) $^+$ 。

[0335] 実施例 6 (3) : シス-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.43(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=516$ (M + H) $^+$ 。

- [0336] 実施例 6 (4) : シス-4- [2-オキソ-2- (9- { [2- (トリフルオロメチル) -4-ピリジニル] メチル} -1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸
TLC:Rf 0.45(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.06 - 1.31 (m, 2 H) 1.34 - 1.63 (m, 4 H) 1.68 - 1.95 (m, 3 H) 2.18 - 2.47 (m, 3 H) 2.65 - 2.87 (m, 2 H) 3.74 - 3.87 (m, 2 H) 4.59 - 4.70 (m, 2 H) 5.55 - 5.65 (m, 2 H) 6.97 - 7.14 (m, 3 H) 7.30 - 7.43 (m, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.58 - 7.68 (m, 1 H) 8.59 - 8.67 (m, 1 H) 12.03 (s, 1 H)。
- [0337] 実施例 6 (5) : シス-4- (2- {9- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) シクロヘキサンカルボン酸
TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール=10:1) ;
MS (FAB, Pos.) : $m/z=550$ (M + H)⁺。
- [0338] 実施例 6 (6) : シス-4- (2- {9- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) シクロヘキサンカルボン酸
TLC:Rf 0.37(クロロホルム:メタノール=10:1) ;
MS (FAB, Pos.) : $m/z=534$ (M + H)⁺。
- [0339] 実施例 6 (7) : トランス-4- (2-オキソ-2- {9- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロヘキサンカルボン酸
TLC:Rf 0.33(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.68 - 1.09 (m, 2 H) 1.10 - 1.37 (m, 2 H) 1.44 - 1.93 (m, 5 H) 1.93 - 2.38 (m, 3 H) 2.62 - 2.87 (m, 2 H) 3.68 - 3.88 (m,

2 H) 4.59 - 4.70 (m, 2 H) 5.49 - 5.64 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=7.78, 4.6 7 Hz, 1 H) 7.24 - 7.37 (m, 2 H) 7.63 - 7.75 (m, 2 H) 7.88 - 7.97 (m, 1 H) 8.16 - 8.26 (m, 1 H) 12.02 (br s, 1 H)。

[0340] 実施例 6 (8) : トランス-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.57(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=500 (M + H)⁺。

[0341] 実施例 6 (9) : トランス-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=516 (M + H)⁺。

[0342] 実施例 6 (10) : トランス-4-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.44(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.74 - 1.11 (m, 2 H) 1.12 - 1.40 (m, 2 H) 1.50 - 1.93 (m, 5 H) 1.97 - 2.40 (m, 3 H) 2.61 - 2.87 (m, 2 H) 3.67 - 3.90 (m, 2 H) 4.60 - 4.74 (m, 2 H) 5.45 - 5.59 (m, 2 H) 7.03 - 7.19 (m, 2 H) 7.44 - 7.60 (m, 2 H) 7.81 - 7.97 (m, 1 H) 8.15 - 8.28 (m, 1 H) 11.97 (br s, 1 H)。

[0343] 実施例 6 (11) : シス-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-

7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.08 - 1.31 (m, 2 H) 1.36 - 1.63 (m, 4 H) 1.72 - 1.96 (m, 3 H) 2.21 - 2.47 (m, 3 H) 2.61 - 2.84 (m, 2 H) 3.72 - 3.87 (m, 2 H) 4.67 - 4.78 (m, 2 H) 5.39 - 5.52 (m, 2 H) 7.11 (dd, $J=7.68$, 4.7 Hz, 1 H) 7.50 - 7.68 (m, 2 H) 7.84 - 7.93 (m, 1 H) 8.19 - 8.27 (m, 1 H) 12.04 (br s, 1 H)。

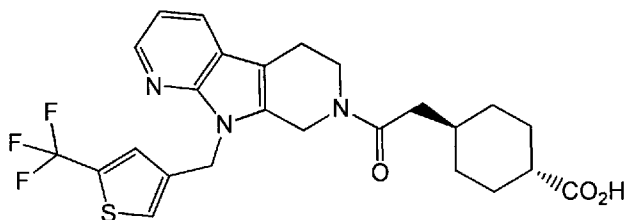
[0344] 実施例 6 (12) : トランス-4- (2- {9- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=534$ (M + H) $^+$ 。

[0345] 実施例 6 (13) : トランス-4- [2-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -3-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸

[0346] [化60]



[0347] TLC:Rf 0.39(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.76 - 1.37 (m, 4 H), 1.50 - 1.92 (m, 5 H), 1.94 - 2.40 (m, 3 H), 2.62 - 2.84 (m, 2 H), 3.68 - 3.90 (m, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 5.34 - 5.58 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J = 7.8$, 1.5 Hz, 1 H), 7.48 - 7.67 (m, 2 H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.17 - 8.26 (m, 1 H), 11.95 (s, 1 H)。

[0348] 実施例 6 (14) : シス-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.37 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.07 - 1.32 (m, 2 H) 1.34 - 1.64 (m, 4 H) 1.70 - 1.99 (m, 3 H) 2.18 - 2.51 (m, 3 H) 2.59 - 2.89 (m, 2 H) 3.65 - 3.91 (m, 2 H) 4.66 - 4.88 (m, 2 H) 5.58 - 5.84 (m, 2 H) 7.02 - 7.31 (m, 2 H) 7.46 - 7.65 (m, 1 H) 7.82 - 8.04 (m, 1 H) 8.16 - 8.34 (m, 1 H) 12.04 (br s, 1 H)。

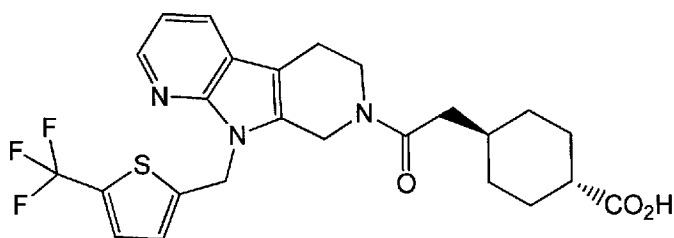
[0349] 実施例 6 (15) : トランス-4-(2-{9-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=518$ (M + H) $^+$ 。

[0350] 実施例 6 (16) : トランス-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸

[0351] [化61]



[0352] TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.78 - 1.09 (m, 2 H) 1.12 - 1.38 (m, 2 H) 1.50 - 1.94 (m, 5 H) 1.97 - 2.18 (m, 1 H) 2.21 - 2.40 (m, 2 H) 2.60 - 2.83 (m,

2 H) 3.68 - 3.87 (m, 2 H) 4.72 - 4.85 (m, 2 H) 5.64 - 5.78 (m, 2 H)
7.06 - 7.26 (m, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 1 H) 7.85 - 7.95 (m, 1 H) 8.22 -
8.30 (m, 1 H) 11.98 (br s, 1 H)。

[0353] 実施例 6 (17) : トランス-4-[2-(9-{[5-(ジフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39(酢酸エチル) ;

MS (FAB, Pos.) : m/z=488 (M + H)⁺。

[0354] 実施例 6 (18) : シス-4-[2-(9-{[5-(ジフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.50(酢酸エチル) ;

MS (FAB, Pos.) : m/z=488 (M + H)⁺。

[0355] 実施例 6 (19) : トランス-4-[2-オキソ-2-(9-{[4-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.56(酢酸エチル) ;

MS (FAB, Pos.) : m/z=506 (M + H)⁺。

[0356] 実施例 6 (20) : シス-4-[2-オキソ-2-(9-{[4-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.61(酢酸エチル) ;

MS (FAB, Pos.) : m/z=506 (M + H)⁺。

[0357] 実施例 6 (21) : シス-4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)-

ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキシエチル) シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.17(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

MS (ESI, Pos.) : m/z=482 (M + H)⁺。

[0358] 実施例 6 (22) : トランス-4- (2- {9- [3- (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキシエチル) シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.15(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

MS (ESI, Pos.) : m/z=482 (M + H)⁺。

[0359] 実施例 6 (23) : シス-4- (2- {9- [4- (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキシエチル) シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.46(酢酸エチル) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=482 (M + H)⁺。

[0360] 実施例 6 (24) : トランス-4- (2- {9- [4- (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキシエチル) シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.42(酢酸エチル) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=482 (M + H)⁺。

[0361] 実施例 6 (25) : 4- [2-オキソ-2- (9- { [2- (トリフルオロメチル) - 4-ピリジニル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.19(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos.) : $m/z=495$ ($M + H$)⁺.

[0362] 実施例 6 (26) : 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.36(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=987$ ($2M + H$)⁺, 494 ($M + H$)⁺.

[0363] 実施例 6 (27) : [4 - (2 - {5, 5 - ジメチル - 9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.41(塩化メチレン:メタノール:28%アンモニア水=15:5:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=559$ ($M + H$)⁺.

[0364] 実施例 6 (28) : 2 - エトキシ - 4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=544$ ($M + H$)⁺.

[0365] 実施例 6 (29) : 4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エチル] ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.11 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

MS (FAB, Pos.) : $m/z=532$ ($M + H$)⁺.

[0366] 実施例 6 (30) : {3 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 -

イル) エチル] フェニル} 酢酸

TLC:Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=514 (M + H)⁺。

[0367] 実施例 6 (31) : 4- [3-オキソ-3- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -2-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) プロピル] 安息香酸

TLC:Rf 0.40 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.60 - 2.98 (m, 6 H), 3.66 - 3.86 (m, 2 H), 4.70 - 4.82 (m, 2 H), 5.69 (s, 2 H), 7.06 - 7.18 (m, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 2 H), 7.46 - 7.58 (m, 1 H), 7.75 - 7.85 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 12.7 (brs, 1 H)。

[0368] 実施例 6 (32) : 3- [3-オキソ-3- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -2-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) プロピル] 安息香酸

TLC:Rf 0.38 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.58 - 2.98 (m, 6 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.68 - 4.82 (m, 2 H), 5.60 - 5.70 (m, 2 H), 7.05 - 7.18 (m, 2 H), 7.28 - 7.40 (m, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 2 H), 7.62 - 7.90 (m, 3 H), 8.23 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1 H), 12.8 (brs, 1 H)。

[0369] 実施例 6 (33) : シス-3- [2-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -2-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロブタンカルボン酸

TLC:Rf 0.41 (酢酸エチル) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=478 (M + H)⁺。

[0370] 実施例 6 (34) : トランス-3- [2-オキソ-2- (9- { [5- (

トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラ
ヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジ
ン - 7 - イル) エチル] シクロブタンカルボン酸

TLC: R_f 0.21 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=478 (M + H)⁺.

[0371] 実施例 6 (35) : 2 - [3 - オキソ - 3 - (9 - { [5 - (トリフル
オロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7
H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イ
ル) プロピル] 安息香酸

TLC: R_f 0.36 (塩化メチレン: 酢酸エチル: メタノール=8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=514 (M + H)⁺.

[0372] 実施例 6 (36) : 4 - {2 - [9 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) -
8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2
- イル] - 2 - オキソエチル} 安息香酸

TLC: R_f 0.33 (塩化メチレン: 酢酸エチル: メタノール=8:4:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=479 (M + H)⁺.

[0373] 実施例 6 (37) : 4 - [2 - (8 - フルオロ - 9 - { [5 - (トリフル
オロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ -
2 H - β - カルボリン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] 安息香酸

TLC: R_f 0.33 (塩化メチレン: 酢酸エチル: メタノール=8:4:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=517 (M + H)⁺.

[0374] 実施例 6 (38) : 4 - {2 - [8 - フルオロ - 9 - (3 - フルオロベン
ジル) - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル
] - 2 - オキソエチル} カルボン酸

TLC: R_f 0.27 (塩化メチレン: 酢酸エチル: メタノール=8:4:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=461 (M + H)⁺.

[0375] 実施例 6 (39) : 5 - [3 - オキソ - 3 - (9 - { [5 - (トリフル
オロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7

H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) プロピル] -2-チオフェンカルボン酸

TLC:Rf 0.12 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=520 (M + H)⁺。

[0376] 実施例 6 (40) : {4- [2-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -2-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] フェニル} 酢酸

TLC:Rf 0.36 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=514 (M + H)⁺。

[0377] 実施例 6 (41) : {2- [2-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -2-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] フェニル} 酢酸

TLC:Rf 0.30 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=514 (M + H)⁺。

[0378] 実施例 6 (42) : 4- {2- [9- (2, 4-ジフルオロベンジル) -8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル] -2-オキソエチル} ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.57 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=511 (M + H)⁺。

[0379] 実施例 6 (43) : (1R, 3R) -1, 2, 2-トリメチル-3- [2-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -2-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=534$ ($M + H$)⁺.

[0380] 実施例 6 (44) : 4 - (2 - {9 - [3 - (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.50 (酢酸エチル);

MS (FAB, Pos.): $m/z=508$ ($M + H$)⁺.

[0381] 実施例 6 (45) : 4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エチル] ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.64 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=533$ ($M + H$)⁺.

[0382] 実施例 6 (46) : 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.70 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=526$ ($M + H$)⁺.

[0383] 実施例 6 (47) : 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.72 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=526$ ($M + H$)⁺.

[0384] 実施例 6 (48) : 4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - {[5 - (トリフルオロメチル) - 3 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7

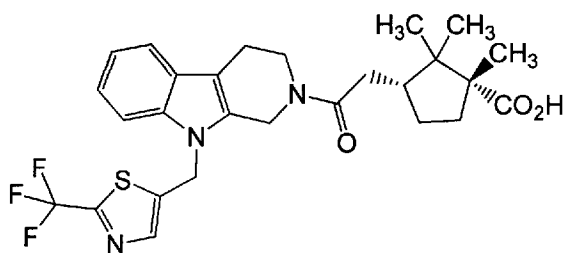
H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.73 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=532 (M + H)⁺.

[0385] 実施例 6 (49) : (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3- [2-オキソ-2- (9- { [2- (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) エチル] シクロペンタンカルボン酸

[0386] [化62]



[0387] TLC:Rf 0.48 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=534 (M + H)⁺.

[0388] 実施例 6 (50) : 4- (2- {9- [3- (ジフルオロメチル) ベンジル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル} - 2-オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.19 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=507 (M + H)⁺.

[0389] 実施例 6 (51) : 4- [2-オキソ-2- (9- { [2- (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) エチル] ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.39 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=532 (M + H)⁺.

[0390] 実施例 6 (52) : (1R, 3R) - 3- (2- {9- [3- (ジフルオ

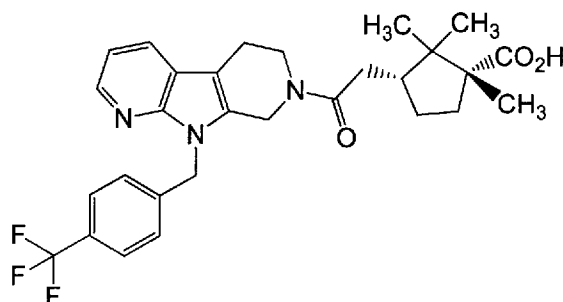
ロメチル) ベンジル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- β -カルボ
リン-2-イル} - 2-オキソエチル) - 1, 2, 2-トリメチルシクロペ
ンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) m/z=509 (M + H)⁺.

[0391] 実施例 6 (53) : (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3-(2
-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6,
8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2,
3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロペンタンカルボン酸

[0392] [化63]



[0393] TLC:Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=528 (M + H)⁺.

[0394] 実施例 6 (54) : (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3-(2
-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6
, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2
, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=544 (M + H)⁺.

[0395] 実施例 6 (55) : (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3-(2
-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6
, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2
, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=544$ ($M + H$)⁺.

[0396] 実施例 6 (56) : (1R, 3R) - 3 - (2 - {9 - [3 - (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1, 2, 2 - トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=510$ ($M + H$)⁺.

[0397] 実施例 6 (57) : (1R, 3R) - 1, 2, 2 - トリメチル - 3 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) シクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=528$ ($M + H$)⁺.

[0398] 実施例 6 (58) : 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=542$ ($M + H$)⁺.

[0399] 実施例 6 (59) : 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=542$ ($M + H$)⁺.

[0400] 実施例 6 (60) : (1S, 3S) - 1, 2, 2 - トリメチル - 3 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [

4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル]
シクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.15 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

MS (FAB, Pos): m/z=535 (M + H)⁺。

[0401] 実施例 6 (61) : (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3- [2
-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -3-チエニル] メ
チル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4,
5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロペンタンカ
ルボン酸

TLC:Rf 0.70 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=534 (M + H)⁺。

[0402] 実施例 6 (62) : (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3- [2
-オキソ-2- (9- { [2- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾー
ル-5-イル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [
4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル]
シクロペンタンカルボン酸

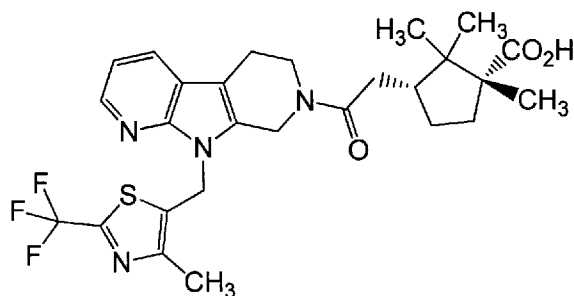
TLC:Rf 0.65 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=535 (M + H)⁺。

[0403] 実施例 6 (63) : (1R, 3R) - 1, 2, 2-トリメチル-3- [2
- (9- { [4-メチル-2- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾー
ル-5-イル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [
4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) -2-オ
キソエチル] シクロペンタンカルボン酸

[0404]

[化64]



[0405] TLC:Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=549 (M + H)⁺, 255。

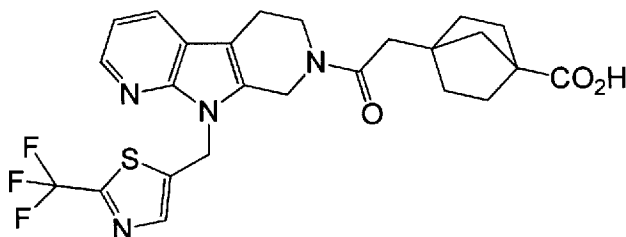
[0406] 実施例6 (64) : 4-[2-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル]ビスクロ[2,2,2]オクタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.34 (酢酸エチル) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=547 (M + H)⁺。

[0407] 実施例6 (65) : 4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]ビスクロ[2,2,1]ヘプタン-1-カルボン酸

[0408] [化65]



[0409] TLC:Rf 0.65 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=519 (M + H)⁺。

[0410] 実施例 6 (66) : 4 - [2 - (9 - { [4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル] ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=533 (M + H)⁺.

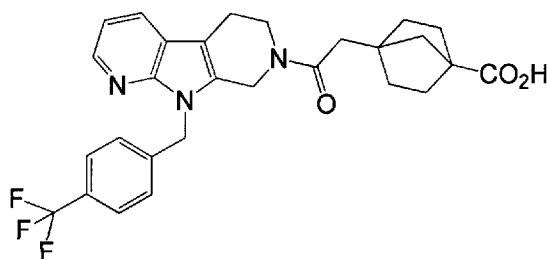
[0411] 実施例 6 (67) : 4 - (2 - {9 - [3 - (ジフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=494 (M + H)⁺.

[0412] 実施例 6 (68) : 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸

[0413] [化66]



[0414] TLC:Rf 0.61 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=512 (M + H)⁺.

[0415] 実施例 6 (69) : 4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) ビシ

クロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.55 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (APCI, Pos. 40 V): m/z=512 (M + H)⁺。

[0416] 実施例 6 (70) : 4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロ
メトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4
, 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) ビ
シクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.61 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (ES, Pos.): m/z=528 (M+H)⁺。

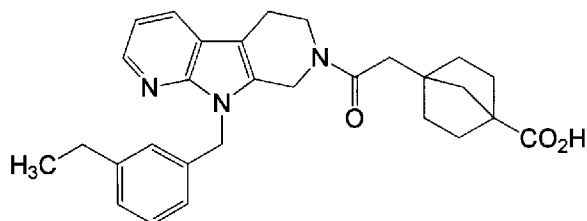
[0417] 実施例 6 (71) : 4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロ
メトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4
, 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) ビ
シクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.61 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=528 (M + H)⁺。

[0418] 実施例 6 (72) : 4-{2-[9-(3-エチルベンジル)-5, 6,
8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2,
3-b] ピリジン-7-イル]-2-オキソエチル} ビシクロ [2. 2. 1
] ヘプタン-1-カルボン酸

[0419] [化67]



[0420] TLC:Rf 0.42 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=472 (M + H)⁺。

[0421] 実施例 6 (73) : 4-{2-[9-(3-イソプロポキシベンジル)-
5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロ

ロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキシエチル} ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=502 (M + H)⁺。

[0422] 実施例 6 (74) : 4-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキシエチル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.30 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=541 (M + H)⁺。

[0423] 実施例 6 (75) : 4-[2-(8-フルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキシエチル] ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.36 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=536 (M + H)⁺。

[0424] 実施例 6 (76) : 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキシエチル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.60 (酢酸エチル) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=510 (M + H)⁺。

[0425] 実施例 6 (77) : 4-{2-オキソ-2-[9-(4-フェノキシベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] エチル} ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.38 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=536 (M + H)⁺。

[0426] 実施例 6 (78) : 4 - {2 - [9 - (4 - ビフェニルイルメチル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - オキソエチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.38 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=520 (M + H)⁺。

[0427] 実施例 6 (79) : 4 - {2 - オキソ - 2 - [9 - (3 - フェノキシベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] エチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.38 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=536 (M + H)⁺。

[0428] 実施例 6 (80) : 5 - {2 - オキソ - 2 - [9 - (4 - フェノキシベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] エチル} - 2 - ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=519 (M + H)⁺。

[0429] 実施例 6 (81) : 5 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) - 2 - ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=511 (M + H)⁺。

[0430] 実施例 6 (82) : {4 - [2 - (6, 8 - ジフルオロ - 9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2H - β - カルボリン - 2 - イル) - 2 - オキソ

エチル} - 1 - ピペリジニル} 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=557 (M + H)⁺。

[0431] 実施例 6 (83) : 5 - (2 - {9 - [(4 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキシエチル) - 2 - ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=524 (M + H)⁺。

[0432] 実施例 6 (84) : (4 - {2 - オキソ - 2 - [9 - (4 - フェノキシベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] エチル} - 1 - ピペリジニル) 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=539 (M + H)⁺。

[0433] 実施例 6 (85) : [4 - (2 - {9 - [(4 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキシエチル) - 1 - ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=544 (M + H)⁺。

[0434] 実施例 6 (86) : {4 - [2 - (8 - フルオロ - 9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル) - 2 - オキシエチル] - 1 - ピペリジニル} 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=539 (M + H)⁺。

[0435] 実施例 6 (87) : [4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [3 - (トリフルオ

ロメトキシ)ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) - 1-ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺。

[0436] 実施例 6 (88) : 4 - (2 - {9 - [(5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキシエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=541 (M + H)⁺。

[0437] 実施例 6 (89) : 4 - {2 - [8-フルオロ-9 - (4-フェノキシベンジル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル] - 2-オキシエチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.47 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=553 (M + H)⁺。

[0438] 実施例 6 (90) : 4 - [2 - (6-フルオロ-9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル]メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) - 2-オキシエチル] ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.51 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=536 (M + H)⁺。

[0439] 実施例 6 (91) : 4 - [2 - (6, 8-ジフルオロ-9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル]メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) - 2-オキシエチル] ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸

TLC:Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=554 (M + H)⁺.

[0440] 実施例 6 (92) : 4 - (2 - {6 - フルオロ - 9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.48 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=545 (M + H)⁺.

[0441] 実施例 6 (93) : 4 - {2 - [8 - フルオロ - 9 - (3 - フルオロベンジル) - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=479 (M + H)⁺.

[0442] 実施例 6 (94) : 3 - [2 - オキソ - 2 - (9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エチル] - 1 - アダマンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.56 (酢酸エチル) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=559 (M + H)⁺.

[0443] 実施例 6 (95) : 5 - (2 - {9 - [3 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 2 - ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=493 (M + H)⁺.

[0444] 実施例 6 (96) : 5 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) - 2

ーピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=495 (M + H)⁺。

[0445] 実施例6 (97) : 5 - (2-オキソ-2- {9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) - 2-ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=511 (M + H)⁺。

[0446] 実施例6 (98) : 5 - {2 - [9 - (3-エチルベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] - 2-オキソエチル} - 2-ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=455 (M + H)⁺。

[0447] 実施例6 (99) : 5 - [2-オキソ-2- (9 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] - 2-ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=502 (M + H)⁺。

[0448] 実施例6 (100) : 4 - {2 - [9 - (3-エチルベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] - 2-オキソエチル} - 2-メチル安息香酸

TLC:Rf 0.21 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=468 (M + H)⁺。

[0449] 実施例6 (101) : 2-メチル-4 - {2-オキソ-2 - [9 - (4 -

フェノキシベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] エチル} 安息香酸

TLC:Rf 0.18 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=532 (M + H)⁺。

[0450] 実施例 6 (102) : 4 - (2 - {9 - [3 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキシエチル) - 2-メチル安息香酸

TLC:Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=506 (M + H)⁺。

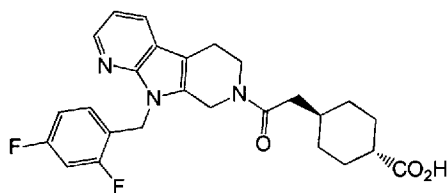
[0451] 実施例 6 (103) : 2-メチル-4 - (2-オキソ-2 - {9 - [(2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=537 (M + H)⁺。

参考例 2 : トランス-4 - {2 - [9 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] - 2-オキシエチル} シクロヘキサンカルボン酸

[0452] [化68]



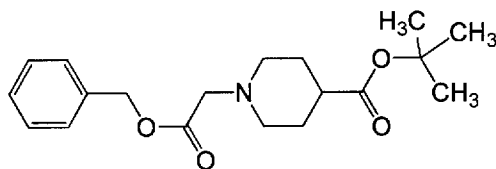
[0453] TLC:Rf 0.37(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 0.75 - 1.37 (m, 4 H), 1.45 - 1.92 (m, 5 H), 1.92 -

2.38 (m, 3 H), 2.62 – 2.84 (m, 2 H), 3.68 – 3.84 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 5.38 – 5.56 (m, 2 H), 6.86 – 7.03 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 7.21 – 7.36 (m, 1 H), 7.84 – 7.94 (m, 1 H), 8.20 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1 H), 11.97 (s, 1 H)。

[0454] 参考製造例 22 : t e r t -ブチル 1 - [2 - (ベンジルオキシ) - 2 -オキシエチル] ピペリジン - 4 -カルボキシラート

[0455] [化69]



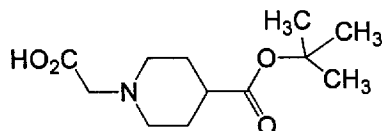
[0456] t e r t -ブチル ピペリジン - 4 -カルボキシラート (2.6 g) のアセトニトリル懸濁液 (39 mL) に、ジイソプロピルエチルアミン (4.4 mL) を加え、続いて、ベンジルブロモアセテート (2.0 mL) を室温で少量ずつ加え、4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3 → 0 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.4 g) を得た。

TLC: R_f 0.66 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.44 (s, 9 H) 1.68 – 1.92 (m, 4 H) 2.10 – 2.35 (m, 3 H) 2.83 – 2.96 (m, 2 H) 3.26 (s, 2 H) 5.16 (s, 2 H) 7.25 – 7.41 (m, 5 H)。

[0457] 参考製造例 23 : [4 - (t e r t -ブトキシカルボニル) ピペリジン - 1 -イル] 酢酸

[0458] [化70]



[0459] 参考製造例 22 で製造した化合物 (3.4 g) をエタノール (41 mL)

に溶解し、アルゴン雰囲気下で、5% Pd/C (50%含水品、340 mg) を加え、室温で攪拌しながら2.5時間水素を液中に吹き込んだ。系内をアルゴン置換したのち、セライトを用いて触媒を濾去し、減圧濃縮することによって下記物性値を有する標題化合物 (2.5 g) を得た。

TLC:Rf 0.30(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.44 (s, 9 H) 1.97 – 2.25 (m, 4 H) 2.40 – 2.54 (m, 1 H) 2.95 – 3.45 (m, 4 H) 3.46 (s, 2 H) 7.43 – 7.96 (br.s, 1 H)。

[0460] 参考製造例 24 : tert-ブチル 1- {2- [9- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキシエチル} ピペリジン-4-カルボキシラート

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドならびに参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例23で製造した化合物を用いて参考製造例11に準じた操作に付すことによって下記物性値を有する標題化合物 (50 mg) を得た。

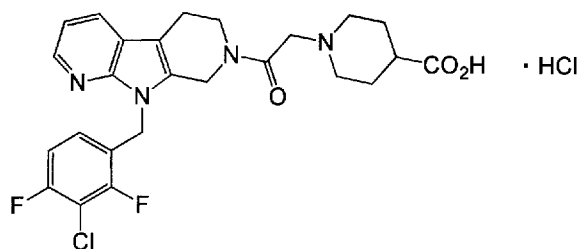
TLC:Rf 0.58(ジクロロメタン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.42 – 1.44 (m, 9 H) 1.48 – 1.95 (m, 4 H) 2.00 – 2.28 (m, 3 H) 2.68 – 2.96 (m, 4 H) 3.13 – 3.30 (m, 2 H) 3.84 – 3.98 (m, 2 H) 4.65 – 4.88 (m, 2 H) 5.47 (s, 2 H) 6.70 – 7.16 (m, 3 H) 7.81 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1 H) 8.23 – 8.34 (m, 1 H)。

[0461] 参考製造例 25 : 1- {2- [9- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキシエチル} -4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

[0462]

[化71]



[0463] 参考製造例 24 で製造した化合物 (30 mg) に室温で 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (4 mL) および水 (0.1 mL) を順次加え、終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、ろ取および乾燥を行うことで、下記物性値を有する標題化合物 (25 mg) を得た。

TLC: R_f 0.23 (クロロホルム: メタノール: 水 = 50:10:1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.71 – 2.31 (m, 4 H) 2.64 – 4.53 (m, 12 H) 4.63 – 4.80 (m, 2 H) 5.51 – 5.63 (m, 2 H) 6.91 – 7.04 (m, 1 H) 7.14 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1 H) 7.18 – 7.28 (m, 1 H) 7.87 – 8.02 (m, 1 H) 8.23 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H) 9.47 – 9.77 (m, 1 H)。

[0464] 実施例 7 (1) ~ 実施例 7 (78)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドならびに参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体もしくは相当する β-カルボリン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 23 で製造した化合物もしくはその代りに相当するエステルを用いて参考製造例 11 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 25 に準じた操作に付して以下の化合物を得た。

[0465] 実施例 7 (1) : 1 - (2 - {5, 5-ジメチル-9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキソエチル) - 4-ピペリジincarボン酸

TLC: R_f 0.53 (塩化メチレン: メタノール: 28% アンモニア水 = 15:5:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.20 - 1.74 (m, 11 H), 1.80 - 2.05 (m, 2 H), 2.50 - 2.80 (m, 2 H), 3.00 - 3.20 (m, 2 H), 3.45 - 3.68 (m, 2 H), 4.50 - 4.90 (m, 2 H), 5.35 - 5.55 (m, 2 H), 7.07 (dd, $J=7.5, 4.8$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.38 (m, 4 H), 8.02-8.12 (m, 1 H), 8.21 (dd, $J=4.8, 1.2$ Hz, 1 H)。

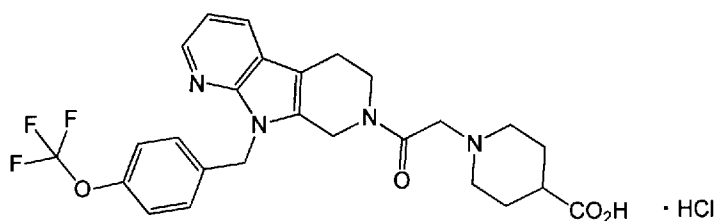
[0466] 実施例 7 (2) : [1 - (2 - {5, 5-ジメチル-9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキソエチル) - 4-ピペリジニル] 酢酸

TLC:Rf 0.55(塩化メチレン:メタノール:28%アンモニア水=15:5:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=559$ ($M + H$) $^+$ 。

[0467] 実施例 7 (3) : 1 - (2-オキソ-2 - {9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) - 4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

[0468] [化72]



[0469] TLC:Rf 0.22(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=517$ ($M + H$) $^+$ 。

[0470] 実施例 7 (4) : 1 - (2 - {9 - [3-クロロ-4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキソエチル) - 4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.21(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=551$ ($M + H$) $^+$ 。

[0471] 実施例 7 (5) : 1 - (2 - {9 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.20(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=535 (M + H)⁺.

[0472] 実施例 7 (6) : 1 - (2 - {9 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.25(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=579 (M + H)⁺.

[0473] 実施例 7 (7) : [1 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル) - 4 - ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.34(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=531 (M + H)⁺.

[0474] 実施例 7 (8) : [1 - (2 - {9 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.38(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=565 (M + H)⁺.

[0475] 実施例 7 (9) : [1 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2 - イル} エチル) - 4 - ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=530$ ($M + H$)⁺.

[0476] 実施例 7 (10) : 1-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,5-ジメチル-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.30(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=563$ ($M + H$)⁺.

[0477] 実施例 7 (11) : [1-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.25(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=549$ ($M + H$)⁺.

[0478] 実施例 7 (12) : [1-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.32(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (FAB, Pos.) : $m/z=548$ ($M + H$)⁺.

[0479] 実施例 7 (13) : [1-(2-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,5-ジメチル-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.27(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=593$ ($M + H$)⁺.

[0480] 実施例 7 (14) : [1-(2-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,5-ジメチル-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン

ー7-イル}ー2-オキソエチル)ー4-ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.26(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=577 (M + H)⁺.

[0481] 実施例7 (15) : (1- {2- [9- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンジル)ー8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル]ー2-オキソエチル}ー4-ピペリジニル) 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=534 (M + H)⁺.

[0482] 実施例7 (16) : [1- (2- {8-フルオロ-9- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル]ー1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル}ー2-オキソエチル)ー4-ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=548 (M + H)⁺.

[0483] 実施例7 (17) : (1- {2- [9- (3, 5-ジクロロベンジル)ー8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル]ー2-オキソエチル}ー4-ピペリジニル) 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.26(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=532 (M + H)⁺.

[0484] 実施例7 (18) : [1- (2- {9- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル]ー8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル}ー2-オキソエチル)ー4-ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=582 (M + H)⁺.

[0485] 実施例7 (19) : [1- (2- {8-フルオロ-9- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル]ー1, 3, 4, 9-テトラヒドロ

－2H－β－カルボリン－2－イル}－2－オキソエチル)－4－ピペリジ
ニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.23(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=566 (M + H)⁺。

[0486] 実施例7 (20) : 1－{2－[9－(3－クロロ－2, 4－ジフルオロ
ベンジル)－8－フルオロ－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－β－カ
ルボリン－2－イル]－2－オキソエチル}－4－ピペリジンカルボン酸
塩酸塩

TLC:Rf 0.45(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=520 (M + H)⁺。

[0487] 実施例7 (21) : 1－(2－{8－フルオロ－9－[4－(トリフルオ
ロメトキシ)ベンジル]－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－β－カル
ボリン－2－イル}－2－オキソエチル)－4－ピペリジンカルボン酸 塩
酸塩

TLC:Rf 0.46(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=534 (M + H)⁺。

[0488] 実施例7 (22) : 1－{2－[9－(3, 5－ジクロロベンジル)－8
－フルオロ－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－2H－β－カルボリン－2－
イル]－2－オキソエチル}－4－ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.51(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=518(M + H)⁺。

[0489] 実施例7 (23) : 1－(2－{8－フルオロ－9－[3－フルオロ－4
－(トリフルオロメトキシ)ベンジル]－1, 3, 4, 9－テトラヒドロ－
2H－β－カルボリン－2－イル}－2－オキソエチル)－4－ピペリジン
カルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.43(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=552 (M + H)⁺。

[0490] 実施例7 (24) : 1－(2－{9－[(5－クロロ－2－チエニル)メ

チル] - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボ
リン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジンカルボン酸 塩酸
塩

TLC:Rf 0.50(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=490 (M + H)⁺.

[0491] 実施例 7 (25) : 1 - [2 - (8 - フルオロ - 9 - { [5 - (トリフル
オロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ -
2 H - β - カルボリン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ピペリジン
カルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.50(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=524 (M + H)⁺.

[0492] 実施例 7 (26) : [1 - (2 - {9 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル)
メチル] - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カル
ボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジニル] 酢酸 塩酸
塩

TLC:Rf 0.48(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=504 (M + H)⁺.

[0493] 実施例 7 (27) : {1 - [2 - (8 - フルオロ - 9 - { [5 - (トリフ
ルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ
- 2 H - β - カルボリン - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] - 4 - ピペリジ
ニル} 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=538 (M + H)⁺.

[0494] 実施例 7 (28) : [4 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [4 - (トリフルオ
ロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エチル)
- 1 - ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.05(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.65 - 2.96 (m, 2 H) 3.34 - 5.69 (m, 21 H) 7.10 - 7.39 (m, 5 H) 7.93 - 8.04 (m, 1 H) 8.25 (dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1 H)。

[0495] 実施例 7 (29) : [4 - (2 - {9 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.06(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.65 - 3.01 (m, 2 H) 3.25 - 5.92 (m, 21 H) 7.05 - 7.36 (m, 2 H) 7.45 - 7.68 (m, 2 H) 7.91 - 8.03 (m, 1 H) 8.20 - 8.40 (m, 1 H)。

[0496] 実施例 7 (30) : [4 - (2 - {9 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.05(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.66 - 2.96 (m, 2 H) 3.34 - 5.80 (m, 21 H) 6.93 - 7.60 (m, 4 H) 7.93 - 8.03 (m, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 1 H)

実施例 7 (31) : [4 - (2 - {5, 5 - ジメチル - 9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.17(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=560$ ($M + H$) $^+$ 。

[0497] 実施例 7 (32) : [4 - (2 - {9 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.17(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=594$ (M + H)⁺.

[0498] 実施例 7 (33) : [4 - (2 - {9 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフル
オロメトキシ) ベンジル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 6, 8, 9 - テトラヒ
ドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン
- 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.15(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=578$ (M + H)⁺.

[0499] 実施例 7 (34) : (4 - {2 - [9 - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオ
ロベンジル) - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β -
カルボリン - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - ピペラジニル) 酢酸
二塩酸塩

TLC:Rf 0.29(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=535$ (M + H)⁺.

[0500] 実施例 7 (35) : [4 - (2 - {8 - フルオロ - 9 - [4 - (トリフル
オロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カ
ルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニル] 酢酸 二
塩酸塩

TLC:Rf 0.29(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=549$ (M + H)⁺.

[0501] 実施例 7 (36) : (4 - {2 - [9 - (3, 5 - ジクロロベンジル) -
8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 2 H - β - カルボリン - 2
- イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - ピペラジニル) 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.32(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : $m/z=533$ (M + H)⁺.

[0502] 実施例 7 (37) : [4 - (2 - {9 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオ
ロメトキシ) ベンジル] - 8 - フルオロ - 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロ -
2 H - β - カルボリン - 2 - イル} - 2 - オキソエチル) - 1 - ピペラジニ
ル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.31(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=583 (M + H)⁺.

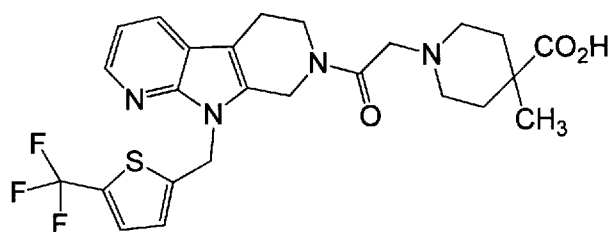
[0503] 実施例 7 (38) : [4-(2-{8-フルオロ-9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-1-ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.29(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=567 (M + H)⁺.

[0504] 実施例 7 (39) : 4-メチル-1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]-4-ピペリジンカルボン酸

[0505] [化73]



[0506] TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=4:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=521 (M + H)⁺.

[0507] 実施例 7 (40) : 4-ヒドロキシ-1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]-4-ピペリジンカルボン酸

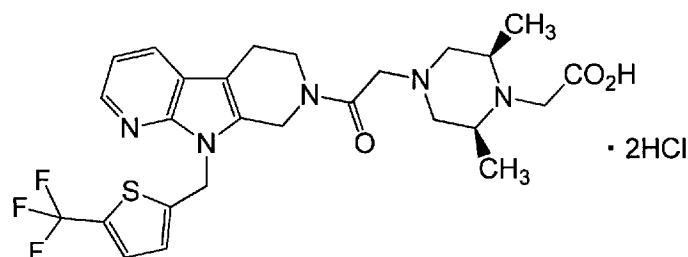
TLC:Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=523 (M + H)⁺.

[0508] 実施例 7 (41) : rel-{(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':

4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] -1-ピペラ
ジニル} 酢酸 二塩酸塩

[0509] [化74]



[0510] TLC:Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=550 (M + H)⁺.

[0511] 実施例 7 (42) : 4-メトキシ-1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テ
トラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピ
リジン-7-イル) エチル] -4-ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:水=80:20:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=537 (M + H)⁺.

[0512] 実施例 7 (43) : rel - {(3R, 5S) - 3, 5-ジメチル-4-
[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]
]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' :
4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] -1-ピペラ
ジニル} 酢酸

TLC:Rf 0.06 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=550 (M + H)⁺.

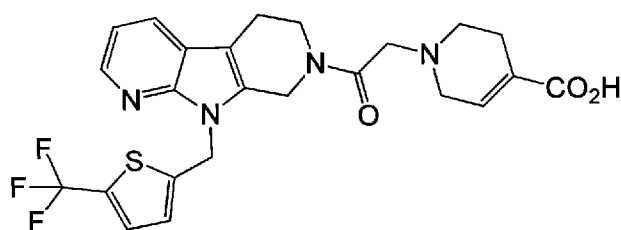
[0513] 実施例 7 (44) : {1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフル
オロメチル)-2-チエニル]メチル}-1,3,4,9-テトラヒドロ-
2H-β-カルボリン-2-イル) エチル] -4-ピペリジニル} 酢酸 塩
酸塩

TLC:Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=520$ ($M + H$)⁺.

[0514] 実施例 7 (45) : 1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジンカルボン酸

[0515] [化75]



[0516] TLC:Rf 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): $m/z=505$ ($M + H$)⁺.

[0517] 実施例 7 (46) : 1-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)エチル]-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.16 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=506$ ($M + H$)⁺.

[0518] 実施例 7 (47) : {4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)エチル]-1-ピペラジニル}酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.07 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=521$ ($M + H$)⁺.

[0519] 実施例 7 (48) : 2-アミノ-6-オキソ-6-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)ヘキサン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール:水=80:20:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=481 (M + H)⁺.

[0520] 実施例 7 (49) : rel- {(2R, 6S) - 4 - [2 - (8-フルオロ-9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2-チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) - 2-オキソエチル] - 2, 6-ジメチル-1-ピペラジニル} 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=567 (M + H)⁺.

[0521] 実施例 7 (50) : rel- {(2R, 6S) - 2, 6-ジメチル-4 - [2-オキソ-2 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2-チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) エチル] - 1-ピペラジニル} 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=549 (M + H)⁺.

[0522] 実施例 7 (51) : rel- [(2R, 6S) - 4 - (2 - {9 - [(5-クロロ-2-チエニル) メチル] - 8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル} - 2-オキソエチル) - 2, 6-ジメチル-1-ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=533 (M + H)⁺.

[0523] 実施例 7 (52) : 1 - (2 - {9 - [(5-クロロ-2-チエニル) メチル] - 8-フルオロ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル} - 2-オキソエチル) - 4-メチル-4-ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.31 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1);

MS (FAB, Pos.): m/z=504 (M + H)⁺.

[0524] 実施例 7 (53) : 4-メチル-1 - [2-オキソ-2 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2-チエニル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テト

ラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) エチル] -4-ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.37 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=520 (M + H)⁺。

[0525] 実施例7 (54) : 1-[2-(8-フルオロ-9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-4-メチル-4-ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.37 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=538 (M + H)⁺。

[0526] 実施例7 (55) : (1-{2-[9-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル]-2-オキソエチル}-4-ピペリジニル) 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=500 (M + H)⁺。

[0527] 実施例7 (56) : 1-{2-オキソ-2-[9-(4-フェノキシベンジル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]エチル}-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=525 (M + H)⁺。

[0528] 実施例7 (57) : 1-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]エチル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=517 (M + H)⁺。

[0529] 実施例7 (58) : (1-{2-オキソ-2-[9-(4-フェノキシベ

ンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル} - 4-ピペリジニル) 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=539 (M + H)⁺。

[0530] 実施例 7 (59) : [4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル)-1-ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=532 (M + H)⁺。

[0531] 実施例 7 (60) : [4-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキソエチル)-1-ピペラジニル] 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=545 (M + H)⁺。

[0532] 実施例 7 (61) : [1-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル)-4-ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺。

[0533] 実施例 7 (62) : [1-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} - 2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=544 (M + H)⁺。

[0534] 実施例 7 (63) : [4-(2-{8-フルオロ-9-[3-(トリフル
オロメトキシ)ベンジル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カル
ボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-1-ピペラジニル] 酢酸 二
塩酸塩

TLC:Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=549 (M + H)⁺。

[0535] 実施例 7 (64) : 1-(2-{8-フルオロ-9-[3-(トリフル
オロメトキシ)ベンジル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カル
ボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩
酸塩

TLC:Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=534 (M + H)⁺。

[0536] 実施例 7 (65) : [1-(2-{8-フルオロ-9-[3-(トリフル
オロメトキシ)ベンジル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カル
ボリン-2-イル}-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] 酢酸 塩
酸塩

TLC:Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

[0537] 実施例 7 (66) : (1-{2-[8-フルオロ-9-(3-フルオロベ
ンジル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イ
ル]-2-オキソエチル}-4-ピペリジニル) 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=482 (M + H)⁺。

[0538] 実施例 7 (67) : (1-{2-[8-フルオロ-9-(4-フルオロベ
ンジル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イ
ル]-2-オキソエチル}-4-ピペリジニル) 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=482 (M + H)⁺.

[0539] 実施例 7 (68) : {4-[2-(6, 8-ジフルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-1-ピペラジニル} 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.12 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=558 (M + H)⁺.

[0540] 実施例 7 (69) : 1-[2-(6, 8-ジフルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=543 (M + H)⁺.

[0541] 実施例 7 (70) : {1-[2-(6, 8-ジフルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル} 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=557 (M + H)⁺.

[0542] 実施例 7 (71) : {4-[2-(8-フルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]-1-ピペラジニル} 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=540 (M + H)⁺.

[0543] 実施例 7 (72) : (4-{2-[8-フルオロ-9-(4-フェノキシベンジル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル]-2-オキソエチル}-1-ピペラジニル) 酢酸 二塩酸塩

TLC:Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=557 (M + H)⁺。

- [0544] 実施例 7 (73) : (1 - {2 - [8-フルオロ-9 - (4-フェノキシベンジル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル] - 2-オキソエチル} - 4-ピペリジニル) 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=556 (M + H)⁺。

- [0545] 実施例 7 (74) : {1 - [2 - (6-フルオロ-9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) - 2-オキソエチル] - 4-ピペリジニル} 酢酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.21 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=539 (M + H)⁺。

- [0546] 実施例 7 (75) : [4 - (2 - {6-フルオロ-9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル} - 2-オキソエチル) - 1-ピペラジニル] 酢酸

TLC:Rf 0.10 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=549 (M + H)⁺。

- [0547] 実施例 7 (76) : [1 - (2 - {6-フルオロ-9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル} - 2-オキソエチル) - 4-ピペリジニル] 酢酸

TLC:Rf 0.24 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

- [0548] 実施例 7 (77) : [(1S, 4S) - 5 - (2-オキソ-2 - {9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3' : 4, 5] ピロロ[2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) - 2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1] ヘプター-2-イル] 酢酸

TLC:Rf 0.47 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1);

MS(FAB, Pos.):m/z=544 (M + H)⁺。

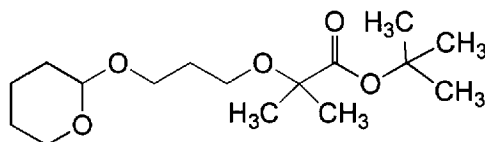
実施例 7 (78) : 1 - (2 - {9 - [(4 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエチル) - 4 - ピペリジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=530 (M + H)⁺。

[0549] 参考製造例 26 : t e r t - ブチル 2 - メチル - 2 - [3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロポキシ] プロパノアート

[0550] [化76]



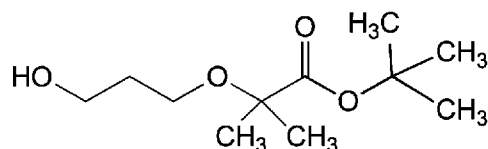
[0551] t e r t - ブチル 2 - ヒドロキシー - 2 - メチルプロパノアート (1.0 g) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (22 mL) に、氷浴下で水素化ナトリウム (250 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、氷浴下で、2 - (3 - ブロモプロポキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (0.88 mL) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に氷浴下で水および 1 N 塩酸を加え、t - ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物を t e r t - ブチル 2 - ヒドロキシー - 2 - メチルプロパノアートとの混合物 (400 mg) として得た。

TLC:Rf 0.23 (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.37 (s, 6 H) 1.47 (s, 9 H) 1.31 - 1.93 (m, 8 H) 3.42 - 3.56 (m, 4 H) 3.77 - 3.91 (m, 2 H) 4.55 - 4.60 (m, 1 H)。

[0552] 参考製造例 27 : t e r t -ブチル 2 - (3 -ヒドロキシプロポキシ) - 2 -メチルプロパノアート

[0553] [化77]



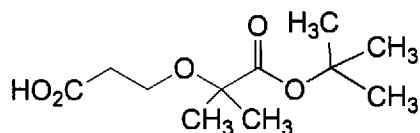
[0554] 参考製造例 26 で製造した化合物 (400 mg : t e r t -ブチル 2 -ヒドロキシー 2 -メチルプロパノアートとの混合物) のメタノール溶液 (4.3 mL) に、室温で p -トルエンスルホン酸一水和物 (26 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (18 L) を加え、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 → 4 : 1 → 2 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (130 mg) を得た。

TLC:Rf 0.22(ヘキサン:酢酸エチル=4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.37 (s, 6 H) 1.46 (s, 9 H) 1.64 - 1.84 (m, 2 H) 3.31 (br.s, 1 H) 3.51 - 3.60 (m, 2 H) 3.73 - 3.84 (m, 2 H)。

[0555] 参考製造例 28 : 3 - (2 - t e r t -ブトキシー 1 , 1 -ジメチル - 2 -オキシエトキシ) プロパン酸

[0556] [化78]



[0557] 参考製造例 27 で製造した化合物 (116 mg) のアセトニトリル溶液に、リン酸二水素ナトリウムの緩衝溶液 (2.7 mL, pH : 6.58)、2, 2, 6, 6 -テトラメチルピペリジン 1 -オキシル (9 mg) および亜塩素酸ナトリウム (97 mg) の水溶液 (1.2 mL) ならびに次亜塩素酸ナトリウム溶液 (50 μ L) を室温で順次加え、50℃に昇温し、2.5 時間攪拌した。反応混合物に氷浴下、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、無

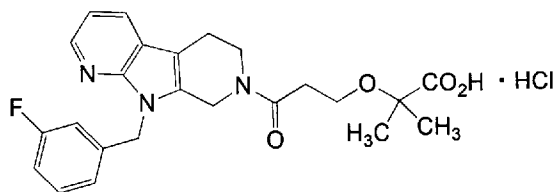
色透明になることを確認後、濃縮した。得られた残渣に5 N塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することで、下記物性値を有する標題化合物(118 mg)を得た。

TLC:Rf 0.23(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.41 (s, 6 H) 1.48 (s, 9 H) 2.69 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.0 Hz, 2 H)。

[0558] 参考製造例29: 2- {3- [9- (3-フルオロベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -3-オキソプロポキシ} -2-メチルプロパン酸 塩酸塩

[0559] [化79]



[0560] (3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例28で製造した化合物を用いて参考製造例11に準じた操作に付し、さらに参考製造例25に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物(59 mg)を得た。

TLC:Rf 0.09(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.20 - 1.34 (m, 6 H) 2.23 - 2.87 (m, 4 H) 3.50 - 3.84 (m, 4 H) 4.21 - 5.05 (m, 4 H) 5.47 - 5.57 (m, 2 H) 6.87 - 7.17 (m, 4 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 7.90 - 7.98 (m, 1 H) 8.20 - 8.25 (m, 1 H)。

[0561] 実施例8(1)～実施例8(5)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドお

よび参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 2 8 で製造した化合物を用いて参考製造例 1 1 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 2 5 に準じた操作に付して以下の化合物を得た。

[0562] 実施例 8 (1) : 2-メチル-2-(3-オキソ-3-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}プロポキシ)プロパン酸

TLC:Rf 0.18(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2);

MS (ESI, Pos.): m/z=506 (M + H)⁺。

[0563] 実施例 8 (2) : 2-(3-{9-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-3-オキソプロポキシ)-2-メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.17(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2);

MS (ESI, Pos.): m/z=540 (M + H)⁺。

[0564] 実施例 8 (3) : 2-(3-{9-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-3-オキソプロポキシ)-2-メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.15(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2);

MS (ESI, Pos.): m/z=524 (M + H)⁺。

[0565] 実施例 8 (4) : 2-メチル-2-[3-オキソ-3-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)プロポキシ]プロパン酸

TLC:Rf 0.16(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

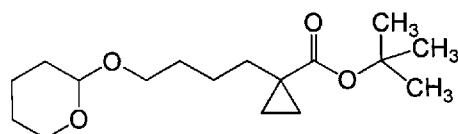
[0566] 実施例 8 (5) : 2-メチル-2-[3-オキソ-3-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)プロポキシ]プロパン酸

TLC: R_f 0.16(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2);

MS (ESI, Pos.) : $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

[0567] 参考製造例 30 : tert-ブチル 1-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブチル]シクロプロパンカルボキシラート

[0568] [化80]



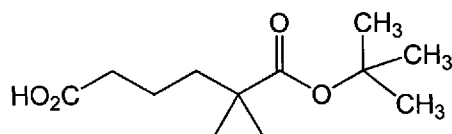
[0569] アルゴン雰囲気下、tert-ブチル シクロプロピルカルボキシラート (3.76 g) および 2-(4-ブロボトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (7.52 g、を無水/THF (106 mL) に溶解させ、内温-65℃に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド溶液 (2.0 M、THF:ヘプタン:エチルベンゼン溶液) (19.8 mL) を15分かけて滴下した。滴下終了後、室温で8時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、水、ヘキサン:酢酸エチル (1:1) を加えて抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、98:2→90:10) にて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.86 g) を得た。

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) ;

¹H-NMR(CDCl₃): δ 0.60 (2 H) , 1.10 (2 H) , 1.42 (9 H) , 1.45 - 1.90 (12 H) , 3.34 - 3.43 (1 H) , 3.45 - 3.54 (1 H) , 3.68 - 3.78 (1 H) , 3.82 - 3.91 (1 H) , 4.54 - 4.60 (1 H) 。

[0570] 参考製造例 31 : 4 - [1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) シクロプロピル] ブタン酸

[0571] [化81]



[0572] 参考製造例 30 で製造した化合物を (4 . 3 2 g) のメタノール (2 9 m L) 溶液に、 p - トルエンスルホン酸一水和物 (2 8 m g) を加えて室温で 2 4 時間撹拌した。水、飽和飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてからメタノールを留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濃縮することにより t e r t - ブチル 1 - (4 - ヒドロキシブチル) シクロプロパンカルボキシレート (3 . 2 0 g) を得た。これをアセトニトリル (1 1 8 m L) に溶解させ、リン酸緩衝液 (p H 6 . 6 、 7 9 m L) を加えて 4 0 ° C にて撹拌した。2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシル フリーラジカル (T E M P O 、 2 2 7 m g) 、亜塩素酸ナトリウム水溶液 (亜塩素酸ナトリウム 2 . 6 2 g 、水 1 6 m L) および次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (0 . 5 % 、 1 6 m L) を加えて 1 5 時間撹拌した。放冷後、亜硫酸ナトリウム水溶液および 2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で逆抽出し、2 規定塩酸を加えて酸性にしてから酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、濃縮して下記物性値を有する標題化合物 (3 . 0 8 g) を得た。

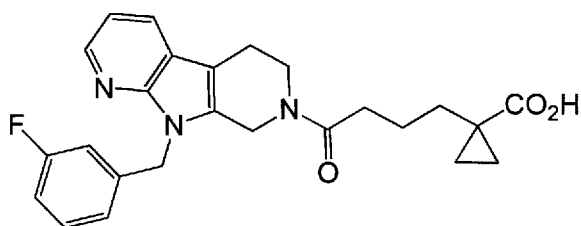
TLC : R_f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.64 (2 H) , 0.97 (2 H) , 1.36 (s , 9 H) , 1.36 - 1.46 (2 H) , 1.54 - 1.70 (2 H) , 2.16 (2 H) , 12.0 (1 H) 。

[0573] 参考製造例 32 : 1 - { 4 - [9 - (3 - フルオロベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 4 - オキシブチル } シクロプロパンカルボ

ン酸

[0574] [化82]



[0575] (3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例31で製造した化合物を用いて参考製造例11に準じた操作に付し、さらに参考製造例25に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.46 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.56 - 0.72 (m, 2 H), 0.95 - 1.06 (m, 2 H), 1.32 - 1.72 (m, 4 H), 2.22 - 2.45 (m, 2 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.68 - 3.82 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.42 - 5.54 (m, 2 H), 6.85 - 7.05 (m, 4 H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H), 8.20 (dd, $J = 4.8, 1.5\text{ Hz}$, 1 H), 11.97 (brs, 1 H)。

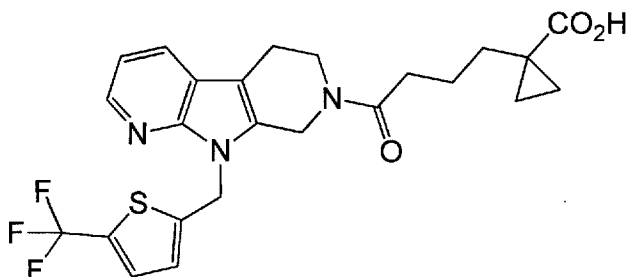
[0576] 実施例9 (1) ~ 実施例9 (4)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例31で製造した化合物を用いて参考製造例11に準じた操作に付し、さらに参考製造例25に準じた操作に付して以下の化合物を得た。

[0577] 実施例9 (1) : 1 - [4 - オキソ - 4 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H

ーピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル
) ブチル] シクロプロパンカルボン酸

[0578] [化83]



[0579] TLC:Rf 0.47 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 0.55 - 0.78 (m, 2 H), 0.90 - 1.10 (m, 2 H), 1.36 - 1.76 (m, 4 H), 2.30 - 2.58 (m, 2 H), 2.62 - 2.90 (m, 2 H), 3.63 - 3.88 (m, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 5.58 - 5.78 (m, 2 H), 7.02 - 7.24 (m, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 12.02 (brs, 1 H)。

[0580] 実施例 9 (2) : 1- [4-オキソ-4-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ブチル] シクロプロパンカルボン酸

TLC:Rf 0.36 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=492 (M + H)⁺。

[0581] 実施例 9 (3) : 1- [4-オキソ-4-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) ブチル] シクロプロパンカルボン酸

TLC:Rf 0.33 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=493 (M + H)⁺。

[0582] 実施例 9 (4) : 1- [4-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テ

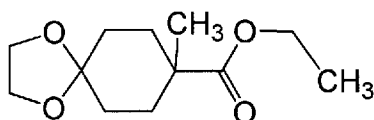
トラヒドロ-7H-ピリド[4', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピ
リジン-7-イル)-4-オキソブチル]シクロプロパンカルボン酸

TLC: R_f 0.38 (塩化メチレン: 酢酸エチル: メタノール=8:4:1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=507 (M + H)⁺.

[0583] 参考製造例 33 : エチル 8-メチル-1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]
]デカン-8-カルボキシレート

[0584] [化84]



[0585] エチル-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート (25.1 g)、エチレングリコール (32.3 g) をトルエン 80 mL に溶解させ、室温で攪拌している中に p-トルエンスルホン酸一水和物 (563 mg) を加え、その温度で終夜攪拌した。反応終了後、ヘキサン: 酢酸エチル=3:1 溶液 (150 mL) を加えて希釈した後、水 100 mL を加え抽出操作を行った。得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去し粗生成物を得た。これをトルエン共沸してケタール中間体 (32.1 g) を得た。

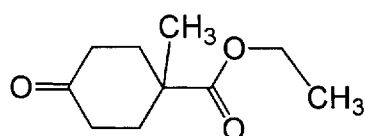
[0586] リチウムジイソプロピルアミド (37.5 mL) を THF 50 mL に溶解させ、内温 -30℃ で攪拌している中に、上記ケタール中間体 (10.7 g) の THF 12 mL 溶液を 5 分かけて滴下した。この溶液を内温 -30℃ で 20 分攪拌した後、その温度でヨウ化メチル (14.2 g) の THF 12 mL 溶液を 5 分かけて滴下した。このときの内温は -5℃ まで上昇した。この溶液を内温 23℃ になるまで 1 時間攪拌し、水を加えて反応を停止させ、抽出操作 (THF、1 回) を行った後、水層を 2 規定塩酸水溶液で中和し、再抽出操作 (酢酸エチル、2 回) を行った。得られた有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (12.8 g) を得た。

TLC: R_f 0.51 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.19 (s, 3 H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.43–1.71 (m, 6 H), 2.09–2.17 (m, 2 H), 3.93 (s, 4 H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H)。

[0587] 参考製造例 3 4 : エチル 1-メチル-4-オキシシクロヘキサンカルボキシラート

[0588] [化85]



[0589] 参考製造例 3 3 で製造した化合物 (12.8 g) をアセトン 100 mL に溶解させ、室温で攪拌している中に 2 規定塩酸水溶液 50 mL を加え、その温度で終夜攪拌した。反応終了後、減圧下、溶媒を留去して、テトラブチルメチルエーテル 100 mL を加え抽出操作を行った。得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して粗生成物 9.7 g を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 3% → 25%) により精製して下記物性値を有する標題化合物 (8.34 g) を得た。

TLC : R_f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.25–1.32 (m, 6 H), 1.58–1.73 (m, 2 H), 2.27–2.51 (m, 6 H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H)。

[0590] 参考製造例 3 5 : エチル トランス-4-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキシラート

参考製造例 3 4 で製造した化合物 (3.68 g)、メルドラム酸 (3.17 g) をジメチルホルムアミド 40 mL に溶解させ、室温で攪拌している中にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (5.09 g) を加え、その温度で 4 時間攪拌した。反応終了後、水 300 mL を加え、抽出操作 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) を行った。得られた有機層を飽和重曹水、飽和

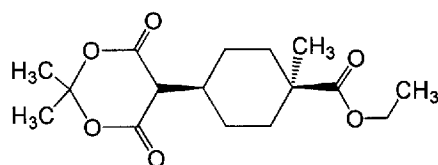
食塩水の順に洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去し粗生成物 6.8 g を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝18%→29%）により精製してトランス：シス＝10：11の異性体混合物（3.36 g）を得た。これを酢酸エチル 4 mL に溶解させ、室温で一晩静置した。析出してきた結晶をろ過して、減圧乾燥することで以下の物性値を有する標題化合物（437 mg）を得た。

TLC : Rf 0.48（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.12–1.29 (m, 8 H), 1.48–1.60 (m, 2 H), 1.67–1.87 (m, 8 H), 2.24–2.46 (m, 3 H), 3.33 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

[0591] 参考製造例 36：〔トランス－4－（エトキシカルボニル）－4－メチルシクロヘキシル〕酢酸

[0592] [化86]



[0593] 参考製造例 35 で製造した化合物（370 mg）をジメチルホルムアミド 2.5 mL、水 0.25 mL に溶解させ、115℃で2時間攪拌した。反応終了後、水 30 mL を加え、抽出操作（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）を行った。得られた有機層を飽和食塩水を用いて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して以下の物性値を有する標題化合物（274 mg）を得た。

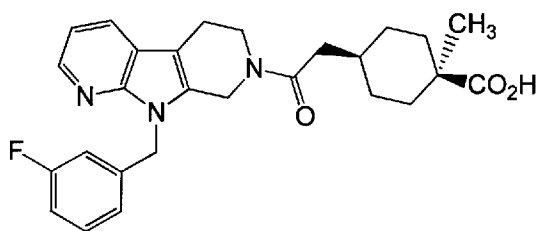
TLC : Rf 0.41（ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.98–1.29 (m, 10 H), 1.63–1.80 (m, 3 H), 2.15–2.27 (m, 4 H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

[0594] 参考製造例 37：シス－4－{2－〔9－（3－フルオロベンジル）－5, 6, 8, 9－テトラヒドロ－7H－ピリド〔4′, 3′：4, 5〕ピロロ〔2, 3－b〕ピリジン－7－イル〕－2－オキソエチル}－1－メチルシ

クロヘキサンカルボン酸

[0595] [化87]



[0596] (3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例36で製造した化合物を用いて参考製造例11に準じた操作に付し、さらに参考製造例3に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.26 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=464 (M + H)⁺.

[0597] 実施例10(1)～実施例10(20)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例36で製造した化合物もしくはその代わりに相当するエステルを用いて参考製造例11に準じた操作に付し、さらに参考製造例3に準じた操作に付して、以下の化合物を得た。

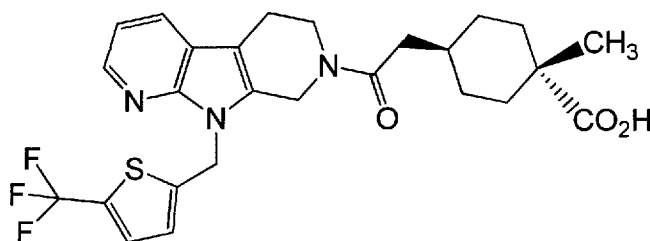
[0598] 実施例10(1) : シス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.25 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

MS (FAB, Pos.): $m/z=520$ ($M + H$)⁺.

[0599] 実施例 10 (2) : トランス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-
- { [5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル] メチル} -5, 6, 8
, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3
-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸

[0600] [化88]



[0601] TLC:Rf 0.62 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=520$ ($M + H$)⁺.

[0602] 実施例 10 (3) : トランス-4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチ
ル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3
' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチ
ル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.45 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=496$ ($M + H$)⁺.

[0603] 実施例 10 (4) : トランス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-
-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒド
ロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
7-イル} エチル) シクロヘキサンカルボン酸

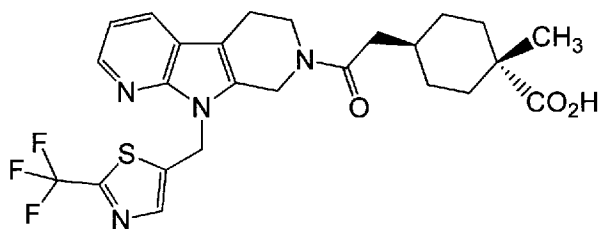
TLC:Rf 0.36 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=514$ ($M + H$)⁺.

[0604] 実施例 10 (5) : トランス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-
-{ [2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチ
ル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5
] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカル

ボン酸

[0605] [化89]



[0606] TLC:Rf 0.25 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=521 (M + H)⁺.

[0607] 実施例 10 (6) : シス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.35 (酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=514 (M + H)⁺.

[0608] 実施例 10 (7) : シス-4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.27 (酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=496 (M + H)⁺.

[0609] 実施例 10 (8) : トランス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=520 (M + H)⁺.

[0610] 実施例 10 (9) : シス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-

ー5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.50 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=521 (M + H)⁺.

[0611] 実施例 10 (10) : シス-1-メチル-4- [2-オキソ-2- (9- { [5- (トリフルオロメチル) -3-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.59 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=520 (M + H)⁺.

[0612] 実施例 10 (11) : シス-1-メチル-4- (2-オキソ-2- {9- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.61 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=514 (M + H)⁺.

[0613] 実施例 10 (12) : シス-1-メチル-4- (2-オキソ-2- {9- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.63 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=530 (M + H)⁺.

[0614] 実施例 10 (13) : シス-1-メチル-4- (2-オキソ-2- {9- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.62 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=530$ ($M + H$)⁺.

[0615] 実施例 10 (14) : シス-1-メチル-4-[2-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.51 (酢酸エチル);

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=535$ ($M + H$)⁺.

[0616] 実施例 10 (15) : トランス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.29 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=530$ ($M + H$)⁺.

[0617] 実施例 10 (16) : トランス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=530$ ($M + H$)⁺.

[0618] 実施例 10 (17) : トランス-1-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.28 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=514$ ($M + H$)⁺.

[0619] 実施例 10 (18) : トランス-1-メチル-4-[2-(9-{[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メ

チル} - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 2-オキソエチル] シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=535 (M + H)⁺.

[0620] 実施例 10 (19) : シス-1-ヒドロキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos. 20 V):m/z=523 (M + H)⁺.

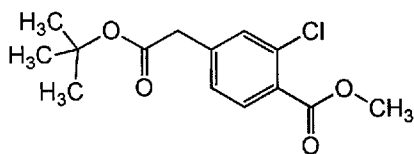
[0621] 実施例 10 (20) : トランス-1-ヒドロキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=523 (M + H)⁺.

[0622] 参考製造例 38 : メチル 4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-クロロベンゾアート

[0623] [化90]



[0624] 活性亜鉛 (530mg) を含む無水THF (4.5mL) 懸濁液にtert-ブチル ブロモ酢酸 (800μL)、1,2-ジブロモエタン (15μL) を加え、Biotage社製マイクロウェーブ合成装置イニシエーター

を用い、90℃で3分間反応した。遠心分離を行い、上澄み液を得ることで2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル亜鉛ブロミドのTHF溶液を調製した。

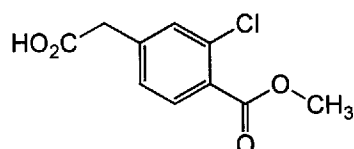
[0625] メチル 2-クロロ-4-ヨードベンゾアート (296 mg) に2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル亜鉛ブロミドのTHF溶液 (4.5 mL) を加え、次いでビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (51 mg) を加え、CEM社製マイクロウェーブ合成装置を用い、50W、80℃で10分間反応した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加えた。不溶物をセライトでろ去後、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取液体クロマトグラフW-prep 2XY (カラム: メインカラムM, インジェクトカラムS; 自動条件設定: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1, Rf = 0.60) にて精製して、下記物性値を有する標題化合物 (94 mg) を得た。

TLC: Rf 0.58 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.80 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0626] 参考製造例 39: メチル 4-(カルボキシメチル)-2-クロロベンゾアート

[0627] [化91]



[0628] 参考製造例 38 で製造された化合物 (87 mg) の塩化メチレン (1.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下、濃縮乾固させ下記物性値を有する標題化合物を得た。

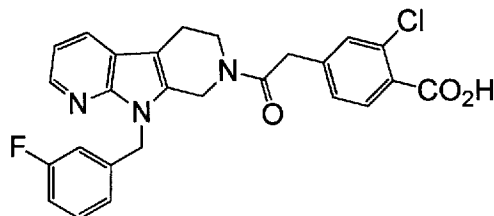
TLC: Rf 0.28 (塩化メチレン: メタノール = 9:1);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.82 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 3.93 (s,

3H), 3.68 (s, 2H)。

[0629] 参考製造例 40 : 2-クロロ-4- {2- [9- (3-フルオロベンジル)
-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5]
ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエチル} 安息香酸

[0630] [化92]



[0631] (3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 39 で製造した化合物を用いて参考製造例 11 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 3 に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=478 (M + H)⁺。

[0632] 実施例 11 (1) ~ 実施例 11 (39)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドならびに参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体もしくは相当する β-カルボリン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 39 で製造した化合物もしくはその代わりに相当するエステルを用いて参考製造例 11 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 3 に準じた操作に付して、以下の化合物を得た。

[0633] 実施例 11 (1) : 2-クロロ-4- [2-オキソ-2- (9- { [5-
(トリフルオロメチル) -2-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9-テト

ラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] カルボン酸

TLC:Rf 0.24 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=534 (M + H)⁺.

[0634] 実施例 1 1 (2) : 2-フルオロ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.23 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (APCI, Pos. 20 V): m/z=518 (M + H)⁺.

[0635] 実施例 1 1 (3) : 2-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.47 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (APCI, Pos. 20 V): m/z=514 (M + H)⁺.

[0636] 実施例 1 1 (4) : 2-メトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.51 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (APCI, Pos. 20 V): m/z=530 (M + H)⁺.

[0637] 実施例 1 1 (5) : 3-メトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.43 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (APCI, Pos. 20 V): m/z=530 (M + H)⁺.

[0638] 実施例 1 1 (6) : 2-メチル-2- {4- [2-オキソ-2- (9- {
[5- (トリフルオロメチル) -2-チエニル] メチル} -5, 6, 8, 9
-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b
] ピリジン-7-イル) エチル] フェニル} プロパン酸

TLC:Rf 0.48 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (APCI, Pos. 20 V): m/z=542 (M + H)⁺.

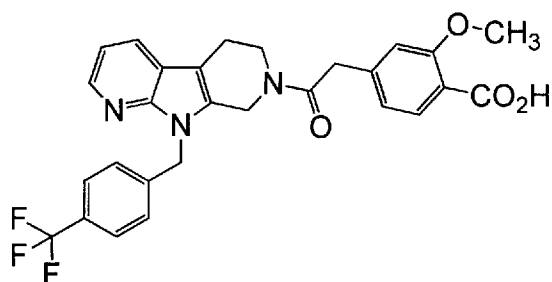
[0639] 実施例 1 1 (7) : 4- (2- {9- [3- (ジフルオロメチル) ベンジ
ル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5
] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) -2-
メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.50 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (APCI, Pos. 20 V): m/z=506 (M + H)⁺.

[0640] 実施例 1 1 (8) : 2-メトキシ-4- (2-オキソ-2- {9- [4-
(トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H
-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル
} エチル) 安息香酸

[0641] [化93]



[0642] TLC:Rf 0.45 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=524 (M + H)⁺.

[0643] 実施例 1 1 (9) : 2-メトキシ-4- (2-オキソ-2- {9- [3-
(トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H
-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル
} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.43 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=524 (M + H)⁺。

[0644] 実施例 1 1 (1 0) : 2-メトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸

TLC:Rf 0.46 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=530 (M + H)⁺。

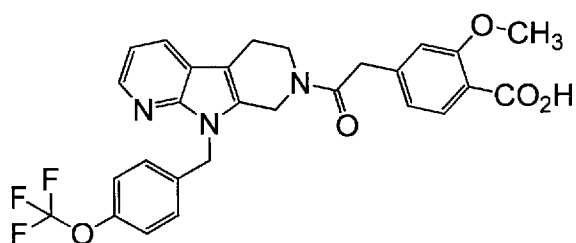
[0645] 実施例 1 1 (1 1) : 2-メトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸

TLC:Rf 0.44 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=531 (M + H)⁺。

[0646] 実施例 1 1 (1 2) : 2-メトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸

[0647] [化94]



[0648] TLC:Rf 0.50 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=540 (M + H)⁺。

[0649] 実施例 1 1 (1 3) : 2-メトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-

イル} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.50 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (AB, Pos.): m/z=540 (M + H)⁺。

[0650] 実施例 1 1 (1 4) : 2-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸

TLC:Rf 0.39 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=508 (M + H)⁺。

[0651] 実施例 1 1 (1 5) : 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-2-メチル安息香酸

TLC:Rf 0.39 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=490 (M + H)⁺。

[0652] 実施例 1 1 (1 6) : 2-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸

TLC:Rf 0.45 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=514 (M + H)⁺。

[0653] 実施例 1 1 (1 7) : 2-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)エチル]安息香酸

TLC:Rf 0.44 (塩化メチレン:メタノール:水) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=515 (M + H)⁺。

[0654] 実施例 1 1 (1 8) : 2-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[4-

(トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7
H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イ
ル} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.35 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=524 (M + H)⁺.

[0655] 実施例 1 1 (19) : 2-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-
(トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7
H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イ
ル} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.35 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=524 (M + H)⁺.

[0656] 実施例 1 1 (20) : 2-メチル-4-(2-オキソ-2-{9-[3-
(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H
-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル
} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=508 (M + H)⁺.

[0657] 実施例 1 1 (21) : 2-メトキシ-4-[2-(9-{[4-メチル-
2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル}-
5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロ
ロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.55 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=545 (M + H)⁺.

[0658] 実施例 1 1 (22) : 2-メチル-4-[2-(9-{[4-メチル-2
-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル}-5
, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ
[2, 3-b] ピリジン-7-イル)-2-オキソエチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.57 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=529$ ($M + H$)⁺.

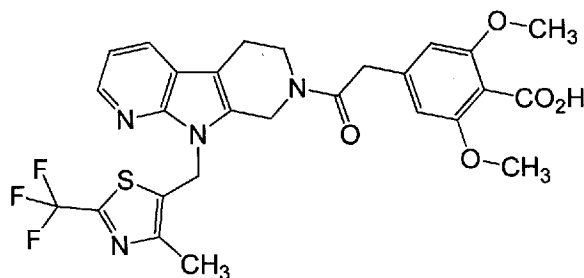
[0659] 実施例 1 1 (23) : 2, 6-ジメトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-
- { [5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル] メチル} -5, 6, 8
, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-
-b] ピリジン-7-イル) エチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): $m/z=560$ ($M + H$)⁺.

[0660] 実施例 1 1 (24) : 2, 6-ジメトキシ-4-[2-(9-{[4-メ
チル-2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチ
ル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5
] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) -2-オキソエチル] 安息香
酸

[0661] [化95]



[0662] TLC:Rf 0.10 (酢酸エチル:メタノール= 9:1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=575$ ($M + H$)⁺.

[0663] 実施例 1 1 (25) : 2, 6-ジメトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-
-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒド
ロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
7-イル} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.12 (クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): $m/z=554$ ($M + H$)⁺.

[0664] 実施例 1 1 (26) : 2, 6-ジメトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-
-[3-(トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒド

ロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.12 (クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=554 (M + H)⁺。

[0665] 実施例 1 1 (27) : 2, 6-ジメトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.12 (クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=570 (M + H)⁺。

[0666] 実施例 1 1 (28) : 2, 6-ジメトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.12 (クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1) ;

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=570 (M + H)⁺。

[0667] 実施例 1 1 (29) : 4-(2-{9-[3-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)-2, 6-ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.42 (塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1) ;

MS (FAB, Pos.): m/z=536 (M + H)⁺。

[0668] 実施例 1 1 (30) : 2, 6-ジメトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-{[5-(トリフルオロメチル)-3-チエニル]メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.91 (酢酸エチル:酢酸:水= 3:1:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=560 (M + H)⁺。

[0669] 実施例 1 1 (3 1) : 2, 6-ジメトキシ-4-[2-オキソ-2-(9-
- { [2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチ
ル} -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5
] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] 安息香酸

TLC:Rf 0.85 (酢酸エチル:酢酸:水= 3:1:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=561 (M + H)⁺, 255。

[0670] 実施例 1 1 (3 2) : 4-[2-(8-フルオロ-9-{ [2-(トリフ
ルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} -1, 3, 4,
9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル
]-2-メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.30 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺, 530。

[0671] 実施例 1 1 (3 3) : 2-メトキシ-4-(2-{9-[(4-メチルー
2-フェニルー1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -5, 6, 8, 9
-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b
] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) 安息香酸

TLC:Rf 0.52 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(APCI, Pos.):m/z=553 (M + H)⁺。

[0672] 実施例 1 1 (3 4) : 2-メトキシ-4-{2-オキソ-2-[9-(4
-フェノキシベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3'
: 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] エチル}
安息香酸

TLC:Rf 0.56 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(APCI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

[0673] 実施例 1 1 (3 5) : 4-(2-{8-フルオロ-9-[3-(トリフル
オロメトキシ) ベンジル] -1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カ
ルボリン-2-イル} -2-オキソエチル)-2-メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.80 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=557 (M + H)⁺。

[0674] 実施例 1 1 (36) : 4 - [2 - (6, 8-ジフルオロ-9 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル) - 2-オキソエチル] - 2-メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.45 (塩化メチレン:メタノール=20:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

[0675] 実施例 1 1 (37) : 4 - {2 - [8-フルオロ-9 - (4-フェノキシベンジル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル] - 2-オキソエチル} - 2-メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.40 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=565 (M + H)⁺。

[0676] 実施例 1 1 (38) : 4 - (2 - {6-フルオロ-9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル} - 2-オキソエチル) - 2-メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.42 (塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=557(M + H)⁺。

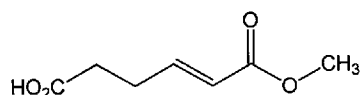
[0677] 実施例 1 1 (39) : 4 - {2 - [9 - (3-エチルベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] - 2-オキソエチル} - 2-メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.76 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=484 (M + H)⁺。

[0678] 参考製造例 40 : (4E) - 6-メトキシ-6-オキソ-4-ヘキセン酸

[0679] [化96]



[0680] 4-オキソブタン酸 (5.0 mL、約15%水溶液)、トリメチルホスホア

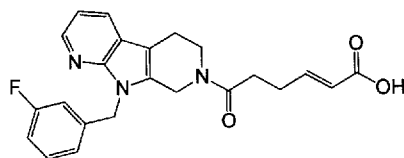
セテート（7.8 g）を水10 mLに溶解させ、0℃で攪拌している中に炭酸カリウム（4.06 g）を加え、60℃で終夜攪拌した。この溶液に飽和重曹水100 mLを加え逆抽出操作（酢酸エチル、3回）した後、水層を1規定塩酸水溶液で酸性（pH 4）にしてから抽出操作（酢酸エチル、3回）を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物（1.01 g）を得た。

TLC : Rf 0.45（ヘキサン：酢酸エチル=1:3）；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.52-2.57 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 5.83-5.91 (m, 1 H), 6.89-7.02 (m, 1 H)。

[0681] 参考製造例 41 : (2E) - 6 - [9 - (3-フルオロベンジル) - 5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピロロ[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル] - 6-オキソ-2-ヘキセン酸

[0682] [化97]



[0683] (3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピロロピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 40 で製造した化合物を用いて参考製造例 11 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 3 に準じた操作に付して下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)；

MS (FAB, Pos.): $m/z=408$ ($M + H$)⁺。

[0684] 実施例 12 (1)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造

例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 40 で製造した化合物を用いて参考製造例 11 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 3 に準じた操作に付して以下の化合物を得た。

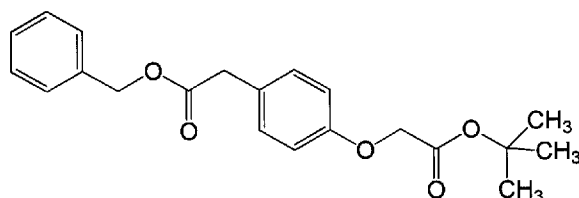
[0685] 実施例 12 (1) : (2E) - 6 - オキソ - 6 - (9 - { [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 2 - ヘキセン酸

TLC: R_f 0.26 (n - ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3);

MS (FAB, Pos.): m/z = 464 (M + H)⁺.

[0686] 参考製造例 42 : tert - ブチル {4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル] フェノキシ} アセテート

[0687] [化98]



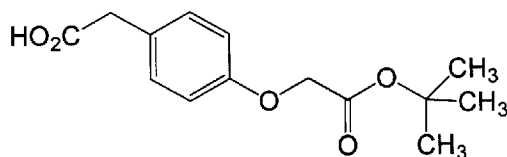
[0688] ベンジル (4 - ヒドロキシフェニル) アセテート (1.21 g) の脱水 N, N - ジメチルホルムアミド (17 mL) 溶液に、室温下で、炭酸カリウム (1.38 g) および tert - ブチル ブロモアセテート (1.07 g) を加え、1 時間攪拌した。その後、氷浴下で反応混合物に水を加え、ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 で抽出した。得られた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 → 8:2) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.75 g) を得た。

TLC: R_f 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.49 (s, 9 H) 3.61 (s, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 6.80 - 6.89 (m, 2 H) 7.16 - 7.40 (m, 7 H)。

[0689] 参考製造例 4 3 : [4 - (2 - t e r t - ブトキシ - 2 - オキシエトキシ) フェニル] 酢酸

[0690] [化99]



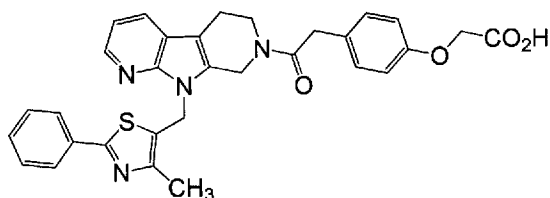
[0691] 参考製造例 4 2 で製造された化合物 (0 . 8 9 g) をエタノール (8 . 3 m L) に溶解し、アルゴン雰囲気下で 5 % パラジウム炭素 (5 0 % 含水品、 8 9 m g) を加え、室温で攪拌しながら 4 0 分間水素を液中に吹き込んだ。系内をアルゴン置換した後、セライトを用いて触媒を濾去し、減圧濃縮することで下記物性値を有する標題化合物 (0 . 6 4 g) を得た。

TLC : R_f 0.12 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.49 (s, 9 H) 3.59 (s, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 6.86 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2 H)。

[0692] 実施例 1 3 : [4 - (2 - { 9 - [(4 - メチル - 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル } - 2 - オキシエチル) フェノキシ] 酢酸

[0693] [化100]



[0694] (3 - ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 4 3 で製造した化合物を用いて参考製造例 1 1 に準じた操作に付し、

さらに参考製造例 3 に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=553 (M + H)⁺。

[0695] 実施例 1 3 (1) ~ 実施例 1 3 (4)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドならびに参考製造例 4 → 参考製造例 5 → 参考製造例 6 → 参考製造例 7 → 参考製造例 8 に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体もしくは相当する β-カルボリン誘導体を用いて参考製造例 1 に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例 4 3 で製造した化合物もしくはその代わりに相当するエステルを用いて参考製造例 1 1 に準じた操作に付し、さらに参考製造例 3 に準じた操作に付して以下の化合物を得た。

[0696] 実施例 1 3 (1) : [3-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}エチル)フェノキシ]酢酸

TLC:Rf 0.15 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=540(M + H)⁺。

[0697] 実施例 1 3 (2) : [3-(2-{9-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4', 3': 4, 5]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)フェノキシ]酢酸

TLC:Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=553(M + H)⁺。

[0698] 実施例 1 3 (3) : {4-[2-(6-フルオロ-9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル}-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イル)-2-オキソエチル]フェノキシ}酢酸

TLC:Rf 0.48 (塩化メチレン:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

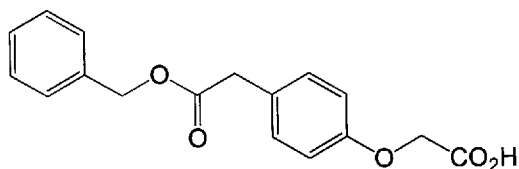
[0699] 実施例 13 (4) : {4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - { [2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エチル] フェノキシ} 酢酸

TLC:Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺。

[0700] 参考製造例 44 : {4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル] フェノキシ} 酢酸

[0701] [化101]



[0702] 参考製造例 42 で製造された化合物 (0.76 g) に室温で 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (4 mL) を加え、2.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、塩化メチレン (4 mL)、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温でさらに 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物をヘキサン:酢酸エチル=2:1 で洗浄後、ろ取することで、下記物性値を有する標題化合物 (0.50 g) を得た。

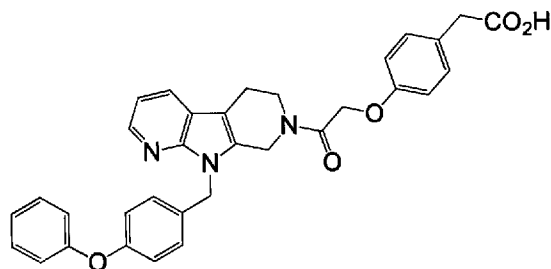
TLC : Rf 0.11 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.62 (s, 2 H) 4.67 (s, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.83 - 6.95 (m, 2 H) 7.20 - 7.42 (m, 7 H)。

[0703] 実施例 14 : (4 - {2 - オキソ - 2 - [9 - (4 - フェノキシベンジル) - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] エトキシ} フェニル) 酢酸

[0704]

[化102]



[0705] (3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例44で製造した化合物を用いて参考製造例11に準じた操作に付し、さらに参考製造例3に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=548 (M + H)⁺。

[0706] 実施例14(1)～実施例14(5)

(3-ブロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドおよび参考製造例4→参考製造例5→参考製造例6→参考製造例7→参考製造例8に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて参考製造例1に準じた操作に付し、得られた化合物および参考製造例44で製造した化合物もしくはその代わりに相当するエステルを用いて参考製造例11に準じた操作に付し、さらに参考製造例3に準じた操作に付して以下の化合物を得た。

[0707] 実施例14(1) : [4-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エトキシ)フェニル]酢酸

TLC:Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=540 (M + H)⁺.

[0708] 実施例 1 4 (2) : [4 - (2 - {9 - [(4 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエトキシ) フェニル] 酢酸

TLC:Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=553 (M + H)⁺.

[0709] 実施例 1 4 (3) : [3 - (2 - オキソ - 2 - {9 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} エトキシ) フェニル] 酢酸

TLC:Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=540 (M + H)⁺.

[0710] 実施例 1 4 (4) : [3 - (2 - {9 - [(4 - メチル - 2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル} - 2 - オキソエトキシ) フェニル] 酢酸

TLC:Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=553 (M + H)⁺.

[0711] 実施例 1 4 (5) : {4 - [2 - オキソ - 2 - (9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) エトキシ] フェニル} 酢酸

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1) ;

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺.

[0712] 実施例 1 4 (5) : {3 - [2 - オキソ - 2 - (9 - {[2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b

] ピリジン-7-イル) エトキシ] フェニル} 酢酸

TLC:Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS(ESI, Pos.):m/z=531 (M + H)⁺。

[0713] 実施例 15 : 9-(3-フルオロベンジル)-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド

参考製造例 1 に準じた操作によって製造した 9-(3-フルオロベンジル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン (100 mg)、トリエチルアミン (263 μ L) を塩化メチレン 3 mL に溶解させ、室温攪拌している中にトリメチルシリルイソシアネート (311 mg) を加え、室温で 10 分攪拌した。この溶液に飽和重曹水を加え抽出操作 (塩化メチレン、1 回) を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去し粗生成物を得た。これを酢酸エチルで発汗洗浄後、減圧下、乾燥して下記物性値を有する標題化合物 (72 mg) を得た。

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール=10:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.67-2.73 (m, 2 H), 3.58-3.67 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 6.17 (s, 2 H), 6.90-7.37 (m, 5 H), 7.84-7.91 (m, 1 H), 8.17-8.21 (m, 1 H)。

[0714] 実施例 15 (1) ~ 実施例 15 (2)

9-(3-フルオロベンジル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジンの代わりに相当するテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例 15 に準じた操作に付して、以下の化合物を得た。

[0715] 実施例 15 (1) : 9-{[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-カルボキサミド

TLC:Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=382 (M + H)⁺.

[0716] 実施例 15 (2) : 9 - { [4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] メチル } - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - カルボキサミド

TLC:Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1) ;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=396 (M + H)⁺.

[0717] 実施例 16 : ヒト ENPP2 阻害活性測定

各濃度の被験化合物溶液 (10%ジメチルスルホキシド) 10 μ L と 5 μ g/mL のヒト ENPP2 溶液 (緩衝液 A : 100 mmol/L Tris-HCl (pH 9.0), 500 mmol/L NaCl, 5 mmol/L MgCl₂, 0.05% Triton X-100) 40 μ L を混合し、さらに 2 mmol/L の 16 : 0 - リゾホスファチジルコリン (LPC) 溶液 (緩衝液 A) 50 μ L を添加し、37℃下で 24 時間反応させた。続いて、その反応溶液 10 μ L に測定緩衝液 (0.5 mmol/L アミノアンチピリン, 0.3 mmol/L N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3-メチルアニリン, 1 U/mL ペルオキシダーゼ, 3 U/mL コリンオキシダーゼ, 100 mmol/L Tris-HCl (pH 8.5), 5 mmol/L CaCl₂) 90 μ L を添加し、37℃下で 20 分間反応させ、555 nm で分光光度測定を行った。

[0718] 標準曲線を用いて、各被験化合物におけるコリン産生量 (酵素活性) を算出し、被験化合物を添加しない陽性対照における酵素活性を 0% 阻害率、被験化合物およびヒト ENPP2 を添加しない陰性対照における酵素活性を 100% 阻害として、各被験化合物の阻害活性百分率を計算した (表 2)。さらに、表 3 に示される本発明化合物に付いては、各濃度の阻害活性百分率から IC₅₀ 値を算出した。

[結果]

表2および表3に示すように、本発明化合物は1 μ Mにおいても有意なENPP2阻害活性を有する。

[0719] [表2]

実施例番号	ENPP2活性阻害率(%) (1 μ M)
6(13)	99.21
6(16)	99.05
6(49)	99.09
7(39)	99.49
10(5)	97.36
6(68)	99.20
6(72)	99.31

[0720] [表3]

実施例番号	ENPP2阻害活性 IC ₅₀ (μ M)
3(50)	0.0045
6(53)	0.01
6(63)	0.008
6(65)	0.0051
7(3)	0.028
7(41)	0.0049
7(45)	0.016
9(1)	0.012
10(2)	0.017
10(5)	0.0038
11(12)	0.0054
11(24)	0.0084
参考例2	0.014

[0721] 実施例17：麻酔下ラットでの尿道内圧測定

実験の前日夕方より絶食したSD系雄性ラット（CrI：CD（SD）、日本チャールス・リバー、7～10週齢）を1.5 g/kgウレタンの頸背部皮下投与にて麻酔した。腹部を正中切開し、十二指腸管腔内に生理食塩液を満たした十二指腸カテーテルを挿入後、糸で固定した。次に、先端に襟をつけ生理食塩液を満たした尿道内圧測定用の尿道カテーテルを切開した膀胱頂部から尿道内へ挿入し、膀胱頸部で結紮固定した。尿道カテーテルを圧トランスデューサー（日本光電製）に接続して、尿道内圧を測定した。尿道内

圧については、はじめに尿道内に生理食塩液を注入して約20 mmHgに合わせた後、尿道内圧が低下して安定するのを確認（10分間の圧低下が0.75 mmHg以内）し、安定時の内圧が10 mmHg以上の個体を実験に使用した。実施例6（72）の化合物（投与量：1.0 mg/kg）を各々十二指腸内投与し、約30分後にソムノペンチル1 mLを十二指腸内投与した。尿道内圧低下率（%）は、化合物投与前（0分）の尿道内圧高から死後基線値（ソムノペンチル投与後10分間での尿道内圧の最低値）を引いた値を100%とし、化合物投与後の尿道内圧をもとに算出した。

[結果]

実施例6（72）の化合物は、1.0 mg/kgにおいて、尿道内圧を25%低下させた。

[0722] 実施例18：覚醒下ラットでの血圧・心拍数測定

Crl:CD (Sprague-Dawley) 系雄性ラット（日本チャールス・リバー、8週齢）をイソフルラン吸入麻酔した。大腿動脈内にカテーテル（INTRAMEDIC POLYETHYLENE Tubing PE50, CLAY ADAMS）を挿入留置し、他端を背部皮下より露出した。血圧測定用飼育ケージ内に入れ、カテーテル埋め込み後2時間以上経過した後、参考例2の化合物および実施例6（72）の化合物（投与量：100, 300 mg/kg）を各々強制経口投与し、無麻酔・無拘束下に血圧を測定した。血圧は、大腿動脈に挿入したカテーテルと血圧トランスデューサ（DX-360, 日本光電工業）を接続し、血圧測定用アンプ（カブラ・アンプPP-101H・AP-101H, 日本光電工業）を介して測定した。血圧信号をポリグラフシステム（PEG-1000, 日本光電工業）を介してデータ取得解析システム（HEM 3.5, NOTOCORD SYSTEM S.A.）に取り込んで、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）及び心拍数（血圧脈波から計測）の測定を行った。測定時点は投与前、投与後15、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165、180分とした。数値データは、全て平均値±標準誤差（整数値）で表した。各測定時点における実測値及び投与前値を100とした%変化値として集計した。

[結果]

参考例 2 の化合物は試験した投与量において循環器への影響が認められたが、本発明化合物である実施例 6 (72) の化合物は循環器への影響は認められなかった。

[0723] 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 5 m g の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

- ・ 4 - { 2 - [9 - (3 - エチルベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - オキソエチル } ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸 . . . 5 0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) . . . 2 0 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) . . . 1 0 g
- ・ 微結晶セルロース . . . 9 2 0 g

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m L ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 2 0 m g の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

- ・ 4 - { 2 - [9 - (3 - エチルベンジル) - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - オキソエチル } ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボン酸 . . . 2 0 0 g
- ・ マンニトール . . . 2 0 g
- ・ 蒸留水 . . . 5 0 L

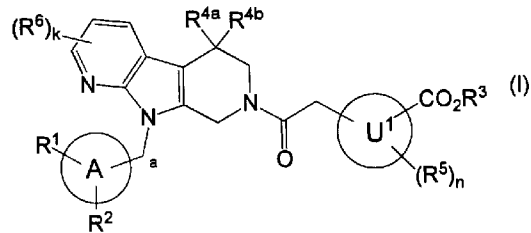
産業上の利用可能性

[0724] 本発明化合物は E N P P 2 阻害活性を有し、尿排出障害の予防、治療および／または症状改善剤として有用である。

請求の範囲

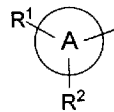
[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



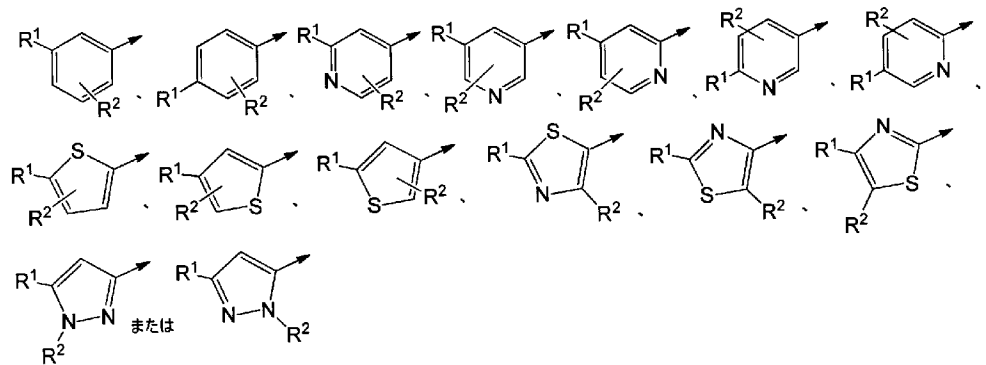
[式中、

[化2]



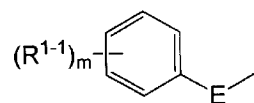
は、

[化3]



(基中、 R^1 はC 2～4 アルキル基、ジハロメチル基、トリハロメチル基、ジハロメトキシ基、トリハロメトキシ基または

[化4]



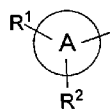
(式中、Eは結合手または酸素原子を表わし、 R^{1-1} はジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基またはトリフルオロメトキシ基を表わし、mは0または1の整数を表わす。)を表

わし、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子またはメチル基を表わし、矢印で表わされる結合手は一般式(1)中のaで示されるメチレン基に結合する。但し、環Aがベンゼンであるとき、隣接する炭素原子に結合する R^1 および R^2 は結合する炭素原子と一緒にあってチオフェンを形成してもよく、環Aがチオフェンであるとき、隣接する炭素原子に結合する R^1 および R^2 は結合する炭素原子と一緒にあってベンゼンを形成してもよい。)を表わし、 R^3 は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、 R^{4a} および R^{4b} は各々独立して水素原子またはメチル基を表わし、環 U^1 は、ベンゼン、シクロヘキサン、ピリジン、シクロブタン、シクロペンタン、チオフェン、ビスクロ[2, 2, 2]オクタン、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン、アダマンタン、ピペリジン、ピペラジン、ジアザビスクロ[2, 2, 1]ヘプタンもしくはテトラヒドロピリジンを表わし、 R^5 はハロゲン原子、メチル基、メトキシ基またはエトキシ基を表わし、 R^6 はハロゲン原子またはメチル基を表わし、kは0～3の整数を表わし、nは0～3の整数を表わす。但し、複数の R^5 および R^6 が表わす基は各々同じでも異なっているてもよい。]で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

[請求項2]

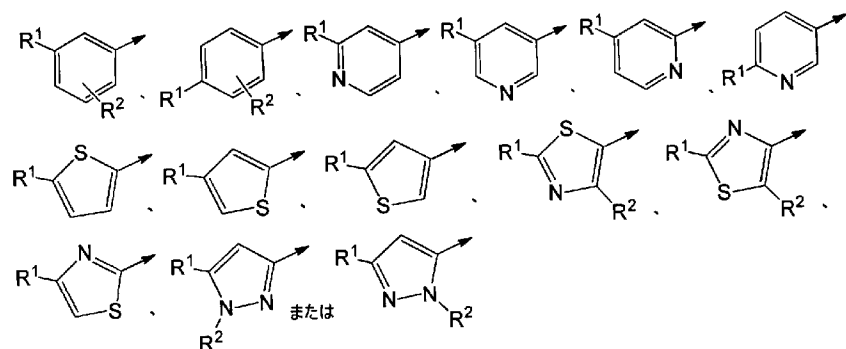
一般式(1)中の

[化5]



が、

[化6]



(基中、すべての記号は請求項 1 と同じ意味を表わす。) である請求項 1 記載の化合物。

[請求項3] R¹が、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フェニル基またはフェノキシ基である請求項1または2記載の化合物。

[請求項4] R^3 が水素原子である請求項1ないし3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】
一般式（１）で示される化合物が、（１） ４－（２－｛９－〔３－（ジフルオロメチル）ベンジル〕－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド〔４′，３′：４，５〕ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）ビスクロ〔２．２．２〕オクタン－１－カルボン酸、（２） ４－〔２－オキソ－２－（９－｛〔２－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－イル〕メチル｝－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド〔４′，３′：４，５〕ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－７－イル）エチル〕ビスクロ〔２．２．２〕オクタン－１－カルボン酸、（３） ４－（２－オキソ－２－｛９－〔４－（トリフルオロメチル）ベンジル〕－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド〔４′，３′：４，５〕ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－７－イル｝エチル）ビスクロ〔２．２．２〕オクタン－１－カルボン酸、（４） ４－〔２－オキソ－２－（９－｛〔２－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－イル〕メチル｝－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド〔４′，３′：４，５〕ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－７－イル）エチル〕ビスクロ〔２．２．２〕オクタン－１－カルボン酸、

' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) エチル] ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、 (5) 4- (2-オキソ-2- {9- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、 (6) 4- (2-オキソ-2- {9- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、 (7) 4- {2- [9- (3-エチルベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、 (8) 4- {2- [9- (3-イソプロポキシベンジル) -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル] -2-オキソエチル} ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、 (9) 4- (2- {9- [(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、 (10) 4- (2- {9- [3- (ジフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} -2-オキソエチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、 (11) 5- (2-オキソ-2- {9- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-7H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-7-イル} エチル) -2-ピリ

ジンカルボン酸、(12) 4-(2-{9-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}-2-オキソエチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸、(13) 5-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)-2-ピリジンカルボン酸、(14) 1-(2-オキソ-2-{9-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)-4-ピペリジンカルボン酸、(15) トランス-1-メチル-4-[2-オキソ-2-(9-{[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)エチル]シクロヘキサンカルボン酸、または(16) 2-メトキシ-4-(2-オキソ-2-{9-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル}エチル)安息香酸である請求項4記載の化合物。

[請求項6] 請求項1記載の一般式(1)で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項7] 請求項1記載の一般式(1)で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する尿排出障害、癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、腎線維症、肝線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチの予防および／または治療剤。

[請求項8] 請求項1記載の一般式（I）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するENPP2阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/050050

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D471/14, A61K31/4375, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/496, A61K45/00, A61P11/00, A61P13/02, A61P13/08, A61P17/00, A61P19/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	WO 2012/005227 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 January 2012 (12.01.2012), entire text (Family: none)	1-8
A	JP 2008-297278 A (Astellas Pharma Inc.), 11 December 2008 (11.12.2008), (Family: none)	1-8
A	WO 2003/099765 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 December 2003 (04.12.2003), & US 2005/0256160 A1 & EP 1533294 A1 & AU 2003241833 A	1-8

☐

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 application or patent 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
12 March, 2012 (12.03.12)

Date of mailing of the international search report
27 March, 2012 (27.03.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/050050

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D471/14(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D471/14, A61K31/4375, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/496, A61K45/00, A61P11/00, A61P13/02, A61P13/08, A61P17/00, A61P19/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
EX	WO 2012/005227 A1（小野薬品工業株式会社）2012.01.12, 全文（ファミリーなし）	1-8
A	JP 2008-297278 A（アステラス製薬株式会社）2008.12.11,（ファミリーなし）	1-8
A	WO 2003/099765 A1（小野薬品工業株式会社）2003.12.04, & US 2005/0256160 A1 & EP 1533294 A1 & AU 2003241833 A	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 2 . 0 3 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 7 . 0 3 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

富永 保

4 P

9 1 5 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

発明の属する分野の分類

C07D471/14(2006.01)i, A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61P19/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i