

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-538011

(P2007-538011A)

(43) 公表日 平成19年12月27日(2007. 12. 27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/08 (2006.01)	C O 7 D 471/08 C S P	4 C O 6 5
A61K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 1	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A61P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 O 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 100 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-511654 (P2007-511654)	(71) 出願人	501494104
(86) (22) 出願日	平成17年5月6日 (2005. 5. 6)		メモリー・ファーマシューティカルズ・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月5日 (2007. 1. 5)		MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/015937		アメリカ合衆国07645ニュージャージー州モントベイル、フィリップス・パークウェイ100番
(87) 国際公開番号	W02005/111038	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成17年11月24日 (2005. 11. 24)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	60/568, 696	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成16年5月7日 (2004. 5. 7)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
(31) 優先権主張番号	60/574, 712		弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成16年5月27日 (2004. 5. 27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/626, 469		
(32) 優先日	平成16年11月10日 (2004. 11. 10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 1H-インダゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンゾイソキサゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、およびクロモン、ならびにそれらの調製および使用

(57) 【要約】

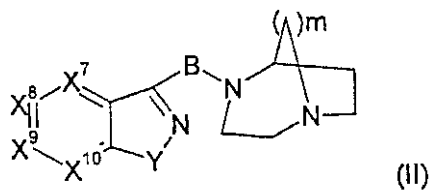
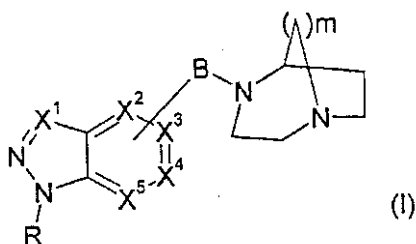
本発明は、概して、ニコチン性アセチルコリンレセプター (n A C h R) に対するリガンド、n A C h Rの活性化、およびニコチン性アセチルコリンレセプターの欠損または機能不良に関連した疾患状態、特に脳の処置に関する。さらに、本発明は、 $\alpha 7$ n A C h Rサブタイプのリガンドとして働く、新規化合物 (インダゾールおよびベンゾチアゾール)、そのような化合物を調製する方法、そのような化合物を含んで成る組成物、およびそれらの使用の方法に関する。

【特許請求の範囲】

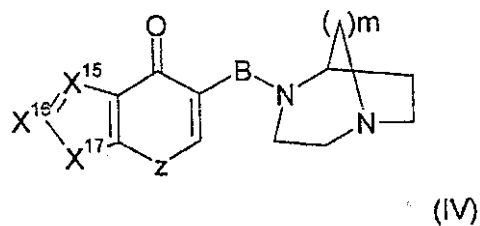
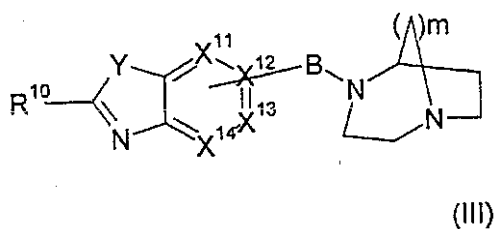
【請求項 1】

式 I、II、III、IV、V、VI、VII および VIII

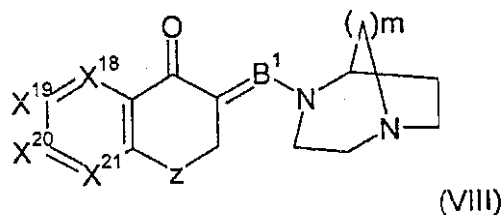
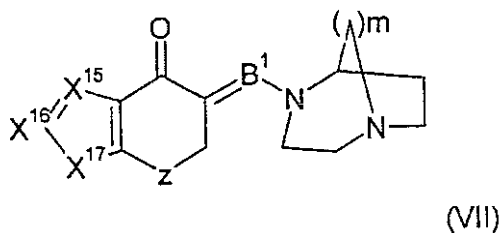
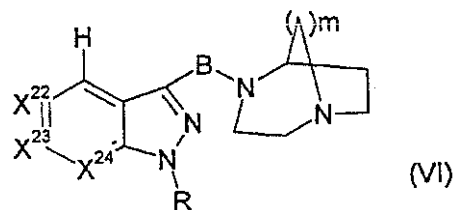
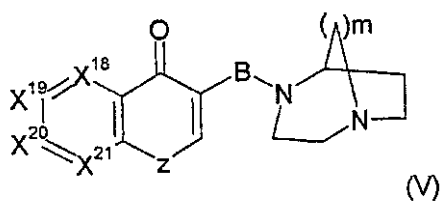
【化 1】



10



20



30

から選択され、

式中

 X^1 が、CHまたは CR^1 であり、

$X^2 \sim X^5$ はそれぞれ独立して、N、CH、 CR^1 またはC-であり、-Cが、基Bの結合の部位を表し、多くても1つの $X^2 \sim X^5$ がNであり、 $X^2 \sim X^5$ の1つが-Cであり、 $X^7 \sim X^{10}$ はそれぞれ独立して、N、CHまたは CR^2 であり、多くても1つの $X^7 \sim X^{10}$ がNであり、

$X^{11} \sim X^{14}$ はそれぞれ独立して、N、CH、 CR^3 またはC-であり、-Cが、基Bの結合の部位を表し、多くても1つの $X^{11} \sim X^{14}$ がNであり、 $X^{11} \sim X^{14}$ の1つが-Cであり、

$X^{15} \sim X^{17}$ はそれぞれ独立して、N、O、S、CHまたは CR^4 であり、

$X^{18} \sim X^{21}$ はそれぞれ独立して、N、CHまたは CR^5 であり、多くても1つの $X^{18} \sim X^{21}$ がNであり、

50

X^{22} および X^{23} はそれぞれ独立して、 CH または CR^{12} であり、少なくとも1つの X^{22} または X^{23} が CR^{12} であり、
 X^{24} が CH または N のいずれかであり、
 B が CH_2 、 $C=O$ または $C=S$ であり、
 B^1 が CH であり、
 Y が O または S であり、
 Z が O または NR^{11} であり、
 m が1または2であり、
 R が H 、1～4個の個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、3～7個の個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～7個の個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、または C_{1-6} アルキル- Ar であり、
 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、
 未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル、
 未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル、
 未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $Si(R^8)_3$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル、
 未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-6} -シクロアルキル、
 未置換であるか、シクロアルキル部分中で、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはこれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるおよび／またはアルキル部分にて、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル、
 ハロゲン、
 CN 、 NO_2 、 NR^6R^7 、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^6SO_2R^7$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $CSNR^6R^7$ 、 $COOR^6$ 、 NR^6COR^7 、 NR^6CSR^7 、 $NR^6CONR^6R^7$ 、 $NR^6CSNR^6R^7$ 、 NR^6COOR^7 、 NR^6CSOR^7 、 $OCONR^6R^7$ 、 $OCSNR^6R^7$ 、
 Ar 、
 Het 、または
 OR^9
 であり、
 R^3 が、ハロゲン、 OR^{16} 、 CN 、ニトロ、1～4個の個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、3～7個の個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～7個の個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、 NH_2 、1～4個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立して、1～4個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、 Ar または Het であり、
 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、
 H 、
 未置換、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C

1-6-アルキル、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C₃₋₈シクロアルキル、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるC₃₋₆-アルケニル、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C₃₋₈シクロアルキル、Si(R⁸)₃、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるC₃₋₆-アルキニル、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C₃₋₈シクロアルキル、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるC₃₋₆-シクロアルキル、

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C₃₋₈-シクロアルキル、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるおよび／または、アルキル部分にて、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C₃₋₈-シクロアルキル、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるC₄₋₁₀-シクロアルキルアルキル、

Ar、または、

Het

であり、

R⁸はC₁₋₆-アルキルであり、

R⁹はH、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₁₋₆-アルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₃₋₆-アルケニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₃₋₆-アルキニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、未置換C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₃₋₈-シクロアルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、未置換C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₄₋₈-シクロアルキルアルキル、

Arまたは

Het、であり、

R¹⁰が、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、または4～7炭素原子をもつシクロアルキルアルキルであり、

R¹¹が、H、未置換、またはハロゲン、OR¹⁶、C₃₋₈シクロアルキル、NR⁶R⁷、ArまたはHetによって1又は複数回置換される1～4個の炭素原子を有するアルキル、未置換、またはハロゲン、OR¹⁶、NR⁶R⁷、ArまたはHetによって1又は複数回置換される3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～7個の炭素原子を有するシクロ

10

20

30

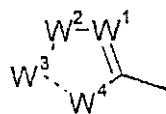
40

50

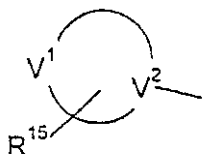
アルキルアルキル、ArまたはHetであり、

R¹²は、Fによって1又は複数回置換されるC₁₋₆-アルコキシ、または式IX-XI

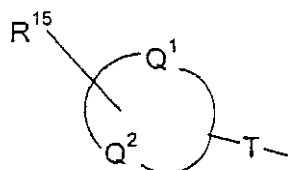
【化2】



(IX)



(X)



(XI)

10

から選択され、

式中、

式IXは、W²とW³間の結合が一重結合である、5員の不飽和複素環を表し、式Xは、飽和または部分的に飽和され、複素環が、1～3個の炭素原子を有する二価アルキレン基によって連結され得る、5～8員の複素環を表し、式XIが、飽和、部分的に飽和される、または不飽和な、そして、複素環が、1～3個の炭素原子を有する二価アルキレンによって連結され得る、5～8員の複素環を表し、

20

Q¹は、O、S、N、NR¹³またはSO₂であり、

Q²は、CH、CR¹⁴、CHR¹⁴、O、S、SO₂、NまたはNR¹³であり、

TがOまたはNR¹⁰であり、

V¹は、O、S、SO₂、N、NR¹³、CR¹⁴、またはCHR¹⁴であり、

W¹はNであり、

W²およびW³はそれぞれ独立して、O、S、N、NR¹³、CHまたはCR¹であり、W²とW³間の結合は、一重結合であり、W³とW⁴の間の結合が、二重結合であり、またはW²とW³の間の結合は、二重結合であり、そして、W³とW⁴間の結合が、一重結合であり、

30

W⁴はO、S、NまたはNR¹³であり、

V²はC、CH、C-OH、またはNであり、

R¹³は、H、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₁₋₆-アルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₃₋₆-アルケニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Si(R⁸)₃、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₃₋₆-アルキニル、

40

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、未置換C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₃₋₈-シクロアルキル、

未置換であるか、シクロアルキル部分にて、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、未置換C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換され、および/または、アルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₄₋₁₀-シクロアルキルアルキル、

50

SO_2R^6 、 CONR^6R^7 、 CSNR^6R^7 、 COOR^6 、 CSOR^6 、 COR^7 、 CSR^7 、
Ar または

Het、であり、

R^{14} は、H、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^9 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、
 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み
合わせによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^9 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、
 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み
合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル、

10

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、
 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ 、Ar、Het または
それらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^9 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、
未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれら
の組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、 OR^9 、 NR^6R^7 、
SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、
Ar、Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換され、および/または

20

アルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、
 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれら
の組み合わせによって1又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル、

ハロゲン、

CN、 NO_2 、 NR^6R^7 、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、
 CONR^6R^7 、 CSNR^6R^7 、 COOR^6 、 NR^6COR^7 、 NR^6CSR^7 、 $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、
 $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^6COOR^7 、 NR^6CSOR^7 、 OCONR^6R^7 、 OCSNR^6R^7 、

Ar

Het、または

OR^9 であり、

30

R^{15} は、H、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、
 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み
合わせによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、
 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み
合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、
 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ 、Ar、Het また
はそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル、

40

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、
未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれら
の組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、
SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、
Ar、Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換され、および/または

アルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、
 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれ
らの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6

50

、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキルオキシ、

ハロゲン、

オキシ、チオ、CN、 NO_2 、 NR^6R^7 、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^6SO_2R^7$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $CSNR^6R^7$ 、 $COOR^6$ 、 NR^6COR^7 、 NR^6CSR^7 、 $NR^6CONR^6R^7$ 、 $NR^6CSNR^6R^7$ 、 NR^6COOR^7 、 NR^6CSOR^7 、 $OCOR^6R^7$ 、 $OCSNR^6R^7$ 、

Ar、

Het、または、

OR^9 であり、

R^{16} は、H、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{4-8} -シクロアルキルアルキル、

であり、

R^{17} および R^{18} はそれぞれ独立して、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、または4～7個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであり、

R^{19} は、Hまたは $CONH-CH_2-Ar$ であり、

Arは、置換されていないか、

1～8個の炭素原子を有するアルキル、

1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、

ハロゲン、

アミノ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ニトロ、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、

1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、

2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、

3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、

アルキル部分がそれぞれ 1～8個の炭素原子を有する、ジアルキルアミノ、

カルボキシ、

アルコキシカルボニル、

アルキルアミノカルボニル、

アシルアミド、

アシルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、

10

20

30

40

50

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、
スルホ、
スルホニルアミノ、
H e t、

シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を有し、任意にハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、シクロアルキルアミノ、

10

アリール部分が6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリールオキシ、

アリール部分が6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリールチオ、

20

シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を有し、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、シクロアルキルオキシ、または

これらの組み合わせ、

によって1又は複数回置換される6～10個の炭素原子を含むアリール基であり、H e t が、少なくとも1つの環原子が、N、OまたはS原子である、5～10個の環原子を有する、完全に飽和した、部分的に飽和した、または完全に不飽和であり、未置換または

30

1～8個の炭素原子を有するアルキル、
1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、
ハロゲン、
アミノ、
シアノ、
ヒドロキシル、
ニトロ、

40

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、
1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、
1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、
2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、
3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、
1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、
アルキル部分がそれぞれ1～8個の炭素原子を有する、ジアルキルアミノ、
カルボキシ、
アルコキシカルボニル、
アルキルアミノカルボニル、

50

アシルアミド（たとえば、アセトアミド）、
アシルオキシ（たとえば、アセトキシ）、
1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ、
1～8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、
1～8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、
スルホ、
オキソ、
スルホニルアミノ、
シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を有し、任意にハロゲン、1～8個の炭素原子を
有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子 10
を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキル
アミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O
R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、
シクロアルキルアミノ、
6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル
、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコ
キシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキ
ル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、
シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリール、
アリール部分が6～10個の炭素原子を含み、アルキレン部分が1～4個の炭素原子を含 20
み、未置換、または、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素
原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アル
キル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ
、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキ
シル、ニトロ、オキソまたはチオによって1又は複数回置換されるアリール-アルキレン
基、
アリール部分が、6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子
を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原
子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキ
ルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C 30
O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される
、アリールオキシ、
アリール部分が6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子を
有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子
を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキル
アミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O
R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、
アリールチオ、
シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子
を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原 40
子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキ
ルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C
O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される
、シクロアルキルオキシ、
少なくとも1つの環原子が、N、OまたはS原子である、5～10個の環原子を有する、
完全に飽和した、部分的に飽和した、または完全に不飽和であり、未置換、またはハロゲ
ン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アル
キル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素
原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有す
るジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたは 50

チオまたはこれらの組み合わせによって1又は複数回置換される複素環基、
によって1又は複数回置換される複素環基である、
化合物、またはその医薬として許容される塩。

【請求項2】

式Iの化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式IIの化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式IIIの化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

式IVの化合物である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項6】

式Vの化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

式VIの化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

式VIIの化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

式VIIIの化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

式IおよびVI中のRがHである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項11】

RがHであり、そして

Hetが、少なくとも1つの環原子が、N、OまたはS原子である、5～10個の環原子を有する、完全に飽和した、部分的に飽和した、または完全に不飽和であり、未置換または、

1～8個の炭素原子を有するアルキル、

1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、

ハロゲン、

アミノ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ニトロ、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、

1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、

2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、

3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、

アルキル部分がそれぞれ1～8個の炭素原子を有する、ジアルキルアミノ、

カルボキシ、

アルコキシカルボニル、

アルキルアミノカルボニル、

アシルアミド、

アシルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、

スルホ、

スルホニルアミノ、

30

40

50

シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を有し、任意にハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、シクロアルキルアミノ、

6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリール、アリール部分が6～10個の炭素原子を含み、アルキレン部分が1～4個の炭素原子を含み、未置換、または、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって1又は複数回置換されるアリール-アルキレン基、

アリール部分が、6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリールオキシ、

アリール部分が6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリールチオ、

シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を有し、任意に、ハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、シクロアルキルオキシ、

少なくとも1つの環原子が、N、OまたはS原子である、5～10個の環原子を有する、完全に飽和した、部分的に飽和した、または完全に不飽和であり、未置換、またはハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオまたはこれらの組み合わせによって1又は複数回置換される複素環基、によって1又は複数回置換される複素環基である、式I～VIから選択される、請求項1に記載の化合物、およびその医薬として許容される塩。

【請求項12】

前記化合物が、

RがHであり、そして、

R¹、R²、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコ

キシ、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 Ar 、 Het またはこれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるおよび／またはアルキル部分にて、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキルオキシ、

ハロゲン、

CN 、 NO_2 、 NR^6R^7 、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 CONR^6R^7 、 CSNR^6R^7 、 COOR^6 、 NR^6COR^7 、 NR^6CSR^7 、 $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^6COOR^7 、 NR^6CSOR^7 、 OCONR^6R^7 、 OCSNR^6R^7 、

Ar 、

Het 、または

OR^9 であり、

R^3 が、ハロゲン、 OH 、 CN 、ニトロ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～7個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、3～7個の炭素原子を有するシクロアルコキシ、4～7個の炭素原子を有するシクロアルキルアルコキシ、1～4個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、 NH_2 、1～4個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立して、1～4個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、 Ar または Het であり、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、

H 、

未置換、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、 C_{3-8} -シクロアルキル、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル、

未置換、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を

10

20

30

40

50

有するジアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 $Si(R^8)_3$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 $Si(R^8)_3$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、 C_{3-8} -シクロアルキル、 $Si(R^8)_3$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるおよび／または、アルキル部分にて、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、 C_{3-8} -シクロアルキル、 $Si(R^8)_3$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル、

Ar、または、

Het、であり、

R^9 がH、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 $NR^{13}R^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-6} -アルケニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-6} -アルキニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{4-8} -シクロアルキルアルキル、

Ar、または

Het、であり、

R^{11} が、H、

未置換か、またはハロゲン、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 NR^6R^7 、ArまたはHetによって1又は複数回置換される1～4個の炭素原子を有するアルキル、

未置換か、ハロゲン、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、ArまたはHetによって1又は複数回置換される3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル

10

20

30

40

50

、
Ar、または
Hetである、
式I～Vから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

式I、II、IVおよびVから選択され、且つR¹、R²、R⁴およびR⁵の少なくとも1つが、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₁₋₆-アルキル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₂₋₆-アルケニル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₂₋₆-アルキニル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₃₋₈-シクロアルキル、または、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₄₋₁₀-シクロアルキルアルキルであり、R¹⁶が、HまたはC₁₋₄-アルキル以外である、請求項1に記載の化合物。 10

【請求項14】

式IIIの化合物であり、R³がOR¹⁶であり、R¹⁶がH、C₁₋₄-アルキル、ハロゲン化C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、またはC₄₋₈-シクロアルキルアルキル以外である、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

式I、II、IVおよびVから選択され、R⁶およびR⁷の少なくとも1つが、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₁₋₆-アルキル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₂₋₆-アルケニル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₂₋₆-アルキニル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₃₋₈-シクロアルキル、またはOR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₄₋₁₀-シクロアルキルアルキルであり、R¹⁶が、HまたはC₁₋₄-アルキル以外である、請求項1に記載の化合物。 20

【請求項16】

式I、II、IVおよびVから選択され、R⁹の少なくとも1つが、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₁₋₆-アルキル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₂₋₆-アルケニル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₂₋₆-アルキニル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₃₋₈-シクロアルキル、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₄₋₁₀-シクロアルキルアルキルであり、R¹⁶が、HまたはC₁₋₄-アルキル以外である、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

式IVの化合物であり、ZがNR¹¹であり、R¹¹が、OR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₁₋₄-アルキルまたはOR¹⁶によって少なくとも一回置換されるC₃₋₇-シクロアルキルであり、R¹⁶がHまたはC₁₋₄-アルキル以外である、請求項1に記載の化合物。 30

【請求項18】

R¹、R²、R⁴、R⁵、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して、ハロゲン、ニトロ、NR⁶R⁷、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、未置換または置換フェニル、NR⁶CONR⁶R⁷、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、またはアルキルスルホンアミドであり、
R³が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、またはハロゲン化アルコキシであり、そして
R⁶、R⁷、R⁹およびR¹¹はそれぞれ独立して、未置換または置換フェニルである、
請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

Arはそれぞれの場合で、未置換であるか、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシまたはアクリルオキシによって1又は複数回置換されるフェニル、ナフチルまたはビフェニルである、請求項1に記載の化合物。 40

【請求項 20】

He t はそれぞれの場合で、未置換であるか、またはハロゲン、アリール、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノによって 1 又は複数回置換されるテトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、オキソアゾリニル、イソオキサゾリニル、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾイル、ピリジル、ピリミジニル、ベンゾピラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニルまたはナフチリジニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

He t はそれぞれの場合、未置換であるか、ハロゲン、アリール、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノによって 1 又は複数回置換される 2-キノリニル、1, 3-ベンゾジオキシル、2-チエニル、2-ベンゾフラニル、2-ベンゾチオフェニル、3-チエニル、2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル、4-インドリル、4-ピリジル、3-キノリニル、4-キノリニル、1, 4-ベンゾジオキサ-6-イル、3-インドリル、2-ピロリル、ベンゾピラン-6-イル、5-インドリル、1, 5-ベンゾキセピン-8-イル、3-ピリジル、6-クマリニル、5-ベンゾフラニル、2-イソイミダゾール-4-イル、3-ピラゾリル、3-カルバゾリル、2-チアゾリル、2-オキサゾリル、1-イミダゾリル、または 2-イミダゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

式 I X-X I の複素環基が、チアゾリル、置換チアゾリル、チアゾリルアミノ、置換チアゾリルアミノ、オキサゾリル、置換オキサゾリル、イミダゾリル、置換イミダゾリル、ピラニル、置換ピラニル、ペペリジニル、置換ペペリジニル、ピロリジニル、置換ピロリジニル、ピロリジニルオキシ、および置換ピロリジニルオキシから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

式 I X-X I の複素環基が、5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル、4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3-イミダゾール-2-イル、5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル、4-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル、ピラン-4-イル、ペペリジン-4-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-3-イルオキシ、3-ヒドロキシピロリジン-1-イルおよび 1, 3-チアゾール-2-イルアミノから選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 24】

式 I I および V I から選択され、B が C=O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

式 V のものであり、B が、CH₂ または C=O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

式 I V および V から選択され、Z が O または NH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

式 I I の化合物であり、Y が S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

m が 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 29】

R¹² が式 I X のものであり、オキサゾリル、チアゾリル、4-メチルチアゾリルまたは 5-メチルチアゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

R¹² が式 X のものであり、テトラヒドロピランおよびジヒドロピランである、請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 3 1】

R¹²が式Xのものであり、3-メチル-イミダゾリジン-2-オンまたは3-イソプロピル-イミダゾリジン-2-オンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R¹²がハロゲン化アルコキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R²がOCH₃、OCF₃、エトキシ、シクロプロピルメトキシ、またはシクロプロピルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R⁵がOCH₃である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項 3 5】

式VIの化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3 6】

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-N-(3-メトキシベンジル)-5-({[(3-メトキシベンジル) アミノ] カルボニル } アミノ)-1H-インダゾール-1-カルボキシアミドおよびその医薬として許容される塩、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル-メチル)-8-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オンおよびその医薬として許容される塩、
N, 1-ジブチル-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミンおよびその医薬として許容される塩、または
N-ブチル-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミンおよびその医薬として許容される塩
ではない、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 3 7】

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-メトキシ-4H-クロメン-4-オンおよびその医薬として許容される塩、
5-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1, 3-ベンゾチアゾールおよびその医薬として許容される塩、
6-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1, 3-ベンゾチアゾールおよびその医薬として許容される塩、
6-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾールおよびその医薬として許容される塩、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-メトキシキノリン-4(1H)-オンおよびその医薬として許容される塩、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-7-メトキシキノリン-4(1H)-オンおよびその医薬として許容される塩、
N, N, 1-トリブチル-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミンおよびその医薬として許容される塩、および、
5-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾールおよびその医薬として許容される塩、
ではない、請求項36に記載の化合物。

30

40

【請求項 3 8】

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1, 2-ベンズイソチアゾール、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(1,

50

3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール、
 4-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、および、
 4-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール、および

これらの医薬として許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項39】

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-4H-クロメン-4-オン、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、および、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、および

これらの医薬として許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項40】

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソキサゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソキサゾール、

塩酸 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾールヒドロホルメート、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾールヒドロホルメート、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾールヒドロホルメート、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 6 - (エトキシ) - 1, 2 - ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 6 - (エトキシ) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾールヒドロホルメート、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 7 - (メトキシ) - 1, 2 - ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 7 - (メトキシ) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イル - メチル) - 5 - (メトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イル - メチル) - 6 - (メトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オンヒドロホルメート、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イル - メチル) - 6 - (メトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イル - メチル) - 7 - (メトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン、
 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール、
 6 - シクロプロピル - 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 6 - シクロプロピル - 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾールヒドロホルメート、および、
 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (4 -

10

20

30

40

50

メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、および
これらの医薬として許容される塩、
から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項41】

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(メ
トキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(メト
キシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル-メチル)-5-(メトキ
シ)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、 10
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル-メチル)-7-(メトキ
シ)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート
6-ブromo-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)
-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
6-ブromo-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)
-1, 2-ベンズイソチアゾール、
1-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1,
2-ベンズイソチアゾール-6-イル]-3-イソプロピルイミダゾリジン-2-オンヒ
ドロホルメート、
1-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1, 20
2-ベンズイソチアゾール-6-イル]-3-イソプロピルイミダゾリジン-2-オン、
1-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1,
2-ベンズイソチアゾール-6-イル]-3-メチルイミダゾリジン-2-オンヒドロホ
ルメート、
1-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1,
2-ベンズイソチアゾール-6-イル]-3-メチルイミダゾリジン-2-オン、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(1,
3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(1,
3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール、 30
塩酸 3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(
1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(ジフ
ルオロメトキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(ジフ
ルオロメトキシ)-1H-インダゾール、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(ジフ
ルオロメトキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(ジフ
ルオロメトキシ)-1H-インダゾール、 40
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(テト
ラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(テト
ラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール、
塩酸 3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(
3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、
(3E)-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルメチレン)-6
-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、
(3E)-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルメチレン)-6
-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン、 50

(3E) - 3 - (1, 4-ジアザピシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルメチレン) - 5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、
(3E) - 3 - (1, 4-ジアザピシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルメチレン) - 5-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン、
(3E) - 3 - (1, 4-ジアザピシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルメチレン) - 7-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、および
(3E) - 3 - (1, 4-ジアザピシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルメチレン) - 7-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン、
およびそれらの医薬として許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項42】

10

請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物、および医薬として許容可能な担体を含んで成る、医薬組成物。

【請求項43】

α-7ニコチンレセプターの活性化／刺激が治療的な効果を有する患者のα-7ニコチンレセプターを選択的に活性化／刺激する方法であって、必要としている患者に、有効量の、請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る、方法。

【請求項44】

精神病、コリン作動系の機能不全に関する神経変性疾患、並びに／あるいは記憶および／または認知機能障害の症状、に罹患している患者を処置する方法であって、当該患者に、有効量の、請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る、方法。

20

【請求項45】

前記患者が、統合失調症、不安神経症、躁病、鬱病、躁鬱病、トゥレット・シンドローム、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、レヴィー小体認知症、筋萎縮性側索硬化症、記憶機能不全、記憶欠損、認知不足、注意欠陥および／または注意欠陥過活動性に罹患している、請求項44に記載の方法。

【請求項46】

認知症、および／または記憶欠損を伴う他の状態に罹患している患者を処置する方法であって、当該患者に、有効量の、請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

30

【請求項47】

加齢による軽度認知障害、アルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、脳卒中、CNS低酸素症、中枢老化、多発脳梗塞性認知症、HIVおよび／または心臓血管疾患に罹患している患者を処置する方法であって、当該患者に、有効量の、請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項48】

アルツハイマー病における認知症を処置するおよび／または予防する方法であって、nAChレセプターへのアミロイドβペプチドの結合を阻害するために、治療的に有効量の、請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与することを含んで成る方法。

40

【請求項49】

アルコール離脱のために患者を処置する、または脱中毒治療で患者を処置する方法であって、当該患者に、有効量の、請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項50】

患者を処置して脳卒中および虚血に関連した障害、およびグルタミン酸誘導興奮毒性から神経保護を提供する方法であって、当該患者に、有効量の、請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項51】

50

ニコチン中毒、疼痛、時差ぼけ、肥満および／または糖尿病に罹患している患者を処置する方法であって、当該患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項 52】

患者の禁煙を誘導する方法であって、当該患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項 53】

軽度認知障害（MCI）、血管認知症（VaD）、年齢関連認知衰退（AACD）、心臓切開手術、心停止、一般麻酔に関連した健忘症、麻酔薬の曝露からの記憶障害、睡眠不足によって誘導される認知機能不全、慢性疲労症候群、睡眠発作、AIDS 関連認知症、てんかん関連認知機能不全、ダウン症候群、アルコール依存症関連認知症、薬物／基質誘導記憶機能不全、拳闘家認知症（ボクサー症候群）、または動物認知症に罹患している患者を処置するための方法であって、当該患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

10

【請求項 54】

記憶の喪失を処置するための方法であって、必要としている患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項 55】

記憶機能障害に罹患している患者を処置するための方法であって、当該患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

20

【請求項 56】

前記記憶機能障害が、ニコチン性アセチルコリンレセプター活性の減少による、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

患者における、ニコチン性アセチルコリンレセプター伝達の不全から生じる疾患または症状の処置または予防のための方法であって、当該患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項 58】

患者における、ニコチン性アセチルコリンレセプターの不全または機能不良から生じる、疾患または症状の処置または予防のための方法であって、当該患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

30

【請求項 59】

患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、患者における、ニコチン性アセチルコリンレセプター伝達の抑制から生じる、疾患または症状の処置または予防のための方法。

【請求項 60】

患者における、コリン作動性シナプスの欠損から生じる、疾患または症状の処置または予防のための方法であって、当該患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項 61】

$\alpha 7 n A C h$ レセプターの活性化によって誘導される神経毒性から患者のニューロンを保護するための方法であって、前記患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る方法。

40

【請求項 62】

$A \beta$ ペプチドの $\alpha 7 n A C h$ レセプターへの結合を阻害することによる神経変性疾患の処置または予防のための方法であって、前記患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る、方法。

【請求項 63】

炎症性疾患に罹患している患者を処置するための方法であって、前記患者に、有効量の、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んで成る、方法。

50

【請求項 6 4】

前記炎症性疾患が、間接リウマチ、糖尿病または敗血症である、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

α -7 ニコチンレセプターの活性化／刺激が治療的な効果を有する患者の α -7 ニコチンレセプターを選択的に活性化／刺激する方法であって、必要としている患者に、有効量の、

- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -1, 2-ベンズイソチアゾール、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -5- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -5- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -5- (トリフルオロメトキシ) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -5- (トリフルオロメトキシ) -1 H-インダゾール、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (1, 3-オキサゾール-2-イル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (1, 3-オキサゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (トリフルオロメトキシ) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (トリフルオロメトキシ) -1 H-インダゾール、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
- 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
- 4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、および
- 4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -1 H-インダゾール、および

これらの医薬として許容される塩から選択される化合物を投与することを含んで成る方法。

【請求項 6 6】

α-7ニコチンレセプターの活性化／刺激が治療的な効果を有する患者のα-7ニコチンレセプターを選択的に活性化／刺激する方法であって、必要としている患者に、有効量の、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1, 2-ベンズイソキサゾールヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1, 2-ベンズイソキサゾール、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、 10

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、 20

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(エトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(エトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、 30

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-7-(メトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-7-(メトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル-メチル)-5-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オン、 40

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル-メチル)-6-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル-メチル)-6-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オン、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イル-メチル)-7-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オン、

6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1, 2-ベンズイソチアゾール、

6-シクロプロピル-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカル 50

ボニル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
6 - シクロプロピル - 3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカル
ボニル) - 1, 2 - ベンズイソチアゾール、
3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (4 -
メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾールヒドロホルメート、およ
び、
3 - (1, 4 - ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン - 4 - イルカルボニル) - 5 - (4 -
メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール、
および
これらの医薬として許容される塩から選択される化合物を投与することを含んで成る方法 10
。

【請求項 67】

前記患者がヒトである、請求項 43 ~ 66 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2004年5月7日に提出された米国仮出願第60/568,696号、2
004年5月27日に提出された米国仮出願第60/574,712号、2004年11
月10日に提出された米国仮出願第60/629,469号の利益を主張するものであり
、その全ての開示が引用により本明細書に組み込まれている。 20

【0002】

本発明は、概して、ニコチン性アセチルコリンレセプター (nAChR) に対するリガ
ンド、nAChRの活性化、およびニコチン性アセチルコリンレセプターの欠損または機
能不良に関連した疾患状態、特に脳の処置に関する。さらに、本発明は、 $\alpha 7$ nACh
Rサブタイプのリガンドとして働く、新規化合物、そのような化合物を調製する方法、そ
のような化合物を含んで成る組成物、およびそれらの使用の方法に関する。

【背景技術】

【0003】

神経伝達物質に対するレセプターは、それぞれ、ムスカリンおよびニコチンの活性の選
択性に基づいて、アセチルコリン：ムスカリン性レセプターとニコチン性レセプターの、 30
2つの種類が存在する。ムスカリン性レセプターは、Gタンパク質連結レセプターである
。ニコチン性レセプターは、リガンド開口型イオンチャネルファミリーのメンバーである
。活性化した場合に、ニコチンイオンチャネルを通過するイオンの伝導性が増加する。

【0004】

ニコチン $\alpha - 7$ レセプタータンパク質は、種々の陽イオン (たとえば Ca^{++}) を非常に
透過可能である、インビトロでのホモ五量体チャネルを形成する。各ニコチン $\alpha - 7$ レセ
プターは、M1、M2、M3およびM4と呼ばれる、4つの膜貫通ドメインを有する。M
2ドメインは、チャネルを裏打ちしている壁を形成すると示唆されてきている。配列アラ
イメントによって、ニコチン $\alpha - 7$ が、進化の過程で非常に高く保存されていることが示
されている。チャネルを裏打ちするM2ドメインは、ニワトリからヒトまでのタンパク質 40
配列において同一である。 $\alpha - 7$ レセプターの議論に関しては、たとえば、Revah
et al. (1991), Nature, 353, 846-849; Galzi et
al. (1992), Nature, 359, 500-505; Fucile et
al. (2000), PNAS 97 (7), 3643-3648; Briggs et
al. (1999), Eur. J. Pharmacol. 366 (2-3), 301-
308; およびGopalakrishnan et al. (1995), Eur. J.
. Pharmacol. 290 (3), 237-246を参照のこと。

【0005】

ニコチン $\alpha - 7$ レセプターチャネルは、種々の脳領域にて発現されており、中枢神経系
(CNS) における、多くの重要な生物学的工程、例えば学習と記憶に関与すると信じら 50

れている。ニコチン α -7レセプターは、前シナプスおよび後シナプス末端両方に局在し、シナプス伝達を調節することに関与すると示唆されてきている。したがって、ニコチン性アセチルコリンレセプターの欠損または機能不良に関与する疾患状態の処置のために、 α 7 nAChRサブタイプに対するリガンドとして働く、新規化合物を開発することは、興味深いことである。

【発明の開示】

【0006】

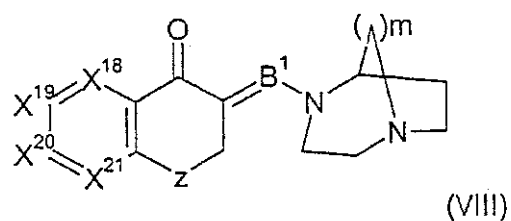
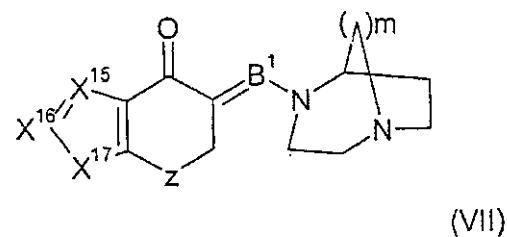
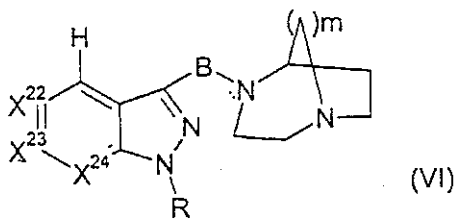
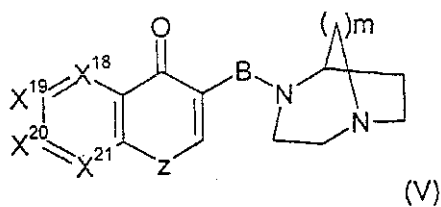
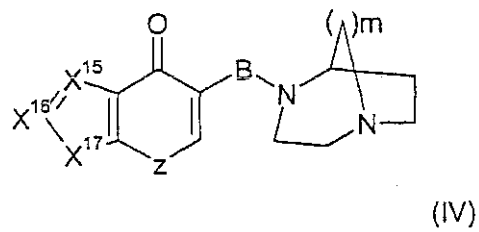
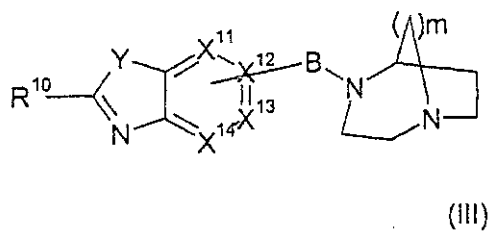
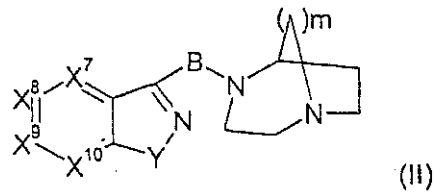
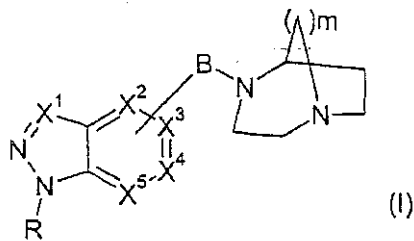
本発明は、 α 7 nAChRサブタイプに対するリガンドとして働く、新規化合物、そのような化合物を調製する方法、そのような化合物を含んで成る組成物、およびそれらの使用の方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明は、式 I、II、III、IV、V、VI、VII または VIII

【化1】



の化合物を含み、

ここで、

X^1 は、CHまたは CR^1 であり、

$X^2 \sim X^5$ はそれぞれ独立して、N、CH、 CR^1 またはC-であり、C-は、基Bの結合の部位を表し、多くても1つの $X^2 \sim X^5$ がNであり、 $X^2 \sim X^5$ の1つはC-（好ましくは、 X^3 または X^4 ）であり、好ましくは、 X^1 がCHまたは CR^1 であり、 X^2 および X^5 がNまたはCHであり、 X^3 および X^4 がN、CH、 CR^1 またはC-であり、

$X^7 \sim X^{10}$ はそれぞれ独立して、N、CHまたは CR^2 であり、多くても1つの $X^7 \sim X^{10}$ がNであり、

$X^{11} \sim X^{14}$ はそれぞれ独立して、N、CH、 CR^3 またはC-であり、C-が、基Bの結合の部位を表し、多くても1つの $X^{11} \sim X^{14}$ がNであり、 $X^{11} \sim X^{14}$ の1つがC-（好ましくは X^{12} または X^{13} ）であり、

$X^{15} \sim X^{17}$ はそれぞれ独立して、N、O、S、CHまたは CR^4 であり、

$X^{18} \sim X^{21}$ はそれぞれ独立して、N、CHまたは CR^5 であり、多くても1つの $X^{18} \sim X^{21}$ がNであり、

X^{22} および X^{23} はそれぞれ独立して、CHまたは CR^{12} であり、少なくとも1つの X^{22} または X^{23} が CR^{12} であり、

X^{24} はCHまたはNのいずれかであり、

Bは CH_2 、C=OまたはC=Sであり、

B^1 はCHであり、

YはOまたはSであり、

ZはOまたは NR^{11} であり、

mは1または2であり、

RはH、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～7個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、または C_{1-6} アルキル-Ar（たとえば、ベンジル）であり、

R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル（たとえば、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 ）、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル（たとえば、 C_2H_3 、 C_3H_5 ）

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $Si(R^8)_3$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル（たとえば、 C_2H 、 C_3H_3 ）

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル（たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはこれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるおよび／またはアルキル部分にて、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど）

ハロゲン（たとえばF、Cl、Br、I）

10

20

30

40

50

CN、NO₂、NR⁶R⁷、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、NR⁶SO₂R⁷、CONR⁶R⁷、CSNR⁶R⁷、COOR⁶、NR⁶COR⁷、NR⁶CSR⁷、NR⁶CONR⁶R⁷、NR⁶CSNR⁶R⁷、NR⁶COOR⁷、NR⁶CSOR⁷、OCONR⁶R⁷、OCSNR⁶R⁷、

Ar (たとえばフェニル)、

Het (たとえばチエニル)、または

OR⁹ (たとえば、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルコキシ) であり、

R³は、ハロゲン (たとえば、F、Cl、Br、I)、OR¹⁶ (たとえば、OCH₃、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメトキシ、OCF₃、OCHF₂、ヒドロキシエトキシ) 10
(たとえば、CH₃、C₂H₅)、1～4個の炭素原子を有するアルキル (たとえば、CH₃、C₂H₅)、1～4個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル (たとえば、CF₃)、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル (たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、4～7個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル (たとえばシクロペンチルメチル、シクロプロピルメチル)、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル (たとえば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、NH₂、1～4個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ (たとえば、メチルアミノ)、各アルキル基が独立して、1～4個の炭素原子を有するジアルキルアミノ (たとえば、ジメチルアミノ)、Ar (たとえば、フェニル) またはHet であり、

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、 20
H、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ (たとえば、ジエチルアミノ)、C₃₋₈シクロアルキル、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるC₁₋₆-アルキル (たとえば、CH₃、C₂H₅、CF₃)、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ (たとえば、ジエチルアミノ)、C₃₋₈シクロアルキル、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるC₃₋₆-アルキル (たとえば、C₂H₃、C₃H₅)、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ (たとえば、ジエチルアミノ)、C₃₋₈シクロアルキル、Si(R⁸)₃、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるC₃₋₆-アルキニル (たとえば、C₂H、C₃H₃)、 30

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ (たとえば、ジエチルアミノ)、C₃₋₈シクロアルキル、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるC₃₋₈-シクロアルキル (たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ (たとえば、ジエチルアミノ)、C₃₋₈-シクロアルキル、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるおよび/または、アルキル部分にて、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ (たとえば、ジエチルアミノ)、C₃₋₈-シクロアルキル、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換されるC₄₋₁₀-シクロアルキルアルキル (たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど)、 40

Ar、または、

Het、であり、 50

R^8 が C_{1-6} -アルキル（たとえば、 CH_3 ）であり、

R^9 がH、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル（たとえば、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 ）、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-6} -アルケニル（たとえば、 C_2H_3 、 C_3H_5 ）

10

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-6} -アルキニル（たとえば、 C_2H 、 C_3H_3 ）

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル（たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{4-8} -シクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど）、

20

Arまたは

Het、であり、

R^{10} は、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル（たとえば、 CH_3 、 C_2H_5 ）、1～4個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル（ CF_3 ）、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、または4～7炭素原子をもつシクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど）であり、

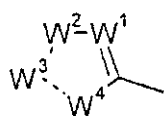
R^{11} は、H、（未置換、またはハロゲン、 OR^{16} 、 C_{3-8} シクロアルキル、 NR^6R^7 、ArまたはHetによって1又は複数回置換される）1～4個の炭素原子を有するアルキル、（未置換、またはハロゲン、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、ArまたはHetによって1又は複数回置換される）3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～7個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど）、ArまたはHet（たとえば、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル）であり、

30

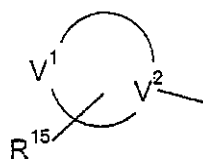
R^{12} は、Fによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルコキシ、または式IX-XI

【化2】

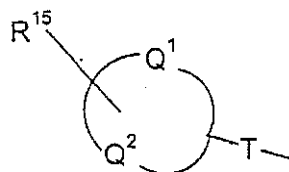
40



(IX)



(X)



(XI)

から選択され、

50

ここで、

式 I X は、 W^2 および W^3 間の結合が、一重結合である、5 員、不飽和複素環を表し、式 X は、飽和または部分的に飽和され、複素環が、1 ~ 3 個の炭素原子を有する二価アルキレン基によって連結され得る、5 ~ 8 員の複素環を表し、式 X I が、飽和、部分的に飽和される、または不飽和な、そして、複素環が、1 ~ 3 個の炭素原子を有する二価アルキレンによって連結され得る、5 ~ 8 員の複素環を表し、

Q^1 は、O、S、N、 NR^{13} または SO_2 であり、

Q^2 は、CH、 CR^{14} 、 CHR^{14} 、O、S、 SO_2 、N または NR^{13} であり、

T は O または NR^{10} であり、

V^1 は、O、S、 SO_2 、N、 NR^{13} 、 CR^{14} 、または CHR^{14} であり、

10

W^1 は N であり、

W^2 および W^3 はそれぞれ独立して、O、S、N、 NR^{13} 、CH または CR^1 であり、 W^2 と W^3 間の結合が、一重結合であり、 W^3 と W^4 間の結合が、二重結合であり、または W^2 と W^3 の間の結合が、二重結合であり、そして、 W^3 と W^4 間の結合が一重結合であり、

W^4 は O、S、N または NR^{13} であり、

V^2 は C、CH、C-OH、または N であり、

R^{13} は、H、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル（たとえば、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 ）、

20

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{3-6} -アルケニル（たとえば、 C_2H_3 、 C_3H_5 ）

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $Si(R^8)_3$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{3-6} -アルキニル（たとえば、 C_2H 、 C_3H_3 ）

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル（たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）

30

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換され、および／またはアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど）、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど）

40

SO_2R^6 、 $CONR^6R^7$ 、 $CSNR^6R^7$ 、 $COOR^6$ 、 $CSOR^6$ 、 COR^7 、 CSR^7 、

Ar または

Het、であり、

R^{14} は、H、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^9 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル（たとえば、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 ）

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、 OR^9 、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6

50

、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル（たとえば、 C_2H_3 、 C_3H_5 ））、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^9 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $Si(R^8)_3$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル（たとえば、 C_2H 、 C_3H_3 ））、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^9 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル（たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル））、

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^9 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換され、および／または F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど））、

ハロゲン（たとえば、 F 、 Cl 、 Br 、 I ）、

CN 、 NO_2 、 NR^6R^7 、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^6SO_2R^7$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $CSNR^6R^7$ 、 $COOR^6$ 、 NR^6COR^7 、 NR^6CSR^7 、 $NR^6CONR^6R^7$ 、 $NR^6CSNR^6R^7$ 、 NR^6COOR^7 、 NR^6CSOR^7 、 $OCOR^6R^7$ 、 $OSCSNR^6R^7$ 、

Ar 、

Het 、または

OR^9 であり、

R^{15} は、 H 、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル（たとえば、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 ））、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル（たとえば、 C_2H_3 、 C_3H_5 ））、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $Si(R^8)_3$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル（たとえば、 C_2H 、 C_3H_3 ））、

未置換であるか、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル（たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル））、

未置換であるか、シクロアルキル基部分中で、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換され、および／またはアルキル基部分中で、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OR^{16} 、 NR^6R^7 、 SH 、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 Ar 、 Het またはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど））、

10

20

30

40

50

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OR¹⁶、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、未置換C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₃₋₈-シクロアルキルオキシ（たとえば、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ）、

ハロゲン（たとえば、F、Cl、Br、I）、

オキシ、チオ、CN、NO₂、NR⁶R⁷、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、NR⁶SO₂R⁷、CONR⁶R⁷、CSNR⁶R⁷、COOR⁶、NR⁶COR⁷、NR⁶CSR⁷、NR⁶CONR⁶R⁷、NR⁶CSNR⁶R⁷、NR⁶COOR⁷、NR⁶CSOR⁷、OCONR⁶R⁷、OCSNR⁶R⁷、

Ar、

Het、または、

OR⁹であり、

R¹⁶は、H

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子をもつアルコキシ、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₁₋₆-アルキル（たとえば、CH₃、C₂H₅、CF₃）、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子をもつアルコキシ、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、未置換C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₃₋₈-シクロアルキル（たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、または

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子をもつアルコキシ、NR⁶R⁷、SH、SR⁶、SOR⁶、未置換C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換されるC₄₋₈-シクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど）、

であり、

R¹⁷およびR¹⁸はそれぞれ独立して、H、1～4個の炭素原子を有するアルキル（たとえば、CH₃、C₂H₅）、1～4個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル（たとえば、CF₃）、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、または4～7個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど）であり、

R¹⁹は、HまたはCONH-CH₂-Arであり、

Arは、置換されていないか、または

1～8個の炭素原子を有するアルキル、

1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、

ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、

アミノ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ニトロ、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、

1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、

2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、

3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、

アルキル部分がそれぞれ1～8個の炭素原子を有する、ジアルキルアミノ、

カルボキシ、

10

20

30

40

50

アルコキシカルボニル、
 アルキルアミノカルボニル、
 アシルアミド（たとえば、アセトアミド）、
 アシルオキシ（たとえば、アセトキシ）、
 1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ、
 1～8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、
 1～8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、
 スルホ、
 スルホニルアミノ、
 H e t、

10

シクロアルキル基は3～7個の炭素原子を有し、任意にハロゲン（F、C l、B rまたはI、好ましくはFまたはC l）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、シクロアルキルアミノ、
 アリール部分が6～10個の炭素原子を含み（たとえば、フェニル、ナフチル、ビフェニル）、任意に、ハロゲン（F、C l、B rまたはI、好ましくはFまたはC l）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリールオキシ、

20

アリール部分が6～10個の炭素原子を含み（たとえば、フェニル、ナフチル、ビフェニル）、任意に、ハロゲン（F、C l、B rまたはI、好ましくはFまたはC l）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリールチオ、

30

シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を有し、任意に、ハロゲン（F、C l、B rまたはI、好ましくはFまたはC l）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、C O R⁹、C S R⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、シクロアルキルオキシ、またはこれらの組み合わせ、

によって1又は複数回置換される6～10個の炭素原子を含むアリール基であり、
 H e tは、少なくとも1つの環原子が、N、OまたはS原子である、5～10個の環原子を有する、完全に飽和した、部分的に飽和した、または完全に不飽和であり、未置換または

40

1～8個の炭素原子を有するアルキル、
 1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、
 ハロゲン（F、C l、B rまたはI、好ましくはFまたはC l）、
 アミノ、
 シアノ、
 ヒドロキシル、
 ニトロ、
 1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、
 1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、

50

1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、
 2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、
 3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、
 1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、
 アルキル部分がそれぞれ1～8個の炭素原子を有する、ジアルキルアミノ、
 カルボキシ、
 アルコキシカルボニル、
 アルキルアミノカルボニル、
 アシルアミド（たとえば、アセトアミド）、
 アシルオキシ（たとえば、アセトキシ）、
 1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ、
 1～8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、
 1～8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、
 スルホ、
 オキシ、
 スルホニルアミノ、
 シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を有し、任意にハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ
 1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキシまたはチオによって置換される、シクロアルキルアミノ、
 6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキシまたはチオによって置換される、アリール（たとえば、フェニル、ナフチル、ビフェニル）、
 アリール部分が6～10個の炭素原子を有し、アルキレン部分が、1～4個の炭素原子を含み、未置換であるか、またはハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキシまたはチオによって1又は複数回置換されるアリール-アルキレン基（たとえば、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル）、
 アリール部分が、6～10個の炭素原子を含み（たとえば、フェニル、ナフチル、ビフェニル）、任意に、ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキシまたはチオによって置換される、アリールオキシ、
 アリール部分が6～10個の炭素原子を含み（たとえば、フェニル、ナフチル、ビフェニル）、任意に、ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキシまたはチオによ

10

20

30

40

50

て置換される、アリールチオ、
 シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を有し、任意に、ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、シクロアルキルオキシ、
 少なくとも1つの環原子が、N、OまたはS原子である、5～10個の環原子を有する、完全に飽和した、部分的に飽和した、または完全に不飽和であり、未置換、またはハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオまたはこれらの組み合わせによって1又は複数回置換される複素環基、
 によって1又は複数回置換される複素環基（たとえば、フリル、チエニル、メチルチエニル、ピチエニル、ベンジルプラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル）である、
 化合物、またはその医薬として許容される塩を含む。

10

20

【0008】

本発明のさらなる態様にしたがって、化合物は、式I～VI、およびそれらの医薬として許容される塩より選択され、式中

RはHであり、そして

Hetは、少なくとも1つの環原子が、N、OまたはS原子である、5～10個の環原子を有する、完全に飽和した、部分的に飽和した、または完全に不飽和であり、未置換または

1～8個の炭素原子を有するアルキル、

1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、

ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、

アミノ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ニトロ、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、

1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、

2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、

3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、

アルキル部分がそれぞれ1～8個の炭素原子を有する、ジアルキルアミノ、

カルボキシ、

アルコキシカルボニル、

アルキルアミノカルボニル、

アシルアミド（たとえば、アセトアミド）、

アシルオキシ（たとえば、アセトキシ）、

1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、

スルホ、

スルホニルアミノ、

30

40

50

シクロアルキル基は3～7個の炭素原子を有し、任意にハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、シクロアルキルアミノ、

6～10個の炭素原子を含み、任意に、ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリール（たとえば、フェニル、ナフチル、ビフェニル）、

アリール部分が6～10個の炭素原子を有し、アルキル部分が1～4個の炭素原子を有し、未置換であるか、またはハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって1又は複数回置換されるアリール-アルキレン基（たとえば、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル）、

アリール部分が、6～10個の炭素原子を含み（たとえば、フェニル、ナフチル、ビフェニル）、任意に、ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリールオキシ、

アリール部分が6～10個の炭素原子を有し（たとえば、フェニル、ナフチル、ビフェニル）、任意に、ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、アリールチオ、

シクロアルキル基が3～7個の炭素原子を有し、任意に、ハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオによって置換される、シクロアルキルオキシ、

少なくとも1つの環原子が、N、OまたはS原子である、5～10個の環原子を有する、完全に飽和した、部分的に飽和した、または完全に不飽和であり、未置換、またはハロゲン（F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、アルキル部分が1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、アルキル部分がそれぞれ、1～8個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、COR⁹、CSR⁹、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソまたはチオまたはこれらの組み合わせによって1又は複数回置換される複素環基、

によって1又は複数回置換される複素環基（たとえばフリル、チエニル、メチルチエニル

、ピチエニル、ベンジルピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル)である。

【0009】

本発明のさらなる態様にしたがって、式 I ~ V I の化合物は、式 I ~ V から選択され、式中、R が H であり、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ (たとえば、 OCH_3)、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル (たとえば、 CH_3)、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ (たとえば、 OCH_3)、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ (たとえば、 OCH_3)、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ (たとえば、 OCH_3)、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ (たとえば、 OCH_3)、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはこれらの組み合わせによって、1 又は複数回置換され、そして/あるいはアルキル部分にて、

F、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ (たとえば、 OCH_3)、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル (たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチル、など)、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ (たとえば、 OCH_3)、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって 1 又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキルオキシ、

ハロゲン (たとえば、F、Cl、Br、I)、

CN、 NO_2 、 NR^6R^7 、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 CONR^6R^7 、 CSNR^6R^7 、 COOR^6 、 NR^6COR^7 、 NR^6CSR^7 、 $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$ 、 NR^6COOR^7 、 NR^6CSOR^7 、 OCONR^6R^7 、 OCSNR^6R^7 、

Ar、

Het、または

OR^9 であり、

R^3 が、ハロゲン (たとえば、F、Cl、Br、I)、OH、CN、ニトロ、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル (たとえば、 CF_3)、3 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキル、4 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ (たとえば、 OCH_3)、3 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルコキシ、4 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ (たとえば、 OCF_3 、 OCHF_2)、1 ~ 4 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、2 ~ 4 個の炭素

10

20

30

40

50

原子を有するヒドロキシアлкоキシ、 NH_2 、1～4個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が独立して、1～4個の炭素原子を有するジアルキルアミノ、ArまたはHetであり、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、

H、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ（たとえば、ジエチルアミノ）、 C_{3-8} シクロアルキル、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル（たとえば、 CH_3 ）、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ（たとえば、ジエチルアミノ）、 C_{3-8} シクロアルキル、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{2-6} -アルケニル、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ（たとえば、ジエチルアミノ）、 C_{3-8} シクロアルキル、 $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{2-6} -アルキニル、

未置換、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ（たとえば、ジエチルアミノ）、 C_{3-8} シクロアルキル、 $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、

未置換であるか、シクロアルキル部分中で、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ（たとえば、ジエチルアミノ）、 C_{3-8} -シクロアルキル、 $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換され、そして／あるいは、アルキル部分にて、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、1～6個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、各アルキル基が、1～6個の炭素原子を有するジアルキルアミノ（たとえば、ジエチルアミノ）、 C_{3-8} -シクロアルキル、 $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって、1又は複数回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキル（たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチル、など）、

Ar、または、

Het、であり、

R^9 がH、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルキル（たとえば、 CH_3 ）、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^{13} 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1又は複数回置換される C_{3-6} -アルケニル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、SH、 SR^{13} 、 SOR^6 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、Ar、Hetまたはそれらの組み合わせによって1

10

20

30

40

50

又は複数回置換される C_{3-6} -アルキニル、
未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって1
又は複数回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、

未置換であるか、F、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（たとえば、 OCH_3 ）、 NR^6R^7 、SH、 SR^6 、 SOR^6 、未置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、Ar、Het またはそれらの組み合わせによって1
又は複数回置換される C_{4-8} -シクロアルキルアルキル、

Ar または

Het、であり、

R^{11} が、H、（未置換か、またはハロゲン、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 C_{3-8} -シクロアルキル、 NR^6R^7 、Ar または Het によって1又は複数回置換された）1～4個の炭素原子を有するアルキル、（未置換か、ハロゲン、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^6R^7 、Ar または Het によって1又は複数回置換された）3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、Ar、または Het である、
である。

10

【0010】

本発明のさらなる態様にしたがって、化合物は、式 I、II、IV および V から選択され、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 の少なくとも1つが、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{1-6} -アルキル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{2-6} -アルケニル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{2-6} -アルキニル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキルであり、 R^{16} が、H または C_{1-4} -アルキル以外である。

20

【0011】

本発明のさらなる態様にしたがって、化合物が、式 III の化合物から選択され、 R^3 が OR^{16} であり、 R^{16} が H、 C_{1-4} -アルキル、ハロゲン化 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、または C_{4-8} -シクロアルキルアルキル以外である。

【0012】

本発明のさらなる態様にしたがって、化合物が、式 I、II、IV および V から選択され、 R^6 および R^7 の少なくとも1つが、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{1-6} -アルキル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{2-6} -アルケニル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{2-6} -アルキニル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキルであり、 R^{16} が、H または C_{1-4} -アルキル以外である。

30

【0013】

本発明のさらなる態様にしたがって、化合物が、式 I、II、IV および V から選択され、 R^9 の少なくとも1つが、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{1-6} -アルキル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{2-6} -アルケニル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{2-6} -アルキニル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{3-8} -シクロアルキル、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{4-10} -シクロアルキルアルキルであり、 R^{16} が、H または C_{1-4} -アルキル以外である。

40

【0014】

本発明のさらなる態様にしたがって、化合物が、式 IV の化合物であり、Z が NR^{11} であり、 R^{11} が、 OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{1-4} -アルキル、または OR^{16} によって少なくとも一回置換される C_{3-7} -シクロアルキルであり、 R^{16} が H または C_{1-4} -アルキル以外である。

【0015】

本発明のさらなる態様にしたがって、F によって1又は複数回置換される C_{1-6} -アルコキシであるか、または式 IX～XI から選択されることに加えて、 R^{12} がまた、NHR

50

⁸ (たとえば、R⁸はC₂₋₆-アルキル)、NR¹⁷CO-R¹⁰、NR¹⁷SO₂-Het、NR¹⁷CO-O-CH₂-Ar、NR¹⁷CONH-R¹⁰、またはNR¹⁷CONR¹⁸-CH₂-Arでもあり得る。したがって、たとえば、R¹²は、NHR⁸ (たとえば、R⁸はC₂₋₆-アルキル)、NR¹⁷CO-O-CH₂-Ar、NR¹⁷CONH-R¹⁰、および、NR¹⁷CONR¹⁸-CH₂-Arから選択され得る。さらに、R¹²は、NR¹⁷CO-O-CH₂-Ar、NR¹⁷CONH-R¹⁰、またはNR¹⁷CONR¹⁸-CH₂-Arから選択し得る。これらの実施形態において、R¹⁷およびR¹⁸はそれぞれ独立して、H、1~4個の炭素原子を有するアルキル (たとえば、CH₃、C₂H₅)、1~4個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル (たとえば、CF₃)、3~7個の炭素原子を有するシクロアルキル (たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、または4~7個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル (たとえば、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど) である。さらに、(置換、または未置換C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルキルアルキル、ハロゲン、CN、NO₂、NR⁶R⁷、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、NR⁶SO₂R⁷、CONR⁶R⁷、CSNR⁶R⁷、COOR⁶、NR⁶COR⁷、NR⁶CSR⁷、NR⁶CONR⁶R⁷、NR⁶CSNR⁶R⁷、NR⁶COOR⁷、NR⁶CSOR⁷、OCONR⁶R⁷、OCSNR⁶R⁷、Ar、HetまたはOR⁹であることに加えて)、R¹はまた、-COR¹¹ (たとえば、-CO-C₃₋₇-シクロアルキル)、-CONR¹⁰R¹¹ (たとえば、-CONHC₃₋₈-シクロアルキル)、または-CONHR¹⁰ (C₁₋₆-アルキル) Arであり得る。これらの定義にしたがって、R¹²および/またはR¹基を有する化合物には、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-N-(4-フルオロベンジル)-5-({[(4-フルオロベンジル) アミノ] カルボニル} アミノ)-1H-インダゾール-1-カルボキシアミドヒドロホルメート、

3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-N-(4-フルオロベンジル)-5-({[(4-フルオロベンジル) アミノ] カルボニル} アミノ)-1H-インダゾール-1-カルボキシアミド、

ベンジル[3-(1, 3-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-3-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]カルバメートヒドロホルメート、

ベンジル[3-(1, 3-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-3-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]カルバメート、

N-[1-(シクロプロピルカルボニル)-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]シクロプロパンカルボキシアミドヒドロホルメート、

N-[1-(シクロプロピルカルボニル)-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]シクロプロパンカルボキシアミド、

N-[3-(1, 3-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-3-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]-N'-(3-メトキシベンジル)ウレアヒドロホルメート、

N-[3-(1, 3-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-3-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]-N'-(3-メトキシベンジル)ウレア、

N-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミドヒドロホルメート、

N-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド、

N-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]シクロプロパンカルボキシアミドヒドロホルメート、

N-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]シクロプロパンカルボキシアミド、

N-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-5-イル]-N'-(4-フルオロベンジル)ウレアヒドロホルメート、
 N-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-5-イル]-N'-(4-フルオロベンジル)ウレア、
 N-シクロペンチル-N'-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-5-イル]ウレアヒドロホルメート、
 N-シクロペンチル-N'-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-5-イル]ウレア、
 N-シクロペンチル-5-{[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]アミノ}-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-1-カルボキシアミドヒドロホルメート、
 N-シクロペンチル-5-{[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]アミノ}-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-1-カルボキシアミド、
 N-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-5-イル]ピロリジン-1-カルボキシアミドヒドロホルメート、
 N-[3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-5-イル]ピロリジン-1-カルボキシアミド、
 ベンジル[1-ベンジル-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-5-イル]カルバメートヒドロホルメート、および
 ベンジル[1-ベンジル-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノン-4-イルカルボニル)-1 H-インダゾール-5-イル]カルバメート、
 が含まれる。

【0016】

全てにわたり、アルキルは、特に明記しない限り、好ましくは1～4個の個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。好適なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルが含まれる。アルキル基はまた置換されてもよい。

【0017】

全てにわたり、アルケニルは、特に明記しない限り、好ましくは2～6個の炭素原子を有し、少なくとも1つのCH₂CH₂基が、CH≡CHによって置換された、直鎖または分岐鎖アルキルラジカルを意味する。好適なアルケニル基には、エチニル、プロペニル、ブテニルなどが含まれる。アルケニル基はまた置換されてもよい。

【0018】

全てにわたり、アルキニルは、特に明記しない限り、好ましくは2～6個の炭素原子を有し、少なくとも1つのCH₂CH₂基が、C=Cによって置換された、直鎖または分岐鎖アルキルラジカルを意味する。好適なアルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニルなどが含まれる。アルキニル基はまた置換されてもよい。

【0019】

アルコキシは、特に明記しない限り、アルキル部分が好ましくは1～4個の個の炭素原子を有する、アルキル-O-基を意味する。好適なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシおよびsec-ブトキシが含まれる。アルコキシ基はまた、置換されてもよい。たとえば、アルコキシ基は、Fによって1又は複数回置換されてよい（たとえばOCF₃およびOCHF₂）。

【0020】

シクロアルキルは、特に明記しない限り、3～8個の個の炭素原子を有する、環状、二環状または三環状飽和炭化水素ラジカルを意味する。好適なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。他の好適なシクロアルキル基には、スピロペンチル、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチルおよびビス

10

20

30

40

50

クロ [2. 2. 2] オクチルが含まれる。

【0021】

シクロアルキル基は、たとえば、F、Cl、Br、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、1～4個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、および／または各アルキル基が1～4個の炭素原子を有するジアルキルアミノによって置換され得る。

【0022】

シクロアルキルアルキルは、シクロアルキルおよびアルキル部分が、先の議論にしたがったものである、シクロアルキル-アルキルラジカルを指す。好適な例には、シクロプロピルメチルおよびシクロペンチルメチルが含まれる。

10

【0023】

シクロアルキルオキシは、シクロアルキル部分が、先の議論にしたがったものである、シクロアルキル-オキシラジカルを指す。好適な例には、シクロプロピルオキシおよびシクロペンチルオキシが含まれる。

【0024】

基または置換基それ自身、または基または置換基の部分としてのアリールは、特に明記しない限り、6～10個の炭素原子を含む芳香族炭素環状ラジカルを指す。好適なアリール基には、フェニル、ナフチルおよびピフェニルが含まれる。好適なアリール基には、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシおよびアシルオキシによって、1又は複数回置換される上述アリール基（たとえば、アセトキシ）が含まれる。

20

【0025】

アリールアルキルは、アリールおよびアルキル部分が、以上の議論にしたがったものである、アリール-アルキルラジカルを指す。好適な例には、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル、フェンペンチルおよびナフチルメチルが含まれる。

【0026】

複素環基は、少なくとも1つの環状原子がN、OまたはS原子である、総数5～10環状原子の、1、2または3環を有する、飽和、部分的に飽和、および完全に不飽和複素環を指す。好ましくは、複素環には、N、OおよびSから選択される1～3複素環原子が含まれる。好適な飽和および部分的に飽和な複素環基には、限定はしないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、オキサゾリニル、イソキサゾリニルなどが含まれる。好適なヘテロアリール基には、限定はしないが、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ベンゾピラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニルなどが含まれる。好適な複素環基の他の例には、2-キノリニル、1, 3-ベンゾジオキシル、2-チエニル、2-ベンゾフラニル、2-ベンゾチオフェニル、3-チエニル、2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル、4-インドイル、4-ピリジル、3-キノリニル、4-キノリニル、1, 4-ベンゾジオキサ-6-イル、3-インドリル、2-ピロリル、ベンゾピラニル-6-イル、5-インドリル、1, 5-ベンゾキシピン-8-イル、3-ピリジル、6-クマリニル、5-ベンゾフラニル、2-イソイミダゾール-4-イル、3-ピラゾリル、3-カルバゾリル、2-チアゾリル、2-オキサゾリル、1-イミダゾリルおよび2-イミダゾリルが含まれる。

30

40

【0027】

好適な複素環基は、たとえばハロゲン、アリール、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノによって、1またはそれ以上の位置で置換される、上記の複素環基を指す。

50

【0028】

1又は複数回置換されるラジカルは、好ましくは、1～3置換基、特に例示した置換基の1または2つの置換基を有する。ハロゲン化アルキルのようなハロゲン化ラジカルは、好ましくはフッ素化され、トリフルオロメチルのような、ペルハロラジカルを含む。

【0029】

本発明のさらなる態様にしたがって、化合物は、以下の化合物を除いて、式I～VIIから選択される。

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-N-(3-メトキシベンジル)-5-({[(3-メトキシベンジル) アミノ] カルボニル} アミノ)-1H-インダゾール-1-カルボキシアミドおよびその医薬として許容される塩、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル-メチル)-8-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オンおよびその医薬として許容される塩、
 N,1-ジブチル-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミンおよびその医薬として許容される塩、または、
 N-ブチル-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミンおよびその医薬として許容される塩。

10

【0030】

本発明のさらなる態様にしたがって、化合物は、以下の化合物を除いて、式I～VIIから選択される。

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-メトキシ-4H-クロメン-4-オンおよびその医薬として許容される塩、
 5-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,3-ベンゾチアゾールおよびその医薬として許容される塩、
 6-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,3-ベンゾチアゾールおよびその医薬として許容される塩、
 6-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾールおよびその医薬として許容される塩、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-メトキシキノリン-4(1H)-オンおよびその医薬として許容される塩、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-7-メトキシキノリン-4(1H)-オンおよびその医薬として許容される塩、
 N,N,1-トリブチル-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミンおよびその医薬として許容される塩、および、
 5-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾールおよびその医薬として許容される塩。

20

30

【0031】

本発明のさらなる態様にしたがって、好ましいR基には、ハロゲン ($R^1 \sim R^5$ 、 R^{14} および R^{15})、ニトロ ($R^1 \sim R^5$ 、 R^{14} および R^{15})、 NR_6R_7 (R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{14} および R^{15})、アミノ ($R^1 \sim R^5$ 、 R^{14} および R^{15})、アルキルアミノ ($R^1 \sim R^5$ 、 R^{14} および R^{15})、ジアルキルアミノ ($R^1 \sim R^5$ 、 R^{14} および R^{15})、未置換または置換されたフェニル (R^1 、 R^2 、 $R^4 \sim R^7$ 、 R^9 、 R^{11} 、および $R^{13} \sim R^{15}$)、フェニルウレアのような $NR^6CONR^6R^7$ (R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{14} および R^{15})、ヒドロキシル ($R^1 \sim R^5$ 、 R^{14} および R^{15})、アルコキシ ($R^1 \sim R^5$ 、 R^{14} および R^{15})、ハロゲン化アルコキシ ($R^1 \sim R^5$ 、 R^{14} および R^{15})、およびアルキルスルホンアミド (R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{14} および R^{15}) (たとえばブromo、ニトロ、アミノ、フェニルウレア、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メタンスルホンアミド、ヒドロキシルなど) が含まれる。

40

【0032】

本発明のさらなる態様にしたがって、式IX～XIの複素環基に関する好ましい基には、チアゾリル、置換チアゾリル、チアゾリルアミノ、置換チアゾリルアミノ、オキサゾリ

50

ル、置換オキサゾリル、イミダゾイル、置換イミダゾイル、ピラニル、置換ピラニル、ペリジニル、置換ペリジニル、ピロリジニル、置換ピロリジニル、ピロリジニルオキシおよび置換ピロリジニルオキシ（たとえば、5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル、4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3-イミダゾール-2-イル、5-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル、4-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル、ピラン-4-イル、ペリジン-4-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-3-イルオキシ、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、1, 3-チアゾール-2-イルアミノ、など）が含まれる。

【0033】

10

本発明のさらなる態様にしたがって、式 I および V I 中の R は、好ましくは H である。

【0034】

本発明のさらなる態様にしたがって、式 I I および V I 中の B は、好ましくは C=O である。式 V において、B は好ましくは CH₂ または C=O である。

【0035】

本発明のさらなる態様にしたがって、式 I V および V 中の Z は、好ましくは O または N H である。

【0036】

本発明のさらなる態様にしたがって、式 I I 中の Y は、好ましくは S である。

【0037】

20

本発明のさらなる態様にしたがって、下付き文字「m」は好ましくは 2 である。

【0038】

本発明のさらなる態様にしたがって、式 I X の好ましい R¹² 基は、オキサゾリル、チアゾリル、4-メチルチアゾリル、および 5-メチルチアゾリルである。

【0039】

本発明のさらなる態様にしたがって、式 X の好ましい R¹² 基は、テトラヒドロピランおよびジヒドロピランである。式 X の他の好ましい R¹² 基には、3-メチルイミダゾリジン-2-オンおよび 3-イソプロピルイミダゾリジン-2-オンが含まれる。さらに好ましい R¹² 基は、ハロゲン化アルコキシ、特に OCF₃ および OCHF₂ である。

【0040】

30

本発明のさらなる態様にしたがって、好ましい R² 基は、OCH₃、OCF₃、エトキシ、シクロプロピルメトキシおよびシクロプロピルである。

【0041】

本発明のさらなる態様にしたがって、R⁵ は好ましくは OCH₃ である。

【0042】

本発明のさらなる態様にしたがって、式 V I の化合物が好ましい。

【0043】

本発明のさらなる化合物および／または方法態様にしたがって、化合物は、
 3-（1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル）-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3-（1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル）-1, 2-ベンズイソチアゾール、
 3-（1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル）-5-（1, 3-チアゾール-2-イル）-1 H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-（1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル）-5-（1, 3-チアゾール-2-イル）-1 H-インダゾール、
 3-（1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル）-5-（トリフルオロメトキシ）-1 H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-（1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル）-5-（トリフルオロメトキシ）-1 H-インダゾール、

50

3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (トリフルオロメトキシ) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (トリフルオロメトキシ) - 1H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
 4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、および、
 4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1H-インダゾール、および
 それらの医薬として許容される塩、
 から選択される。

10

20

30

【0044】

本発明のさらなる化合物および／または方法態様にしたがって、化合物は、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1, 2-ベンズイソチアゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5- (トリフルオロメトキシ) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5- (トリフルオロメトキシ) - 1H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6- (1, 3-チアゾール-2-イル) - 1H-インダゾールヒドロホルメート、

40

50

3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (トリフルオロメトキシ) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (トリフルオロメトキシ) -1 H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6-メトキシ-1, 2-ベンズイソチアゾール、
 4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、および、
 4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -1 H-インダゾール、および
 それらの医薬として許容される塩、
 から選択される。

【0045】

本発明のさらなる化合物および／または方法態様にしたがって、化合物は、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -4 H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -4 H-クロメン-4-オン、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (3, 6-ジヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、および
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (3, 6-ジヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1 H-インダゾール、および
 それらの医薬として許容される塩、
 から選択される。

【0046】

本発明のさらなる化合物および／または方法態様にしたがって、化合物は、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -1, 2-ベンズイソキサゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -1, 2-ベンズイソキサゾール、
 塩酸 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -5- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -5- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1 H-インダゾール、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -5- (3, 6-ジヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -1 H-インダゾールヒドロホルメート、
 3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -5- (3,

6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(5-
 メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(5-
 メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(テト
 ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(テト
 ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(エト 10
 キシ)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(エト
 キシ)-1,2-ベンズイソチアゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(テト
 ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(テト
 ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリ
 フルオロメトキシ)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリ 20
 フルオロメトキシ)-1,2-ベンズイソチアゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-7-(メト
 キシ)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-7-(メト
 キシ)-1,2-ベンズイソチアゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル-メチル)-5-(メトキ
 シ)-4H-クロメン-4-オン、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル-メチル)-6-(メトキ
 シ)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル-メチル)-6-(メトキ 30
 シ)-4H-クロメン-4-オン、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル-メチル)-7-(メトキ
 シ)-4H-クロメン-4-オン、
 6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-
 4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソチアゾール、
 6-シクロプロピル-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカル
 ボニル)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 6-シクロプロピル-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカル
 ボニル)-1,2-ベンズイソチアゾール、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(4- 40
 メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、およ
 び、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(4-
 メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、および
 これらの医薬として許容される塩、から選択される。

【0047】

本発明のさらなる化合物および／または方法態様にしたがって、化合物は、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベ
 ンズイソキサゾールヒドロホルメート、
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベ 50

ンズイソキサゾール、
 塩酸 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-5-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-5-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-5-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-5-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-6-(エトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-6-(エトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-7-(メトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-7-(メトキシ)-1, 2-ベンズイソチアゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イル-メチル)-5-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オン、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イル-メチル)-6-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イル-メチル)-6-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オン、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イル-メチル)-7-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オン、
 6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-1, 2-ベンズイソチアゾール、
 6-シクロプロピル-3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、
 6-シクロプロピル-3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-1, 2-ベンズイソチアゾール、
 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-5-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート、および、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5 - (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1 H-インダゾール、およびこれらの医薬として許容される塩、から選択される。

【0048】

本発明のさらなる化合物および／または方法態様にしたがって、化合物は、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6 - (メトキシ) - 1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6 - (メトキシ) - 1, 2-ベンズイソチアゾール、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イル-メチル) - 5 - (メトキシ) - 4 H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、 10

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イル-メチル) - 7 - (メトキシ) - 4 H-クロメン-4-オンヒドロホルメート

6-プロモ-3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1, 2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート、

6-プロモ-3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1, 2-ベンズイソチアゾール、

1 - [3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1, 2-ベンズイソチアゾール-6-イル] - 3-イソプロピルイミダゾリジン-2-オンヒドロホルメート、 20

1 - [3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1, 2-ベンズイソチアゾール-6-イル] - 3-イソプロピルイミダゾリジン-2-オン、

1 - [3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1, 2-ベンズイソチアゾール-6-イル] - 3-メチルイミダゾリジン-2-オンヒドロホルメート、

1 - [3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 1, 2-ベンズイソチアゾール-6-イル] - 3-メチルイミダゾリジン-2-オン、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5 - (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1 H-インダゾールヒドロホルメート、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5 - (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1 H-インダゾール、 30

塩酸 3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6 - (1, 3-オキサゾール-2-イル) - 1 H-インダゾール、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H-インダゾールヒドロホルメート、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H-インダゾール、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H-インダゾールヒドロホルメート、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 1 H-インダゾール、 40

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルオキシ) - 1 H-インダゾールヒドロホルメート、

3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 5 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルオキシ) - 1 H-インダゾール、

塩酸 3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) - 6 - (3, 6-ジヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) - 1 H-インダゾール、

(3 E) - 3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルメチレン) - 6-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-4 H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、

(3 E) - 3 - (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルメチレン) - 6 50

ーメトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン、
(3E)-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルメチレン)-5-
ーメトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、
(3E)-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルメチレン)-5-
ーメトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン、
(3E)-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルメチレン)-7-
ーメトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート、および
(3E)-3-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルメチレン)-7-
ーメトキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オン、
およびそれらの医薬として許容される塩から選択される。

10

【0049】

好ましい態様には、本発明の化合物および医薬として許容可能な担体、および任意に、以下で議論するような他の活性物質を含んで成る、医薬組成物、たとえば、インビトロまたはインビボで（動物で、たとえば動物モデルで、または哺乳動物で、またはヒトで）、従来のアッセイ、または本明細書で記述したものによって決定されたように、 α -7ニコチン性レセプターを刺激する、または活性化する、阻害する方法、神経学的症候群、たとえば、記憶、特に長期記憶の喪失、認知機能障害または減退、記憶機能障害などを処置する方法、哺乳動物、たとえばヒトにおいて、ニコチン性 α -7活性によって調整される疾患状態、たとえば本明細書で言及されたものを処置する方法が含まれる。

【0050】

20

本発明の化合物は、従来のように調製し得る。使用可能な公知の工程のいくつかを以下に記述している。全ての出発物質が公知であるか、または公知の出発物質から従来のように調製され得る。

【0051】

同様の化合物の合成が、その全ての開示が、引用によって本明細書に組み込まれている、2003年9月25日に提出された同時係属出願第10/669,645号、2004年12月22日に提出された第11/018,429号、2005年4月22日に提出された第11/111,958号にて開示されている。

【0052】

ビシクロ塩基アミド類の調製に使用された酸は、市販されており、または文献にて記載された、または以下に記述したような公知の手順によって調製された。たとえば、クロモン-3-カルボン酸が市販されている。インダゾールカルボン酸の位置アイソマーは、ジアゾ化と、続く金属-ハロゲン交換、および二酸化炭素でのトラッピングによって、必須プロモ-2-メチルアニリン類より調製した（米国特許第6,313,110 B1号およびSun, J. H.; Teleha, C. A.; Yan, J. S.; Rodgers, J. D.; Nugiel, D. A. J. Org. Chem. 1997, 62, 5627-5629）。プロモインダゾール酸のような、種々の単純に置換されたインダゾール-3-酸を、塩基性加水分解、ジアゾ化および還元によって、相当するイサチンより調製した（Snyder, H. R.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009）。

30

40

【0053】

いくつかの置換インダゾール-3-酸を、存在するインダゾール酸またはエステルを改変することによって調製した。たとえば、5-ニトロインダゾール-3-酸を、インダゾール-3-酸の窒素化によって調製した（Kamm, O.; Segur, J. B. Org. Syn. Coll. Vol. 1. 1941, 372）。いくつかの非芳香族複素環誘導体を、金属-ハロゲン交換、ケトンでのインダゾールアリールリチウムのトラッピング、続く、還元または酸仲介脱離によって、臭化物から調製した。芳香族置換インダゾール-3-酸を、ボロン酸またはアリール亜鉛試薬との、パラジウム仲介架橋を介して、臭化物より調製した（Reeder, M. R.; et al. Org. Proc. Res. Dev. 2003, 7, 696）。

50

【0054】

いくつかの置換インダゾール-3-酸を、単純なベンゼン誘導体から調製した。たとえば、5-ジフルオロメトキシインダゾール-3-酸を、エチルジフルオロアセテートとの反応、ジエチルマロン酸との反応、脱炭酸鹼化、エステル化、ニトロ基の還元およびジアゾ化によって、3-ブロモ-4-ニトロフェノールから調製した。6-ジフルオロメトキシインダゾール-3-酸を、同様の様式にて、2-ブロモ-5-ジフルオロメトキシニトロベンゼンから調製した。この調製にて使用した、2-ブロモ-5-ジフルオロメトキシニトロベンゼンは、エーテル形成、アミドとしての同時保護によるニトロ還元、窒素化、アミド加水分解、および臭化銅(I)でのサンドマイヤー反応によって、4-ニトロフェノールから調製した。

10

【0055】

ベンズイソキサゾールおよびベンズイソキサゾールカルボン酸を、インダゾール酸に関して概説したのと同様の戦略を用いて調製した。たとえば、エチル6-ブロモベンズイソキサゾール-3-カルボキシレートを、ジエチルマロン酸との反応、鹼化および脱炭酸、および亜硝酸イソamilとの反応によって、2, 5-ジブロモニトロベンゼンから調製した。エチルベンズイソキサゾール-3-カルボキシレートを、6-ブロモ誘導体の加水分解によって得た。3-ベンズイソチアゾールカルボン酸を、塩化オキサリルおよび塩化アルミニウムとの反応、続いて、ヒドロキシルアミン、過酸化水素および水酸化ナトリウムでの処理によってチオフェノールから調製した。

【0056】

ビスクロ塩基アミドの調製にて使用したビスクロアミンは、文献にて記述された公知の手順によって調製した。たとえば、1, 4-ジアザビスクロ[3. 2. 2]ノナンを、WO 2004/076453 A1号にて概説された手順にしたがって、塩酸3-キヌクリジノンから調製した。

20

【0057】

ビスクロ塩基アミドは、DMF中のビスクロアミン、HOBtおよびEDCIまたはHBTUとの酸のカップリング反応によって、または前記酸を相当する酸塩化物に変換し、次いでビスクロアミンと反応させて、調製した(Macor, J. E.; et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321)。カップリングは、一般的に室温にて18~24時間実施した。ビスクロ塩基メチレンアミン類似体を、市販されているアルデヒドを用いる還元アミン化によって調製した。5-メトキシクロモン-3-カルボキシアルデヒドは、Indofine Chemical Company(Hillsborough, NJ)から購入した。得られた添加物を、当業者によって実施される、クロマトグラフィーまたは再結晶のような、標準の方法によって単離して精製した。

30

【0058】

あるいは、ニコチン性リガンドを、他のニコチン性リガンドの改変によって調製した。たとえば、6-(3-イソプロピルイミダゾリジン-2-オン)リガンドを、パラジウム-触媒クロスカップリング反応によって、相当する臭化物リガンドから調製した。適切な場合、他のハロゲン置換リガンドを改変リガンドに対する前駆体として利用した。最終例として、尿素類似体を、アニリン置換類似体から調製した。

40

【0059】

当業者が、式I~VIIの化合物が、異なる互変異体および立体異性体形態で存在できることを認識し得る。cisアイソマー、transアイソマー、ジアステレオマー混合物、ラセミ体、エナンチオマーの非ラセミ混合物、本質的に純粋な、純粋なエナンチオマーを含むこれらの化合物の全てが、本発明の範囲内である。本質的に純粋なエナンチオマーには、5% w/w以下の相当する反対のエナンチオマー、好ましくは2%以下、最も好ましくは1%以下が含まれる。

【0060】

光学異性体を、従来の工程にしたがってラセミ混合物の分解によって、たとえば、光学

50

活性な酸または塩基を用いる、ジアステレオアイソマー塩の形成、または共有ジアステレオマーの形成によって得られ得る。適切な酸は、タルタル酸、ジアセチルタルタル酸、ジベンゾイルタルタル酸、ジトルオイルタルタル酸およびカンホルスルホン酸である。ジアステレオアイソマーの混合物は、その物理的および／または化学的差に基づいて、当業者の公知の方法、たとえば、クロマトグラフィーまたは画分結晶化によって、それらの個々のジアステレオマーに分離可能である。次いで、光学活性な塩基または酸を分離したジアステレオマー塩から離す。光学的アイソマーの分離のための異なる工程には、任意にエナンチオマーの分離を最大化するために選択される、従来の誘導の有無の、キラルクロマトグラフィー（たとえばキラルHPLCカラム）の使用が含まれる。好適なキラルHPLCカラムは、全てが従来通り選択可能である、Diacel、たとえば、Chiracel ODおよびChiracel OJなどで、通常通り選択可能である。誘導の有無の酵素的な分離も有用である。式I～VIIの光学活性な化合物も同様に、ラセミ化を引き起こさない反応条件下での、キラル合成工程中で、光学活性な出発物質を用いることによって得ることが可能である。

【0061】

さらに、当業者は、化合物を、異なる濃縮アイソマー形態、たとえば ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C および／または ^{14}C の含量を濃縮した物、で使用可能であることを認識し得る。1つの特定の実施形態において、化合物を変性させる。そのような変性した形態は、米国特許第5,846,514号および第6,334,997号にて記述された手順で調製できる。米国特許第5,846,514号および第6,334,997号にて記述されたように、変性によって、薬物の効果が改善可能であり、活性期間が増加可能である。

【0062】

重水素置換化合物を、Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUSにて記述のような種々の方法を用いて合成可能である。

【0063】

適用可能であれば、本発明はまた、塩またはプロドラッグを作製可能である、本発明の全ての化合物の医薬として許容される塩またはプロドラッグのような、本明細書で開示したような化合物の有用な形態にも関する。医薬として許容される塩には、塩を形成するために、たとえば塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、ギ酸、臭化水素酸、安息香酸、タルタル酸、フマル酸、サリチル酸、マンデル酸および炭酸の塩のような、無機または有機酸と塩基として機能する主要な化合物を、反応させることによって得た物が含まれる。医薬として許容される塩にはまた、酸として機能する主要化合物を、たとえば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびコリン塩を形成するために、適切な塩基と反応させた物も含まれる。当業者はさらに、主張された化合物の酸添加塩を、多数の公知の方法の任意を介する適切な無機または有機酸との化合物の反応によって調製し得る。あ

るいは、アルカリおよびアルカリ土類金属塩を、本発明の化合物を、種々の公知の方法を介して適切な塩基と反応させることによって調製可能である。

【0064】

以下が、無機または有機酸との反応によって得ることが可能である酸塩のさらなる例である。酢酸塩、アジピン酸塩、アルギニン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブチル酸塩、樟脳酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ドデシルスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、オキサロ酸塩、パルモン酸塩、ペクチン酸塩、ペルスルホン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、タルタル酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩およびウンデカン酸塩。

10

【0065】

好ましくは、形成される塩は、動物に投与するために医薬として許容可能である。しかしながら、化合物の医薬として許容可能ではない塩は、たとえば塩として化合物を単離し、次いで、アルカリ試薬での処理によって、遊離塩基化合物へ塩を変換し直すための中間体として好適である。次いで、必要に応じて、遊離塩基を、医薬として許容可能な酸添加塩に変換可能である。

【0066】

本発明の化合物を、単独でまたは処方の活性成分として投与可能である。したがって、本発明にはまた、たとえば、1又は複数の医薬として許容可能な担体を含む、式I~VIIの化合物の医薬組成物が含まれる。

20

【0067】

多数の標準的な参考文献が、本発明にしたがった化合物を投与するために好適な種々の処方を調製するための手順を記述して利用可能である。可能性ある処方および調製物の例は、たとえば、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (現行板)、Marcel Dekker, Inc., によって発行された Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, 編集) 現行版、ならびに Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, 編集)、1553-1593 (現行版) に含まれる。

30

【0068】

それらの α -7刺激活性、特にそれらの高程度の選択性を考慮して、本発明の化合物を、 α -7レセプターの刺激を必要としているものに投与可能である。投与は、患者の必要性にしたがって、たとえば、経口、経鼻、非経口(皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、および輸液によって)、吸入によって、直腸内、膣内、局所、そして眼球投与によって、実施され得る。

【0069】

錠剤、ジェルキャップ、カプセル、カプレット、顆粒、トローチ剤およびバルク粉末のような固体形態を含む、種々の固体経口剤形を、本発明の化合物を投与するために使用可能である。本発明の化合物は、単独で、または種々の医薬として許容可能な担体、(サッカロース、マンニトール、ラクトース、デンプンのような)希釈液、および懸濁剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、保存剤、着色剤、風味剤、潤滑油などを含む、当分野で公知の賦形剤との組み合わせで投与可能である。持続放出カプセル、錠剤およびゲルがまた、本発明の化合物を投与することにおいて利点がある。

40

【0070】

水溶液および非水溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含む、種々の液体経口剤形もまた、本発明の化合物を投与するために使用可能である。このような

50

剤形にはまた、水のような当分野で公知の好適な不活性希釈液、および保存剤、湿潤剤、甘味料、風味剤、ならびに、本発明の化合物を乳化する、および／または懸濁するための物質のような、当分野で公知の好適な賦形剤も含まれ得る。本発明の化合物を、等張無菌溶液の形態で、たとえば静脈内に、注射し得る。他の調製物もまた可能である。

【0071】

本発明の化合物の直腸投与のための坐薬を、化合物を、ココアバター、サリチル酸およびポリエチレングリコールのような好適な賦形剤と混合することによって調製可能である。膣投与のための処方、活性成分に加えて、当分野で公知のような好適な担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡、またはスプレー処方の形態であり得る。

10

【0072】

局所投与のために、医薬組成物は、皮膚、目、耳または鼻への投与のために好適な、クリーム、軟膏、塗布薬、ローション、エマルジョン、懸濁液、ゲル、溶液、ペースト、粉末、スプレーおよびドロップの形態であり得る。局所投与はまた、経皮パッチのような方法を介した、経皮投与を含み得る。

【0073】

吸入を介した投与のために好適であるエアゾル処方も作製可能である。たとえば、呼吸管の疾患の処置のために、本発明にしたがった化合物を、粉末（たとえばマイクロ化）の形態で、または細分化溶液または懸濁液の形態で、吸入によって投与可能である。エアゾル処方は、加圧許容可能な高圧ガス内に配置可能である。

20

【0074】

化合物を、単独の活性薬剤として、または認知機能障害および／または記憶欠損の処置で使用される他の物質、たとえば、他の α -7アゴニスト、PDE4阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー、ムスカリン性m1およびm2調節剤、アデノシンレセプター調節剤、アンファキンNMDA-R調節物、mGluR調節物、ドーパミン調節物、セロトニン調節物、カナビノイド調節物およびコリンエステラーゼ阻害剤（たとえば、ドネペジル、リヴァスチギミンおよびグラントナミン）のような、他の医薬物質との組み合わせで投与可能である。そのような組み合わせにおいて、各活性成分は、それらの通常の投与範囲内で、またはそれらの通常の投与範囲以下の用量のいずれかで投与可能である。

【0075】

本発明の化合物を、ニコチン性レセプターアゴニストの効果を増強する、「陽性調節物（positive modulators）」と併せて使用可能である。たとえば、WO99/56745号、WO01/3269号、およびWO01/32622号にて開示された陽性調節物を参照のこと。そのような組み合わせ治療を、ニコチン伝達減少に関連した状態／疾患を処置することにおいて使用可能である。

30

【0076】

さらに、化合物は、A β ペプチドに結合する化合物と一緒に使用してよく、 α 7nAChrサブタイプに対するペプチドの結合を阻害する。たとえば、WO99/62505号を参照のこと。

【0077】

本発明はさらに、 α -7ニコチン性レセプターの活性化を伴う処置の方法に含まれる。したがって、本発明には、そのような活性化／刺激が治療的効果を有する、そのような活性化が、記憶、特に長期記憶の喪失のような、神経学的症候群に関与している状態を緩和し得るような、患者（たとえば、ヒトのような哺乳動物）における、 α -7ニコチン性レセプターを選択的に活性化する／刺激する方法が含まれる。そのような方法には、患者（たとえば、ヒトのような哺乳動物）への、本明細書で開示したような、単独または処方の一部としての、式I～VIIの化合物の有効量を投与することが含まれる。

40

【0078】

本発明の方法態様によると、式I～VIIによる化合物を患者に投与することを含む、疾患状態（たとえば記憶機能異常）に罹患している患者（たとえばヒトのような哺乳動

50

物)を処置する方法が提供される。好ましくは、前記疾患状態には、ニコチン性アセチルコリンレセプター活性の減少が含まれる。

【0079】

本発明の方法態様にしたがって、式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)における、ニコチン性アセチルコリンレセプター伝達の機能不全の結果である疾患または状態の処置または予防のための方法が提供される。

【0080】

本発明の方法態様にしたがって、式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)における、ニコチン性アセチルコリンレセプター、特に $\alpha 7 n A C h$ レセプターの欠損または機能不良から生じる、疾患または状態の処置または予防のための方法が提供される。 10

【0081】

本発明の方法態様にしたがって、 $\alpha 7 n A C h$ レセプターを活性化するために式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)における、ニコチン性アセチルコリンレセプター伝達の抑制の結果である疾患または状態の処置または予防のための方法が提供される。

【0082】

本発明の別の方法態様にしたがって、式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)における、精神病疾患、認知機能障害(たとえば記憶機能障害)、または神経変性疾患の処置または予防のための方法が提供される。 20

【0083】

本発明の別の方法態様にしたがって、式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)における、コリン性シナプスの欠損の結果である疾患または状態の処置または予防のための方法が提供される。

【0084】

本発明の別の方法態様にしたがって、式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)における、 $\alpha 7 n A C h$ レセプターの活性化による神経変性疾患の処置または予防のための方法が提供される。 30

【0085】

本発明の別の方法態様にしたがって、式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、 $\alpha 7 n A C h$ レセプターの活性化によって誘導される神経毒性から、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)におけるニューロンを保護するための方法が提供される。

【0086】

本発明の別の方法態様にしたがって、式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)における、 $A \beta$ ペプチドの $\alpha 7 n A C h$ レセプターへの結合を阻害することによる、神経変性疾患の処置または予防のための方法が提供される。 40

【0087】

本発明の別の方法態様にしたがって、式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、 $A \beta$ ペプチドによって誘導された神経毒性から、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)におけるニューロンを保護するための方法が提供される。

【0088】

本発明の別の方法態様にしたがって、式I~VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、患者(たとえば、ヒトのような哺乳動物)における、 $A \beta$ ペプチドによって誘導されたコリン性機能の阻害を緩和するための方法が提供される。

【0089】

治療化合物の投与が、疾患または疾病に対する効果的な治療レジメである対象または患 50

者は、好ましくはヒトであるが、臨床試験またはスクリーニングまたは活性実験の状況での研究室動物を含む任意の動物であってよい。したがって、当業者に簡単に理解され得るように、本発明の方法、化合物および組成物は、限定はしないが、ヒト、ネコまたはイヌ対象のような家畜動物、限定はしないがウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジおよびブタ対象のような家畜、野生動物（野生であるか、または動物園）、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコなどのような研究動物、ニワトリ、七面鳥、鳴禽のような鳥類、すなわち獣医薬使用のため、を含む任意の動物、特に哺乳動物への投与に特に適合する。

【0090】

本発明の化合物は、 α -7ニコチン性アセチルコリンレセプターに対する、ニコチン性 α -7リガンド、好ましくはアゴニスト、特に部分アゴニストである。ニコチン性アセチルコリン活性を決定するためのアッセイが当分野で公知である。たとえば、Davies, A. R., et al., 「Characterisation of the binding of [3H] methyllycaconitine: a new radioligand for labelling alpha 7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors.」Neuropharmacology, 1999. 38 (5): p. 679-90を参照のこと。 α 7nAChレセプターに対するアゴニストとして、本化合物が、中枢神経系に関する種々の疾患および状態の予防および処置において有用である。ニコチン性アセチルコリンレセプターは、中枢イオン伝導穴を形成する5つのサブユニットタンパク質からなる、リガンドーガストロール イオン-チャンネルレセプターである。現在、11の公知の神経性nAChレセプターサブユニット (α 2~ α 9および β 2~ β 4) が存在する。末梢神経系に発現した5つのさらなるサブユニットも存在する (α 1、 β 1、 γ 、 δ 、 ϵ)。

【0091】

nAChレセプターサブタイプは、ホモ六量体またはヘテロ六量体であり得る。大きな注目を受けたサブタイプが、5つの α 7サブユニットから形成されたホモ六量体 α 7レセプターサブタイプである。 α 7nAChレセプターは、ニコチン（アゴニスト）に対して、および α -ブンガロトキシン（アンタゴニスト）に対して高い親和性を示す。研究によって、 α 7nAChレセプターアゴニストが、とりわけ精神病、神経変性疾患、および認知機能障害などの処置において有用であり得ることが示された。ニコチンが公知のアゴニストである一方で、ニコチンよりも毒性が少ないか、副作用が少ない、他の α 7nAChレセプターアゴニスト、特に選択的アゴニストの開発に対する必要性が存在する。

【0092】

化合物アナバセイン、すなわち、2-(3-ピリジル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン、特定の海洋虫（nematine虫）、およびアリ中の、天然に存在する毒素である。たとえば、Kem et al., Toxicon, 9:23, 1971を参照のこと。アナバセインは、哺乳動物ニコチン性レセプターの強力な活性物である。たとえばKem, Amer. Zoologist, 25, 99, 1985を参照のこと。アナバシンおよびDMAB (3-[4-(ジメチルアミノ)ベンジリデン]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2', 3'-ビピリジン) のような、特定のアナバセイン類似体もまた、公知のニコチン性レセプターアゴニストである。たとえば、米国特許5, 602, 257号およびWO92/15306号を参照のこと。GTS-21およびDMXB (たとえば、米国特許第5, 741, 802号) としても知られている、1つの特定のアナバセイン類似体 (E-3-[2, 4-ジメトキシ-ベンジリデン]-アナバセインは、非常に研究されてきている、選択的部分的 α 7nAChレセプターアゴニストである。たとえば、異常な感覚障害が、統合失調症における感覚処理欠損であり、GTS-21が、 α 7nAChレセプターとの相互作用を介して、感覚障害を増加させることがわかった。たとえば、Stevens et al., Psychopharmacology, 136:320-27 (1998) を参照のこと。

【0093】

選択的な $\alpha 7 n A C h$ レセプターアゴニストであると知られている他の化合物は、トロピセトロン (Tropisetron)、すなわち $1 \alpha H$ 、 $5 \alpha H$ -トロパン- 3α -イル インドール- 3 -カルボキシレートである。J. E. Macor et al., 「The 5 -HT 3 -Antagonist Tropisetron」 (ICS 205-930) is a Potent and Selective $A7$ Nicotinic Receptor Partial Agonist. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 319-321) を参照のこと。

【0094】

ニコチン性アセチルコリンレセプターに結合する物質は、たとえば、統合失調症、不安神経症、躁病、鬱病、躁鬱病 [精神病の例]、トゥレット・シンドローム、パーキンソン病、ハンチントン病 [神経変性疾患の例]、(アルツハイマー病、レヴィー小体認知症、筋萎縮性側索硬化症、記憶機能不全、記憶欠損、認知不足、注意欠陥、注意欠陥過活動性障害のような) 認知疾病を含む様々な疾病および状態、特に精神病、コリン作動性系の不全を含む神経変性疾患、並びに記憶および/または認知機能異常の状態の処置および/または予防、およびニコチン中毒の処置、禁煙の誘導、疼痛の処置 (すなわち麻酔的利用)、神経保護の提供および時差ぼけの処置のような他の利用において、有用であると示唆されてきている。たとえば、WO97/30998号、WO99/03850号、WO00/42044号、WO01/36417号、Holladay et al., J. Med. Chem., 40:26, 4169-94 (1997)、Schmitt et al., Annual Reports Med. Chem., Chapter 5, 41-51 (2000); Stevens et al., Psychopharmacology, (1998) 136:320-27; および Shytle et al., Molecular Psychiatry, (2002), 7, pp. 525-535 を参照のこと。

【0095】

したがって、本発明によると、精神病、コリン作動性系の不全に関与する神経変性疾患、記憶および/または認知機能異常の症状、例えば統合失調症、不安神経症、躁病、鬱病、躁鬱病 [精神病の例]、トゥレット・シンドローム、パーキンソン病、ハンチントン病 [神経変性疾患の例]、および/または (アルツハイマー病、レヴィー小体認知症、筋萎縮性側索硬化症、記憶機能不全、記憶欠損、認知不足、注意欠陥、注意欠陥過活動性障害のような) 認知疾病に罹患している患者、特にヒトを処置する方法であって、例えば、式 I ~ V I I I による化合物の有効量を患者に投与することを含んで成る、方法が提供される。

【0096】

本発明の方法内に含まれる神経変性疾患には、限定はしないが、アルツハイマー病、ピック病、びまん性レヴィー小体病、進行性核上麻痺 (スチールーリチャードソン症候群)、多臓器変性 (シャイ・ドレーガー症候群)、筋萎縮性側索硬化症、変性運動失調症、皮質基質変性、グアムの A L S -パーキンソン病-認知症合併症、亜急性硬化性全汎脳炎、ハンチントン病、パーキンソン病、シヌクレイノパシー、原発性進行性失語症、線条体黒質変性症、マカドジョセフ病/3型脊髄小脳失調、オリブ橋小脳変性、ジルドーラートウレット病、球、仮性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症 (ケネディー病)、原発性側索硬化症、家族性痙性対麻痺、ウェルドニッヒ・ホフマン病、クーゲルバーク・ウェランダー病、テイ・サックス病、サンドホフ病、家族性痙性病、ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランデル病、痙性対麻痺、進行性多病巣性白質脳障害、(クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン-ストラウスラー-シェインカー病、クルおよび胎児家族性不眠症のような) プリオン病を含む運動ニューロン疾患、および塞栓症閉塞および血栓症閉塞を含む中枢虚血または梗塞、ならびに (硬膜外、硬膜下、くも膜下および大脳内を含むがこれらに限定されない) 任意の型の頭蓋内出血、および (外傷、貫通、せん断、圧迫および裂傷を含むがこれらに限定されない) 頭蓋内および脊椎内損傷の結果である神経変性疾病が含まれる。

【0097】

さらに、本発明の化合物のような、 $\alpha 7 n A C h$ レセプターアゴニストを、年齢関連認知症および他の認知症、および、年齢関連記憶欠損、老化、血管認知症、びまん性白質疾患（ビンズワンガー病）、内分泌または代謝由来の認知症、心臓外傷およびびまん性脳障害の認知症、拳闘家認知症および前頭葉認知症を含む記憶欠損を伴う状態を処置するために使用可能である。たとえば、WO 99/62505号を参照のこと。したがって、本発明によると、式I～VIIによる化合物の有効量を患者に投与することを含む、年齢関連認知症および他の認知症、および記憶の喪失を伴う状態に罹患している患者、特にヒトを処置する方法が提供される。

【0098】

したがって、さらなる実施形態によると、本発明には、式I～VIIによる化合物の有効量を投与することを含む、たとえば、加齢による軽度認識障害、アルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、脳卒中、CNS低酸素症、中枢老化、多発脳梗塞性認知症、および他の神経学的状態、ならびにHIVおよび心臓血管疾患による記憶機能障害に罹患している患者を処置する方法が含まれる。

【0099】

それより由来するアミロイド前駆体タンパク質（APP）およびA β ペプチド、たとえばA β_{1-40} 、A β_{1-42} 、および他の断片が、アルツハイマー病の病因に関与することが知られている。A β_{1-42} ペプチドは、神経毒性に関与するだけでなく、コリン作動性伝達機能を阻害することも知られている。さらに、A β ペプチドが、 $\alpha 7 n A C h$ レセプターに結合することが決定された。したがって、A β ペプチドの $\alpha-7 n A C h R$ への結合を阻害する物質は、神経変性疾患を処置するために有用である。たとえば、WO 99/62505号を参照のこと。さらに、 $\alpha 7 n A C h$ レセプターの刺激が、A β ペプチドに関連した細胞障害性に対してニューロンを保護可能である。たとえば、Kihara, T. et al., Ann. Neurol., 1997, 42, 159を参照のこと。

【0100】

したがって、本発明の実施形態によると、アミロイドベータペプチド（好ましくはA β_{1-42} ）の $n A C h$ レセプター、好ましくは、 $\alpha 7 n A C h$ レセプター、最も好ましくはヒト $\alpha 7 n A C h$ レセプターへの結合を阻害するために式I～VIIによる化合物の治療的に有効量を対象に投与することを含むアルツハイマー病の患者における認知症を処置するおよび／または予防する方法（ならびに、認知および言語障害、失行症、うつ病、妄想および他の神経精神病症状および兆候、および運動および歩行異常を含むがこれらに限定されないアルツハイマー病の他の臨床症状を処置するおよび／または予防するための方法）が提供される。

【0101】

本発明はまた、他のアミロイド沈着症病、たとえば遺伝性脳血管症、非神経因性遺伝性アミロイド、ダウン症候群、マクログロブリン血症、続発性家族性地中海熱、マックルーウェルズ症候群、多発性骨髄腫、脾臓および心臓関連アミロイド沈着症、慢性血液透析アンスロパシー、およびフィンランドおよびアイオワアミロイド沈着症を処置するための方法を提供する。

【0102】

さらに、ニコチン性レセプターが、アルコール摂取に対する体の応答において、役割を果たすことが示唆されている。したがって、 $\alpha 7 n A C h$ レセプターに対するアゴニストが、アルコール離脱の処置、および脱中毒治療で使用可能である。したがって、本発明の実施形態によると、式I～VIIによる化合物の有効量を患者に投与することを含む、アルコール離脱のために患者を処置する方法、または脱中毒治療で患者を処置する方法が提供される。

【0103】

$\alpha 7 n A C h$ レセプターサブタイプに対するアゴニストも、脳卒中および虚血およびグ

10

20

30

40

50

ルタミン酸誘導興奮毒性に関連した傷害に対する、神経保護のために使用可能である。したがって、本発明の実施形態によると、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠによる化合物の有効量を患者に投与することを含む、脳卒中および虚血およびグルタミン酸誘導興奮毒性に関連した傷害に対する神経保護を提供するために患者を処置する方法が提供される。

【0104】

上記のように、 $\alpha 7 n A C h$ レセプターサブタイプに対するアゴニストがまた、禁煙を含むニコチン中毒、疼痛の処置、および時差ぼけの処置、肥満、糖尿病および炎症の処置でも使用可能である。したがって、本発明の実施形態によると、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠによる化合物の有効量を患者に投与することを含む、ニコチン中毒、疼痛、時差ぼけ、肥満および／または糖尿病に罹患している患者を処置する方法、または禁煙を誘導する方法が提供される。 10

【0105】

炎症反射は、炎症性シグナルに対する、自立神経系応答である。炎症性刺激への感作に際して、自立神経系がアセチルコリンを放出し、マクロファージ上のニコチン性 $\alpha 7$ レセプターを活性化することによって迷走神経を介して応答する。これらのマクロファージが順にサイトカインを放出する。この経路における不全が、リウマチ関節炎、糖尿病および敗血症を含む、ヒト炎症性疾患に関連してきた。マクロファージは、ニコチン性 $\alpha 7$ レセプターを発現し、このレセプターが、コリン作動性抗炎症性応答を仲介する可能性がある。したがって、マクロファージ上の $\alpha 7 n A C h$ レセプターに対する親和性を有する化合物が、リウマチ関節炎、肥満および敗血症を含むヒト炎症性疾患のために有用であり得る。たとえば、Czura, C J et al., J. Intern. Med., 2005, 257 (2), 156-66を参照のこと。 20

【0106】

したがって、本発明の実施形態によると、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠによる化合物の有効量を患者に投与することを含む、限定はしないが、リウマチ関節、糖尿病または敗血症のような、炎症性疾患に罹患している患者（たとえば、ヒトのような哺乳動物）を処置する方法が提供される。

【0107】

さらに、 $\alpha 7 n A C h$ レセプターに対するそれらの親和性によって、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠの化合物の標識化誘導体（たとえば、 C^{11} または F^{18} 標識化誘導体）を、たとえば脳内のレセプターの神経イメージングにて使用可能である。したがって、そのような標識化試薬を使用して、レセプターのインビボイメージングを、たとえばPETイメージングを用いて実施可能である。 30

【0108】

記憶機能異常の状態は、新規の情報を学習する能力の機能異常および／または先に学習した情報を思い出せないことによって顕著になる。記憶機能異常は、認知症の初期症状であり、アルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、HIV、心臓血管疾患および頭外傷ならびに年齢関連認知衰退のような病気に関連した症状でもあり得る。

【0109】

したがって、本発明の実施形態によると、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠによる化合物の有効量を患者に投与することを含む、たとえば、軽度認知障害(MCI)、血管認知症(VaD)、年齢関連認知衰退(AACD)、心臓切開手術、心停止、および／または一般麻酔に関連した健忘症、麻酔薬の早期曝露からの記憶障害、睡眠不足によって誘導される認知機能不全、慢性疲労症候群、睡眠発作、AIDS関連認知症、てんかん関連認知機能不全、ダウン症候群、アルコール依存症関連認知症、薬物／基質誘導記憶機能不全、拳闘家認知症(ボクサー症候群)、および動物認知症(たとえば、イヌ、ネコ、ウマなど)に罹患している患者を処置する方法が提供される。 40

【0110】

本発明の化合物の用量は、処置すべき特定の症候群、症候群の重症度、投与の経路、投 50

与間隔の頻度、利用する特定の化合物、化合物の効果、毒性プロファイル、薬物動態学プロファイル、および任意の有害な副作用の存在、他の考慮を含む、種々の因子に依存する。

【0111】

本発明の化合物は、以上で言及した公知の α -7ニコチン性レセプターアゴニストのような、 α -7ニコチン性レセプターアゴニストに対して、典型的な用量レベル慣例にて、患者、たとえば哺乳動物、特にヒトに投与可能である。たとえば、化合物を、たとえば0.0001~10mg/kg/日、たとえば0.01~10mg/kg/日の用量レベルでの経口投与によって、一度に、または多数の用量で投与可能である。単位剤形には、たとえば、1~200mgの活性化合物が含まれ得る。静脈内投与のために、化合物を、一度または多数用量で投与可能である。

10

【0112】

本発明の手順を実施することにおいて、特定の緩衝液、培地、試薬、細胞、培養条件などに対する参照が、限定をしている意図はなく、当業者が、議論がされている特定の文脈において、興味がある、または価値があるものであると認識する全ての関連した物質が含まれると読まれるべきであることが理解され得ることは言うまでもない。たとえば、1つの緩衝液系または培養培地が、他に弛緩されるが、同一ではないかもしれないが、同様の結果を達成する可能性が多々ある。当業者は、本明細書で開示した方法および手順を用いることにおいて、必要以上の実験なしに、それらの目的を任意に達成するように、そのような置換を実施可能であるように、そのような方法および方法論に対する十分な知識を有する。

20

【0113】

本発明の化合物はまた、本発明属の他の化合物を作製するための中間体としても有用である。したがって、たとえば、比較的低い活性を示している化合物がまた、本発明属内の他の化合物を調製するために有用である。

【0114】

本発明はここで、さらに、以下の非限定的な実施例の方法によって記述される。これらの実施例の開示をするに際して、本発明にしたがって開示された方法とは、他の、そして異なる実施形態が、疑いもなく、当業者に対して提案され得ることを明らかに考慮しておくべきである。

30

【0115】

前述、そして以下の実施形態において、他に示唆しない限り、全ての温度は、摂氏にて未修正にて列記されており、全ての部分および割合は重量に対してである。

【0116】

上記および以下で引用されている、全ての出願、特許および発行物の全開示が、本明細書で参照によって組み込まれている。

【0117】

以下の手順、および以下に記述したさらなる手順を用いて、実施例1~54での以下の化合物が調製された。

【実施例】

40

【0118】

全てのスペクトルは、特に明記しない限り、Bruker Instruments NMR上で、300MHzにて記録した。カップリング定数(J)は、Hertz(Hz)単位であり、ピークを、RMS(δ 0.00ppm)に対して列記する。マイクロ波反応を、2.5mLまたは5mL Personal Chemistryマイクロ波反応器バイアル中、Personal Chemistry Optimizer(商標)マイクロ波反応器を用いて実施した。全ての反応は、特に明記しない限り、固定保持時間ONにて、600秒間、200℃にて実施した。スルホン酸イオン交換樹脂(SCX)は、バリアンテクノロジーズ(Varian Technologies)より購入した。解析HPLCを、6分にわたり、20/80~80/20水(0.1%ギ酸)/アセト

50

ニトリル（0.1%ギ酸）の勾配を用いて、4.6mm×100mm Xterra RP₁₈ 3.5μカラム上で実施した。分取HPLCを、95/5～20/80水（0.1%ギ酸）/アセトニトリル（0.1%ギ酸）の勾配を用いて、30mm×100mm Xterra Prep RP₁₈ 5μカラム上で実施した。ビスクロアミンの塩酸塩を、塩酸のエーテル溶液を、ビスクロアミドのメタノール溶液中に加え、続いて、得られた沈殿を単離することによって調製した。

【0119】

代表的手順

1. 酸合成

手順 1

手順1によって、相当するチオフェノールからの、置換ベンズイソチアゾール-3-カルボン酸の調製が提供される。

10

【0120】

エーテル（20mL）中の3-メトキシチオフェノール（26.7mmol）の溶液に、塩酸オキサリル（43mmol）を滴下して加えた。この混合液を、還流にて1.5時間熱し、室温まで冷却し、真空にて濃縮した。得られた黄色の油を、ジクロロメタン（50mL）中に溶解し、0℃まで冷却し、一部分、塩化アルミニウム（32.0mmol）で処理した。混合液を還流にて30分間熱し、室温まで冷却し、攪拌しながら氷水の上に注いだ。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水および食塩水で続けて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空にて濃縮した。残渣を、クロマトグラフィー（4/1 酢酸エチル/ヘキサン）によって精製して、6-メトキシ-1-ベンズチオフェン-2,3-ジオン（47%）を橙色の固体として得た。

20

【0121】

30%の水酸化アンモニアの水溶液（2.0mL）中のジオン（0.44mmol）の混合液に、過酸化水素の35%水溶液（0.2mL）を加え、反応混合液を12時間維持した。沈殿したピンク色の固体を濾過によって単離し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、6-メトキシベンズイソチアゾール-3-カルボキシアミド（42%）を得た。

【0122】

メタノール（100mL）中のアミド（5.46mmol）の溶液に、10N水酸化ナトリウム（12mL）を加えた。混合液を還流にて12時間熱し、室温まで冷却し、濃塩酸をゆっくり添加することによって、pH<2まで酸性にした。有機層をジクロロメタン（2×）で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。未精製生成物を、クロマトグラフィー（300/50/1 ジクロロメタン/メタノール/ギ酸）によって精製して、6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボン酸（89%）をピンク色の固体として得た。この酸を、手順Aにしたがって、1,4-ジアザビスクロ[3.2.2]ノナンとカップリングさせた。

30

【0123】

以下の酸が本方法によって調製された。

1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボン酸

6-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボン酸

40

6-エトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボン酸

6-トリフルオロメトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボン酸

6-ブロモ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボン酸

7-メトキシ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボン酸

【0124】

手順 2

手順2によって、置換イサチンの、相当のインダゾール-3-カルボン酸への変換のための方法が提供される。

【0125】

置換イサチンの、相当するインダゾール-3-カルボン酸の変換は、本質的に、インダ

50

ゾール-3-カルボン酸のために記述されたもの、Snyder, H. R., et al., J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009と同一である。置換イサチン(22.1 mmol)を、1 N水酸化ナトリウム(24 mL)で希釈し、30分間、50℃で熱した。赤紫色の溶液を室温まで冷却させ、1時間維持した。反応混合液を0℃まで冷却し、水(5.5 mL)中の硝酸ナトリウムの0℃溶液(22.0 mmol)で処理した。この溶液を、0℃にて、水(45 mL)中の硫酸の激しく攪拌した溶液(2.3 mL)の表面下に沈めたピペットを通して加えた。添加には15分かかり、反応をさらに30分間維持した。濃塩酸(20 mL)中の鉛(II)二水和物(52.7 mmol)の冷(0℃)溶液を、10分かけて反応混合液に加え、スラリーを60分間維持した。沈殿した固体を濾過によって単離し、水で洗浄し、乾燥させた結果、定量的なマスバランスを示した。固体を、酢酸(20 mL/g)から再結晶して、明黄色として酸を得た。この酸を、手順Aにしたがって、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンとカップリングさせた。

10

【0126】

以下の酸が本方法によって調製された。

5-ブromo-1H-インダゾール-3-カルボン酸

5-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボン酸

5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

【0127】

手順3

手順3により、インダゾール-3-酸からの5-ニトロインダゾール-3-酸の調製のための方法が提供される。

20

【0128】

エチルインダゾール-3-酸の5-ニトロインダゾール-3-カルボン酸への変換は、本質的に、メチル3-ニトロ安息香酸に関して記述されたもの、Kamm, O.; Segur, J. B. Org. Syn. Coll. Vol. 1. 1941, 372と同一の方法である。エチルインダゾール-3-カルボン酸(73.7 mmol)を、20 mL濃硫酸中に溶解し、反応混合液を0℃まで冷却した。濃硫酸(12 mL)と70%硝酸(12 mL)の混合液を、1時間かけて滴下して加えた。この混合液を、0℃にてさらに1時間攪拌し、クラッシュ氷(200 g)上に注いだ。固体を真空濾過によって回収し、数回の水で洗浄して、真空にて乾燥させた。乾燥した固体を、250 mLアセトニトリル中に懸濁させ、混合液を還流にて2時間熱した。混合液を室温まで冷却し、固体を回収して、真空にて乾燥させ、エチル5-ニトロインダゾール-3-カルボン酸(53%)を無色の固体として得た。エーテルを、10 N水酸化ナトリウムの溶液に加え、懸濁液を60℃まで温めた。2時間後、溶液を室温まで冷却し、pH~2まで酸性とした。沈殿した固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて、明黄色の固体として酸を得た。この酸を、手順Aにしたがって、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンとカップリングさせた。

30

【0129】

手順4

手順4にて、臭素化カルボン酸エステルと亜鉛試薬との間をカップリングさせてアルキル及びアリール置換誘導体を形成するための方法を提供する。

40

【0130】

5 mLのマイクロ波反応容器に、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.030 mmol、0.1当量)と、ブromoエステル(0.30 mmol)を満たした。容器を排出し、アルゴンガスで再び満たした。別の反応容器内で、グリニャールの溶液(1.2 mmol、4当量)を、室温にて、テトラヒドロフラン中の塩化亜鉛(1.2 mmol、4当量)の0.5 M溶液に加えた。この懸濁液を30分間維持し、全含量を、カニューレを介して、反応容器に移した。容器を密封し、100℃にて600秒間、マイクロ波照射にかけた。反応を、酢酸(0.5 mL)でクエンチして、濃縮した。残渣

50

を、飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、9/1ジクロロメタン/メタノール(5×40 mL)で抽出した。有機層をあわせて乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(1/1~0/1ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、エステルを得た。エステルを、2N水酸化ナトリウムの溶液に加え、懸濁液を60℃まで熱した。2時間後、溶液を室温まで冷却し、pH~2まで酸性にした。沈殿した固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて、オフ白色~明黄色の固体として酸を得た。酸を、手順Aにしたがって、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンとカップリングさせた。

【0131】

チアゾールのグリニャール試薬は市販されている。あるいは、アリールリチウムと相当するアリール亜鉛試薬を、Reeder, M. R.; et. al. Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696によって概説された手順にしたがって生成することができる。オキサゾールの亜鉛試薬、および関連試薬を、本手順にしたがって調製した。

10

【0132】

以下の酸が、本方法にしたがって調製された。

5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

6-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

20

6-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

5-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸

6-シクロプロピル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-カルボン酸

【0133】

30

手順5

手順5は、ブロモメチルアニリンからインダゾールカルボン酸を調製するための方法を提供する(George V. DeLucca, 米国特許第6,313,110号を参照のこと)。

【0134】

クロロホルム(1.5 mL/mol)中のブロモエチルアニリン(1.00当量)の冷却(水/氷浴)溶液に、温度を40℃以下に維持しながら、無水酢酸(2.27当量)を加えた。酢酸カリウム(0.29当量)を加え、続いて硝酸イソアミル(2.15当量)を加えた。反応混合液を一晩、還流まで熱した。蒸発物を、真空ロータリーエバポレーター上で除去した。水(0.65 L/mol)を残渣に加え、混合物を再び真空して濃縮した。塩酸(11N、1 L/mol)を残渣に加え、この混合液を激しく攪拌して、50℃まで2時間熱した。混合液を室温まで冷却し、pHを、温度を25℃以下に維持しながら、50%水酸化ナトリウム水溶液で10まで調節した。混合液を水(0.65 L/mol)で希釈し、酢酸エチル(2×1.2 L/mol)で抽出した。抽出物をあわせて、食塩水(1 L/mol)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶液を、シリカゲルのプラグを通して濾過した。プラグをさらに、酢酸エチルで溶出した。溶媒を真空ロータリーエバポレーター上で除去し、残渣を、ヘプタン(1 L/mol)で粉碎した。固体物質を濾過によって回収し、ヘプタンでリンスし、乾燥させて、60~70%収率で、プロモインダゾールを得た。

40

【0135】

50

無水THF（7 L／mol）中のブロモインダゾール（1.00当量）の溶液に、複数回、室温にて、ナトリウム水素化物（鉱油中60%、1.11当量）を加えた。得られた溶液を、室温にて30分間攪拌し、次いで、乾燥氷／アセトン浴中で冷却した。sec-ブチルリチウム（シクロヘキサン中1.3M、2.11当量）を、温度を-50℃以下に維持しながら、反応液に加えた。混合液を2時間、-50℃にて攪拌した。無水二酸化炭素を、-40℃以下の温度で、反応混合液を通して1時間バブルした。反応液を、混合液を通した二酸化炭素の一定のフローを維持したまま、室温にした。食塩水（6 L／mol）を加え、混合液のpHを、濃塩酸にて5に調節した。混合液を、暖かい酢酸エチル（3×8 L／mol）で抽出した。抽出液をあわせて、少量の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、または再結晶によって精製して、酸を、30～60%収率で得た。当該酸を、手順Aにしたがって、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンとカップリングさせた。

10

【0136】

以下の酸が本方法によって調製された。

1H-インダゾール-4-カルボン酸

【0137】

手順6：

手順6は、2,5-ジブロモニトロベンゼンからの、ベンゾイソキサゾール-3-カルボン酸の調製を詳述している。

【0138】

20

マロン酸ジエチル（12.6 g、79 mmol）を、30分間かけて、ジメチルスルホキシド（60 ml）中の水素化ナトリウム（3.16 g、132 mmol）の懸濁液に加えた。反応液の温度が、60℃まで上昇し、混合液が透明になった。1,4-ジブロモ-2-ニトロベンゼン（10 g、36.0 mmol）を加え、反応液を100℃にて2時間維持した。反応混合液を室温まで冷却し、氷（300 g～400 g）に注いだ。沈殿した固体を濾過によって単離し、11.0 gの生成物を得た（89%）。

【0139】

エステル（11.0 g、32.0 mmol）を水酸化ナトリウムの2N溶液（32 mL、63 mmol）で希釈し、反応混合液を室温にて16時間維持した。水層をジクロロメタン（20 mL）で抽出し、酸性にした。沈殿した固体を濾過によって単離し、7.00 gの酸（89%）を得た。

30

【0140】

スルホン酸（1 mL）を、エタノール（60 ml）中の酸（7.00 g、27.0 mmol）の溶液に加えた。反応混合液を還流まで温め、2時間維持し、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル（250 mL）と飽和炭酸ナトリウム（50 mL）間で分配し、有機層を飽和炭酸ナトリウム（50 mL）と食塩水（50 mL）で洗浄した。有機層を乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮して、8.00 g（98%）のエステルを液体として得た。

【0141】

N₂雰囲気下、エチル酸ナトリウムが、エタノール（1.0 L）中のナトリウム（33.5 g、1.46 mol）とともに形成された。

40

【0142】

亜硝酸イソアミル（225 mL）を、10 L三首丸底フラスコ中、エタノール（3 L）中のエステル（420 g、1.46 mol）の溶液に加え、混合液を60℃まで熱した。エタノール（1 L）中のナトリウム金属（33.5 g、1.46 mmol）から調製した、ナトリウムエトキシドの溶液を滴下して加え、反応混合液を2時間維持した。この反応混合液を室温まで冷却し、2N塩酸で中和した。反応混合液を酢酸エチル（4×2 L）で抽出し、有機層をあわせて、水（2×1 L）および食塩水（2×1 L）で洗浄し、乾燥させた（硫酸ナトリウム）。残渣を、クロマトグラフィー（1/1～0/1 ヘキサン／酢酸エチル）によって精製して、110 gの生成物（28 g）を得た。

【0143】

50

10% Pd/C (1.5 g) とトリエチルアミン (7.5 g、82.4 mmol) を、窒素雰囲気下、0℃にて、エタノール (300 mL) 中の6-ブロモベンズイソキサゾール-3-カルボン酸エチル (20 g、0.081 mol) の溶液に加えた。窒素雰囲気を蒸発によって除去し、水素ガスで置換し、この反応混合液を1時間維持した。水素雰囲気を蒸発によって除去し、窒素ガスで置換し、パラジウムをセライトを通した濾過によって除去した。フィルターケーキをジクロロメタン (200 mL) 中に溶解し、溶液を水 (4×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させて、13.0 g の生成物を黄色の固体として得た (96%)。エステルを、水酸化ナトリウムによって鹼化させて酸を得た。この酸を、手順Aにしたがって、1, 4-ジアザビシクロ [3.2.2] ノナンとカップリングさせた。

10

【0144】

参考文献: Angell, R. M.; Baldwin, I. R.; Bambrourgh, P.; Deboeck, N. M.; Longstaff, T.; Swanson, S.; WO04/010995A1号。

【0145】

以下の酸が本方法によって調製された。

1, 2-ベンズイソキサゾール-3-カルボン酸

【0146】

手順7

手順7は、インダゾールアリールリチウムをケトンによってトラップし、3-アミノキヌクリジンとカップリングして、複素環誘導体を形成するための方法を提供する。

20

【0147】

tert-ブチル6-ブロモインダゾール-3-カルボン酸を、2倍過剰のジ-tert-ブチルジカルボン酸との反応、続いて、水酸化ナトリウムとの反応によって、酸から調製した。0℃での、テトラヒドロフラン (40 mL) 中の水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液) (4.8 mmol) の懸濁液に、テトラヒドロフラン (4 mL) 中のtert-ブチル6-ブロモインダゾール-3-カルボン酸 (4.0 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。0℃にて0.5時間の攪拌の後、混合液を-78℃まで冷却し、ペンタン (5.1 mmol) 中のtert-ブチルリチウムの1.7 M溶液を加えた。-78℃で0.5時間の後、テトラヒドロフラン (1 mL) 中のテトラヒドロピラン-4-オン (5 mmol) の溶液を滴下して加えた。混合液を-78℃にて1時間攪拌し、0℃まで温めた。反応混合液を、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、混合液を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) 間で分配した。有機層を分離し、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (70/30 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (68%) を無色の固体として得た。

30

【0148】

6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.86 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (3 mL) 中に溶解し、混合液を室温にて16時間維持した。溶媒を真空にて除去し、残渣を酢酸エチルで粉碎して、6-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (76%) を得た。

40

【0149】

6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.0 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (5 mL)、トリエチルシラン (2 mL) およびジクロロメタン (3 mL) 中に溶解し、混合液を16時間環流した。溶媒を真空にて除去し、残渣を酢酸エチルで粉碎して、6-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (60%) を黄褐色の固体として得た。

50

【0150】

この酸を、手順Aにしたがって、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナンとカップリングさせた。

【0151】

以下の酸が、本方法を用いて調製された。

5- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-インダゾール-3-カルボン酸

6- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-インダゾール-3-カルボン酸

5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-インダゾール-3-カルボン酸 10

6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-インダゾール-3-カルボン酸

【0152】

手順8

手順8は、6-ニトロインダゾール-3-酸の調製方法、およびビシクロ塩基とカップリングしてニトロ-置換誘導体を形成するための方法を提供する。

【0153】

5 mL マイクロ波反応容器を、3-ヨード-6-ニトロインダゾール (1 mmol)、シアン化銅 (I) (2 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) で満たした。容器を密封し、185℃にて600秒間、マイクロ波放射にかけた。反応混合液を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) 間で分配し、混合液をセライトを介して濾過した。有機層を回収し、食塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、122 mg の、3-シアノ-6-ニトロインダゾールと6-ニトロインダゾールの、10/1 混合物を黄色の固体として得た。この、3-シアノ-6-ニトロインダゾールと6-ニトロインダゾールの、10/1 混合物を、10 N 水酸化ナトリウム中に溶解し、明橙色の溶液を、100℃にて1時間熱した。この混合液を室温まで冷却し、3 N 塩酸によって、慎重に酸性にした (pH=1)。固体を単離し、EtOAc にて粉碎して、51 mg の6-ニトロインダゾール-3-カルボン酸を褐色の固体として得た。この酸を、手順Aにしたがって、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナンとカップリングさせた。 20

【0154】

本方法を用いて以下の酸が調製された。 30

6-ニトロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸

【0155】

手順9

手順9によって、3-ブロモ-4-ニトロフェノールからの5-ジフルオロメトキシインダゾール-3-酸の調製のための方法を提供する。

【0156】

3-ブロモ-4-ニトロフェノール (10.0 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の水酸化ナトリウム (29.0 mmol) の懸濁液に加え、この懸濁液を室温にて15分間維持した。反応混合液を0℃まで冷却し、クロロジフルオロ酢酸エチル (20.0 mmol) で処理した。反応混合液を70℃にて16時間熱し、濃縮した。残渣を氷水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。有機層をあわせて乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、ジフルオロエチルエーテルを、黄色の油として、75%収率で得た。 40

【0157】

マロン酸ジエチル (328 mmol) を、0℃にてジメチルスルホキシド (40 mL) 中の水素化ナトリウム (328 mmol) の懸濁液に滴下して加えた。反応混合液を60℃まで温め、0.5時間維持した。ジメチルスルホキシド (80 mL) 中のジフルオロメチルエーテル (149 mmol) の溶液を滴下して加え、反応混合液を、100℃にて5時間熱した。溶液を冷却して氷水に注ぎ、水層をジクロロメタン (3×100 mL) で抽出した。有機層をあわせて乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、未精製ジエステル 50

を 112% 収率にて油として得た。当該ジエステル (167 mmol)、水酸化ナトリウム (500 mmol) および水 (335 mL) をあせて、60℃まで1時間熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水層をジクロロメタン (3×100 mL) で洗浄した。水層の pH を、濃塩酸にて慎重に 1 に調節し、反応混合液を 60℃にて1時間熱した。懸濁液を 5℃まで冷却し、固体を濾過によって回収し、乾燥させて、酸を 61% 収率で得た。

【0158】

塩化アセチル (203 mmol) を、0℃にてエタノール (300 mL) に滴下して加えた。0.5 時間後、酸 (101 mmol) を加え、反応混合液を還流にて15時間熱した。反応混合液を濃縮し、残渣をジクロロメタン (200 mL) と飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) 間で分配した。水層をさらにジクロロメタン (2×200 mL) で抽出し、有機層をあわせて乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、エステルを、60% の収率で褐色の油として得た。

10

【0159】

エステル (60.4 mmol) をエタノール (103 mL) 中に溶解し、水 (71 mL) で希釈し、塩化アンモニウム (243 mmol) および鉄粉末 (301 mmol) で処理した。反応混合液を、還流にて10分間熱し、懸濁液をセライトを通して濾過し、フィルターケーキをエタノールで3回洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を、2N 塩酸中に懸濁させ、激しく0.5 時間攪拌した。水層を酢酸エチル (3×50 mL) で洗浄し、5M 水酸化ナトリウムで pH を 9~10 に調節した。水層をクロロホルム (3×100 mL) で抽出し、有機層をあわせて乾燥させた (硫酸マグネシウム)。無水酢酸 (392 mmol)、亜硝酸イソアミル (291 mmol) および酢酸カリウム (51.0 mmol) を有機層に加え、懸濁液を還流にて16時間熱した。溶液を蒸発させ、残渣を飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) とジクロロメタン (100 mL) 間で分配した。水層をさらにジクロロメタン (2×100 mL) で抽出し、有機層をあわせて乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、N-アセチルインドゾールエステルを、褐色の油として79% の収率で得た。

20

【0160】

エステル (63.8 mmol)、水酸化ナトリウム (193 mmol) および水 (65 mL) をあわせて、反応を 60℃にて24時間維持した。室温まで冷却した後、水層をジクロロメタン (3×50 mL) で洗浄した。水層を濃塩酸にて pH 1 に調節した。沈殿した固体を濾過によって回収し、水およびジクロロメタンで洗浄し、乾燥させて、酸を 27% の収率で得た。この酸を、手順 A にしたがって、1,4-ジアザビシクロ [3.2.2] ノナンとカップリングさせた。

30

【0161】

本方法にしたがって、以下の酸が調製された。

5-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドゾール-3-カルボン酸

【0162】

手順 10

手順 10 によって、4-ニトロフェノールからの 6-ジフルオロメトキシインドゾール-3-酸の調製のための方法を提供する。

【0163】

4-ニトロフェノール (162 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 中の水酸化ナトリウム (485 mmol) の懸濁液に加え、この懸濁液を室温にて15分間維持した。反応混合液を 0℃まで冷却し、クロロジフルオロ酢酸エチル (329 mmol) で処理した。反応混合液を 70℃にて16時間熱し、濃縮した。残渣を氷水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。有機層をあわせて乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、ジフルオロメチルエーテルを、黄色の油として59% の収率で得た。

40

【0164】

ニトロエーテル (149 mmol) をエタノール (37.5 mL) 中に溶解し、水 (25 mL) で希釈し、塩化アンモニウム (84.7 mmol) および鉄粉末 (105 mmol)

50

1) で処理した。反応混合液を還流にて30分間熱し、懸濁液をセライトを通して濾過した。フィルターケーキを、エタノールにて3回洗浄し、濾液を集めて濃縮した。残渣を水中に溶解し、pHを、5M水酸化ナトリウムで9~10に調節した。水層を酢酸エチル(3×100mL)で抽出し、有機層をあわせて乾燥させ(硫酸マグネシウム)、黄色の油まで濃縮した。この油を、無水酢酸(23.5mmol)中に溶解し、反応混合液を、室温にて16時間維持した。反応混合液を水(50mL)で希釈し、重炭酸ナトリウム固体で中和した。沈殿した固体を濾過によって単離し、水で洗浄し、乾燥させて、62%の収率で、明黄色の固体としてアセトアミドを得た。

【0165】

無水酢酸(19.6mmol)を、クロロホルム(20mL)中のアセトアミド(13.2mmol)の溶液に加え、反応混合液を還流まで温めた。発煙硝酸(16.0mmol)を滴下して加え、反応混合液を還流にて30分間維持した。冷却した溶液を水(20mL)で希釈し、水層をジクロロメタン(3×10mL)で抽出した。有機層をあわせて乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、ニトロアミドを83%収率で得た。

10

【0166】

アミド(11.0mmol)、水酸化ナトリウム(43.8mmol)および水(10mL)をあわせ、反応混合液を1.5時間、60℃にて維持した。反応液を室温まで冷却し、沈殿した固体を濾過によって単離し、水で洗浄して、乾燥させ、明黄色の固体として、98%収率でアニリンを得た。

【0167】

アニリン(15.7mmol)を、40%臭化水素酸(14.3g)と水(10mL)と混合し、この反応混合液を、アニリンを完全に溶解するために、80~90℃まで温めた。反応混合液を0℃まで冷却し、水(5.3mL)中の硝酸ナトリウム(23.2mmol)の溶液を、15分の期間で加えた。溶液を0~5℃にて40分間維持し、濾過した。臭化銅(I)(18.8mmol)を、40%臭化水素酸(21mL)中に溶解し、0℃まで冷却した。ジアゾ塩の溶液を、銅溶液にゆっくりと加え、混合液を0~10℃にて30分間維持した。反応混合液を60℃にて30分間、次いで100℃にて10分間熱して、完了させた。この反応混合液を室温まで冷却し、ジクロロメタン(3×40mL)で抽出した。有機層をあわせて、1M水酸化ナトリウム、水、1N塩酸および水で洗浄した。有機層を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、臭化ニトロを、明黄色の固体として、76%の収率で得た。

20

30

【0168】

マロン酸ジエチル(25.7mmol)を、0℃にて、ジメチルスルホキシド(5mL)中の水酸化ナトリウム(25.8mmol)の懸濁液に滴下して加えた。反応混合液を60℃まで温め、30分間維持した。ジメチルスルホキシド(7mL)中の臭化ニトロ(11.7mmol)の溶液を滴下して加え、反応混合液を100℃にて5時間熱した。冷却した溶液を、氷水上に注ぎ、水層をジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。有機層をあわせて乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、未精製ジエステルを油として得た。ジエステル(11.7mmol)、水酸化ナトリウム(35mmol)および水(20mL)をあわせて、60℃にて1時間熱した。この反応混合液を室温まで冷却し、水層をジクロロメタン(3×100mL)で洗浄した。水層のpHを、濃塩酸によって、慎重に1に調節し、反応混合液を60℃にて1時間熱した。懸濁液を0℃まで冷却し、固体を濾過によって回収し、乾燥させて、酸を64%の収率で得た。

40

【0169】

塩化アセチル(15.3mmol)を、0℃にてエタノール(50mL)に滴下して加えた。30分後、酸(7.69mmol)を加え、反応混合液を15時間、還流にて熱した。反応混合液を濃縮して、残渣を、ジクロロメタン(20mL)と飽和重炭酸ナトリウム(10mL)間で分配した。水層をさらにジクロロメタン(2×20mL)で抽出し、有機層をあわせて乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、エステルを、褐色の油として94%の収率で得た。

50

【0170】

無水酢酸（6.0 mL）を、0℃にて、エステル（3.64 mmol）および酢酸（7.0 mL）の懸濁液に加えた。亜鉛ダスト（14.6 mmol）を、15分にわたって、複数回加え、反応混合液を0℃にて30分間、次いで室温にて1.5時間維持した。さらなる亜鉛粉末（6.15 mmol）を加え、反応を3時間維持した。懸濁液を、セライトを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム（10 mL）と酢酸エチル（20 mL）間で分配した。水層をさらに酢酸エチル（3×20 mL）で抽出し、有機層をあわせて乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、アセトアミドを褐色の油として92%収率で得た。

【0171】

無水酢酸（13.7 mmol）、亜硝酸イソアミル（13.7 mmol）および酢酸カリウム（2.04 mmol）を、クロロホルム（20 mL）中のアセトアミド（3.92 mmol）の溶液に加え、この懸濁液を還流にて16時間熱した。溶液を蒸発させ、残渣を、飽和重炭酸ナトリウム（10 mL）とジクロロメタン（20 mL）間で分配した。水層をさらに、ジクロロメタン（2×20 mL）で抽出し、有機層をあわせて乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、未精製N-アセチルインドゾールエステルを褐色の油として得た。

【0172】

エステル（3.36 mmol）、水酸化ナトリウム（10 mmol）および水（5 mL）をあわせ、反応を60℃にて24時間維持した。室温に冷却した後、水層をジクロロメタン（3×30 mL）で洗浄した。水層を、濃塩酸にてpH1に調節し、沈殿した固体を濾過によって回収し、水およびジクロロメタンによって洗浄し、乾燥させて、酸を26%の収率で得た。この酸を、手順Aにしたがって、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンとカップリングさせた。

【0173】

本方法にしたがって、以下の酸が調製された。

6-（ジフルオロメトキシ）-1H-インドゾール-3-カルボン酸

【0174】

手順11

手順11によって、光延条件を用いて、相当するベンジルオキシインドゾールエステルから、アルコキシインドゾール酸を調製するための方法を提供する。

【0175】

ジイソプロピル アゾジカルボキシレート（0.618 mmol）を、テトラヒドロフラン（3.6 mL）中のエチル5-ヒドロキシー-1-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-1H-インドゾール-3-カルボキシレート（0.594 mmol）、1-メチル-3-ピロリジノール（0.594 mmol）、およびトリフェニルホスフィン（0.594 mmol）の溶液に、滴下して加えた。反応を16時間維持し、濃縮した。残渣を、クロマトグラフィー（100/0~90/10 酢酸エチル/[70/30/2 酢酸エチル/メタノール/ジメチルエチルアミン]）によって精製して、エーテル生成物を、49%収率で得た。エステルを鹼化し、酸を得、これを、手順Aにしたがって、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナンとカップリングさせた。

【0176】

本方法を用いて以下の酸が調製された。

5-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ）-1-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル-1H-インドゾール-3-カルボン酸

【0177】

II. カップリングおよび誘導体化手順

代表手順A

手順Aによって、ビシクロ塩基とカルボン酸との間をカップリングしてカルボキシアミド誘導体を形成するための方法を提供する。

10

20

30

40

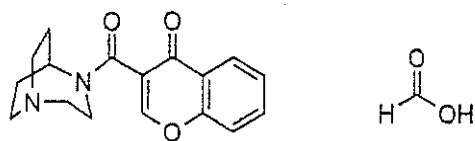
50

【0178】

実施例 1

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメート

【化3】



10

N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.01 mmol) を、25℃にて、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の、カルボン酸 (0.502 mmol)、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン (0.502 mmol) および HATU (0.603 mmol) の溶液に加え、この反応混合液を 10 時間維持した。反応混合液を、SCX カラム上にのせ、メタノールで洗浄し、生成物を、メタノール中の 2 N アンモニア溶液を用いて溶出した。残渣を、分取 HPLC によって精製し、生成物を 25% の収率で得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.19 (dd, J = 9.0、1.6、1H)、7.86 (td, J = 7, 2、1.7、1H)、7.62 (d, J = 8.5、1H)、7.56 (td, J = 7.1、1.0、1H)、4.20 (m, 1H)、3.83 (m, 2H)、3.61–3.42 (m, 6H)、2.40–2.12 (m, 4H) ; LC/MS (EI) t_R 1.76 分、m/z 299 (M⁺+1)。

20

【0179】

この一般手順を用いて、以下の化合物を調製した。

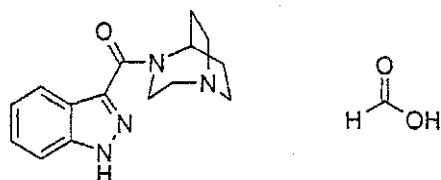
【0180】

実施例 2

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

30

【化4】



40

【0181】

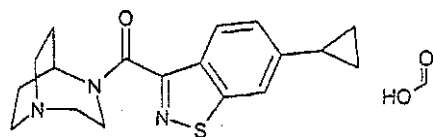
29% 収率にて、手順 A により調製。LC/MS (EI) t_R 2.4 分、m/z 271 (M⁺+1)。

【0182】

実施例 3

6-シクロプロピル-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート

【化 5】



10

【0183】

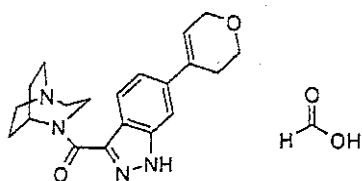
70%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 4.75分、 m/z 328 ($M^+ + 1$)。

【0184】

実施例 4

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化 6】



20

【0185】

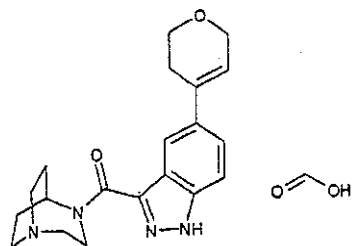
20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.43分、 m/z 353 ($M^+ + 1$)。

【0186】

実施例 5

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化 7】



40

【0187】

20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.42分、 m/z 353 ($M^+ + 1$)。

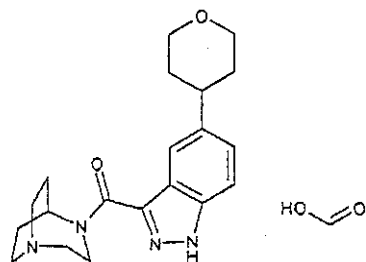
50

【0188】

実施例 6

3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -5- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-インダゾールヒドロホルメート

【化 8】



10

【0189】

20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.41分、 m/z 355 ($M^+ + 1$)。

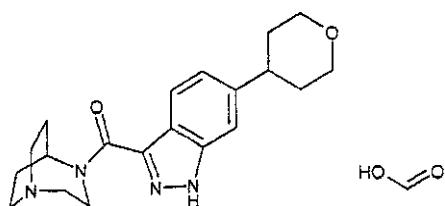
20

【0190】

実施例 7

3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-インダゾールヒドロホルメート

【化 9】



30

【0191】

20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.44分、 m/z 355 ($M^+ + 1$)。

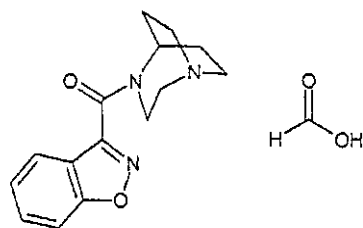
【0192】

実施例 8

3- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル) -1, 2-ベンズイソキサゾールヒドロホルメート

40

【化 1 0】



10

【0 1 9 3】

20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.78分、 m/z 272 ($M^+ + 1$)。

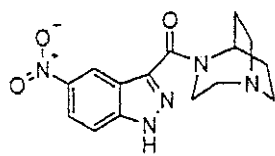
【0 1 9 4】

実施例 9

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(ニトロ)-1H-インダゾール

【化 1 1】

20



【0 1 9 5】

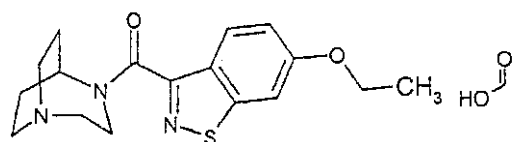
60%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 1.33分、 m/z 316 ($M^+ + 1$)。 30

【0 1 9 6】

実施例 10

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(エトキシ)-1,2-ベンズイソキサゾールヒドロホルメート

【化 1 2】



40

【0 1 9 7】

70%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.44分、 m/z 331 ($M^+ + 1$)。

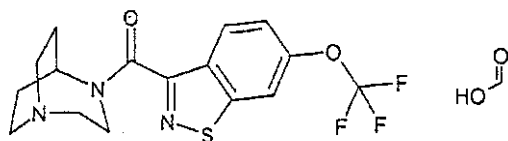
【0 1 9 8】

実施例 11

50

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート

【化13】



10

【0199】

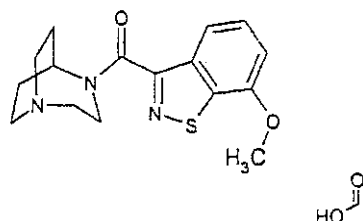
70%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS(EI) t_R 4.41分、 m/z 372 ($M^+ + 1$)。

【0200】

実施例12

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-7-(メトキシ)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート

【化14】



20

【0201】

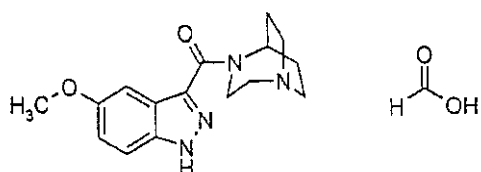
66%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS(EI) t_R 2.94分、 m/z 318 ($M^+ + 1$)。

【0202】

実施例13

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(メトキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化15】



40

【0203】

60%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS(EI) t_R 3.55分、 m/z 301 ($M^+ + 1$)。

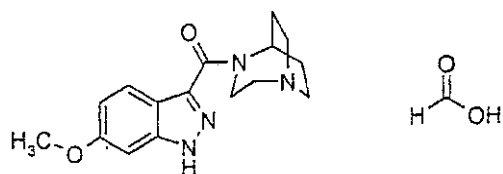
【0204】

50

実施例 1 4

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(メトキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化 1 6】



10

【0205】

20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.02分、 m/z 301 ($M^+ + 1$)。

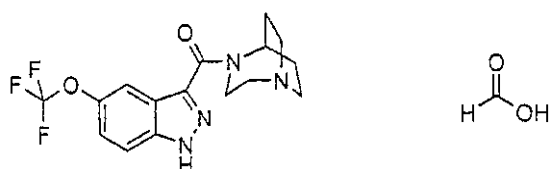
【0206】

実施例 1 5

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート

20

【化 1 7】



30

【0207】

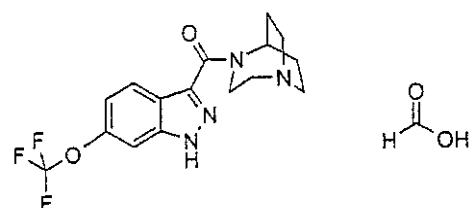
40%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 4.42分、 m/z 355 ($M^+ + 1$)。

【0208】

実施例 1 6

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化 1 8】



40

【0209】

30%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 4.33分、 m/z 355

50

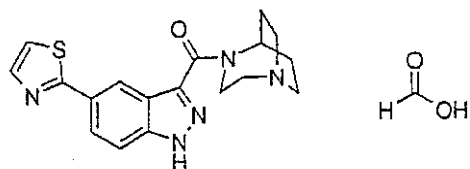
5 ($M^+ + 1$)。

【0210】

実施例 17

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化19】



10

【0211】

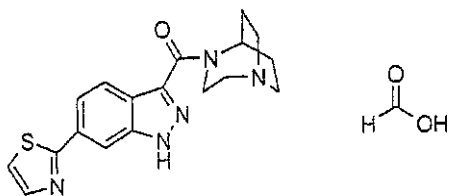
80%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.18分、 m/z 354 ($M^+ + 1$)。

【0212】

実施例 18

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化20】



30

【0213】

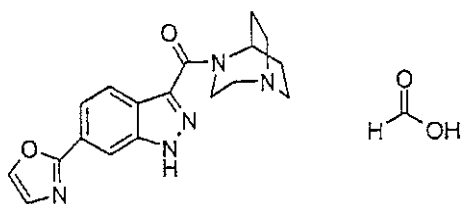
20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.45分、 m/z 354 ($M^+ + 1$)。

【0214】

実施例 19

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化21】



40

50

【0215】

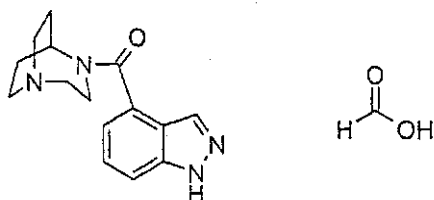
20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.45分、 m/z 338 ($M^+ + 1$)。

【0216】

実施例20

4-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化22】



10

【0217】

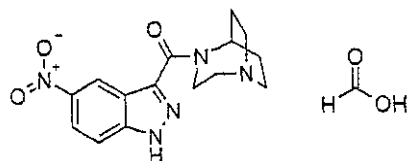
74%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 1.61分、 m/z 272 ($M^+ + 1$)。

【0218】

実施例21

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(ニトロ)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化23】



30

【0219】

60%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 1.32分、 m/z 316 ($M^+ + 1$)。

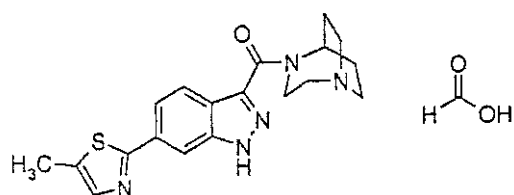
【0220】

実施例22

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

40

【化 2 4】



10

【0 2 2 1】

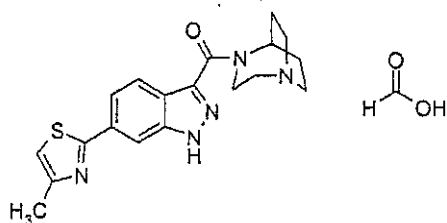
20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.55分、 m/z 368 ($M^+ + 1$)。

【0 2 2 2】

実施例 2 3

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole

【化 2 5】



20

30

【0 2 2 3】

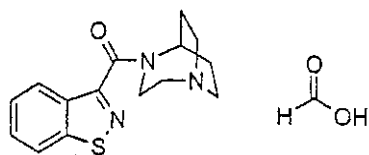
20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.20分、 m/z 368 ($M^+ + 1$)。

【0 2 2 4】

実施例 2 4

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-5-ylidene-1H-indazole

【化 2 6】



40

【0 2 2 5】

80%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.44分、 m/z 288 ($M^+ + 1$)。

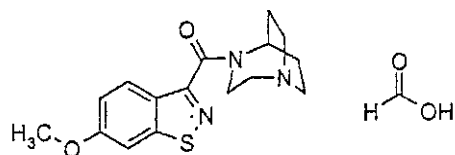
50

【0226】

実施例 25

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(メトキシ)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート

【化27】



10

【0227】

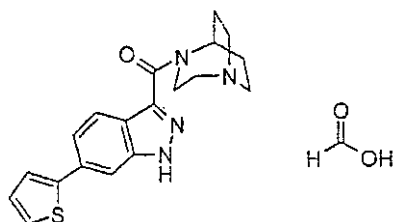
70%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.82分、 m/z 318 ($M^+ + 1$)。

【0228】

実施例 26

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(2-チエニル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化28】



30

【0229】

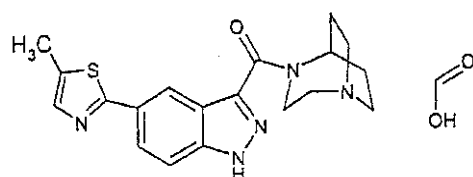
20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.78分、 m/z 353 ($M^+ + 1$)。

【0230】

実施例 27

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化29】



40

【0231】

20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.24分、 m/z 36

50

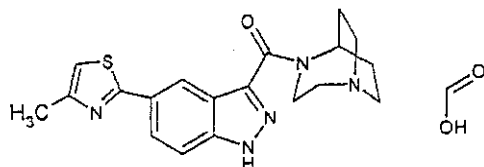
8 ($M^+ + 1$)。

【0232】

実施例 28

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化30】



10

【0233】

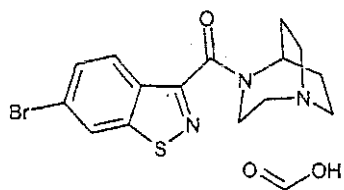
20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.03分、 m/z 368 ($M^+ + 1$)。

【0234】

実施例 29

6-ブromo-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート

【化31】



30

【0235】

64%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.69分、 m/z 367 ($M^+ + 1$)。

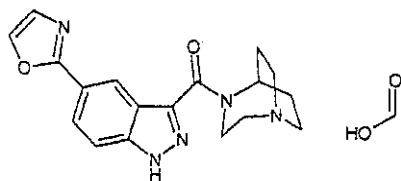
【0236】

実施例 30

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾールヒドロホルメート

40

【化 3 2】



10

【0 2 3 7】

20%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.5分、 m/z 338 ($M^+ + 1$)。

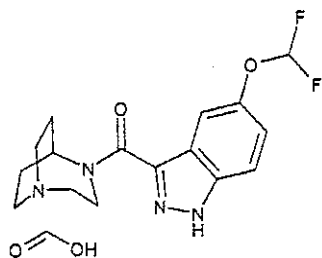
【0 2 3 8】

実施例 3 1

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(difluoromethoxy)-1H-indazole-1-carboxylic acid

【化 3 3】

20



30

【0 2 3 9】

6%収率にて、手順Aにより調製。LC/MS (EI) t_R 4.62分、 m/z 337 ($M^+ + 1$)。

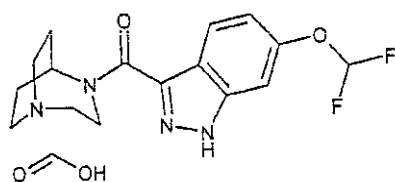
【0 2 4 0】

実施例 3 2

3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(difluoromethoxy)-1H-indazole-1-carboxylic acid

【化 3 4】

40



【0 2 4 1】

50

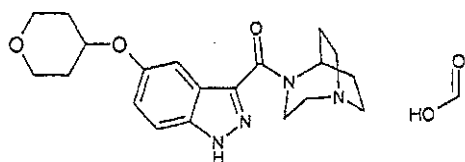
6 % 収率にて、手順 A により調製。LC/MS (EI) t_R 2.13 分、 m/z 337 ($M^+ + 1$)。

【0242】

実施例 33

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾールヒドロホルメート

【化35】



10

【0243】

17 % 収率にて、手順 A、続いて、塩酸水溶液への曝露により調製。LC/MS (EI) t_R 4.27 分、 m/z 370 ($M^+ + 1$)。

【0244】

代表手順 B

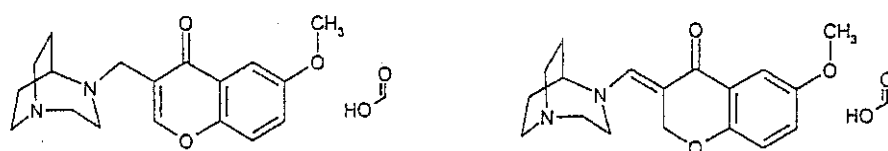
手順 B は、ビシクロ塩基アミンとカルボキシアルデヒドとの間をカップリングして第三級アミン誘導体を形成するための方法を提供する。

【0245】

実施例 34

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメートおよび(3E)-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルメチレン)-6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメートの混合物

【化36】



30

シアノボロヒドリドナトリウム (0.0980 mmol) を、メタノール (3.00 mL) 中の 6-メトキシ-4-オキソ-4H-クロメン-3-カルボアルデヒド (0.490 mmol) および 1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン (0.490 mmol) の溶液に加え、反応混合液を 10 時間維持した。この反応混合液を SCX カラムにかけ、メタノールで洗浄し、生成物を、メタノール中のアンモニアの 2 N 溶液を用いて溶出した。残渣を、分取 HPLC によって精製して、生成物を 4 % の収率で、1,2 および 1,4 還元生成物の混合物として得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.27 (s, 0.5 H)、8.21 (s, 0.5 H)、7.56 (d, $J = 9.0, 0.5$ H)、7.54 (d, $J = 2.9, 0.5$ H)、7.38 (dd, $J = 9.0, 3.0, 0.5$ H)、6.89 (d, $J = 2.9, 0.5$ H)、6.76 (dd, $J = 8.9, 2.9, 0.5$ H)、6.68 (d, $J = 8.9, 0.5$ H)、4.87 (s, 1 H)、4.27-4.22 (m, 0.5 H)、4.07-4.01 (m, 0.5 H)、3.89 (s, 1.5 H)、3

40

50

. 77 (s, 1.5H)、3.46–3.29 (m, 3.5H)、3.11–2.46 (m, 3.5H)、2.53–2.19 (m, 3H)、2.09–1.93 (m, 3H); LC/MS (EI) t_R 1.55分、 m/z 315 ($M^+ + 1$)。

【0246】

この一般手順を用いて、以下の化合物を調製した。

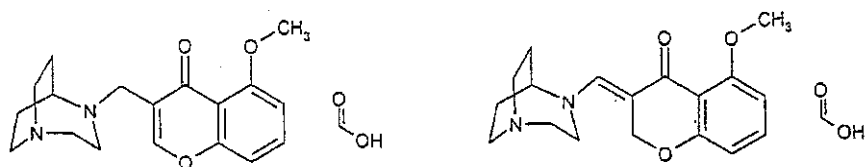
【0247】

実施例35

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-5-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメートおよび(3E)-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルメチレン)-5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメートの混合物

10

【化37】



20

【0248】

4%収率にて、手順Bにより調製。LC/MS (EI) t_R 1.35分、 m/z 315 ($M^+ + 1$)。

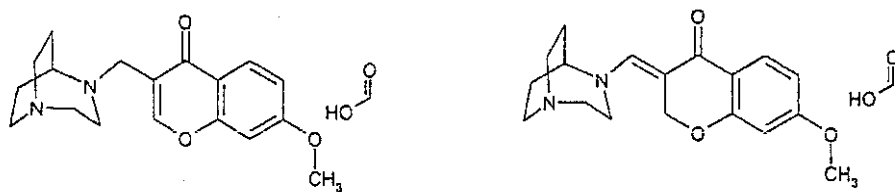
【0249】

実施例36

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルメチル)-7-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメートおよび(3E)-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルメチレン)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-4H-クロメン-4-オンヒドロホルメートの混合物

30

【化38】



40

【0250】

3%収率にて、手順Bにより調製。LC/MS (EI) t_R 1.51分、 m/z 315 ($M^+ + 1$)。

【0251】

代表手順C

手順Cは、ニトロビシクロ塩基カルボキシアミドを還元してアニリン誘導体を形成する方法を提供する。

【0252】

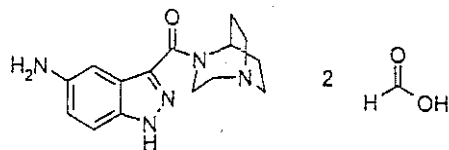
実施例37

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-イン

50

ダゾール-5-アミン ジヒドロホルメート

【化39】



10

10% Pd/C (200 mg) を、メタノール (100 mL) 中の (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イル) - (5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル) - メタノン (3. 8 mmol) の溶液に加えた。反応混合液を、水素ガス雰囲気 (60 psi) 下で16時間維持した。次いで触媒を濾過 (セライト) によって除去し、フィルターケーキをメタノールで洗浄し、濾液をあわせて濃縮して、生成物を89%の収率で得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 8. 30 (s, 1H)、7. 52 (s, 2H)、4. 30 (m, 1H)、4. 20 (m, 1H)、3. 50-3. 30 (m, 6H)、2. 40-2. 20 (m, 2H)、2. 20-1. 90 (m, 2H) ; LC/MS (EI) t_R 1. 53分、m/z 286 (M⁺+1)。

20

【0253】

代表手順D

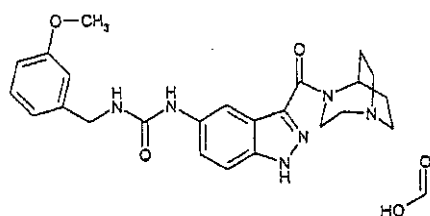
手順Dによって、アミノビシクロ塩基カルボキシアミドとイソシアネ酸との間をカップリングしてウレア誘導体を形成する方法を提供する。

【0254】

実施例38

N- [3- (1, 3-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-3-イルカルボニル) -1H-インダゾール-5-イル] -N'- (3-メトキシベンジル) ウレアヒドロホルメート

【化40】



30

3-メトキシベンジルイソシアネート (0. 53 mmol) を、ピリジン (4 mL) 中のアミン (100 mg, 0. 4 mmol) の溶液に加え、得られた混合液を、室温にて16時間維持した。反応混合液を濃縮し、残渣を、分取HPLCによって精製して、生成物を60%収率で得、ビス-アシル化生成物を20%収率で得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 8. 35 (broad, 2H)、8. 07 (s, 1H)、7. 51 (d, J=9. 0, 1H)、7. 43 (d, J=9. 0, 1H)、7. 24 (dd, J=6. 0, 9. 0, 1H)、6. 92 (m, 2H)、6. 79 (m, 1H)、4. 55 (m, 2H)、4. 35 (s, 2H)、3. 75 (s, 3H)、3. 60-3. 40 (m, 6H)、2. 50-2. 30 (m, 2H)、2. 30-2. 10 (m, 2H) ; LC/MS (EI) t_R 3. 99分、m/z 449 (M⁺+1)。

40

50

【0255】

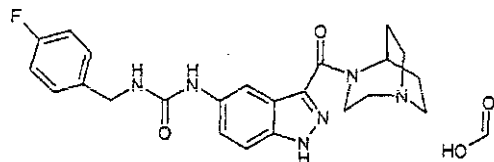
この一般手順を用いて、以下の化合物を調製した。

【0256】

実施例 39

N-[3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]-N'-(4-フルオロベンジル)ウレアヒドロホルメート

【化41】



10

【0257】

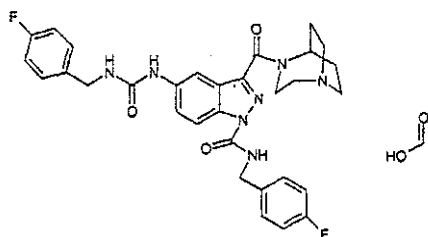
30%収率にて、手順Dにより調製。LC/MS(EI) t_R 3.52分、 m/z 437 ($M^+ + 1$)。

【0258】

実施例 40

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-N-(4-フルオロベンジル-5-({[(4-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル}アミノ))-1H-インダゾール-1-カルボキシアミドヒドロホルメート

【化42】



30

【0259】

10%収率にて、手順Dにより調製。LC/MS(EI) t_R 4.19分、 m/z 599 ($M^+ + 1$)。

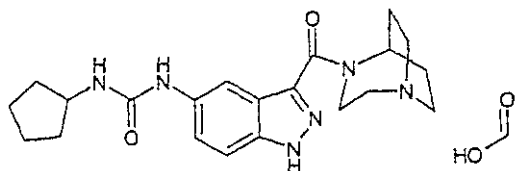
【0260】

実施例 41

N-シクロペンチル-N'-[3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]ウレアヒドロホルメート

40

【化 4 3】



10

40%収率にて、手順Dにより調製。LC/MS (EI) t_R 3.01分、 m/z 397 ($M^+ + 1$)。

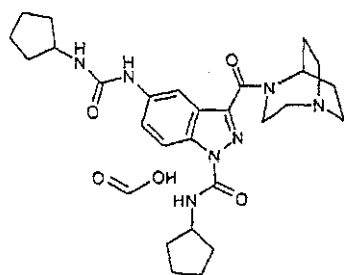
【0261】

実施例 4 2

N-シクロペンチル-5- { [(シクロペンチルアミノ) カルボニル] アミノ } -3- (1,4-ジアザビシクロ [3.2.2] ノン-4-イルカルボニル) -1H-インダゾール-1-カルボキシアミドヒドロホルメート

【化 4 4】

20



30

10%収率にて、手順Dにより調製。LC/MS (EI) t_R 4.16分、 m/z 508 ($M^+ + 1$)。

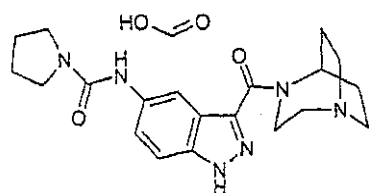
【0262】

実施例 4 3

N- [3- (1,4-ジアザビシクロ [3.2.2] ノン-4-イルカルボニル) -1H-インダゾール-5-イル] ピロリジン-1-カルボキシアミドヒドロホルメート

【化 4 5】

40



50%収率にて、手順Dにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.44分、 m/z 383 ($M^+ + 1$)。

50

【0263】

代表手順 E

手順 E によって、アミノビスクロ塩基カルボキシアミドとクロロホルメートとの間をカップリングしてカルバメート誘導体を形成する方法を提供する。

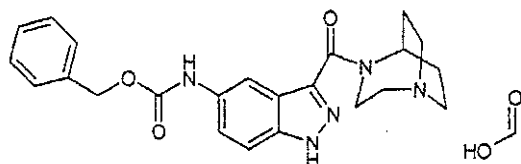
【0264】

実施例 4 4

ベンジル [3-(1, 3-ジアザビスクロ [3. 2. 2] ノン-3-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル] カルバメートヒドロホルメート

【化 4 6】

10



ベンジルクロロホルメート (0.56 mmol) を、ピリジン (4 mL) 中のアミン (0.4 mmol) の溶液に加え、反応混合液を 16 時間室温にて維持した。反応混合液を濃縮し、残渣を分取 HPLC によって精製して、生成物を 30% の収率で得、ビス-アシル化生成物を 10% 収率で得、N-(1)-ベンジル化生成物 (実施例 45) を 5% 収率で得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.35 (broad, 2H)、7.60-7.30 (m, 7H)、5.20 (s, 1H)、4.60 (m, 2H)、4.25 (m, 1H)、3.70-3.40 (m, 6H)、2.50-2.30 (m, 2H)、2.30-2.10 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 3.74 分、m/z 420 (M⁺+1)。

20

【0265】

この一般手順を用いて、以下の化合物を調製した。

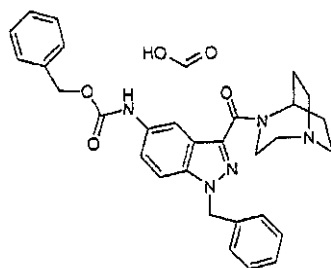
【0266】

実施例 4 5

ベンジル [1-ベンジル-3-(1, 4-ジアザビスクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル] カルバメートヒドロホルメート

【化 4 7】

30



40

【0267】

5% 収率にて、手順 E により調製。LC/MS (EI) t_R 4.06 分、m/z 510 (M⁺+1)。

【0268】

代表手順 F

50

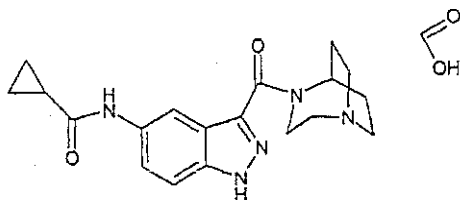
手順Fは、アミノビスクロ塩基カルボキシドと酸塩化物との間をカップリングしてアミド誘導体を形成する方法を提供する。

【0269】

実施例46

N-[1-(シクロプロピルカルボニル)-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]シクロプロパンカルボキシアミドヒドロホルメート

【化48】



10

塩化シクロプロパンカルボニル(0.4mmol)を、ピリジン(4mL)中の3-(2-アザビシクロ[3.2.2]ノン-2-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミン(0.4mmol)の溶液に加え、反応混合液を、室温にて16時間維持した。反応混合液を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製して、生成物を、50%の収率で、ビスアシル化生成物を20%の収率で得た。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.31(s, 1H)、8.29(s, 1H)、7.55(s, 1H)、4.50(m, 2H)、4.30(m, 1H)、3.70-3.50(m, 6H)、2.50-2.30(m, 2H)、2.30-2.10(m, 2H)、1.85(m, 1H)、0.97(m, 2H)、0.88(m, 2H); LC/MS(EI) t_R 2.41分、m/z 354(M⁺+1)。

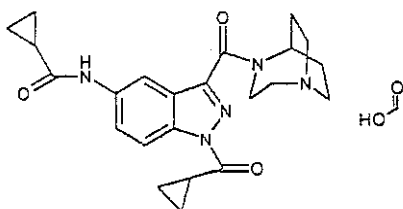
この一般手順を用いて、以下の化合物を調製した。

【0270】

実施例47

N-[1-(シクロプロピルカルボニル)-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]シクロプロパンカルボキシアミドヒドロホルメート

【化49】



40

20%収率にて、手順Fにより調製。LC/MS(EI) t_R 3.60分、m/z 423(M⁺+1)。

【0271】

代表手順G

手順Gは、アミノビスクロ塩基カルボキシアミドと塩化スルホニルとの間をカップリングしてスルホンアミド誘導体を形成する方法を提供する。

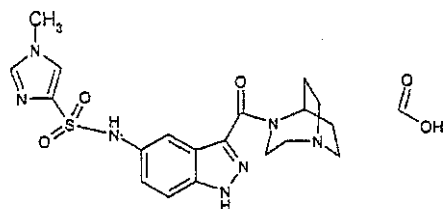
50

【0272】

実施例48

N-[3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミドヒドロホルメート

【化50】



10

塩化1-メチルイミダゾール-4-スルホン（0.4 mmol）を、ピリジン（4 mL）中の3-(2-アザビシクロ[3.2.2]ノン-2-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミン（0.4 mmol）の溶液に加え、反応混合液を室温にて16時間維持した。この反応混合液を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製して、生成物を50%の収率で得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H)、7.85 (broad, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.28 (d, J=9.0, 1H)、7.27 (d, J=9.0, 1H)、4.50 (m, 2H)、4.30 (m, 1H)、3.65 (s, 3H)、3.50-3.30 (m, 6H)、2.50-2.30 (m, 2H)、2.30-2.10 (m, 2H)；LC/MS (EI) t_R 1.72分、m/z 431 (M⁺+1)。

20

【0273】

代表手順H

手順Hによって、臭素化ビシクロ塩基カルボキシアミドとモノ置換環状ウレアとの間をカップリングしてウレア誘導体を形成する方法を提供する。

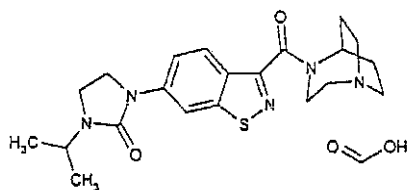
30

【0274】

実施例49

1-[3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソチアゾール-6-イル]-3-イソプロピルイミダゾリジン-2-オンヒドロホルメート

【化51】



40

トルエン（8 mL）と（R）-(+)-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（0.2 mmol）の混合液を、4分間窒素で脱気し、次いで80℃にて、（R）-(+)-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチルが完全に溶解するまで熱した。溶液を室温まで冷却し、酢酸パラジウム（0.09 mmol）

50

o 1) を加えた。この混合液を、酢酸パラジウムが完全に溶解するまで攪拌した。得られた黄色の溶液を、窒素雰囲気下、6-ブロモ-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソチアゾール(0.33 mmol)、1-イソプロピルイミダゾリジン-2-オン(0.5 mmol) および炭酸セシウム(0.39 mmol) の混合液に加えた。この反応混合液を150℃にて360秒間、マイクロ波放射にかけた。無機沈殿物を濾過によって除去して、濾液を濃縮した。残渣を、分取HPLCによって精製して、生成物を75%の収率で得た。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H)、8.03-7.93 (m, 2H)、4.30-4.05 (m, 2H)、3.92 (t, J=7.14, 2H)、3.70 (t, J=5.7, 2H)、3.54 (t, J=7.1, 2H)、3.20-3.00 (m, 6H)、1.22 (d, J=6.78, 3H) ; LC/MS (EI) t_R 3.10分、m/z 415 (M⁺+1) 。

10

【0275】

この一般手順を用いて、以下の化合物を調製した。

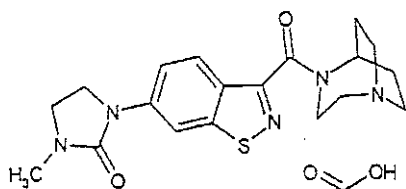
【0276】

実施例50

1-[3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソチアゾール-6-イル]-3-メチルイミダゾリジン-2-オンヒドロホルメート

【化52】

20



69%収率にて、手順Hにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.47分、m/z 386 (M⁺+1) 。

30

【0277】

代表手順I

手順Iによって、ビシクロ塩基とカルボン酸との間をカップリングしてカルボキシアミド誘導体を形成する方法、およびこれらの誘導体の、その塩酸塩への変換のための方法を提供する。

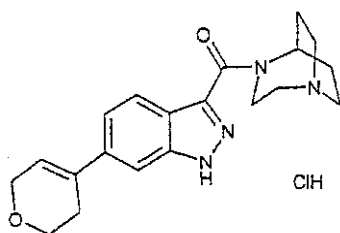
【0278】

実施例51

塩酸3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール

40

【化 5 3】



10

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (7.0 mL) を、N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) とテトラヒドロフラン (60 mL) 中の、6-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (11.9 mmol) および 1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン (10.0 mmol) の溶液に加えた。15 分後、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (12.1 mmol) を加え、反応混合液を室温にて 36 時間維持し、褐色泥まで濃縮した。残渣を 9/1 ジクロロメタン/メタノール (100 mL) で希釈し、2/1 飽和重炭酸ナトリウム/水 (25 mL) で洗浄した。水層を、9/1 ジクロロメタン/メタノール (4×50 mL) で再び抽出した。有機層をあわせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカゲル (15 g) で処理し、濃縮した。残渣を、50/50~0/100 酢酸エチル/(70/30/1) 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウムの勾配を用いるクロマトグラフィーによって精製した。

20

【0279】

遊離塩基を、エタノール/酢酸エチル (4/1、100 mL) 中に懸濁させ、沸点まで温めた。反応混合液を室温まで冷却し、塩化アセチル (505 μ L) を滴下して加え、沈殿物が即時に形成された。1 時間後、沈殿した固体を回収し、乾燥させ、次いで沸騰メタノール (60 mL) から再結晶した。生成物をさらに、固体を 95/5 エタノール/水中に懸濁させ、混成混合液を 100 °C まで温め、この懸濁液を室温まで冷却することによって精製した。固体を濾過によって単離し、冷エタノールで洗浄し、乾燥させて、解析的に純粋な生成物を、57% の収率で得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.57 (d, J = 8.7, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.18 (d, J = 8.6, 1H)、6.06 (s, 1H)、4.76 (m, 1H)、4.14-4.05 (2つの m, ロートマー、4H)、3.76 (t, J = 5.3, 2H)、3.54-3.34 (2つの m, ロートマー、6H)、2.31-1.92 (3つの m, 6H); LC/MS (EI) t_R 2.68 分、m/z 353 (M⁺+1)。

30

【0280】

この一般手順を用いて、以下の化合物を調製した。

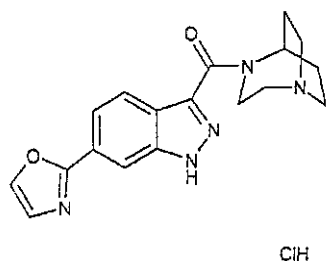
【0281】

40

実施例 52

塩酸 3-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノン-4-イルカルボニル)-6-(1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-インダゾール

【化 5 4】



10

20%収率にて、手順Iにより調製。LC/MS (EI) t_R 2.53分、 m/z 338 ($M^+ + 1$)。

【 0 2 8 2 】

代表手順 J

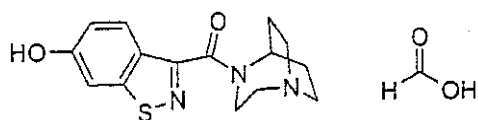
手順 J は、アリールエーテルを脱メチル化してフェノールを形成する方法を提供する。

【 0 2 8 3 】

实施例 53

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソチアゾール-6-オールヒドロホルメート 20

【化 5 5】



30

ジクロロメタン（10 mL）中のボロン トリブロミドの1.0 M溶液を、1, 2-ジクロロエタン（20 mL）中の（1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル）-（6-メトキシベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル）メタノン（2.06 mmol）の懸濁液に加えた。この懸濁液を、50℃にて16時間熱し、室温まで冷却した。反応混合液をメタノール（50 mL）にてクエンチし、乾燥するまで濃縮した。残渣をメタノールで希釈し、SCXカラム上にのせた。このカラムをメタノール（50 mL）、メタノール中の2 Mアンモニア（60 mL）で洗浄し、アンモニア洗浄液を濃縮した。残渣を、クロマトグラフィー（1/1~0/1 酢酸エチル/（70/30/1 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム））、続いて分取HPLCによって精製して、生成物を21%の収率で得た。¹H NMR（CD₃OD）δ 8.35（s, 1H）、8.01および8.00（2つのd、J=8.9, 1H）、7.37（d、J=1.9, 1H）、7.05および7.04（2つのdd、J=8.9, 2.2, 1H）、4.99（m, 1H）、4.47（m, 0.3H）、4.25（m, 0.7H）、4.07（m, 1.3H）、3.64（m, 0.3H）、3.53-3.34（m, 5H）、2.45-2.27（m, 2H）、2.26-2.04（m, 2H）；LC/MS（EI）t_R 2.47分、m/z 304（M⁺+1）。

【 0 2 8 4 】

代表手順 K

手順Kは、フェノールとアルコールとの間をカップリングしてエーテル類似体を形成する方法を提供する。

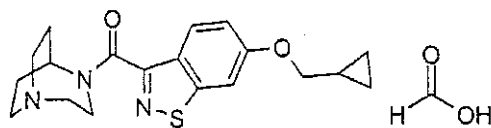
50

【0285】

実施例54

6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソチアゾールヒドロホルメート

【化56】



10

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.396 mmol) を、テトラヒドロフラン (2.2 mL) 中の、3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1,2-ベンズイソチアゾール-6-オール (0.359 mmol)、シクロプロピルカルビノール (0.432 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.541 mmol) の溶液に滴下して加えた。反応混合液を室温にて16時間維持し、次いで、反応混合液を濃縮した。残渣を、50/50~0/100 酢酸エチル/[(70/30/1) 酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム] の勾配を用いるクロマトグラフィーによって精製した。化合物をさらに分取HPLCによって精製して、生成物を39%の収率で得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.06 および 8.05 (2つのd、J = 9.0 ea、1H)、7.56 (d、J = 1.8、1H)、7.14 および 7.13 (2つのdd、J = 8.7、2.2 ea、1H)、5.00 (m、0.79H)、4.50 (m、0.34H)、4.25 (t、J = 5.6、0.68H)、4.09 (t、J = 5.6、1.34H)、3.95 (d、J = 6.9、2H)、3.63 (t、J = 5.7、0.70H)、3.62-3.36 (m、5H)、2.45-2.37 (m、2H)、2.26-2.02 (2つのm、2H)、1.37-1.27 (m、1H)、0.69-0.62 (m、2H)、0.42-0.37 (m、2H) ; LC/MS (EI) t_R 3.91 分、m/z 358 (M⁺+1)。

20

30

【0286】

以下の化合物は、以上で列記した手順を用いて調製できなかった。しかしながら、これらの化合物を、当業者が周知の他の従来の合成手順を用いて調製することが信じられている。

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-N-(3-メトキシベンジル)-5-({ [(3-メトキシベンジル) アミノ] カルボニル } アミノ)-1H-インダゾール-1-カルボキシアミドおよびその医薬として許容される塩、
3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イル-メチル)-8-(メトキシ)-4H-クロメン-4-オンおよびその医薬として許容される塩、
N,1-ジブチル-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミンおよびその医薬として許容される塩、
N-ブチル-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノン-4-イルカルボニル)-1H-インダゾール-5-アミンおよびその医薬として許容される塩。

40

【0287】

実施例55

[³H] MLA 結合

物質:

ラット脳: ペルーフリーズ バイオロジカルズ (Pel-Freez Biologicals), CAT No. 56004-2

50

プロテアーゼ阻害剤カクテル錠：ロッシュ（R o c h e），C A T N o． 1 6 9 7 4 9 8

【 0 2 8 8 】

膜調製

プロテアーゼ阻害剤（1錠／50ml）を含む、氷冷0.32Mサッカロースの20vol（w／v）中のラット脳を、設定11にて10秒間、ポリトロンにてホモジナイズし、1000g、4℃にて10分間遠心した。上清を、20,000g、4℃にて再び20分間遠心した。ペレットを、結合緩衝液（200mM TRIS-HCl、20mM HEPES、pH7.5、144mM NaCl、1.5mM KCl、1mM MgSO₄、2mM CaCl₂、0.1%（w／v BSA）中に再懸濁し、膜沈殿物を－80℃にて保存した。 10

【 0 2 8 9 】

飽和アッセイのために、結合緩衝液中の200μlのアッセイ混合液には、200μgの膜タンパク質、0.2～44nMの³H]MLAを含めた。非特異的結合を、1μM MLAを用いて定義した。競合アッセイを、2nM ³H]MLAと、望ましい範囲の化合物で実施した。アッセイ混合液を、22℃にて2時間インキュベートし、次いで、Tomtec回収器を用いて、結合緩衝液中の0.3%PEIを先にしみこませたGF/Bフィルターで回収した。濾紙を結合緩衝液にて3回洗浄し、放射活性をTriluxで計数した。

【 0 2 9 0 】

20

本発明の好ましい化合物の結合アフィニティーは、5nM～21μM、特に、5nM～2.5μMであった。

【 0 2 9 1 】

先の実施例を、その先の実施例で使用したものを、一般的または特別に記述された反応物態で置換して、および／または本発明の操作条件を置換することで、同様の成功を伴って繰り返すことが可能である。

【 0 2 9 2 】

本発明は、特定の化合物の産出に関して例示されてきているが、当業者は、本発明の変更および改変が、本発明の精神または範囲から逸脱することなく実施可能であることを簡単に理解する。 30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US2005/015937																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/08 C07D487/08 A61K31/4985 A61K31/551 A61P25/28																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>FR 2 845 388 A (SANOFI-SYNTHELABO) 9 April 2004 (2004-04-09) page 10, line 1 - page 13, line 2; claims; examples</td> <td>1-67</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>EP 1 219 622 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 3 July 2002 (2002-07-03) page 1, line 1 - page 2; claims; examples</td> <td>1-67</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2004/016616 A (ASTRAZENECA) 26 February 2004 (2004-02-26) page 1, line 7 - line 15; claims; examples</td> <td>1-67</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 00/58311 A (SANOFI-SYNTHELABO) 5 October 2000 (2000-10-05) page 8, line 4 - page 10, line 4; claims; table 1</td> <td>1-67</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">----- -/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	FR 2 845 388 A (SANOFI-SYNTHELABO) 9 April 2004 (2004-04-09) page 10, line 1 - page 13, line 2; claims; examples	1-67	Y	EP 1 219 622 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 3 July 2002 (2002-07-03) page 1, line 1 - page 2; claims; examples	1-67	Y	WO 2004/016616 A (ASTRAZENECA) 26 February 2004 (2004-02-26) page 1, line 7 - line 15; claims; examples	1-67	Y	WO 00/58311 A (SANOFI-SYNTHELABO) 5 October 2000 (2000-10-05) page 8, line 4 - page 10, line 4; claims; table 1	1-67	----- -/-		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	FR 2 845 388 A (SANOFI-SYNTHELABO) 9 April 2004 (2004-04-09) page 10, line 1 - page 13, line 2; claims; examples	1-67																		
Y	EP 1 219 622 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 3 July 2002 (2002-07-03) page 1, line 1 - page 2; claims; examples	1-67																		
Y	WO 2004/016616 A (ASTRAZENECA) 26 February 2004 (2004-02-26) page 1, line 7 - line 15; claims; examples	1-67																		
Y	WO 00/58311 A (SANOFI-SYNTHELABO) 5 October 2000 (2000-10-05) page 8, line 4 - page 10, line 4; claims; table 1	1-67																		
----- -/-																				
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "8" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the International search 9 May 2006		Date of mailing of the International search report 17/05/2006																		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Heips, I																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/015937

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2005/077955 A (SANOFI-AVENTIS) 25 August 2005 (2005-08-25) page 11, line 6 - page 13, line 14; claims; examples	1-67
A	WO 03/070728 A (PHARMACIA & UPJOHN) 28 August 2003 (2003-08-28) page 14, line 4 - page 15, line 22; claims; examples	1-67
A	US 2003/225268 A1 (BUNNELLE ET. AL.) 4 December 2003 (2003-12-04) page 7, paragraph 215 - page 8, paragraph 240; claims	1-67
A	US 2003/236279 A1 (WALKER ET. AL.) 25 December 2003 (2003-12-25) page 4, paragraph 79 - page 5, paragraph 80; claims; examples	1-67
P,Y	WO 2005/030777 A (ASTRAZENECA) 7 April 2005 (2005-04-07) page 3, line 21 - page 6, line 6; claims; examples 5,6,8,11,12	1-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/015937

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 43-67(part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 43-67 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2005 /015937

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1(part),2-4, 7, 10, 11-13(part), 14, 15-16(part), 18-24(part), 27, 28(part), 29-33, 35, 36-37(part), 38, 39-41(part), 42-64(part), 65, 66-67(part)

Compounds of formula I, II, III or VI and pharmaceutical compositions.

2. claims: 1(part),5,6,8,9,11-13(part),15-16(part),17,18-24(part), 25, 26, 28(part),34, 36-37(part),39-41(part), 42-64(part),66-67(part).

Compounds of formula IV, V, VII, VIII and pharmaceutical compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/015937

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2845388 A	09-04-2004	AU 2003283500 A1 EP 1575960 A2 WO 2004033456 A2 JP 2006506356 T	04-05-2004 21-09-2005 22-04-2004 23-02-2006
EP 1219622 A	03-07-2002	BR 0106462 A CA 2366268 A1 JP 3591777 B2 JP 2002255965 A MX PA02000096 A	24-09-2002 29-06-2002 24-11-2004 11-09-2002 11-09-2002
WO 2004016616 A	26-02-2004	AU 2003248590 A1 BR 0313233 A CA 2493246 A1 CN 1675215 A EP 1539764 A1 JP 2005539030 T MX PA05001584 A US 2006052368 A1	03-03-2004 14-06-2005 26-02-2004 28-09-2005 15-06-2005 22-12-2005 25-04-2005 09-03-2006
WO 0058311 A	05-10-2000	AT 232865 T AU 3301800 A DE 60001451 D1 DE 60001451 T2 DK 1165559 T3 EP 1165559 A1 ES 2192520 T3 FR 2791678 A1 JP 2002540208 T TW 221843 B US 6987106 B1	15-03-2003 16-10-2000 27-03-2003 15-01-2004 10-06-2003 02-01-2002 16-10-2003 06-10-2000 26-11-2002 11-10-2004 17-01-2006
WO 2005077955 A	25-08-2005	FR 2865208 A1	22-07-2005
WO 2003070728 A	28-08-2003	AU 2003210730 A1 BR 0307714 A CA 2476417 A1 EP 1480977 A2 JP 2005522456 T MX PA04007936 A	09-09-2003 09-02-2005 28-08-2003 01-12-2004 28-07-2005 26-11-2004
US 2003225268 A1	04-12-2003	NONE	
US 2003236279 A1	25-12-2003	NONE	
WO 2005030777 A	07-04-2005	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	A 6 1 P 31/04	
	A 6 1 P 3/04	

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

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(72)発明者 シェ, ウェンジ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07430, マーワー, ペンブローク コート 2347

(72)発明者 ハーバート, ブライアン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07460, ストックホルム, グランドビュア アベニュー 3

(72)発明者 シューマッカー, リチャード エー.

アメリカ合衆国, ニューヨーク 10950, モンロー, ドロシー ドライブ 16

(72)発明者 マ, ジャンゴー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01760, ナティック, ミドル ストリート 7

(72)発明者 グエン, トラク ミン

アメリカ合衆国, ニューヨーク 10029, ニューヨーク, イースト ワンハンドレッドファースト ストリート 3, アpartment 5イー

(72)発明者 ゴース, カーラ マリア

アメリカ合衆国, ニューヨーク 10601, ホワイトプレインズ, ヒルサイド テラス 35エー

(72)発明者 テヒム, アショク

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07450, リッジウッド, ノース ウォルナット ストリート 246

Fターム(参考) 4C065 AA09 BB15 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK04 LL01 PP07

4C086	AA01	AA02	AA03	CB11	MA01	MA04	NA14	ZA01	ZA02	ZA03
	ZA08	ZA12	ZA15	ZA16	ZA18	ZA36	ZA70	ZB11	ZB15	ZB35
	ZC35	ZC39	ZC41							