

(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2010-506853

(P2010-506853A)

(43) 公表日 平成22年3月4日 (2010. 3. 4)

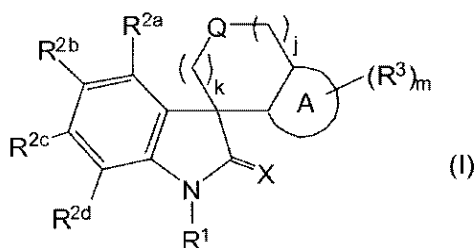
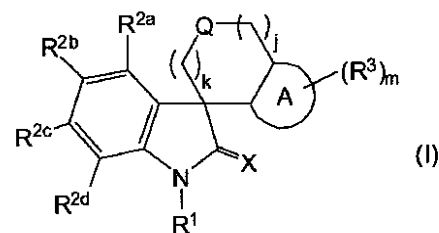
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 491/20 (2006.01)	C 0 7 D 491/20 C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 202 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-532605 (P2009-532605)	(71) 出願人	506030826
(86) (22) 出願日	平成19年10月12日 (2007. 10. 12)		ゼノン・ファーマシューティカルズ・イン
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月4日 (2009. 6. 4)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/081244		XENON PHARMACEUTICA
(87) 国際公開番号	W02008/046049		L S I N C .
(87) 国際公開日	平成20年4月17日 (2008. 4. 17)		カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、ブ
(31) 優先権主張番号	60/851, 237		リティッシュ・コロンビア、バーナビー、
(32) 優先日	平成18年10月12日 (2006. 10. 12)		ギルモア・ウェイ3650番
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/955, 582		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成19年8月13日 (2007. 8. 13)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 疼痛などのナトリウムチャネル媒介性の疾患の処置のための、スピロ（〔3, 2-フロ〕ピリジン-3, 3'-インドール）-2'（1'-H）-オン誘導体および関連化合物

(57) 【要約】

本発明は、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として式 (I) : のスピロオキシインドール化合物（ここで、j、k、m、Q、X、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}およびR³は、本明細書中に定義されるとおりである）またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを、疼痛などのナトリウムチャネル媒介性の疾患または状態の処置および／または予防のために使用する方法に関する。

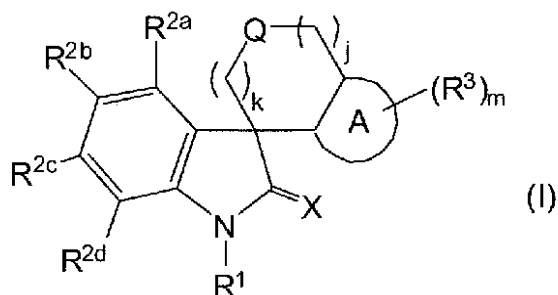


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物としての式 (I) の化合物：

【化 4 5】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグであって、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

【化 4 6】

20



は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

Q は、 $-C(R^{1a})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

各 R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であるか；

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にオキシ基を形成し；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_t-R^5$ （ここで、t は 1 または 2 である）、 $-R^9-S(O)_p-R^5$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

30

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

40

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にヘテロシクリルもしくはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得るか；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニ

50

トロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を

10

20

30

40

50

形成し得、そして R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^3 に対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

X が、O であり、

10

20

30

40

【化 4 7】



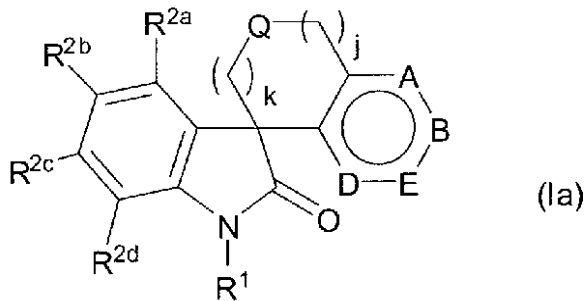
が、縮合ヘテロアリール環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグであって、前記式 (I) の化合物が、式 (I a) の化合物：

【化 4 8】

10



であり、ここで：

20

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-\text{C}(\text{R}^{1a})\text{H}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ または $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ であり；

A は、 $\text{C}(\text{R}^{3a})$ 、N または $\text{N} \rightarrow \text{O}$ であり；

B は、 $\text{C}(\text{R}^{3b})$ 、N または $\text{N} \rightarrow \text{O}$ であり；

D は、 $\text{C}(\text{R}^{3d})$ 、N または $\text{N} \rightarrow \text{O}$ であり；

E は、 $\text{C}(\text{R}^{3e})$ 、N または $\text{N} \rightarrow \text{O}$ であるが；但し、A、B、D および E のうちの少なくとも 1 つは、N または $\text{N} \rightarrow \text{O}$ であり、そして A、B、C および D のうちの 2 つだけが、同時に N または $\text{N} \rightarrow \text{O}$ であり；

または A は、 $\text{C}(\text{R}^{3a})$ であり、B は、 $\text{C}(\text{R}^{3b})$ であり、E は、 $\text{N}(\text{H})$ であり、そして D は、 $\text{C}(\text{O})$ であるか；

30

または A は、 $\text{C}(\text{R}^{3a})$ であり、B は $\text{C}(\text{R}^{3b})$ であり、D は、 $\text{N}(\text{H})$ であり、そして E は、 $\text{C}(\text{O})$ であり；

R^{1a} は、水素または $-\text{OR}^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^8-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^9-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ または $-\text{R}^9-\text{O}-\text{R}^9-\text{OR}^5$ であるか；

または R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

40

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{R}^9-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^9-\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアル

50

キル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得るか；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

10

20

30

40

50

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} もしくは R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物であって、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ または N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

10

20

30

40

50

Dは、 $C(R^{3d})$ またはNであるが、但し、BおよびDのうちの少なくとも1つは、Nであり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)$

10

20

30

40

50

) R^5 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - C(O) R^4$ 、 $-C(S) R^4$ 、 $-C(R^4)_2 C(O) R^5$ 、 $-R^8 - C(O) OR^4$ 、 $-C(S) OR^4$ 、 $-R^8 - C(O) N(R^4) R^5$ 、 $-C(S) N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) C(O) R^4$ 、 $-N(R^5) C(S) R^4$ 、 $-N(R^5) C(O) OR^4$ 、 $-N(R^5) C(S) OR^4$ 、 $-N(R^5) C(O) N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) C(S) N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) S(O)_n R^4$ 、 $-N(R^5) S(O)_n N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) C(=NR^5) N(R^4) R^5$ および $-N(R^5) C(=N-CN) N(R^4) R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - N(O)_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4) R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - C(O) R^4$ 、 $-R^8 - C(O) OR^4$ 、 $-R^8 - C(O) N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) C(O) R^4$ および $-N(R^5) S(O)_n R^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - N(O)_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4) R^5$ 、 $-N=C(R^4) R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - C(O) R^4$ 、 $-C(S) R^4$ 、 $-C(R^4)_2 C(O) R^5$ 、 $-R^8 - C(O) OR^4$ 、 $-C(S) OR^4$ 、 $-R^8 - C(O) N(R^4) R^5$ 、 $-C(S) N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) C(O) R^4$ 、 $-N(R^5) C(S) R^4$ 、 $-N(R^5) C(O) OR^4$ 、 $-N(R^5) C(S) OR^4$ 、 $-N(R^5) C(O) N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) C(S) N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) S(O)_n R^4$ 、 $-N(R^5) S(O)_n N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) C(=NR^5) N(R^4) R^5$ および $-N(R^5) C(N=C(R^4) R^5) N(R^4) R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - N(O)_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4) R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - C(O) R^4$ 、 $-R^8 - C(O) OR^4$ 、 $-R^8 - C(O) N(R^4) R^5$ 、 $-N(R^5) C(O) R^4$ および $-N(R^5) S(O)_n R^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} もしくは R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

10

【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物であって、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、N であり；

20

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

30

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1 つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

40

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-$

50

$C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、

$-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；
 ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} もしくは R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^5)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 N であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ であり、ここで：

R^{11} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{11} に対するアリールまたはアラルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルから

なる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、 m は、0、1または2であり、 n は、1または2であり；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項7】

10

20

30

40

50

請求項 6 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、N であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ または $-R^8-CN$ であるか；

または R^1 は、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ であり、ここで：

10

R^{11} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{11} に対するアリールまたはアラルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

20

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択されるか；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、縮合ヘテロシクリル環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；そして

30

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

40

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、N であり；

R^1 は、水素またはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ および $-R^8-C(O)OR^5$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択されるか；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭

50

素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；
 R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして
 各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 N であり；

R^1 は、水素であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 10】

以下：

4'-ブromo-5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'-H) -オン；および

5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'-H) -オン

からなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 8 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 N であり；

R^1 は、ヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ および $-R^8-C(O)OR^5$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択されるか；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 12】

以下：

4'-プロモ-5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；

5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；

4'-フラン-3-イル-5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；

1'-{ [5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[1, 3-ジオキサソロ[4, 5-b]フロ[2, 3-e]ピリジン-5, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；

5'-フルオロ-5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；

4'-クロロ-5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；

1'-[(5-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；

5-メトキシ-1'-(ピリジン-2-イルメチル)スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；

4'-プロモ-1'-[(2-イソプロピル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；

1'-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン；および

5-メトキシ-1'-{ [2-(1-メチルエチル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン

からなる群から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 7 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、-O- であり；

A は、C(R^{3a}) であり；

B は、C(R^{3b}) であり；

E は、C(R^{3e}) であり；

D は、N であり；

R¹ は、ヘテロシクリルアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁸-OR⁵ および -R⁸-C(O)OR⁵ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a}、R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび -R⁸-OR⁵ からなる群から選択されるか；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

10

20

30

40

50

R⁴ および R⁵ の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして
各 R⁸ は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 14】

以下：

5-メトキシ-1'-（ピペリジン-4-イルメチル）スピロ〔フロ〔3, 2-b〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'（1'-H）-オン；

tert-ブチル4-〔（4'-プロモ-5-メトキシ-2'-オキソスピロ〔フロ〔3, 2-b〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-1'（2'-H）-イル）メチル〕ピペリジン-1-カルボキシレート；および

5-メトキシ-1'-〔（1-メチルピペリジン-4-イル）メチル〕スピロ〔フロ〔3, 2-b〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'（1'-H）-オン

からなる群から選択される、請求項 13 に記載の化合物。

10

【請求項 15】

請求項 7 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、-O- であり；

A は、C(R^{3a}) であり；

B は、C(R^{3b}) であり；

E は、C(R^{3e}) であり；

D は、N であり；

R¹ は、-R⁹-C(O)N(R¹²)R¹¹ であり、ここで：

R¹¹ は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R¹² は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは-C(O)R⁵ であり；

ここで、R¹¹ に対するアリールまたはアラルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a}、R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコシ、ハロ、ハロアルキルおよび-R⁸-OR⁵ からなる群から選択されるか；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R⁴ および R⁵ の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R⁸ は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

30

【請求項 16】

N-（2-フルオロフェニル）-2-（5-メトキシ-2'-オキソスピロ〔フロ〔3, 2-b〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-1'（2'-H）-イル）アセトアミドである、請求項 15 に記載の化合物。

40

【請求項 17】

請求項 4 に記載の化合物であって、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、-C(R^{1a})H-、-C(O)-、-O-、-S-、-N(R⁵)-、-CF₂-、-C(O)O-、-C(O)N(R⁵)-または-N(R⁵)C(O)-であり；

A は、C(R^{3a}) であり；

B は、N であり；

50

Eは、 $C(R^{3e})$ であり；

Dは、 $C(R^{3d})$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

10

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群

20

から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；
または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

30

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

40

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C$

50

(O) R⁵、-R⁸-C(O)OR⁴、-C(S)OR⁴、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴、-N(R⁵)C(S)R⁴、-N(R⁵)C(O)OR⁴、-N(R⁵)C(S)OR⁴、-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(O)_nR⁴、-N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵ および -N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁸-CN、-R⁸-N(O)₂、-R⁸-OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-S(O)_mR⁴、-R⁸-C(O)R⁴、-R⁸-C(O)OR⁴、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴ および -N(R⁵)S(O)_nR⁴ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a}、R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁸-CN、-R⁸-N(O)₂、-R⁸-OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-N=C(R⁴)R⁵、-S(O)_mR⁴、-R⁸-C(O)R⁴、-C(S)R⁴、-C(R⁴)₂C(O)R⁵、-R⁸-C(O)OR⁴、-C(S)OR⁴、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴、-N(R⁵)C(S)R⁴、-N(R⁵)C(O)OR⁴、-N(R⁵)C(S)OR⁴、-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(O)_nR⁴、-N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵ および -N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、R^{3a}、R^{3e} および R^{3d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R⁸-CN、-R⁸-N(O)₂、-R⁸-OR⁵、-R⁸-N(R⁴)R⁵、-S(O)_mR⁴、-R⁸-C(O)R⁴、-R⁸-C(O)OR⁴、-R⁸-C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴ および -N(R⁵)S(O)_nR⁴ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R⁴ および R⁵ の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ア

10

20

30

40

50

ラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；
 または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；
 そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、

化合物。

10

【請求項 18】

請求項 17 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^5)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

20

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1 つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

30

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、 m は、0、1 または 2 であり、 n は、1 または 2 であり；

40

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、

50

ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ または $-R^8-CN$ であるか；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1 つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択されるか；

または R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、縮合ヘテロシクリル環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

10

【請求項 20】

請求項 19 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、水素であり；

20

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択されるか；

または R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

30

【請求項 21】

5-メトキシスピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オンである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

請求項 19 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

40

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、ヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ および $-R^8-C(O)OR^5$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

50

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 23】

5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オンである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

請求項 19 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、-O- であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、ヘテロシクリルアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ および $-R^8-C(O)OR^5$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 25】

以下：

5-メトキシ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オン；

5-メトキシ-1'-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オン；および

5-メトキシ-1'-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オン

からなる群から選択される、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

請求項 19 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、-O- であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、アラルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択されるか；

または R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキ

10

20

30

40

50

ル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして
各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、
化合物。

【請求項 27】

1' - (ジフェニルメチル) - 5 - メトキシスピロ [フロ [2, 3 - c] ピリジン - 3, 3' - インドール] - 2' (1' H) - オンである、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

請求項 3 に記載の化合物であって、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、N であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1 つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハ

ロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各mは、独立して0、1または2であり、各nは、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各mは、独立して0、1または2であり、各nは、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各mは、独立して0、1または2であり、各nは、独立して1または2であり、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アル

10

20

30

40

50

キニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

【請求項 29】

請求項 28 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 N であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択されるか；

または R^{3a} および R^{3b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

【請求項 30】

請求項 29 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、Nであり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、水素またはアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

10

【請求項 3 1】

1'-ペンチルスピロ [フロ [3, 2-c] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オンである、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

請求項 3 に記載の化合物であって、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $N \rightarrow O$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1 つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、-

20

30

40

50

$R^9 - C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9 - N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9 - OC(O)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)OR^5$ 、 $-R^9 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)R^5$ 、 $-R^9 - OR^5$ または $-R^9 - CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

10

または R^{11} は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - N(O)_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2 C(O)R^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_n R^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

20

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - N(O)_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_n R^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

30

40

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-$

50

$R^8 - N(O)_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-N = C(R^4)R^5$ 、
 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2 C(O)R^5$ 、
 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、
 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、
 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、
 $-N(R^5)S(O)_n R^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N = C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - N(O)_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_n R^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

【請求項 33】

請求項 32 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^5)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $N \rightarrow O$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^9 - P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9 - O - R^9 - OR^5$ であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアル

10

20

30

40

50

キル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択され、ここで、 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

【請求項 34】

請求項 33 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

10

20

30

40

50

Bは、 $C(R^{3b})$ であり；

Eは、 $N \rightarrow O$ であり；

Dは、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、またはハロアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 35】

1'-ペンチルスピロ [フロ [3, 2-c] ピリジン-3, 3'-インドール] -2', (1'H) -オン5-オキシドである、請求項 34に記載の化合物。

【請求項 36】

請求項 3に記載の化合物であって、ここで：

jおよびkは、各々独立して、0、1、2または3であり；

Qは、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

Aは、 $C(R^{3a})$ であり；

Bは、 $C(R^{3b})$ であり；

Eは、 $C(R^{3e})$ であり；

Dは、 $N \rightarrow O$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアル

10

20

30

40

50

キル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで；

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

10

20

30

40

50

または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

【請求項 37】

請求項 36 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^5)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $N \rightarrow O$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択され、ここで、 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

10

20

30

40

50

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

【請求項 38】

請求項 37 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $N \rightarrow O$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニルまたはハロアルキルであるか；

または R^1 は、ヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ および $-R^8-C(O)OR^5$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 39】

5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オン4-オキシドである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

請求項 3 に記載の化合物であって、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり、 B は、 $C(R^{3b})$ であり、 E は、 $N(H)$ であり、そして D は、 $C(O)$ であるか；

または A は、 $C(R^{3a})$ であり、 B は、 $C(R^{3b})$ であり、 D は、 $N(H)$ であり、そして E は、 $C(O)$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1 つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R$

10

20

30

40

50

^{4} 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} および R^{3b} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{3a} および R^{3b} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、そ

10

20

30

40

50

れらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

【請求項 41】

請求項 40 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^5)-$ ；

A は、 $C(R^{3a})$ であり、B は、 $C(R^{3b})$ であり、E は、 $N(H)$ であり、そして D は、 $C(O)$ であるか；

または A は、 $C(R^{3a})$ であり、B は、 $C(R^{3b})$ であり、D は、 $N(H)$ であり、そして E は、 $C(O)$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択され、ここで、n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^{3a} および R^{3b} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} および R^{3b} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である、化合物。

【請求項 4 2】

請求項 4 1 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり、 B は、 $C(R^{3b})$ であり、 E は、 $N(H)$ であり、そして D は、 $C(O)$ であるか；

または A は、 $C(R^{3a})$ であり、 B は、 $C(R^{3b})$ であり、 D は、 $N(H)$ であり、そして E は、 $C(O)$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニルまたはハロアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 4 3】

請求項 4 2 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり、 B は、 $C(R^{3b})$ であり、 E は、 $N(H)$ であり、そして D は、 $C(O)$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニルまたはハロアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 4 4】

1'-ペンチルスピロ [フロ [3, 2-c] ピリジン-3, 3'-インドール] -2', 4 (1'H, 5H) -ジオンである、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

請求項 4 2 に記載の化合物であって、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり、B は、 $C(R^{3b})$ であり、D は、 $N(H)$ であり、そして E は、 $C(O)$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニルまたはハロアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である、化合物。

【請求項 4 6】

1'-{ [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2', 5 (1'H, 4H) -ジオンである、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

10

20

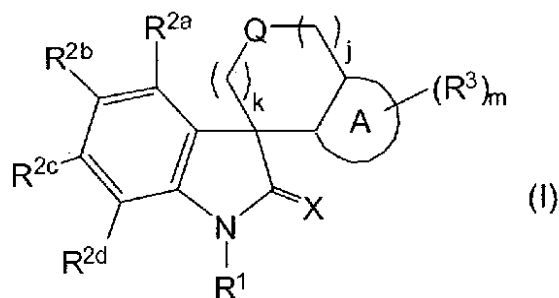
30

40

50

疼痛、うつ、循環器疾患、呼吸器疾患および精神疾患ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される哺乳動物における疾患または状態を処置するか、予防するか、または改善する方法であって、ここで、該方法は、該処置、予防、または改善を必要とする該哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として、治療有効量の式 (I) の化合物：

【化 4 9】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを投与する工程を包含し、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

20

【化 5 0】



は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

Q は、 $-C(R^{1a})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

各 R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であるか；

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にあってオキシ基を形成し；

30

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_t-R^5$ （ここで、t は 1 または 2 である）、 $-R^9-S(O)_p-R^5$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

40

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

50

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；
 または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シ

クロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

ここで、 R^3 に対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

方法。

【請求項48】

前記疾患または状態が、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌疼痛、化学療法疼痛、外傷痛、手術痛、術後疼痛、分娩痛、陣痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性疼痛、持続痛、末梢媒介性疼痛、中枢媒介性疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張性頭

10

20

30

40

50

痛、幻肢痛、末梢神経損傷およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

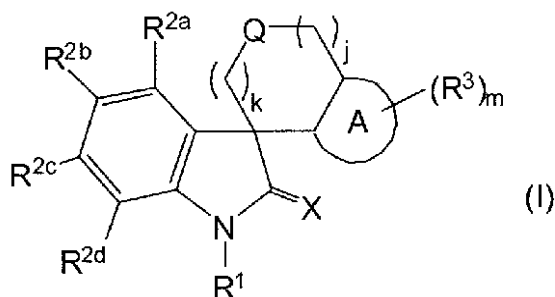
前記疾患または状態が、H I V に関連する疼痛、H I V 処置誘発性ニューロパシー、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、急性疼痛、熱感受性、サルコイドーシス、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症 (M S) に関連する疼痛、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、糖尿病性ニューロパシー、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症症候群、ミオトニー、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下、双極性うつ病、不安、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸疼痛、癌、癲癇、部分のおよび全身性の強直発作、下肢静止不能症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷に起因する虚血状態下の神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動からなる群から選択される、請求項 47 に記載の方法。

10

【請求項 50】

哺乳動物における電位依存性ナトリウムチャンネルを通過するイオン流出を阻害することによって該哺乳動物における疼痛を処置する方法であって、ここで、該方法は、該処置を必要とする該哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物として、治療有効量の式 (I) の化合物：

【化 5 1】



20

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを投与する工程を包含し、ここで：

30

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

【化 5 2】



は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

Q は、 $-C(R^{1a})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ (ここで、p は 0、1 または 2 である)、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

40

各 R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であるか；

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にオキシ基を形成し；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_t-R^5$ (ここで、t は 1 または 2 である)、 $-R^9-S(O)_p-R^5$ (ここで、p は 0、1 または 2 である)、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで

50

:

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)$ R^5 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

10

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

20

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

30

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり

40

50

;

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各pは、独立して0、1または2であり、各tは、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、 R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各pは、独立して0、1または2であり、各tは、独立して1または2であり；

ここで、 R^3 に対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各pは、独立して0、1または2であり、各tは、独立して1または2であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

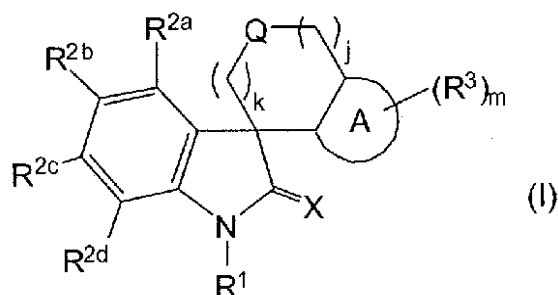
方法。

【請求項 51】

10

哺乳動物における細胞内の電位依存性ナトリウムチャンネルを通過するイオン流出を減少させる方法であって、ここで、該方法は、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として式 (I) の化合物：

【化 53】



20

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグと該細胞とを接触させる工程を包含し、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

【化 54】

30



は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

Q は、 $-C(R^{1a})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

各 R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であるか；

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にあってオキソ基を形成し；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_t-R^5$ （ここで、t は 1 または 2 である）、 $-R^9-S(O)_p-R^5$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

40

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであ

50

るか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；
または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで；

10

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

20

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

30

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

40

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、

50

シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_p R^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_t R^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各pは、独立して0、1または2であり、各tは、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、 R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_p R^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2 CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_t R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_t N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_t N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各pは、独立して0、1または2であり、各tは、独立して1または2であり；

ここで、 R^3 に対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_p R^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_t R^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各pは、独立して0、1または2であり、各tは、独立して1または2であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；

10

20

30

40

50

そして

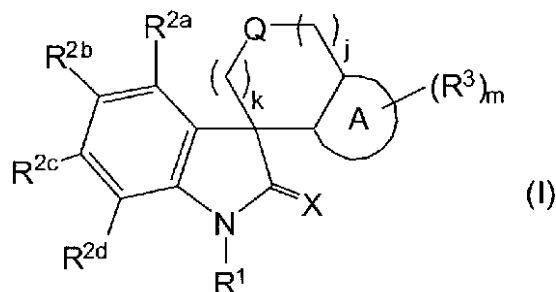
各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

方法。

【請求項 5 2】

哺乳動物における高コレステロール血症を処置する方法であって、ここで、該方法は、該処置を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の式 (I) の化合物

【化 5 5】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを投与する工程を包含し、ここで：

20

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

【化 5 6】



は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

Q は、 $-C(R^{1a})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

30

各 R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であるか；

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にオキシ基を形成し；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)-$

R^5 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_t-R^5$ （ここで、t は 1 または 2 である）、 $-R^9-S(O)_p-R^5$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで

40

：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロア

50

リール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；
または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択

10

20

30

40

50

される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各pは、独立して0、1または2であり、各tは、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各pは、独立して0、1または2であり、各tは、独立して1または2であり；

ここで、 R^3 に対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各pは、独立して0、1または2であり、各tは、独立して1または2であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

方法。

【請求項53】

10

20

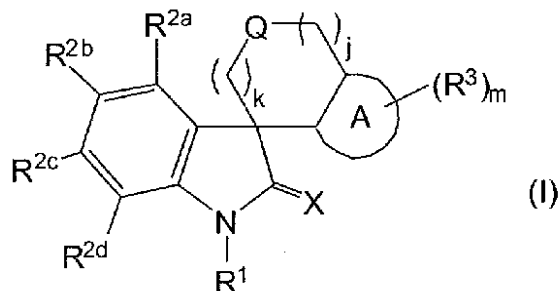
30

40

50

哺乳動物における良性前立腺肥大を処置する方法であって、ここで、該方法は、該処置を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の式 (I) の化合物

【化 5 7】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを投与する工程を包含し、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

【化 5 8】



20

は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

Q は、 $-C(R^{1a})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

各 R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であるか；

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にオキシ基を形成し；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)$

30

R^5 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_t-R^5$ （ここで、t は 1 または 2 である）、 $-R^9-S(O)_p-R^5$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

40

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群

50

から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；
 または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

10

20

30

40

50

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^3 に対するに対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

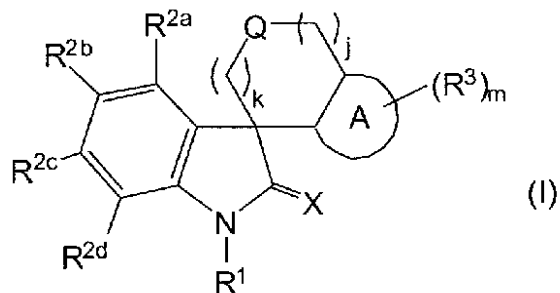
各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

方法。

【請求項 54】

哺乳動物におけるそう痒症を処置する方法であって、ここで、該方法は、該処置を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の式 (I) の化合物

【化 5 9】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを投与する工程を包含し、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

【化 6 0】



20

は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

Q は、 $-\text{C}(\text{R}^{1a})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ または $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ であり；

各 R^{1a} は、水素または $-\text{OR}^5$ であるか；

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にあってオキシ基を形成し；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})$

R^5 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}^5$ （ここで、t は 1 または 2 である）、 $-\text{R}^9-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}^5$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^8-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^9-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ または $-\text{R}^9-\text{O}-\text{R}^9-\text{OR}^5$ であるか；

30

または R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{R}^9-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^9-\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

40

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{R}^8-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、-

50

$R^9 - C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9 - N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9 - OC(O)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)OR^5$ 、 $-R^9 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)R^5$ 、 $-R^9 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - OR^5$ または $-R^9 - CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

10

または R^{11} は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - NO_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - S(O)_p R^4$ 、 $-R^8 - OS(O)_2 CF_3$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-R^8 - C(S)R^4$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - C(S)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)S(O)_t R^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)S(O)_t N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - S(O)_t N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8 - N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

20

30

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - N(O)_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_p R^4$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_t R^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

40

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を

50

形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^3 に対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

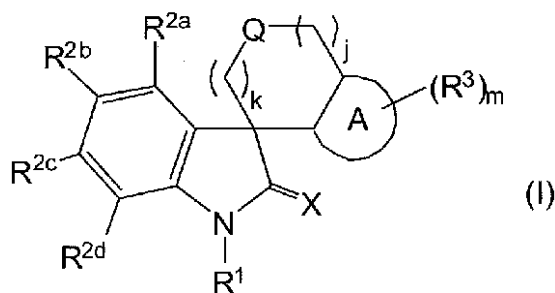
各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

方法。

【請求項 55】

哺乳動物における癌を処置する方法であって、ここで、該方法は、該処置を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の式 (I) の化合物

【化 6 1】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを投与する工程を包含し、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

【化 6 2】



は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

20

Q は、 $-\text{C}(\text{R}^{1a})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ または $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ であり；

各 R^{1a} は、水素または $-\text{OR}^5$ であるか；

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にオキシ基を形成し；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})$

R^5 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}^5$ （ここで、t は 1 または 2 である）、 $-\text{R}^9-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}^5$ （ここで、p は 0、1

または 2 である）、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^8-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^9-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ または $-\text{R}^9-\text{O}-\text{R}^9-\text{OR}^5$ であるか；

30

または R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{R}^9-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^9-\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

40

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{R}^8-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^9-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{11}$ または $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}$

50

R^{11} であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^{11} は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^3 に対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

方法。

【請求項 56】

薬学的に許容可能な賦形剤、および、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物としての式 (I) の化合物；

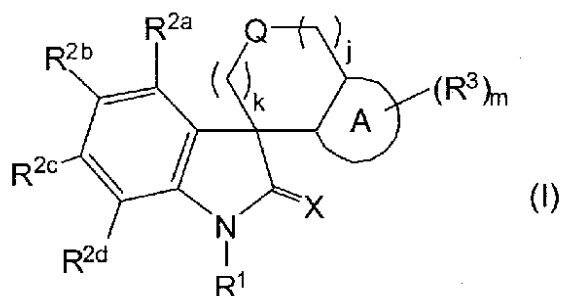
10

20

30

40

【化 6 3】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを含む薬学的組成物であって、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

【化 6 4】



20

は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

Q は、 $-\text{C}(\text{R}^{1a})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ または $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ であり；

各 R^{1a} は、水素または $-\text{OR}^5$ であるか；

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にあってオキソ基を形成し；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})$

R^5 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}^5$ （ここで、t は 1 または 2 である）、 $-\text{R}^9-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}^5$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^8-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^9-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ または $-\text{R}^9-\text{O}-\text{R}^9-\text{OR}^5$ であるか；

30

または R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{R}^9-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^9-\text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

40

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-\text{R}^8-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-\text{R}^8-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、-

50

$R^9 - C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9 - N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9 - OC(O)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)OR^5$ 、 $-R^9 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - C(O)R^5$ 、 $-R^9 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^9 - OR^5$ または $-R^9 - CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

10

または R^{11} は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、該ヘテロシクリルアルキル基または該ヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - NO_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - S(O)_p R^4$ 、 $-R^8 - OS(O)_2 CF_3$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-R^8 - C(S)R^4$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - C(S)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)S(O)_t R^4$ 、 $-R^8 - N(R^5)S(O)_t N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - S(O)_t N(R^4)R^5$ 、 $-R^8 - N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8 - N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

20

30

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する該シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8 - CN$ 、 $-R^8 - N(O)_2$ 、 $-R^8 - OR^5$ 、 $-R^8 - N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_p R^4$ 、 $-R^8 - C(O)R^4$ 、 $-R^8 - C(O)OR^4$ 、 $-R^8 - C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_t R^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

40

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を

50

形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^3 に対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である；

薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、スピロオキシインドール化合物およびその化合物を含む薬学的組成物、ならびに、疼痛などのナトリウムチャネル媒介性の疾患または状態ならびにナトリウムチャネルの媒介に関連する他の疾患および状態を処置する際にその化合物および薬学的組成物を使用する方法に関する。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

神経、筋肉および他の電気興奮性細胞において活動電位を惹起する膜貫通タンパク質である電圧作動性ナトリウムチャンネルは、正常な感覚、情動、思考および運動に必要な構成要素である (Catterall, W. A., Nature (2001), Vol. 409, pp. 988-990)。これらのチャンネルは、補助的なベータサブユニットに会合している高度にプロセシングされたアルファサブユニットからなる。チャンネルが機能するためには、ポアを形成するアルファサブユニットで十分であるが、チャンネル開閉の動態および電位依存性は、ベータサブユニットによって部分的に改変される (Goldinら、Neuron (2000), Vol. 28, pp. 365-368)。各アルファサブユニットは、4つの相同なドメイン I~IV を含んでおり、その各々は、6つの膜貫通型セグメントを有すると予測される。イオン伝導性のポアを形成し、そしてナトリウムイオン伝導を制御する電圧センサーを備えているナトリウムチャンネルのアルファサブユニットの相対分子質量は、260,000である。電気生理学的記録、生化学的精製および分子クローニングによって、10個の異なるナトリウムチャンネルアルファサブユニットおよび4個のベータサブユニットが同定されている (Yu, F. H. ら、Sci. STKE (2004), 253; および Yu, F. H. ら、Neurosci. (2003), 20: 7577-85)。

10

【0003】

20

ナトリウムチャンネルの特徴としては、興奮性細胞の原形質膜を超えて電圧が脱分極されたとときの急速な活性化および不活性化 (電位依存型) ならびにこのタンパク質の構造に本来備わっている伝導性ポアを介したナトリウムイオンの効率的および選択的な伝導が挙げられる (Sato, C. ら、Nature (2001), 409: 1047-1051)。ナトリウムチャンネルは、負の膜電位または過分極した膜電位において閉じる。膜が脱分極すると、ナトリウムチャンネルは、速やかに開き、そして不活性化する。チャンネルは、開いた状態においてのみ電流を伝導し、いったん不活性化されると、再び開くことができる前に、膜の過分極によって促進される静止状態に戻らなければならない。様々なナトリウムチャンネルサブタイプでは、それらが活性化および不活性化する電圧範囲ならびにそれらの活性化動態および不活性化動態が異なる。

30

【0004】

ナトリウムチャンネルファミリーのタンパク質は、広く研究されており、いくつかの極めて重要な身体機能に関連することが示されている。この分野における研究によって、チャンネルの機能および活性を主に变化させるアルファサブユニットのバリエーションが同定されており、これらのバリエーションは最終的には主要な病態生理学的状態をもたらす得る。このファミリーのタンパク質は、その機能から暗黙的に、治療的介入の最も重要な点であると考えられる。Na_v1.1 および Na_v1.2 は、脳において高度に発現され (Raymond, C. K. ら、J. Biol. Chem. (2004), 279 (44): 46234-41)、正常な脳機能にとって極めて重大である。ヒトでは、Na_v1.1 および Na_v1.2 における変異は、重篤なてんかんの状態をもたらす、いくつかの場合においては精神的低下をもたらす (Rhodes, T. H. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101 (30): 11147-52; Kamiya, K. ら、J. Biol. Chem. (2004), 279 (11): 2690-8; Pereira, S. ら、Neurology (2004), 63 (1): 191-2)。同様に、これらの両方のチャンネルが、癲癇を処置するための有効な標的であると考えられている (特許文献1を参照のこと)。

40

【0005】

Na_v1.3 は、全身において広く発現される (Raymond, C. K. ら、前掲)。その発現は、神経系損傷後のラットの脊髄後角感覚性ニューロンにおいてアップレギュレートされることが証明されている (Hains, B. D. ら、J. Neurosci.

50

(2003), 23(26):8881-92)。この分野の多くの専門家は、疼痛治療に適した標的としてNa_v1.3を考えている(Lai, J. ら、Curr. Opin. Neurobiol. (2003), (3):291-72003; Wood, J. N. ら、J. Neurobiol. (2004), 61(1):55-71; Chung, J. M. ら、Novartis Found Symp. (2004), 261:19-27; discussion 27-31, 47-54)。

【0006】

Na_v1.4の発現は、本質的に筋肉に限られる(Raymond, C. K. ら、前掲)。この遺伝子における変異は、麻痺をはじめとした筋機能に著明な影響をもたらすと示されている(Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9):769-70)。従って、このチャネルは、異常な筋肉の収縮性、攣縮または麻痺の処置に対する標的と考えられ得る。

【0007】

心臓のナトリウムチャネルであるNa_v1.5は、心室および心房において主に発現され(Raymond, C. K. ら、前掲)、洞房結節(sinovial node)、心室結節およびおそらくプルキンエ細胞に見られる。心臓組織を介した心臓の活動電位の急速な上昇および急速なインパルス伝導は、Na_v1.5の開口に起因する。ゆえに、Na_v1.5は、心不整脈の起源の中心である。ヒトNa_v1.5における変異は、例えば、QT延長症候群3型(LQT3)、ブルガダ症候群(BS)、遺伝性心伝導障害、夜間突然死症候群(sudden unexpected nocturnal death syndrome; SUNDs)および乳児突然死症候群(SIDS)をはじめとした多様な不整脈性症候群をもたらす(Liu, H. ら、Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3):173-9)。ナトリウムチャネルブロッカーによる治療は、心不整脈を処置する際に広く使用されている。最初の抗不整脈薬であるキニジンは、1914年に発見され、ナトリウムチャネルブロッカーとして分類されている。

【0008】

Na_v1.6は、中枢神経系および末梢神経系の全体に見られ、神経軸索のランビエ絞輪に多く存在している、広く分布した豊富な電圧作動性ナトリウムチャネルをコードする(Caldwell, J. H. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000), 97(10):5616-20)。ヒトでは変異は検出されていないが、Na_v1.6は、多発性硬化症に関連する症状の所見に関与すると考えられ、この疾患を処置するための標的と考えられている(Craner, M. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(21):8168-73)。

【0009】

Na_v1.7は、褐色細胞腫PC12細胞株から初めてクローニングされた(Tolde-Aral, J. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997), 94:1527-1532)。Na_v1.7は小径ニューロンの成長円錐に高レベルで存在することから、これが侵害受容性の情報伝達に関与し得ると示唆された。このことは、この分野の専門家によって検証されているが、Na_v1.7は、自律神経系に関連する神経内分泌細胞でも発現され(Klugbauer, N. ら、EMBO J. (1995), 14(6):1084-90)、ゆえに自律神経性プロセスに関わっている。Na_v1.7ヌル変異体を作製することによって自律神経の機能における潜在的役割が証明された；すべての感覚性ニューロンおよび交感神経ニューロンにおいてNa_v1.7を欠失させることによって、出生時に致死性の表現型がもたらされた(Nassar ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(34):12706-11)。対照的に、疼痛メカニズムにおける役割は、主に侵害受容性である感覚性ニューロンの一部においてNa_v1.7発現を欠失させることによって証明された(Nassar ら、前掲)。一部のニューロンにおいて活性であるNa_v1.7ブロッカーに対するさらなる裏付けは、ヒトの2つの遺伝性の疼痛状態である原発性肢端紅痛症および家族性直腸疼痛が、Na_v1.7にマッピングされると示されたという知見によって裏付けら

10

20

30

40

50

れる (Yang, Y. ら、J. Med. Genet. (2004), 41 (3) : 171-4)。

【0010】

Na_v1.8の発現は、本質的にDRGに限られる (Raymond, C. K. ら、前掲)。Na_v1.8に対しては、ヒトでの変異は同定されていない。しかしながら、Na_v1.8ヌル変異体マウスは、生存可能であり、繁殖力があり、外見は正常であった。侵害温度受容の軽度の欠損および炎症性痛覚過敏の発生の遅れである、侵害性の機械的刺激に対する著明な痛覚消失がもたらされたことから、Na_v1.8が疼痛のシグナル伝達において重要な役割を果たすことが研究者らに示唆された (Akopian, A. N. ら、Nat. Neurosci. (1999), 2 (6) : 541-8)。このようなチャネルの遮断は、疼痛に対する潜在的な処置法であると広く受け入れられている (Lai, J ら、前掲; Wood, J. N. ら、前掲; Chung, J. M. ら、前掲)。特許文献2では、記載される状態の発生または再発 (recurrence) に関連するナトリウムチャネルを遮断することによって中枢神経系または末梢神経系の状態、特に疼痛および慢性疼痛を処置するためのピラゾールアミドおよびスルホンアミドが記載されている。特許文献3では、記載される状態の発生または再発に関連するナトリウムチャネルを遮断することによって、中枢神経系または末梢神経系の状態、特に疼痛および慢性疼痛を処置するためのピペリジンが記載されている。これらの発明の化合物、組成物および方法は、PN3 (Na_v1.8) サブユニットを含むチャネルを通過するイオン流出を阻害することによって神経因性疼痛または炎症性疼痛を処置するために特に有用である。

【0011】

Dib-Hajj, S. D. らによって開示されたテトロドトキシン非感受性の末梢性ナトリウムチャネルであるNa_v1.9 (Dib-Hajj, S. D. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95 (15) : 8963-8を参照のこと) は、後根神経節において単独で存在すると示された。Na_v1.9は、ニューロトロフィン (BDNF) に誘発される脱分極および興奮の根拠をなし、リガンド媒介型であると示されている電圧作動性ナトリウムチャネルスーパーファミリーの唯一のメンバーであると証明されている (Blum, R., Kafitz, K. W., Konnerth, A., Nature (2002), 419 (6908) : 687-93)。このチャネルの発現のパターンが限られていることから、このチャネルは、疼痛を処置するための標的候補である (Lai, J ら、前掲; Wood, J. N. ら、前掲; Chung, J. M. ら、前掲)。

【0012】

NaXは、ナトリウムチャネルと推定されているが、電圧作動性であると示されていない。NaXは、肺、心臓、後根神経節および末梢神経系のシュワン細胞での発現に加えて、体液ホメオスタシスに関与するCNSの限られた領域、特に脳室周囲器官群におけるニューロンおよび上皮細胞に見られる (Watanabe, E. ら、J. Neurosci. (2000), 20 (20) : 7743-51)。NaXヌルマウスは、水と塩の両方が欠乏した条件下において高張食塩水の異常な摂取を示した。これらの知見から、NaXが、体液ナトリウムレベルの中心的な感知および塩摂取行動の制御において重要な役割を果たすと示唆される。その発現パターンおよび機能から、NaXは、嚢胞性線維症および他の関連する塩制御疾病を処置するための標的であると示唆される。

【0013】

脳のある領域においてニューロン活性を低下させるために使用されるナトリウムチャネルブロッカーであるテトロドトキシン (TTX) を用いた研究は、それを嗜癖の処置に使用できる可能性を示唆している。ラットにおいて、薬物と対にして与えた刺激は、薬物渴望を誘発し、薬物常用および薬物探索行動を再発させる。扁桃体基底外側部 (BLA) の機能的統合性は、コカインで条件付けられた刺激によって誘発されるがコカイン自体によっては誘発されないコカイン探索行動の回復に必要である。BLAは、ヘロイン探索行動の回復においても同様の役割を果たす。TTXに誘導されるBLAの不活性化は、ラット

モデルにおいて、消失されたヘロイン探索行動に条件付けされてヘロインで刺激された回復に影響を及ぼす (Fuchs, R. A. and See, R. E., *Psychopharmacology* (2002) 160 (4) : 425-33)。

【0014】

この密接な関係があるタンパク質ファミリーは、長い間、治療的介入のための標的として認識されていた。ナトリウムチャンネルは、多種多様なたくさんの薬理学的物質によって標的化される。それらの物質としては、神経毒、抗不整脈薬、抗痙攣薬および局所麻酔剤が挙げられる (Clare, J. J. ら、*Drug Discovery Today* (2000) 5 : 506-520)。ナトリウムチャンネルに対して作用する現在の薬理学的物質のすべてが、アルファサブユニット上にレセプター部位を有する。神経毒に対する異なるレセプター部位が少なくとも6個同定されており、局所麻酔剤および関連薬物に対するレセプター部位が1個同定されている (Cestele, S. ら、*Biochimie* (2000), Vol. 82, pp. 883-892)。

【0015】

小分子ナトリウムチャンネルブロッカーまたは局所麻酔剤ならびに関連する抗てんかん薬および抗不整脈薬は、ナトリウムチャンネルのポアの内側の空洞に位置し、重複しているそれらのレセプター部位と相互作用する (Catterall, W. A., *Neuron* (2000), 26 : 13-25)。4ドメインのうちの少なくとも3ドメイン由来のS6セグメントにおけるアミノ酸残基が、この複合的な薬物レセプター部位に寄与しており、I VS6セグメントが主要な役割を果たす。これらの領域は、高度に保存されているので、現在までに知られているほとんどのナトリウムチャンネルブロッカーが、同様の作用強度ですべてのチャンネルサブタイプと相互作用する。それにもかかわらず、癲癇 (例えば、ラモトリグニン (lamotrigine)、フェニトインおよびカルバマゼピン) およびある特定の心不整脈 (例えば、リグノカイン、トカイニドおよびメキシレチン) を処置するために治療選択性および十分な治療濃度域 (therapeutic window) を備えたナトリウムチャンネルブロッカーを作製することが可能である。しかしながら、これらのブロッカーの作用強度および治療指数は、最適ではなく、ナトリウムチャンネルブロッカーが適していて理想的であるはずの種々の治療分野ではこれらの化合物の有用性が限定されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】国際公開第01/038564号パンフレット

【特許文献2】国際公開第03/037274号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/037890号パンフレット

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0017】

(発明の要旨)

本発明は、スピロオキシインドール化合物およびその化合物を含む薬学的組成物、ならびに疼痛などのナトリウムチャンネル媒介性の疾患または状態を処置するためおよび／または予防するために本発明の化合物および薬学的組成物を使用する方法に関する。本発明はまた、他のナトリウムチャンネル媒介性の疾患または状態を処置するために本化合物および本化合物を含む薬学的組成物を使用する方法にも関し、その疾患または状態としては、中枢神経の状態 (例えば、癲癇、不安、うつおよび双極性疾患) ; 心臓血管の状態 (例えば、不整脈、心房細動および心室細動) ; 神経筋の状態 (例えば、下肢静止不能症候群、本態性振戦 (essential tremour) および筋肉麻痺または破傷風) ; 脳卒中、緑内障、神経外傷および多発性硬化症に対する神経保護; およびチャンネル病 (例えば、紅痛症 (erythromyalgia) および家族性直腸疼痛症候群) が挙げられるがこれらに限定されない。本発明はまた、高コレステロール血症、良性前立腺肥大、そ

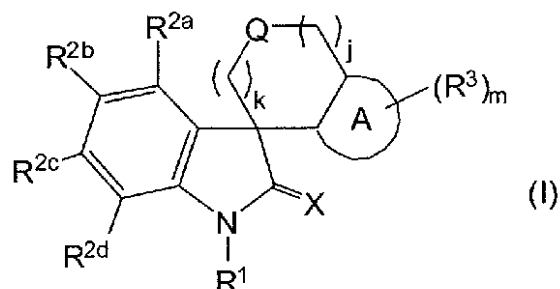
う痒症および癌などの疾患または状態を処置するためおよび／または予防するために本発明の化合物および本化合物を含む薬学的組成物を使用する方法にも関する。

【0018】

従って、1つの局面において、本発明は、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての式(I)の化合物：

【0019】

【化1】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグに関し、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2 または 4 であり；

X は、O または S であり；

20

【0020】

【化2】



は、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環であり；

Q は、 $-C(R^{1a})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

各 R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であるか；

30

または 2 つの R^{1a} は、それらが結合している炭素と一緒にオキシ基を形成し；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_t-R^5$ （ここで、t は 1 または 2 である）、 $-R^9-S(O)_p-R^5$ （ここで、p は 0、1 または 2 である）、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

40

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にヘテロシクリルもしくはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群

50

から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得るか；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；
 または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して0、1または2であり、各 t は、独立して1または2であり；

10

20

30

40

50

または R^{2a} および R^{2b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2c} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2d} は、上で定義されたとおりであるか；

または R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得、そして R^{2a} および R^{2b} は、上で定義されたとおりであり；

各 R^3 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、オキソ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-NO_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N=C(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(S)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-R^8-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^8-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-R^8-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^3 に対するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_tR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 p は、独立して 0、1 または 2 であり、各 t は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0021】

別の局面において、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける疼痛を処置するための方法を提供し、ここで、本方法は、上記処置を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたよう

10

20

30

40

50

な本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0022】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における、Na_v1.1、Na_v1.2、Na_v1.3、Na_v1.4、Na_v1.5、Na_v1.6、Na_v1.7、Na_v1.8またはNa_v1.9のうちの1つ以上の活性化または過剰活性が関与している疾患、状態または障害を処置するためか、またはその重症度を低下させるための方法を提供し、ここで、本方法は、上記処置またはその重症度を低下させる必要のある哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0023】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における一連のナトリウムチャネル媒介性の疾患または状態、例えば、HIVに関連する疼痛、HIV処置誘発性ニューロパシー、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、急性疼痛、熱感受性、サルコイドーシス、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症(MS)に関連する疼痛、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、糖尿病性ニューロパシー、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、ミオトニー、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下、双極性うつ病、不安、統合失調症、ナトリウムチャネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸疼痛、癌、癲癇、部分的小および全身性の強直発作、下肢静止不能症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中、緑内障または神経外傷に起因する虚血状態下の神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動を処置する方法を提供し、ここで、本方法は、上記処置を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトに、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0024】

別の局面において、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける電位依存性ナトリウムチャネルを通過するイオン流出を阻害することによって、その哺乳動物において一連のナトリウムチャネル媒介性の疾患または状態を処置する方法を提供し、ここで、本方法は、上記処置を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0025】

別の局面において、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける高コレステロール血症を処置するかまたは予防する方法を提供し、ここで、本方法は、上記処置または予防を

必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0026】

別の局面において、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける良性前立腺肥大を処置するかまたは予防する方法を提供し、ここで、本方法は、上記処置または予防を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

10

【0027】

別の局面において、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるそう痒症を処置するかまたは予防する方法を提供し、ここで、本方法は、上記処置または予防を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

20

【0028】

別の局面において、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける癌を処置するかまたは予防する方法を提供し、ここで、本方法は、上記処置または予防を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

30

【0029】

別の局面において、本発明は、本発明の他の1つ以上の化合物もしくは承認されている他の1つ以上の治療法と併用した薬学的治療法、あるいは既存の薬物治療法もしくは将来の薬物治療法の作用強度を高めるか、または承認されている治療に関連する有害事象を減少させる上記の薬学的治療法の任意の組み合わせとしての薬学的治療法を提供する。1つの実施形態において、本発明は、本発明の化合物と、本発明において列挙される徴候に対して確立されている治療法または将来の治療法とを組み合わせる薬学的組成物に関する。

40

【0030】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における疼痛を処置するための薬物を調製する際に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを使用すること、あるいは、薬学的に許容可能な賦形剤および立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを含む薬学的組成物を使用することに関する。

【0031】

50

別の局面において、本発明は、哺乳動物におけるナトリウムチャネル媒介性の疾患または状態を処置するための薬物を調製する際に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを使用すること、あるいは、薬学的に許容可能な賦形剤および立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを含む薬学的組成物を使用することに関する。

【発明を実施するための形態】

【0032】

10

(発明の詳細な説明)

定義

本明細書中で命名される特定の化学基は、記載される化学基に見られる炭素原子の総数を示す簡潔な表記がその前の部分に記載される場合がある。例えば； C_7-C_{12} アルキルは、合計7～12個の炭素原子を有する以下に定義されるようなアルキル基のことを表現し、 C_4-C_{12} シクロアルキルアルキルは、合計4～12個の炭素原子を有する以下に定義されるようなシクロアルキルのことを表現している。その簡潔な表現における炭素の総数は、記載される基の置換基に存在し得る炭素を含んでいない。

【0033】

前述したことに加えて、以下の用語は、本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるとき、反対のことが明記されない限り、以下に示される意味を有する：

20

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルのことを指す。

【0034】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルのことを指す。

【0035】

「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ ラジカルのことを指す。

【0036】

「イミノ」とは、 $=NH$ 置換基のことを指す。

【0037】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルのことを指す。

30

【0038】

「N-オキシド」とは、官能基 $N \rightarrow O$ のことを指す。N-オキシドは、第三級アミン（ピリジンに見られるアミンなどの芳香族アミンを含む）の酸化によって調製される。

【0039】

「オキソ」とは、 $=O$ 置換基のことを指す。

【0040】

「チオキソ」とは、 $=S$ 置換基のことを指す。

【0041】

「トリフルオロメチル」とは、 $-CF_3$ ラジカルのことを指す。

【0042】

40

「アルキル」とは、もっぱら炭素原子および水素原子からなり、不飽和を含まず、1～12個の炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子または1～6個の炭素原子を有し、そして単結合によって別の分子に結合される直鎖状または分枝状の炭化水素鎖ラジカルのことを指し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（*t*-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどである。本明細書において特に別段述べられない限り、アルキル基は、以下の基：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{1,4}$ 、 $-OC(O)-R^{1,4}$ 、 $-N(R^{1,4})_2$ 、 $-C(O)R^{1,4}$ 、 $-C(O)OR^{1,4}$ 、 $-C(O)N(R^{1,4})_2$ 、 $-N(R^{1,4})C(O)OR^{1,6}$ 、—

50

$N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (ここで、 t は 1～2 である)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (ここで、 t は 1～2 である)、 $-S(O)_pR^{16}$ (ここで、 p は、0～2 である) および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (ここで、 t は 1～2 である) のうちの 1 つによって必要に応じて置換され得、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{16} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0043】

「アルケニル」とは、もっぱら炭素原子および水素原子からなり、少なくとも 1 つの二重結合を含み、2～12 個の炭素原子、好ましくは 2～8 個の炭素原子を有し、そして単結合によって別の分子に結合される直鎖状または分枝状の炭化水素鎖ラジカル基のことを指し、例えば、エテニル、プロプー 1-エニル、ブトー 1-エニル、ペントー 1-エニル、ペンター 1, 4-ジエニルなどである。本明細書において特に別段述べられない限り、アルケニル基は、以下の基：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (ここで、 t は 1～2 である)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (ここで、 t は 1～2 である)、 $-S(O)_pR^{16}$ (ここで、 p は、0～2 である) および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (ここで、 t は 1～2 である) のうちの 1 つによって必要に応じて置換され得、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0044】

「アルキニル」とは、もっぱら炭素原子および水素原子を含み、少なくとも 1 つの三重結合を含み、必要に応じて少なくとも 1 つの二重結合を含み、2～12 個の炭素原子、好ましくは 2～8 個の炭素原子を有し、そして単結合によって別の分子に結合される直鎖状または分枝状の炭化水素鎖ラジカル基のことを指し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において特に別段述べられない限り、アルキニル基は、以下の置換基：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (ここで、 t は 1～2 である)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (ここで、 t は 1～2 である)、 $-S(O)_pR^{16}$ (ここで、 p は、0～2 である) および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (ここで、 t は 1～2 である) のうちの 1 つ以上によって必要に応じて置換され得、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{16} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0045】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、もっぱら炭素および水素からなり、不飽和を含まず、そして 1～12 個の炭素原子を有する、別の分子を有するラジカル基に連結す

る直鎖状もしくは分枝状の二価の炭化水素鎖のことを指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を介して別の分子に結合され、かつ、単結合を介してラジカル基に結合される。アルキレン鎖が別の分子およびラジカル基に結合する点は、その鎖内の1個の炭素または任意の2個の炭素を介し得る。本明細書において特に別段述べられない限り、アルキレン鎖は、以下の基：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-S(O)_tOR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-S(O)_pR^{16}$ （ここで、 p は、0～2である）および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ （ここで、 t は1～2である）のうちの1つによって必要に応じて置換され得、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{16} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

【0046】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」とは、もっぱら炭素および水素からなり、少なくとも1つの二重結合を含み、そして2～12個の炭素原子を有する、別の分子にあるラジカル基に連結する直鎖状または分枝状の二価の炭化水素鎖のことを指し、例えば、エテニレン、プロペニレン、 n -ブテニレンなどである。アルケニレン鎖は、単結合を介して別の分子に結合され、かつ、二重結合または単結合を介してラジカル基に結合される。アルケニレン鎖が別の分子およびラジカル基に結合する点は、その鎖内の1個の炭素または任意の2個の炭素を介し得る。本明細書において特に別段述べられない限り、アルケニレン鎖は、以下の基：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-S(O)_tOR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-S(O)_pR^{16}$ （ここで、 p は、0～2である）および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ （ここで、 t は1～2である）のうちの1つによって必要に応じて置換され得、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{16} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

20

30

【0047】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」とは、もっぱら炭素および水素からなり、少なくとも1つの三重結合を含み、そして2～12個の炭素原子を有する、別の分子にあるラジカル基に連結する直鎖状または分枝状の二価の炭化水素鎖のことを指し、例えば、プロピニレン、 n -ブチニレンなどである。アルキニレン鎖は、単結合を介して別の分子に結合し、かつ、二重結合または単結合を介してラジカル基に結合する。アルキニレン鎖が別の分子およびラジカル基に結合する点は、その鎖内の1個の炭素または任意の2個の炭素を介し得る。本明細書において特に別段述べられない限り、アルキニレン鎖は、以下の基：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$

40

50

、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-S(O)_tOR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-S(O)_pR^{16}$ （ここで、 p は、0～2である）および $-S(O)_tN(R^{14})_2$ （ここで、 t は1～2である）のうちの1つによって必要に応じて置換され得、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{16} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

【0048】

「アルコキシ」とは、式 $-OR_a$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_a は、1～12個の炭素原子を含む上で定義されたようなアルキルラジカルである。アルコキシラジカルのアルキル部分は、上で定義されたようにアルキルラジカルで必要に応じて置換され得る。

【0049】

「アルコシアルキル」とは、式 $-R_b-O-R_a$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、 R_a は、上で定義されたようなアルキルラジカルである。その酸素原子は、アルキレン鎖内およびアルキルラジカル内の任意の炭素に結合し得る。アルコシアルキルラジカルのアルキル部分は、上で定義されたようにアルキル基で必要に応じて置換され得る。アルコシアルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、上で定義されたようにアルキレン鎖で必要に応じて置換され得る。

20

【0050】

「アリール」とは、水素、6～18個の炭素原子および少なくとも1つの芳香族環を含む炭化水素環系ラジカルのことを指す。本発明では、アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、それらには、縮合された環系または架橋された環系が含まれ得る。アリールラジカルとしては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレンから得られるアリールラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において特に別段述べられない限り、用語「アリール」または接頭辞「*ar-*」（例えば、「アラルキル」）は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ （ここで、 p は、0～2である）および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ （ここで、 t は1～2である）からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるアリールラジカルを含むと意味され、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{15} は、独立して、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；そして各 R^{16} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

30

40

50

【0051】

「アラルキル」とは、式 $-R_b-R_c$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、 R_c は、上で定義されたような1つ以上のアリーラジカルであり、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどである。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、上に記載されたようにアルキレン鎖で必要に応じて置換され得る。アラルキルラジカルのアリール部分は、上に記載されたようにアリール基で必要に応じて置換され得る。

【0052】

「アラルケニル」とは、式 $-R_d-R_c$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_d は、上で定義されたようなアルケニレン鎖であり、 R_c は、上で定義されたような1つ以上のアリーラジカルである。アラルケニルラジカルのアリール部分は、上に記載されたようにアリール基で必要に応じて置換され得る。アラルケニルラジカルのアルケニレン鎖部分は、上で定義されたようにアルケニレン基で必要に応じて置換され得る。

【0053】

「アラルキニル」とは、式 $-R_e-R_c$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_e は、上で定義されたようなアルキニレン鎖であり、 R_c は、上で定義されたような1つ以上のアリーラジカルである。アラルキニルラジカルのアリール部分は、上に記載されたようにアリール基で必要に応じて置換され得る。アラルキニルラジカルのアルキニレン鎖部分は、上で定義されたようにアルキニレン鎖で必要に応じて置換され得る。

【0054】

「シクロアルキル」とは、もっぱら炭素原子および水素原子からなり、3～15個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素原子を有する縮合された環系または架橋された環系を含み得、そして飽和または不飽和であり、単結合によって別の分子に結合される、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルのことを指す。単環式のラジカルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル(cycloheptyl)およびシクロオクチルが挙げられる。多環式のラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書において特に別段述べられない限り、用語「シクロアルキル」は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、オキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ （ここで、 p は、0～2である）および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ （ここで、 t は1～2である）からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換されるシクロアルキルラジカルを含むと意味され、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{15} は、独立して、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；そして各 R^{16} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0055】

「シクロアルキルアルキル」とは、式 $-R_b-R_g$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、 R_g は、上で定義されたようなシクロアルキルラジカルである。アルキレン鎖およびシクロアルキルラジカルは、上で定義され

10

20

30

40

50

たように必要に応じて置換され得る。

【0056】

「シクロアルキルアルケニル」とは、式 $-R_d R_g$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_d は、上で定義されたようなアルケニレン鎖であり、 R_g は、上で定義されたようなシクロアルキルラジカルである。アルケニレン鎖およびシクロアルキルラジカルは、上で定義されたように必要に応じて置換され得る。

【0057】

「シクロアルキルアルキニル」とは、式 $-R_e R_g$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_e は、上で定義されたようなアルキニレンラジカルであり、 R_g は、上で定義されたようなシクロアルキルラジカルである。アルキニレン鎖およびシクロアルキルラジカルは、

10

上で定義されたように必要に応じて置換され得る。

【0058】

「縮合された」とは、本発明の化合物において既に存在している環構造に縮合された、本明細書中に記載される任意の環構造のことを指す。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環であるとき、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部になる、既存の環構造上の任意の炭素原子は、窒素原子で置換され得る。

【0059】

「ハロ」とは、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードのことを指す。

【0060】

「ハロアルキル」とは、上で定義されたような1つ以上のハロラジカルで置換された、上で定義されたようなアルキルラジカルのことを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1-ブロモメチル-2-ブロモエチルなどである。ハロアルキルラジカルは、上で定義されたようにアルキル基で必要に応じて置換され得る。

20

【0061】

「ハロアルケニル」とは、上で定義されたような1つ以上のハロラジカルで置換された、上で定義されたようなアルケニルラジカルのことを指す。ハロアルキルラジカルは、上で定義されたようにアルケニル基で必要に応じて置換され得る。

【0062】

「ハロアルキニル」とは、上で定義されたような1つ以上のハロラジカルで置換された、上で定義されたようなアルキニルラジカルのことを指す。ハロアルキルラジカルは、上で定義されたようにアルキニル基で必要に応じて置換され得る。

30

【0063】

「ヘテロシクリル」とは、2～12個の炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子からなる安定した3員～18員の非芳香族環ラジカルのことを指す。本明細書において特に別段述べられない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、それらには、縮合された環系または架橋された環系が含まれ得；そして、ヘテロシクリルラジカル内の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、必要に応じて酸化され得；窒素原子は、必要に応じて四級化され得；そしてヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和であり得る。そのようなヘテロシクリルラジカルの例としては、ジオキサニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニルおよび1, 1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において特に別段述べられない限り、用語「ヘテロシクリル」は、アル

40

50

キル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ （ここで、 p は、0～2である）および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ （ここで、 t は1～2である）からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換される、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルを含むと意味され、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{15} は、独立して、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；そして各 R^{16} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

【0064】

「N-ヘテロシクリル」とは、少なくとも1つの窒素を含む上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルのことを指し、ここで、ヘテロシクリルラジカルが別の分子に結合する点は、ヘテロシクリルラジカル内の窒素原子を介する。N-ヘテロシクリルラジカルは、上に記載されたようにヘテロシクリルラジカルで必要に応じて置換され得る。

20

【0065】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、式 $-R_bR_h$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、 R_h は、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルであり、そのヘテロシクリルが、窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、その窒素原子においてアルキルラジカルに結合され得る。ヘテロシクリルアルキルラジカルは、上で定義されたようにアルキレン（alkylene）鎖で必要に応じて置換され得る。ヘテロシクリルアルキルラジカルは、上で定義されたようにヘテロシクリル基で必要に応じて置換され得る。

30

【0066】

「ヘテロシクリルアルケニル」とは、式 $-R_dR_h$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_d は、上で定義されたようなアルケニレン鎖であり、 R_h は、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルであり、そのヘテロシクリルが、窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、その窒素原子においてアルケニレン鎖に結合され得る。ヘテロシクリルアルケニルラジカルは、上で定義されたようにアルケニレン鎖で必要に応じて置換され得る。ヘテロシクリルアルケニルラジカルは、上で定義されたようにヘテロシクリル基で必要に応じて置換され得る。

40

【0067】

「ヘテロシクリルアルキニル」とは、式 $-R_eR_h$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_e は、上で定義されたようなアルキニレン鎖であり、 R_h は、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルであり、そのヘテロシクリルが、窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、その窒素原子においてアルキニルラジカルに結合され得る。ヘテロシクリルアルキニルラジカルは、上で定義されたようにアルキニレン鎖で必要に応じて置換され得る。ヘテロシクリルアルキニルラジカルは、上で定義されたようにヘテロシクリル基で必要に応じて置換され得る。

【0068】

「ヘテロアリール」とは、水素原子、1～13個の炭素原子、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子ならびに少なくとも1つの芳香族環を含む

50

、5～14員の環系ラジカルのことを指す。本発明では、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、それらには、縮合された環系または架橋された環系が含まれ得；そしてそのヘテロアリールラジカル内の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、必要に応じて酸化され得；窒素原子は、必要に応じて四級化され得る。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルおよびチオフェニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において特に別段述べられない限り、用語「ヘテロアリール」は、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ （ここで、 t は1～2である）、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ （ここで、 p は、0～2である）および $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ （ここで、 t は1～2である）からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換される上で定義されたようなヘテロアリールラジカルを含むと意味され、ここで、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；各 R^{15} は、独立して、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；そして各 R^{16} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0069】

「N-ヘテロアリール」とは、少なくとも1つの窒素を含む、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルのことを指し、ここで、ヘテロアリールラジカルが別の分子に結合する点は、ヘテロアリールラジカル内の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、上に記載されたようにヘテロアリールラジカルで必要に応じて置換され得る。

【0070】

「ヘテロアリールアルキル」とは、式 $-R_bR_i$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、 R_i は、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルである。ヘテロアリールアルキルラジカルは、ヘテロアリール部分は、上

10

20

30

40

50

で定義されたようにヘテロアリアル基で必要に応じて置換され得る。ヘテロアリアルアルキルラジカルアルケニレン鎖部分は、上で定義されたようにアルケニレン鎖で必要に応じて置換され得る。

【0071】

「ヘテロアリアルアルケニル」とは、式 $-R_dR_i$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_d は、上で定義されたようなアルケニレン鎖であり、 R_i は、上で定義されたようなヘテロアリアルラジカルである。ヘテロアリアルアルケニルラジカルヘテロアリアル部分は、上で定義されたようにヘテロアリアル基で必要に応じて置換され得る。ヘテロアリアルアルケニルラジカルアルケニレン鎖部分は、上で定義されたようにアルケニレン鎖で必要に応じて置換され得る。

10

【0072】

「ヘテロアリアルアルキニル」とは、式 $-R_eR_i$ のラジカルのことを指し、ここで、 R_e は、上で定義されたようなアルキニレン鎖であり、 R_i は、上で定義されたようなヘテロアリアルラジカルである。ヘテロアリアルアルキニルラジカルヘテロアリアル部分は、上で定義されたようにヘテロアリアル基で必要に応じて置換され得る。ヘテロアリアルアルキニルラジカルアルキニレン鎖部分は、上で定義されたようにアルキニレン鎖で必要に応じて置換され得る。

【0073】

「ヒドロキシアルキル」とは、1つ以上のヒドロキシ基で置換された、上で定義されたようなアルキルラジカルのことを指す。

20

【0074】

「痛覚消失」とは、正常では有痛性であるはずの刺激に応答する疼痛が無いことを指す。

【0075】

「異痛」とは、圧力または軽触診などの正常では非侵害性の感覚が極端に有痛性であると知覚される状態のことを指す。

【0076】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下において、または加溶媒分解によって、生物学的に活性な本発明の化合物に変換され得る化合物を示すと意味される。従って、用語「プロドラッグ」とは、薬学的に許容可能である、本発明の化合物の代謝性の前駆体のことを指す。プロドラッグは、それを必要とする被験体に投与される時点では不活性であり得るが、活性な本発明の化合物にインビボにおいて変化する。プロドラッグは、代表的には、インビボにおいて、例えば、血液中での加水分解によって、速やかに変化することにより、本発明の親化合物をもたらす。プロドラッグ化合物は、哺乳動物の生物体において溶解性、組織適合性または遅延放出といった利益をもたらすことが多い（Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)を参照のこと）。プロドラッグに関する議論は、Higuchi, T. ら、"Pro-Drugs as Novel delivery systems", A. C. S. Symposium Series, Vol. 14 および Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (これらの両方の全体が本明細書中に参考として援用される)に提供されている。

30

40

【0077】

用語「プロドラッグ」はまた、そのようなプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与されたときに、活性な本発明の化合物をインビボにおいて放出する任意の共有結合されたキャリアを含むと意味される。本発明の化合物のプロドラッグは、改変が日常的な操作またはインビボにおいて本発明の親化合物に切断されるような方法で、本発明の化合物に存在する官能基を改変することによって調製され得る。プロドラッグには、ヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基が任意の基に結合している本発明の化合物が含まれ、それらは、

50

本発明の化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与されると、切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基を形成する。プロドラッグの例としては、本発明の化合物におけるアルコール官能基のアセテート誘導体、ホルメート誘導体およびベンゾエート誘導体またはアミン官能基のアミド誘導体などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

本明細書中に開示される本発明はまた、1つ以上の原子が、異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されることによって同位体で標識された式(I)の薬学的に許容可能な化合物のすべてを包含すると意味される。開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン(phosphorous)、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体(例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I および ^{125}I)が挙げられる。これらの放射標識された化合物は、例えば、ナトリウムチャンネルに対する作用部位もしくは作用様式またはナトリウムチャンネルに対する薬理的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴付けることによって、化合物の有効性を判定するか、または測定することを助けるために有用であり得る。同位体で標識されたある特定の式(I)の化合物、例えば、放射性同位体を組み込んでいる化合物は、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち ^3H および炭素-14、すなわち ^{14}C は、組み込むことが容易であり、検出手段を得やすいということを考慮するとこの目的に対して特に有用である。

10

20

【0079】

より重い同位体(例えば、ジュウテリウム、すなわち ^2H)による置換は、代謝安定性がいっそう高いということ、例えば、インビボ半減期が長いことまたは必要な投与量が少なくすむことに起因するある特定の治療的な利点をもたらし得るので、そのような置換は、いくつかの状況において好ましい場合がある。

【0080】

陽電子放出同位体(例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N)による置換は、基質レセプター占有を調べるための陽電子放出トポグラフィー(PET)研究に有用であり得る。同位体で標識された式(I)の化合物は、一般に、当業者に公知の従来手法、または以前に使用されていた非標識試薬の代わりに同位体で標識された適切な試薬を使用して以下に示されるような調製法および実施例に記載されるプロセスに類似したプロセスによって調製され得る。

30

【0081】

本明細書中に開示される本発明はまた、開示される化合物のインビボ代謝産物を包含すると意味される。そのような産物は、例えば、主に酵素的なプロセスに起因する、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物の代謝産物が生成されるのに十分な時間にわたって、本発明の化合物と哺乳動物とを接触させる工程を包含するプロセスによって生成される化合物を包含する。そのような産物は、代表的には、放射標識された本発明の化合物を検出可能な用量で動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、サルまたはヒト)に投与して十分な時間にわたって代謝を起こし、そしてその変換産物を尿、血液または他の生物学的サンプルから単離することによって、同定される。

40

【0082】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な程度の純度に単離しても、そして有効な治療薬に処方しても残存するのに十分に強い化合物を示すと意味される。

【0083】

「哺乳動物」には、ヒト、および家畜動物(例えば、実験動物および家庭のペット(例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ))と非家畜動物(例えば、野生生物(wildlife)など)の両方が含まれる。

50

【0084】

「任意の」または「必要に応じて」は、その次に記載される状況の事象が起きてもよいし、起きなくてもよいこと、およびその記載に前記事象または状況が起きる例およびそれが起きない例が含まれるということの意味する。例えば、「必要に応じて置換されるアリール」は、そのアリールラジカルが、置換されてもよいし、置換されなくてもよいこと、およびその記載に、置換されたアリールラジカルと置換を有しないアリールラジカルとの両方が含まれるということの意味する。ある官能基が「必要に応じて置換される」と記載されるとき、その官能基上の置換基 (substituent) もまた、「必要に応じて置換され」、本発明ではそのような繰り返しは、5回までに制限される。

【0085】

「薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤」としては、任意の補助剤、キャリア、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素／着色剤、風味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒または乳化剤が挙げられるが、これらに限定されず、これらは、ヒトまたは家畜動物に対する使用について認めることができる米国食品医薬品局 (United States Food and Drug Administration) によって承認されているものである。

【0086】

「薬学的に許容可能な塩」には、酸付加塩と塩基付加塩の両方が含まれる。

【0087】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的な有効性および特性を保持している塩のことを指し、それらは、生物学的または別段望ましくなくないものであり、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などであるがこれらに限定されない）および有機酸（例えば、酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキシグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などであるがこれらに限定されない）を用いて形成される。

【0088】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的な有効性および特性を保持している塩のことを指し、それらは、生物学的または別段望ましくなくないものである。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に付加することから調製される。無機塩基から得られる塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩である。有機塩基から得られる塩としては、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン、置換アミン（天然に存在する置換アミンを含む）、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂（例えば、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネ

10

20

30

40

50

タミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂など）の塩が挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

【0089】

しばしば、結晶化によって本発明の化合物の溶媒和化合物が生成される。本明細書中で使用されるとき、用語「溶媒和化合物」とは、溶媒の1つ以上の分子とともに、本発明の化合物の1つ以上の分子を含む集合体のことを指す。その溶媒は、水であり得、その場合、溶媒和化合物は、水和物であり得る。あるいは、溶媒は、有機溶媒であり得る。従って、本発明の化合物は、水和物（一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む）ならびに対応する溶媒和型として存在し得る。本発明の化合物は、真の溶媒和化合物であり得るが、他の場合では、本発明の化合物は、単に付随的な水を保持し得るか、または水といくらかの付随的な溶媒との混合物であり得る。

10

【0090】

「薬学的組成物」とは、本発明の化合物と、生物学的に活性な化合物を哺乳動物、例えば、ヒトに送達するための当該分野において一般に認められている媒質との製剤のことを指す。そのような媒質には、それらに対するすべての薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤が含まれる。

【0091】

「治療有効量」とは、哺乳動物、好ましくはヒトに投与されたときに、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるナトリウムチャネル媒介性の疾患または状態の、以下に定義されるような処置をもたらすのに十分な本発明の化合物の量のことを指す。「治療有効量」とみなされる本発明の化合物の量は、その化合物、状態およびその重症度、投与様式ならびに処置される哺乳動物の年齢に応じて変化するが、当業者の知識および本開示を考慮して当業者によって日常的に決定され得る。

20

【0092】

「処置する」または「処置」は、本明細書中で使用されるとき、目的の疾患または状態を有する哺乳動物、好ましくはヒトにおけるその目的の疾患または状態の処置を包含し、それには：

30

(i) 特に、哺乳動物がその状態に罹患しやすいが、罹患しているとまだ診断されていないときに、そのような哺乳動物においてその疾患または状態が生じるのを予防すること；

(ii) その疾患または状態を阻害すること、すなわち、その発症を阻止すること；

(iii) その疾患または状態を軽減すること、すなわち、その疾患または状態の後退を引き起こすこと；または

(iv) その疾患または状態に起因する症状を軽減すること、すなわち、根源的な疾患または状態に立ち向かわずに疼痛を軽減すること

が包含される。本明細書中で使用されるとき、用語「疾患」および「状態」は、交換可能に使用され得るか、または特定の疾病もしくは状態が公知の原因物質を有しないかもしれない（従って、病因はまだ解明されていない）ので疾患として認識されていないだけでなく、望ましくない状態もしくは症候群として認識されていない（ここで、たいていの特定の一連の症状は、臨床医によって同定されている）という点で異なり得る。

40

【0093】

本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の不斉中心を含み得るので、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性体を生じ得、それらは、(R)－もしくは(S)－として、またはアミノ酸に対しては(D)－または(L)－として絶対立体化学に関して定義され得る。本発明は、そのようなあり得る異性体のすべてならびにそれらのラセミ型および光学的に純粋な型を包含すると意味される。光学活性な(+)および(−)異性体、(R)－および(S)－異性体または(D)－および(L)－異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製され得るか、または従来

50

の手法、例えば、クロマトグラフィおよび分別結晶を用いて分割され得る。個別のエナンチオマーを調製／単離するための従来の手法としては、光学的に純粋な適当な前駆体からのキラル合成、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィ（HPLC）を使用するラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書中に記載される化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含むとき、別段明記されない限り、本化合物は、E幾何異性体とZ幾何異性体の両方を包含すると意図される。同様に、すべての互変異性体もまた包含されると意図される。

【0094】

「立体異性体」とは、同じ結合によって結合されている同じ原子で構成されているが、異なる3次元構造を有する化合物のことを指し、そのような化合物は、相互に交換できない。本発明は、様々な立体異性体およびそれらの混合物を企図し、互いに重ね合わせることができない鏡像である分子を有する2つの立体異性体のことを指す「エナンチオマー」を包含する。

10

【0095】

「互変異性体」とは、ある分子のうちの1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動のことを指す。本発明は、任意の前記化合物の互変異性体を包含する。

【0096】

式（I）の中間体化合物ならびに上述の種のすべての同質異像およびその晶癖もまた本発明の範囲内である。

【0097】

本明細書中で使用される、化学物質を命名するプロトコルおよび構造の図は、ACD／Name Version 9.07ソフトウェアプログラムおよび／またはChemDraw Version 10.0ソフトウェア命名プログラム（Cambridge Soft）を使用して、I. U. P. A. C. 命名法体系から改変されたものであり、ここで、本発明の化合物は、中央のコア構造、例えば、イミダゾピリジン構造の誘導体として本明細書中で命名される。本明細書中で使用される複雑な化学名については、置換基が結合している基の前に置換基の名称を置く。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル骨格を含んでいる。結合価を満たすのに十分な水素原子に結合していると想定されるいくつかの炭素原子を除いて、すべての結合が、本明細書中の化学構造の図において同定される。

20

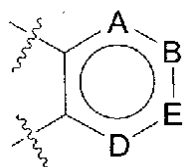
30

【0098】

以下の本発明の実施形態において、示されるような式（Ia）の化合物の化学構造に関して、以下の構造：

【0099】

【化3】



40

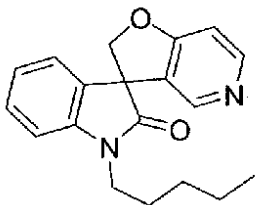
は、芳香族環を示すと意図される。

【0100】

従って、例えば、jが0であり；kが1である；mが0であり；Qが—O—であり；R¹がn-ペンチルであり；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}およびR³が各々水素であり；A、BおよびEが各々C（H）であり；そしてDがNである、式（Ia）の化合物；すなわち、以下の式の化合物：

【0101】

【化 4】



は、本明細書中で 1'-ペンチルスピロ〔フロ〔3, 2-c〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2' (1'H)-オンと命名される。

10

【0102】

本発明の実施形態

上記の発明の要旨に示された本発明の様々な局面のうち、ある特定の実施形態が、好ましい。

【0103】

上記の発明の要旨に示されるような式 (I) の化合物のうちの 1 つの実施形態は、

【0104】

【化 5】



20

が縮合ヘテロシクリル環である式 (I) の化合物である。

【0105】

上記の発明の要旨に示されるような式 (I) の化合物のうち、別の実施形態は、X が O であり、

【0106】

【化 6】



30

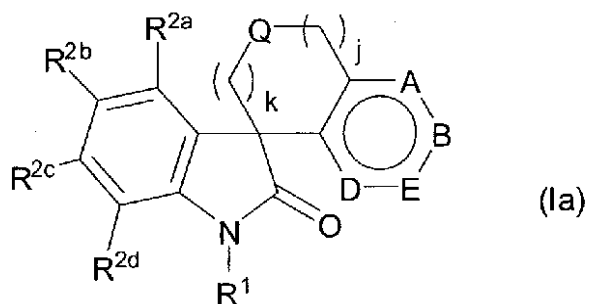
が、縮合ヘテロアリール環である、式 (I) の化合物である。

【0107】

この実施形態のうち、1 つの実施形態は、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての式 (Ia) の化合物：

【0108】

【化 7】



40

である式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグであって、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

50

Aは、 $C(R^{3a})$ 、Nまたは $N \rightarrow O$ であり；
 Bは、 $C(R^{3b})$ 、Nまたは $N \rightarrow O$ であり；
 Dは、 $C(R^{3d})$ 、Nまたは $N \rightarrow O$ であり；
 Eは、 $C(R^{3e})$ 、Nまたは $N \rightarrow O$ であるが；但し、A、B、DおよびEのうちの少なくとも1つは、Nまたは $N \rightarrow O$ であり、そしてA、B、CおよびDのうちの2つだけが、同時にNまたは $N \rightarrow O$ であり；
 またはAは、 $C(R^{3a})$ であり、Bは、 $C(R^{3b})$ であり、Eは、 $N(H)$ であり、そしてDは、 $C(O)$ であるか；
 またはAは、 $C(R^{3a})$ であり、Bは $C(R^{3b})$ であり、Dは、 $N(H)$ であり、そしてEは、 $C(O)$ であり；
 R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；
 R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；
 または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：
 R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして
 R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；
 または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；
 ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得るか；
 または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；
 または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：
 各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；
 各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；
 R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；
 ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；
 または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、

10

20

30

40

50

そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} 、 R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)$

10

20

30

40

50

) $m R^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)$
 R^5 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_n R^4$ からなる群から選
 択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して

0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；
 または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} もしくは R^{3e} および R^{3d} は、
 それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル

、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；
 R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアル
 キル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ア
 ラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、そ
 れらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形
 成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状
 もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；
 そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン
 鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0109】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であ
 り、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$
 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ または N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ または N であるが、但し、 B および D のうちの少なくとも 1 つは、 N
 であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロア
 ルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、
 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか

；
 または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで

：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ
 シクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであ
 るか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルま
 たはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキ
 ルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロア
 リール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアル
 キル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群
 から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニ
 トロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1 つ

10

20

30

40

50

以上のアルキル基によって必要に応じて置換される)、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか;

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで:

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり;

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり;

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり;

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得;

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり;

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり;

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、

アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3e} および R^{3d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} もしくは R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得； R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0110】

別の実施形態は、上で示されたような式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 N であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、

10

20

30

40

50

—R⁸—CN、—R⁹—P(O)(OR⁵)₂または—R⁹—O—R⁹—OR⁵であるか；

またはR¹は、—C(O)N(R⁶)R⁷によって置換されたアラルキルであり、ここで

R⁶は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、—R⁹—CN、—R⁹—OR⁵、—R⁹—N(R⁴)R⁵、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、R⁶およびR⁷に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、—R⁸—CN、—R⁸—OR⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

またはR¹は、—R⁸—OR⁵、—C(O)OR⁵、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

またはR¹は、—R⁹—N(R¹⁰)R¹¹、—R⁹—N(R¹²)C(O)R¹¹、—R⁹—C(O)N(R¹²)R¹¹または—R⁹—N(R¹⁰)C(O)N(R¹⁰)R¹¹であり、ここで：

各R¹⁰は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各R¹¹は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、—R⁹—OC(O)R⁵、—R⁹—C(O)OR⁵、—R⁹—C(O)N(R⁴)R⁵、—R⁹—C(O)R⁵、—R⁹—OR⁵または—R⁹—CNであり；

R¹²は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは—C(O)R⁵であり；

ここで、R¹⁰およびR¹¹に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、—R⁸—CN、—R⁸—OR⁵、—R⁸—C(O)R⁵、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

またはR¹は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、—R⁸—OR⁵、—R⁸—C(O)OR⁵、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、—R⁸—CN、—R⁸—N(O)₂、—R⁸—OR⁵、—R⁸—N(R⁴)R⁵、—N=C(R⁴)R⁵、—S(O)_mR⁴、—R⁸—C(O)R⁴、—C(S)R⁴、—C(R⁴)₂C(O)R⁵、—R⁸—C(O)OR⁴、—C(S)OR⁴、—R⁸—C(O)N(R⁴)R⁵、—C(S)N(R⁴)R⁵、—N(R⁵)C(O)R⁴、—N(R⁵)C(S)R⁴、—N(R⁵)C(O)OR⁴、—N(R⁵)C(S)OR⁴、—N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵、—N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、—N(R⁵)S(O)_nR⁴、

—N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵、—N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵ および —N(R⁵)C(=N—CN)N(R⁴)R⁵ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、—R⁸—CN、—R⁸—N(O)₂、—R⁸—OR⁵、—R⁸—N(R⁴)R⁵、—S(O)_mR⁴、—R⁸—C(O)R⁴、—R⁸—C(O)OR⁴、—R⁸—C(O)N(R⁴)R⁵、—N(R⁵)C(O)R⁴ および —N(R⁵)S(O)_nR⁴ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、—R⁸—CN、—R⁸—N(O)₂、—R⁸—OR⁵、—R⁸—N(R⁴)R⁵、—N=C(R⁴)R⁵、—S(O)_mR⁴、—R⁸—C(O)R⁴、—C(S)R⁴、—C(R⁴)₂C(O)R⁵、—R⁸—C(O)OR⁴、—C(S)OR⁴、—R⁸—C(O)N(R⁴)R⁵、—C(S)N(R⁴)R⁵、—N(R⁵)C(O)R⁴、—N(R⁵)C(S)R⁴、—N(R⁵)C(O)OR⁴、—N(R⁵)C(S)OR⁴、—N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵、—N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、—N(R⁵)S(O)_nR⁴、—N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵、—N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵ および —N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、R^{3a}、R^{3b}、R^{3e} および R^{3d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、—R⁸—CN、—R⁸—N(O)₂、—R⁸—OR⁵、—R⁸—N(R⁴)R⁵、—S(O)_mR⁴、—R⁸—C(O)R⁴、—R⁸—C(O)OR⁴、—R⁸—C(O)N(R⁴)R⁵、—N(R⁵)C(O)R⁴ および —N(R⁵)S(O)_nR⁴ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} もしくは R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R⁴ および R⁵ の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、R⁴ および R⁵ が各々同じ窒素原子に結合しているとき、R⁴ および R⁵ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

10

20

30

40

50

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；
そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0111】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^5)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 N であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ であり、ここで：

R^{11} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{11} に対するアリールまたはアラルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、 m は、0、1 または 2 であり、 n は、1 または 2 であり；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、

$-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0112】

別の実施形態は、上で示されたような式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 N であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ または $-R^8-CN$ であるか；

または R^1 は、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ であり、ここで：

R^{11} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{11} に対するアリールまたはアラルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択されるか；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、縮合ヘテロシクリル環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

10

【0113】

別の実施形態は、上で示されたような式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 N であり；

R^1 は、水素またはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ および $-R^8-C(O)OR^5$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

20

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択されるか；

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

30

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0114】

別の実施形態は、上で示されたような式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 N であり；

40

R^1 は、水素であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0115】

別の実施形態は：

50

4'-ブromo-5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン; および
 5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン

からなる群から選択される式 (I a) の化合物である。

【0116】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで:

j は、0 であり、かつ k は、1 であり;

Q は、-O- であり;

A は、C (R^{3a}) であり;

B は、C (R^{3b}) であり;

E は、C (R^{3e}) であり;

D は、N であり;

R¹ は、ヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁸-OR⁵ および -R⁸-C(O)OR⁵ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され;

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され;

R^{3a}、R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび -R⁸-OR⁵ からなる群から選択されるか;

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得;

R⁴ および R⁵ の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラールキルからなる群から選択され; そして

各 R⁸ は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0117】

別の実施形態は、以下:

4'-ブromo-5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル) フラン-2-イル] メチル} スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン;

5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル) フラン-2-イル] メチル} スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン;

4'-フラン-3-イル-5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル) フラン-2-イル] メチル} スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン;

1'-{ [5-(トリフルオロメチル) フラン-2-イル] メチル} スピロ [1, 3-ジオキソロ [4, 5-b] フロ [2, 3-e] ピリジン-5, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン;

5'-フルオロ-5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル) フラン-2-イル] メチル} スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン;

4'-クロロ-5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル) フラン-2-イル] メチル} スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン;

1'-[(5-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン;

5-メトキシ-1'- (ピリジン-2-イルメチル) スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン;

4' - ブロモ - 1' - [(2 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル]
- 5 - メトキシスピロ [フロ [3, 2 - b] ピリジン - 3, 3' - インドール] - 2' (1' H) - オン ;

1' - [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] - 5 - メトキシスピロ [フロ [3, 2 - b] ピリジン - 3, 3' - インドール] - 2' (1' H) - オン ; および

5 - メトキシ - 1' - { [2 - (1 - メチルエチル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スピロ [フロ [3, 2 - b] ピリジン - 3, 3' - インドール] - 2' (1' H) - オン

からなる群から選択される式 (I a) の化合物である。

【0118】

10

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで :

j は、0 であり、かつ k は、1 であり ;

Q は、-O- であり ;

A は、C (R^{3a}) であり ;

B は、C (R^{3b}) であり ;

E は、C (R^{3e}) であり ;

D は、N であり ;

R¹ は、ヘテロシクリルアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、-R⁸-OR⁵ および -R⁸-C(O)OR⁵ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され ;

20

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され ;

R^{3a}、R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび -R⁸-OR⁵ からなる群から選択されるか ;

または R^{3a} および R^{3b} もしくは R^{3b} および R^{3e} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒に、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得 ;

R⁴ および R⁵ の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され ; そして

各 R⁸ は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

30

【0119】

別の実施形態は、以下 :

5 - メトキシ - 1' - (ピペリジン - 4 - イルメチル) スピロ [フロ [3, 2 - b] ピリジン - 3, 3' - インドール] - 2' (1' H) - オン ;

tert - ブチル 4 - [(4' - ブロモ - 5 - メトキシ - 2' - オキソスピロ [フロ [3, 2 - b] ピリジン - 3, 3' - インドール] - 1' (2' H) - イル) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ; および

5 - メトキシ - 1' - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] スピロ [フロ [3, 2 - b] ピリジン - 3, 3' - インドール] - 2' (1' H) - オン

からなる群から選択される式 (I a) の化合物である。

40

【0120】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで :

j は、0 であり、かつ k は、1 であり ;

Q は、-O- であり ;

A は、C (R^{3a}) であり ;

B は、C (R^{3b}) であり ;

E は、C (R^{3e}) であり ;

D は、N であり ;

R¹ は、-R⁹-C(O)N(R¹²)R¹¹ であり、ここで :

50

$R^{1\ 1}$ は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

$R^{1\ 2}$ は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 $R^{1\ 1}$ に対するアリールまたはアラルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロおよびハロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

$R^{2\ a}$ 、 $R^{2\ b}$ 、 $R^{2\ c}$ および $R^{2\ d}$ は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^{3\ a}$ 、 $R^{3\ b}$ および $R^{3\ e}$ は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択されるか；

または $R^{3\ a}$ および $R^{3\ b}$ もしくは $R^{3\ b}$ および $R^{3\ e}$ は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

10

【0121】

別の実施形態は、 $N-(2-フルオロフェニル)-2-(5-メトキシ-2'-オキソスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-1'-(2'H)-イル)アセトアミド$ である式(Ia)の化合物である。

【0122】

別の実施形態は、上で示されたような式(Ia)の化合物である式(I)の化合物であり、ここで：

20

j および k は、各々独立して、0、1、2または3であり；

Q は、 $-C(R^{1\ a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3\ a})$ であり；

B は、Nであり；

E は、 $C(R^{3\ e})$ であり；

D は、 $C(R^{3\ d})$ であり；

$R^{1\ a}$ は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

30

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

40

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリ

50

ールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、

10

20

30

40

50

ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

10

ここで、 R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

20

または R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

30

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0123】

別の実施形態は、上で示されたような式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^5)-$ であり；

40

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1 つ

50

以上のアルキル基によって必要に応じて置換される)、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか;

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され;

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、 m は、0、1または2であり、 n は、1または2であり;

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり;

または R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得;

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか;

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得;そして

10

20

30

40

50

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0124】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ または $-R^8-CN$ であるか；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択されるか；

または R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、縮合ヘテロシクリル環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0125】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 N であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、水素であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択されるか；

または R^{3e} および R^{3d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0126】

別の実施形態は、5-メトキシスピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オンである式(Ia)の化合物である。

【0127】

別の実施形態は、上で示されたような式(Ia)の化合物である式(I)の化合物であり、ここで：

j は、0であり、かつ k は、1であり；

Q は、-O-であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、Nであり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、ヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ および $-R^8-C(O)OR^5$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0128】

別の実施形態は、5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オンである式(Ia)の化合物である；

別の実施形態は、上で示されたような式(Ia)の化合物である式(I)の化合物であり、ここで：

j は、0であり、かつ k は、1であり；

Q は、-O-であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、Nであり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、ヘテロシクリルアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ および $-R^8-C(O)OR^5$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3e} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0129】

別の実施形態は、以下：

5-メトキシ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'(1'H)-オン；

5-メトキシ-1'-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'(1'H)-オン；および

5-メトキシ-1'-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'(1'H)-オン

からなる群から選択される式(Ia)の化合物である。

【0130】

別の実施形態は、上で示されたような式(Ia)の化合物である式(I)の化合物であり、ここで：

10

jは、0であり、かつkは、1であり；

Qは、-O-であり；

Aは、C(R^{3a})であり；

Bは、Nであり；

Eは、C(R^{3e})であり；

Dは、C(R^{3d})であり；

R¹は、アラルキルであり；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

20

R^{3a}、R^{3e}およびR^{3d}は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび-R⁸-OR⁵からなる群から選択されるか；

またはR^{3e}およびR^{3d}は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R⁴およびR⁵の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各R⁸は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0131】

別の実施形態は、1'-(ジフェニルメチル)-5-メトキシスピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'(1'H)-オンである式(Ia)の化合物である。

30

【0132】

別の実施形態は、上で示されたような式(Ia)の化合物である式(I)の化合物であり、ここで：

jおよびkは、各々独立して、0、1、2または3であり；

Qは、-C(R^{1a})H-、-C(O)-、-O-、-S-、-N(R⁵)-、-CF₂-、-C(O)O-、-C(O)N(R⁵)-または-N(R⁵)C(O)-であり；

Aは、C(R^{3a})であり；

Bは、C(R^{3b})であり；

Eは、Nであり；

40

Dは、C(R^{3d})であり；

R^{1a}は、水素または-OR⁵であり；

R¹は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-R⁸-OR⁵、-R⁸-CN、-R⁹-P(O)(OR⁵)₂または-R⁹-O-R⁹-OR⁵であるか；

またはR¹は、-C(O)N(R⁶)R⁷によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R⁶は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R⁷は、水素、アルキル、ハロアルキル、-R⁹-CN、-R⁹-OR⁵、-R⁹-N(

50

R⁴) R⁵、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、R⁶およびR⁷に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

10

またはR¹は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

またはR¹は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで；

各R¹⁰は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各R¹¹は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

20

R¹²は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、R¹⁰およびR¹¹に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

またはR¹は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

30

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各mは、独立して0、1または2であり、各nは、独立して1または2であり；

40

ここで、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ

50

、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各mは、独立して0、1または2であり、各nは、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各mは、独立して0、1または2であり、各nは、独立して1または2であり、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各mは、独立して0、1または2であり、各nは、独立して1または2であり；

または R^{3a} および R^{3b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0133】

別の実施形態は、上で示されたような式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物であ

10

20

30

40

50

り、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、N であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であり；
 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

10

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択されるか；

または R^{3a} および R^{3b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、ヘテロシクリルから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖であり；そ

20

して
 各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0134】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

E は、N であり；

30

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

R^1 は、水素またはアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよび $-R^8-OR^5$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

40

【0135】

別の実施形態は、1'-ペンチルスピロ [フロ [3, 2-c] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'-H) -オンである式 (I a) の化合物である。

【0136】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

50

Dは、 $C(R^{3d})$ であり；

Eは、 $N \rightarrow O$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

10

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群

20

から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；
または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで；

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

30

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

40

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4$

50

) R^5 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2 C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_n R^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_n R^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2 C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_n R^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_n N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_n R^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

10

【0137】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^5)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

D は、 $C(R^{3d})$ であり；

E は、 $N \rightarrow O$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

20

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択され、ここで、 n は、独立して 1 または 2 であり；

30

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

40

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル

50

、ヘテロアリーールおよびヘテロアリーールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各mは、独立して0、1または2であり、各nは、独立して1または2であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリーールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリーールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0138】

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0であり、かつkは、1であり；

Qは、 $-O-$ であり；

Aは、 $C(R^{3a})$ であり；

Bは、 $C(R^{3b})$ であり；

Dは、 $C(R^{3d})$ であり；

Eは、 $N \rightarrow O$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、またはハロアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリーールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリーールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0139】

別の実施形態は、1'-ペンチルスピロ [フロ [3, 2-c] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'-H) -オン5-オキシドである式 (I a) の化合物である。

【0140】

10

20

30

40

50

別の実施形態は、上で示されたような式 (I a) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

D は、 $N \rightarrow O$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

10

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

20

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール（シアノによって必要に応じて置換される）、アラルキル（1 つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される）、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

30

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

40

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハ

50

ロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリーールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各

m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；
ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールおよびヘテロアリーールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリーールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各

m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；
ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーールおよびヘテロアリーールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、

—N(R⁵)C(O)R⁴および—N(R⁵)S(O)_nR⁴からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各mは、独立して0、1または2であり、各nは、独立して1または2であり；

またはR^{3a}およびR^{3b}は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R⁴およびR⁵の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、R⁴およびR⁵が各々同じ窒素原子に結合しているとき、R⁴およびR⁵は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各R⁸は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各R⁹は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0141】

別の実施形態は、上で示されたような式(Ia)の化合物である式(I)の化合物であり、ここで：

jは、0であり、かつkは、1であり；

Qは、—C(R^{1a})H—、—O—、—S—または—N(R⁵)—であり；

Aは、C(R^{3a})であり；

Bは、C(R^{3b})であり；

Dは、N→Oであり；

Eは、C(R^{3e})であり；

R^{1a}は、水素または—OR⁵であり；

R¹は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—R⁸—OR⁵、—R⁸—CN、—R⁹—P(O)(OR⁵)₂または—R⁹—O—R⁹—OR⁵であるか；

またはR¹は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、—R⁸—OR⁵、—R⁸—C(O)OR⁵、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、—R⁸—CN、—R⁸—N(O)₂、—R⁸—OR⁵、—R⁸—N(R⁴)R⁵、—R⁸—C(O)R⁴、—R⁸—C(O)OR⁴および—R⁸—C(O)N(R⁴)R⁵および—N(R⁵)S(O)_nR⁴からなる群から選択され、ここで、nは、独立して1または2であり；

ここで、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}およびR^{2d}に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、—R⁸—CN、—R⁸—N(O)₂、—R⁸—OR⁵、—R⁸—N(R⁴)R⁵、—S(O)_mR⁴、—R⁸—C(O)R⁴、—R⁸—C(O)OR⁴、—R⁸—C(O)N(R⁴)R⁵、—N(R⁵)C(O)R⁴および—N(R⁵)S(O)_nR⁴からなる群から選

10

20

30

40

50

択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0142】

別の実施形態は、上で示されたような式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり；

B は、 $C(R^{3b})$ であり；

D は、 $N \rightarrow O$ であり；

E は、 $C(R^{3e})$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニルまたはハロアルキルであるか；

または R^1 は、ヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ および $-R^8-C(O)OR^5$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキ

シ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0143】

別の実施形態は、5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オン4-オキシドである式(Ia)の化合物である。

【0144】

別の実施形態は、上で示されたような式(Ia)の化合物である式(I)の化合物であり、ここで：

j および k は、各々独立して、0、1、2 または 3 であり；

Q は、 $-C(R^{1a})H-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ または $-N(R^5)C(O)-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり、B は、 $C(R^{3b})$ であり、E は、 $N(H)$ であり、そして D は、 $C(O)$ であるか；

または A は、 $C(R^{3a})$ であり、B は、 $C(R^{3b})$ であり、D は、 $N(H)$ であり、そして E は、 $C(O)$ であり；

R^{1a} は、水素または $-OR^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-CN$ 、 $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ または $-R^9-O-R^9-OR^5$ であるか；

または R^1 は、 $-C(O)N(R^6)R^7$ によって置換されたアラルキルであり、ここで：

R^6 は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；そして

R^7 は、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-R^9-CN$ 、 $-R^9-OR^5$ 、 $-R^9-N(R^4)R^5$ 、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか；

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

ここで、 R^6 および R^7 に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^1 は、 $-R^8-OR^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ニトロ、シアノ、アリール(シアノによって必要に応じて置換される)、アラルキル(1つ以上のアルキル基によって必要に応じて置換される)、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールによって必要に応じて置換されるアラルキルであるか；

または R^1 は、 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 、 $-R^9-C(O)N(R^{12})R^{11}$ または $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R$

10

20

30

40

50

R^{11} であり、ここで：

各 R^{10} は、水素、アルキル、アリールまたはアラルキルであり；

各 R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^9-OC(O)R^5$ 、 $-R^9-C(O)OR^5$ 、 $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-R^9-C(O)R^5$ 、 $-R^9-OR^5$ または $-R^9-CN$ であり；

R^{12} は、水素、アルキル、アリール、アラルキルまたは $-C(O)R^5$ であり；

ここで、 R^{10} および R^{11} に対するアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)R^5$ 、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得；

または R^{11} は、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで、そのヘテロシクリルアルキル基またはヘテロアリールアルキル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^5$ 、アリールおよびアラルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-C(R^4)_2C(O)R^5$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して0、1または2であり、各 n は、独立して1または2であり；

または R^{2a} および R^{2b} もしくは R^{2b} および R^{2c} もしくは R^{2c} および R^{2d} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^{3a} および R^{3b} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)$

10

20

30

40

50

R^4 、 $-\text{R}^8 - \text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^8 - \text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、 $-\text{R}^8 - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ および $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{N}=\text{C}(\text{R}^4)\text{R}^5)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ からなる群から選択され、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{3a} および R^{3b} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{R}^8 - \text{CN}$ 、 $-\text{R}^8 - \text{N}(\text{O})_2$ 、 $-\text{R}^8 - \text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^8 - \text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ 、 $-\text{R}^8 - \text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{R}^8 - \text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{R}^8 - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ および $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

または R^{3a} および R^{3b} は、それらが直接結合している炭素環原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールから選択される縮合環を形成し得；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0145】

別の実施形態は、上で示されたような式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-\text{C}(\text{R}^{1a})\text{H}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{N}(\text{R}^5)-$ ；

A は、 $\text{C}(\text{R}^{3a})$ であり、 B は、 $\text{C}(\text{R}^{3b})$ であり、 E は、 $\text{N}(\text{H})$ であり、そして D は、 $\text{C}(\text{O})$ であるか；

または A は、 $\text{C}(\text{R}^{3a})$ であり、 B は、 $\text{C}(\text{R}^{3b})$ であり、 D は、 $\text{N}(\text{H})$ であり、そして E は、 $\text{C}(\text{O})$ であり；

R^{1a} は、水素または $-\text{OR}^5$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{R}^8 - \text{OR}^5$ 、 $-\text{R}^8 - \text{CN}$ 、 $-\text{R}^9 - \text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ または $-\text{R}^9 - \text{O} - \text{R}^9 - \text{OR}^5$ であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{R}^8 - \text{CN}$ 、 $-\text{R}^8 - \text{N}(\text{O})_2$ 、

$-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択され、ここで、 n は、独立して 1 または 2 であり；

ここで、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^{3a} および R^{3b} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され、

ここで、 R^{3a} および R^{3b} に対する上記シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル基の各々は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ および $-N(R^5)S(O)_nR^4$ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって必要に応じて置換され得、ここで、各 m は、独立して 0、1 または 2 であり、各 n は、独立して 1 または 2 であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖であり；そして

各 R^9 は、直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖、直鎖状もしくは分枝状のアルケニレン鎖または直鎖状もしくは分枝状のアルキニレン鎖である。

【0146】

別の実施形態は、上で示されたような式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物であり、ここで：

j は、0 であり、かつ k は、1 であり；

Q は、 $-O-$ であり；

A は、 $C(R^{3a})$ であり、 B は、 $C(R^{3b})$ であり、 E は、 $N(H)$ であり、そして

D は、 $C(O)$ であるか；

またはAは、 $C(R^{3a})$ であり、Bは、 $C(R^{3b})$ であり、Dは、 $N(H)$ であり、そしてEは、 $C(O)$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニルまたはハロアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0147】

別の実施形態は、上で示されたような式(Ia)の化合物である式(I)の化合物であり、ここで：

jは、0であり、かつkは、1であり；

Qは、 $-O-$ であり；

Aは、 $C(R^{3a})$ であり、Bは、 $C(R^{3b})$ であり、Eは、 $N(H)$ であり、そしてDは、 $C(O)$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニルまたはハロアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0148】

別の実施形態は、1'-ペンチルスピロ[フロ[3, 2-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2', 4(1'H, 5H)-ジオンである式(Ia)の化合物である。

【0149】

別の実施形態は、上で示されたような式(Ia)の化合物である式(I)の化合物であり、ここで：

jは、0であり、かつkは、1であり；

Qは、 $-O-$ であり；

Aは、 $C(R^{3a})$ であり、Bは、 $C(R^{3b})$ であり、Dは、 $N(H)$ であり、そしてEは、 $C(O)$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、アルケニルまたはハロアルキルであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ および $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ からなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3e} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-R^8-CN$ 、 $-R^8-N(O)_2$ 、 $-R^8-OR^5$ 、 $-R^8-N(R^4)R^5$ 、 $-R^8-C(O)R^4$ 、 $-R^8-C(O)OR^4$ 、 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ および $-N(R^5)C(O)R^4$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 の各々は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または、 R^4 および R^5 が各々同じ窒素原子に結合しているとき、 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し得；そして

各 R^8 は、直接の結合であるか、または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖である。

【0150】

別の実施形態は、 $1'-\{[5-(\text{トリフルオロメチル})-2\text{-フリル}] \text{メチル}\}$ スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2', 5(1'H, 4H)-ジオンである式(Ia)の化合物である。

【0151】

k、j、m、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および X の実施形態は、式(I)の化合物に対するものと同じであり、ここで、

【0152】

【化8】



は、式(Ia)の化合物に対して上で示されたk、j、m、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および X の実施形態と同様に、ヘテロシクリルである。

【0153】

上で示されたような式(Ia)の化合物ならびに上で示されたような式(Ia)の化合物における R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、A、B、DおよびE基に対して本明細書中に示されるj、k、mまたは任意の特定の置換基の任意の実施形態が、独立して、他の実施形態ならびに／または式(Ia)の化合物における R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、A、B、DおよびE基に対して本明細書中に示される任意のj、k、mもしくは任意の特定の置換基と組み合わせられることによって、上で詳細に示されていない本発明の実施形態が形成され得ることが理解される。さらに、ある特定の実施形態および／または請求項において、一連の置換基が任意の特定のR基またはA、B、DもしくはE基に対して列挙される場合、その各々の個別の置換基がその特定の実施形態(embodiment)および／または請求項から削除され得るということ、およびその残りの一連の置換基が、本明細書中の開示によって認められるとみなされることになるということ、が理解される。

【0154】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける疾患もしくは状態を処置するか、予防するか、または改善する方法であり、ここで、その疾患または状態は、疼痛

10

20

30

40

50

、うつ、循環器疾患、呼吸器疾患および精神疾患ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択され、その方法は、上記処置、予防、または改善を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物の一実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0155】

この実施形態の1つの実施形態は、上記疾患または状態が、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌疼痛、化学療法疼痛、外傷痛、手術痛 (surgical pain)、術後疼痛、分娩痛、陣痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性疼痛、持続痛、末梢媒介性疼痛、中枢媒介性疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、末梢神経損傷およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるものである。

【0156】

この実施形態の別の実施形態は、上記疾患または状態が、HIVに関連する疼痛、HIV処置誘発性ニューロパシー、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、急性疼痛 (eodynia)、熱感受性、サルコイドーシス (tosarcoidosis)、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症 (MS) に関連する疼痛、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、糖尿病性ニューロパシー、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、ミオトニー、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下、双極性うつ病、不安、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸疼痛、癌、癲癇、部分的小および全身性の強直発作、下肢静止不能症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷に起因する虚血状態下の神経保護、頻脈性不整脈、心房細動ならびに心室細動からなる群から選択されるものである。

【0157】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物における電位依存性ナトリウムチャンネルを通過するイオン流出を阻害することによって、哺乳動物、好ましくはヒトにおける疼痛を処置する方法であり、ここで、その方法は、上記処置を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物の一実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0158】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける高コレステロール血症を処置するかまたは予防する方法であり、ここで、その方法は、上記処置または予防を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物の一実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0159】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける良性前立腺肥大を処置するかまたは予防する方法であり、ここで、その方法は、上記処置または予防を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治

療有効量の上で示されたような本発明の化合物の一実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0160】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるそう痒症を処置するかまたは予防する方法であり、ここで、その方法は、上記処置または予防を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物の一実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0161】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける癌を処置するかまたは予防する方法であり、ここで、その方法は、上記処置または予防を必要とする哺乳動物に、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物の一実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、あるいは、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として治療有効量の上で示されたような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0162】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物における細胞内の電位依存性ナトリウムチャンネルを通過するイオン流出を減少させる方法であり、ここで、その方法は、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として上で示されたような本発明の化合物の一実施形態またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグと上記細胞とを接触させる工程を包含する。

【0163】

本発明の化合物の特定の実施形態は、以下の式（I）の化合物の調製法において詳細に説明される。

【0164】

本発明の化合物の有用性および試験

本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける電位依存性ナトリウムチャンネルを通過するイオン流出を調節し、好ましくは阻害する。任意のそのような調節は、それがイオン流出の部分的または完全な阻害または予防であるかどうかに関わらず、本明細書中で時折「遮断」といわれ、対応する化合物は、「ブロッカー」といわれる。概して、本発明の化合物は、イオン流出などのナトリウムチャンネル活性を妨害することによって、ナトリウムチャンネルの活性を下方に調節し、ナトリウムチャンネルの電位依存性活性を阻害し、そして／または細胞膜を超えたナトリウムイオン流出を減少させるかもしくは妨げる。

【0165】

本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャンネルを通過するイオン流出を阻害する。好ましくは、本化合物は、ナトリウムチャンネルの静止状態／閉じた状態に対して低親和性を有し、不活性化された状態に対して高親和性を有する、ナトリウムチャンネルの状態依存性または頻度依存性の修飾因子(modifier)である。これらの化合物は、他の状態依存性ナトリウムチャンネルブロッカーについて説明されているものと類似のチャンネルのナトリウム伝導性ポアの内側の空洞に位置する重複部位と相互作用する可能性がある(Cestele, S. ら、前掲)。これらの化合物はまた、その内側の空洞の外側にある部位

と相互作用する可能性があり得、また、チャネルポアを通過するナトリウムイオン伝導に対してアロステリック効果を有する可能性があり得る。

【0166】

最終的には、これらの結果のうちのいずれかが、これらの化合物によって提供される全般的な治療的な利点に関連し得る。

【0167】

従って、本発明の化合物は、ナトリウムチャネルブロッカーであり、ゆえに、哺乳動物、好ましくはヒトおよび他の生物体における疾患および状態の処置に有用であり、その疾患および状態には、異常な電位依存性ナトリウムチャネルの生物学的活性の結果であるか、または電位依存性ナトリウムチャネルの生物学的活性を調節することによって改善され得る、ヒトの疾患および状態のすべてが含まれる。

10

【0168】

本明細書中に定義されるように、ナトリウムチャネル媒介性の疾患または状態とは、ナトリウムチャネルを調節すると改善される、哺乳動物、好ましくはヒトにおける疾患または状態のことを指し、その疾患または状態としては、疼痛、中枢神経の状態（例えば、癲癇、不安、うつおよび双極性疾患）；心臓血管の状態（例えば、不整脈、心房細動および心室細動）；神経筋の状態（例えば、下肢静止不能症候群および筋肉麻痺または破傷風）；脳卒中、神経外傷および多発性硬化症に対する神経保護；ならびにチャネル病（例えば、紅痛症および家族性直腸疼痛症候群）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0169】

ゆえに、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるナトリウムチャネル媒介性疾患、好ましくは、疼痛、中枢神経の状態（例えば、癲癇、不安、うつおよび双極性疾患）；心臓血管の状態（例えば、不整脈、心房細動および心室細動）；神経筋の状態（例えば、下肢静止不能症候群および筋肉麻痺または破傷風）；脳卒中、神経外傷および多発性硬化症に対する神経保護；ならびにチャネル病（例えば、紅痛症および家族性直腸疼痛症候群）に関連する疾患の処置を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトに、有効量のナトリウムチャネルブロッカー調節剤、特にナトリウムチャネルブロッカー阻害剤を投与することによって、そのような処置を行うための化合物、薬学的組成物、ならびに、そのような処置のために上記化合物および薬学的組成物を使用する方法に関する。

20

【0170】

従って、本発明は、ナトリウムチャネル媒介性疾患、特に疼痛に対して、哺乳動物を処置するためか、またはそのような疾患の発症から哺乳動物を保護するための方法を提供し、ここで、その方法は、そのような処置または保護を必要とする哺乳動物、特にヒトに、治療有効量の本発明の化合物または治療有効量の本発明の化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含し、ここで、その化合物は、1つ以上の電位依存性ナトリウムチャネルの活性を調節する。

30

【0171】

ナトリウムチャネルのイオン流出を媒介する際、特に阻害する際の本発明の化合物の一般的な価値は、以下の生物学的アッセイの項に記載されるアッセイを使用して決定され得る。あるいは、ヒトにおける状態および疾患を処置する際の本化合物の一般的な価値は、疼痛を処置する際の化合物の有効性を実証するための業界標準の動物モデルにおいて証明され得る。知覚試験を行うことによって評価され得る再現性のある感覚消失（異痛、痛覚過敏および自発痛）を長期間にわたってもたらすヒト神経因性疼痛状態の動物モデルが開発されている。存在する機械的な異痛症、化学的な異痛症および温度誘発性の異痛症ならびに痛覚過敏の程度を確認することによって、ヒトにおいて観察されるいくつかの生理病理学的状態がモデル化され得、それによって薬物療法の評価が可能となる。

40

【0172】

末梢神経損傷のラットモデルでは、損傷した神経における異所性の活性が、疼痛の行動性の徴候に対応する。これらのモデルでは、ナトリウムチャネルブロッカーおよび局所麻酔剤リドカインの静脈内適用が、全般的な行動および運動機能に影響しない濃度において

50

異所性の活性を抑制し得、機械的アロディニアを逆行させ得る (Mao, J. and Chen, L. L, Pain (2000), 87:7-17)。これらのラットモデルにおいて有効な用量をアロメトリックスケーリング (Allometric scaling) することによって、ヒトにおいて有効であると示された用量と類似の用量に変換される (Tanelian, D. L. and Brose, W. G., Anesthesiology (1991), 74 (5):949-951)。さらに、皮膚パッチの形態で適用されるリドカインである Lidoderm (登録商標) は、現在、帯状疱疹後神経痛に対して FDA から承認されている治療薬である (Devers, A. and Galer, B. S., Clin. J. Pain (2000), 16 (3):205-8)。

【0173】

ナトリウムチャンネル媒介性の疾患または状態としてはまた、HIVに関連する疼痛、HIV処置誘発性ニューロパシー、三叉神経痛、舌咽神経痛、転移性浸潤に続発するニューロパシー、有痛脂肪症、視床病変、高血圧症、自己免疫疾患、喘息、薬物嗜癖 (例えば、オピエート、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、コカイン、アルコール、ブタン吸入)、アルツハイマー、痴呆、加齢性記憶障害、コルサコフ症候群、再狭窄、泌尿器機能不全、失禁、パーキンソン病、脳血管虚血、神経症、胃腸疾患、鎌状赤血球貧血、移植片拒絶、心不全、心筋梗塞、再灌流損傷、間欠性跛行 (intermittant claudication)、アンギナ、痙攣、呼吸障害、脳虚血または心筋虚血、QT延長症候群、カテコールアミン作動性 (Catecholaminergic) 多形性心室性頻拍、眼疾患、痙縮、痙性対麻痺、筋障害、重症筋無力症、先天性筋緊張症、高カリウム血性周期性四肢麻痺、低カリウム血性周期性四肢麻痺、脱毛症、不安障害、精神病性障害、躁病、パラノイア、季節性感情障害、パニック障害、強迫性障害 (OCD)、恐怖症、自閉症、アスペルガー症候群、レット症候群、崩壊性障害、注意欠陥障害、攻撃力 (aggressivity)、衝動制御障害、血栓症、子癇前症 (pre eclampsia)、うっ血性心不全、心拍停止、フリードリヒ (Freidrich's) 運動失調、脊髄小脳性運動失調、ミエロパシー、神経根障害、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosis)、肉芽腫性疾患、オリーブ橋小脳萎縮症、脊髄小脳失調、発作性運動失調、ミオキミア、進行性淡蒼球萎縮、進行性核上性麻痺および痙縮、外傷性脳損傷、脳浮腫、水頭障害、脊髄損傷、神経性食欲不振、過食症、ブラダーウィリー症候群、肥満症、視神経炎、白内障、網膜出血、虚血性網膜症、網膜色素変性症、急性および慢性の緑内障、黄斑変性症、網膜動脈閉塞症、舞蹈病、ハンチントン舞蹈病、脳水腫、直腸炎、帯状疱疹後神経痛、急性疼痛、熱感受性、サルコイドーシス、過敏性腸症候群、トゥーレット症候群、レッシュ・ナイハン症候群、ブルガダ (Brugada) 症候群、リドル症候群、クローン病、多発性硬化症および多発性硬化症 (MS) に関連する疼痛、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、散在性硬化症、糖尿病性ニューロパシー、末梢神経障害、シャルコーマリートゥース症候群、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、軟骨石灰化症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症症候群、ミオトニー、筋緊張性ジストロフィ、筋ジストロフィ、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、精神障害、甲状腺機能低下、双極性うつ病、不安、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、直腸疼痛、癌、癲癇、部分のおよび全身性の強直発作、熱性痙攣、欠神発作 (小発作)、ミオクローヌス発作、無緊張発作、間代発作、レノックス・ガストー、ウェスト症候群 (点頭てんかん)、多耐性発作 (multiresistant seizures)、発作予防 (抗てんかん発作)、家族性地中海熱症候群、痛風、下肢静止不能症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷に起因する虚血状態下の神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動が挙げられ、そして全身性または局所的な麻酔薬として挙げられる。

【0174】

本明細書中で使用されるとき、用語「疼痛」とは、すべてのカテゴリーの疼痛のことを指し、例えば、神経因性疼痛、炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、特発性疼痛、神経痛、口腔顔面痛、火傷痛、口腔灼熱症候群、体性痛、内臓痛、筋筋膜痛 (myofacial p

10

20

30

40

50

ain)、歯痛、癌疼痛、化学療法疼痛、外傷痛、手術痛、術後疼痛、分娩痛、陣痛、反射性交感神経性ジストロフィ、腕神経叢裂離、神経因性膀胱、急性疼痛（例えば、筋骨格系疼痛および手術後疼痛）、慢性疼痛、持続痛、末梢媒介性疼痛、中枢媒介性疼痛、慢性頭痛、片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、頭部痛に関連する状態、副鼻腔炎性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、末梢神経損傷、脳卒中後の疼痛、視床病変、神経根障害、HIV疼痛、疱疹後疼痛、非心臓性胸痛、過敏性腸症候群ならびに腸障害および消化不良に関連する疼痛ならびにそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されないと認識される。

【0175】

ナトリウムチャンネルブロッカーは、疼痛に加えて臨床用途を有する。癲癇および心不整脈は、ナトリウムチャンネルブロッカーの標的であることが多い。動物モデルから最近得られた証拠から、ナトリウムチャンネルブロッカーが脳卒中または神経外傷に起因する虚血状態下の神経保護に対して、および多発性硬化症（MS）を有する患者においても有用であり得ることが示唆されている（Clare, J. J. ら、前掲およびAnger, T. ら、前掲）。

【0176】

本発明はまた、良性前立腺肥大（BPH）、高コレステロール血症、癌およびそう痒症（かゆみ）などの疾患または状態の処置または予防のための化合物、薬学的組成物、ならびに、その処置または予防のために上記化合物および薬学的組成物を使用する方法に関する。

【0177】

良性前立腺過形成としても知られる良性前立腺肥大（BPH）は、高齢男性が罹患する最も一般的な疾患の1つである。BPHは、尿道の閉塞に起因する前立腺組織の結節性拡張を特徴とする進行性の状態である。BPHの結果としては、膀胱平滑筋の肥大、膀胱代償不全（decompensated bladder）、急性尿閉および高発生率の尿路感染が挙げられ得る。

【0178】

BPHは、公衆衛生への影響が大きく、高齢男性における外科的介入についての最も一般的な理由の1つである。その病因および病原を明らかにする試みがなされており、これを受けて、実験モデルが開発された。自然発症動物モデルは、チンパンジーおよびイヌに限定される。ヒトおよびイヌにおけるBPHは、共通した多くの特徴を共有する。その両方の種において、BPHの発症は、加齢とともに自然発症的に起き、早期／思春期前の去勢によって予防され得る。外科手術に代わる医学的代替方法が、BPHおよびその結果を処置するために非常に望ましい。

【0179】

ヒトとイヌの両方における前立腺上皮過形成は、アンドロゲン感受性であり、アンドロゲン欠乏になると退縮を起こし、アンドロゲンが元に戻されると上皮過形成を再開する。前立腺に由来する細胞は、高レベルの電圧作動性ナトリウムチャンネルを発現することが示されている。免疫染色研究によって、前立腺組織における電圧作動性ナトリウムチャンネルが明確に証明された（Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005; 8(3): 266-73）。

【0180】

高コレステロール血症、すなわち、高血中コレステロールは、例えば、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈疾患、高脂血症、脳卒中、高インスリン血症、高血圧症、肥満症、糖尿病、循環器疾患（CVD）、心筋虚血および心臓発作の発症における立証された危険因子である。従って、高レベルのコレステロールを有する個体において総血清コレステロールのレベルを低下させることは、これらの疾患の危険性を低下させると知られている。特に低密度リポタンパク質コレステロールの低下は、CVD予防において不可欠なステップである。種々の高コレステロール血症治療法があるが、当該分野において代替療法が引き続き必要とされており、その探索が続けられている。

【0181】

本発明は、高コレステロール血症性およびそれらに関連する状態に対する薬剤として有用な化合物を提供する。本化合物は、種々の方法で作用し得る。いかなる特定の作用機序にも限定するつもりはないが、本化合物は、酵素アシルC o A：コレステロールのエステル化および腸壁を通る輸送の阻害をもたらすコレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）の直接または間接的なインヒビターであり得る。別の可能性は、本発明の化合物が、肝臓におけるコレステロール生合成の直接または間接的なインヒビターであり得るというものであり得る。本発明のいくつかの化合物は、ACATとコレステロール生合成の両方の直接または間接的なインヒビターとして作用し得る可能性がある。

【0182】

かゆみとして一般に知られているそう痒症は、一般的な皮膚科学的状態である。そう痒症の正確な原因は複合的であり、十分に理解されていないが、長い間、疼痛と相互作用を有すると認められている。特に、おそらく、ナトリウムチャンネルが、皮膚に沿って神経軸索づたいにかゆみシグナルを伝えるか、または伝播すると考えられている。かゆみのインパルスの伝達の結果、掻きたいという願望または反射を誘発する不快な感覚がもたらされる。

【0183】

神経生物学レベルでは、かゆみと疼痛とには、特定のメディエーター、関連するニューロンの経路および中枢神経のプロセスの複雑性が共有されると考えられており、そして最近のデータから、疼痛に関連する末梢のメディエーターおよび／またはレセプターとかゆみに関連するそれらとの間には広範な重複が存在すると示唆されている（Ikomaら、Nature Reviews Neuroscience, 7: 535-547, 2006）。著しいことに、疼痛とかゆみとは、末梢神経系および中枢神経系におけるニューロンの感作に関して類似のメカニズムを有するが、興味深い相違を示す。

【0184】

例えば、引っ掻きによる軽度の有痛性刺激は、かゆみの感覚を無くすのに有効である。対照的に、オピオイド類などの鎮痛薬は、重篤なそう痒症を発生し得る。疼痛とかゆみとの間の拮抗的な相互作用をそう痒症治療において利用することができ、現在の研究は、将来の鎮痛治療および鎮痒治療のための共通の標的を同定することに焦点が合わされている。

【0185】

本発明の化合物は、いくつかの動物モデルにおいて1 mg/kg ~ 100 mg/kg の範囲の経口用量で鎮痛効果を有すると示されている。本発明の化合物はまた、そう痒症を処置するために有用であり得る。

【0186】

かゆみまたは皮膚過敏のタイプとしては：

- a) 乾癬性そう痒症、血液透析（hemodialysis）に起因するかゆみ、水原性そう痒症（aguagenic pruritus）ならびに皮膚障害（例えば、接触皮膚炎）、全身性障害、ニューロパシー、心因性の要因またはそれらの混合が原因のかゆみ；
 - b) アレルギー反応、虫刺され、過敏症（例えば、皮膚乾燥、ざ瘡、湿疹、乾癬）、炎症状態または損傷が原因のかゆみ；
 - c) 外陰部前庭炎に関連するかゆみ；および
 - d) 別の治療薬（例えば、抗生物質、抗ウイルス薬および抗ヒスタミン剤）の投与による皮膚過敏または炎症性作用
- が挙げられるが、これらに限定されない。

【0187】

本発明の化合物はまた、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるある特定のホルモン感受性癌（例えば、前立腺癌（腺癌）、乳癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺腫瘍）の処置または予防に有用である。電圧作動性ナトリウムチャンネルは、前立腺細胞および乳癌細胞において発現すると証明されている。新生仔Na(v)1.5のアップレギュレートは、ヒト乳癌に

おける転移性プロセスの不可欠な部分として生じ、転移性表現型の新規マーカーと治療的標的との両方として機能し得る (Clin. Cancer Res. 2005, Aug. 1; 11(15): 5381-9)。電圧作動性ナトリウムチャネルアルファサブユニット、特にNav1.7の機能発現は、インビトロにおいて前立腺癌 (CaP) における強力な転移性の可能性に関連する。ナトリウムチャネルアルファサブユニットに特異的な抗体を使用する電圧作動性ナトリウムチャネルアルファサブユニットの免疫染色は、前立腺組織において明らかであり、非CaP患者よりもCaP患者において顕著に強かった (Prostate Cancer Prostatic Dis., 2005; 8(3): 266-73)。

【0188】

10

本発明の化合物はまた、哺乳動物におけるBPH (例えば、急性尿閉および尿路感染であるがこれらに限定されない) に関連する症状の処置または予防に有用である。

【0189】

本発明の化合物はまた、ある特定の内分泌不均衡または内分泌障害 (例えば、先天性副腎過形成、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下、骨粗鬆症、骨軟化症、くる病、クッシング症候群、コン症候群、高アルドステロン症、性腺機能低下症、性腺機能亢進、不妊症、受胎能および糖尿病) の処置または予防にも有用である。

【0190】

本発明は、治療薬として有用なナトリウムチャネル調節薬剤を同定するための多くの様々な手段を容易にもたらし得る。ナトリウムチャネルの調節因子の同定は、種々のインビトロアッセイおよびインビボアッセイ (例えば、電流の測定、膜電位の測定、イオン流出 (例えば、ナトリウムまたはグアニジニウム) の測定、ナトリウム濃度の測定、セカンドメッセンジャーおよび転写レベルの測定) を使用して、そして、例えば、電圧感受性色素、放射性トレーサーおよびパッチクランプ電気生理学を使用して、評価され得る。

20

【0191】

1つのそのようなプロトコルは、ナトリウムチャネルの活性を調節する能力について化学物質をスクリーニングすることによってその化学物質を調節薬剤として同定することを含む。

【0192】

Beanら、J. General Physiology (1983), 83: 613-642およびLeuwer, M. ら、Br. J. Pharmacol (2004), 141(1): 47-54に記載されている代表的なアッセイは、チャネルの挙動を研究するためにパッチクランプ技術を使用する。そのような技術は、当業者に公知であり、最近の技術を使用して、ナトリウムチャネル挙動を調節する能力について化合物を評価するための低スループットまたは中スループットアッセイに発展され得る。

30

【0193】

公知のナトリウムチャネルトキシシン (例えば、テトロドトキシシン、アルファサソリ毒、アコニチン、BTXなど) を用いる競合結合アッセイは、特定のナトリウムチャネルに対して高選択性である治療薬候補を同定するために適している場合がある。そのような結合アッセイにおいてBTXを使用することは、周知であり、McNeal, E. T. ら、J. Med. Chem. (1985), 28(3): 381-8; およびCreveling, C. R. ら、Methods in Neuroscience, Vol. 8: Neurotoxins (Conn PM Ed) (1992), pp. 25-37, Academic Press, New Yorkに記載されている。

40

【0194】

これらのアッセイは、天然の内因性の環境または組換えの環境において目的のチャネルを発現している細胞または細胞抽出物もしくは組織抽出物において行われ得る。使用することができるアッセイとしては、¹⁴C-グアニジン流入などの代用マーカーを介してNa⁺流入を測定するか、またはFRET系などの蛍光色素を使用して細胞脱分極を測定するプレートアッセイおよび他の蛍光アッセイまたは放射標識されたアコニチン、BTX、

50

T T XもしくはS T Xを使用する放射標識結合アッセイが挙げられる。より直接的な測定は、手動または自動の電気生理学システムを用いて行われ得る。グアニジン流入アッセイは、以下の生物学的アッセイにおいて詳細に説明される。

【0195】

試験化合物の処理量は、使用するスクリーニングアッセイを選択する際に考慮すべき重要な事柄である。数十万の化合物を試験するいくつかのストラテジーでは、低スループット手段の使用は望まれない。しかしながら、他の場合において、限られた数の化合物において重要な相違を同定するためには、低スループットで十分である。特定のナトリウムチャンネル調節化合物を同定するために、アッセイタイプを組み合わせる必要があることが多い。

10

【0196】

パッチクランプ技術を使用する電気生理学的アッセイは、ナトリウムチャンネル化合物の相互作用の詳細な特徴付けのためのゴールドスタンダードとして、そしてBe anら、前掲およびLe u e r , M. ら、前掲に記載されているように、認められている。1日あたり2～10個の化合物を比較することができる手動の低スループットスクリーニング (L T S) 方法；1日あたり20～50パッチ (すなわち化合物) での、自動化された中スループットのスクリーニング (M T S) のために最近開発されたシステム；および1日あたり1000～3000パッチ (すなわち化合物) の自動化されたハイスループットスクリーニング (H T S) が可能であるM o l e c u l a r D e v i c e s C o r p o r a t i o n (S u n n y v a l e , C A) の技術が存在する。

20

【0197】

1つの自動パッチクランプシステムは、創薬の速度を上げるために平面電極技術を利用する。平面電極は、高抵抗を達成し、細胞に接着して密着した後、従来の記録と遜色ない安定な低ノイズのホールセル (w h o l e - c e l l) 記録を行うことができる。適当な装置は、P a t c h X p r e s s 7000A (A x o n I n s t r u m e n t s I n c , U n i o n C i t y , C A) である。接着細胞ならびに懸濁液中で自発的に成長する細胞をはじめとした種々の細胞株および細胞培養技術が、密着の成功率および安定性についてランク付けされている。関連ナトリウムイオンチャンネルを安定に高レベルで発現する不死化細胞 (例えば、H E KおよびC H O) を高密度懸濁培養に適応させることができる。

30

【0198】

研究者が特定の状態のチャンネル (例えば、開いている状態、閉じている状態または静止状態) を遮断するか、または開いている状態から閉じている状態への、閉じている状態から静止状態への、もしくは静止状態から開いている状態への移行を阻止する化合物を同定することを可能にする他のアッセイを選択することもできる。当業者は、通常、そのようなアッセイを熟知している。

【0199】

結合アッセイもまた利用可能であるが、しかしながら、これらは、機能的な価値および情報量が非常に限られている。構想としては、E v o t e c O A I 企業グループ (H a m b u r g , G e r m a n y) から入手可能な従来の放射性フィルターに基づく結合アッセイまたは共焦点系の蛍光システムが挙げられ、それらの両方が、H T Sである。

40

【0200】

放射性流入アッセイもまた使用され得る。このアッセイでは、ベラトリジンまたはアコニチンを用いて開くようにチャンネルを刺激し、トキシンを用いて安定して開いた状態で保持し、そしてイオン流入を妨害する能力によってチャンネルブロッカーを同定する。このアッセイでは、トレーサーとして放射性²² [Na] および¹⁴ [C] グアニジニウムイオンを使用することができる。生細胞におけるF l a s h P l a t e & C y t o s t a r - T プレートは、分離工程が不要で、H T Sに適している。シンチレーションプレート技術は、この方法をH T Sに適したものに進歩させた。このアッセイの機能的な局面が理由で、情報量は適度に良い。

50

【0201】

さらに別の形式によって、Molecular Dynamics (Amersham Biosciencesの一部門, Piscataway, NJ) から入手可能なFLIPR系膜電位キット (HTS) を使用して膜電位の再分布が測定される。この方法は、ゆっくりした膜電位の変化に限定される。化合物の蛍光バックグラウンドが原因でいくつかの問題が生じ得る。試験化合物は、細胞膜の流動性に直接影響を及ぼし得、また、細胞内の色素濃度の上昇をもたらし得る。なおも、このアッセイの機能的な局面が理由で、情報量は適度に良い。

【0202】

ナトリウム色素を使用することによって、チャネルを通過するナトリウムイオン流入の速度または量を測定することができる。このタイプのアッセイは、有望なチャネルブロッカーに関する非常に多くの情報量を提供する。このアッセイは、機能的であり、Na⁺流入を直接測定し得る。Corona Red、SBFIおよび／またはナトリウムグリーン (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) を使用することにより、Na流入を測定することができる；これらすべてがNa応答性色素である。これらは、FLIPR装置とともに使用することができる。スクリーニングにおいてこれらの色素を使用することは、これまで文献に報告されていない。カルシウム色素もまた、この形式において有望であり得る。

【0203】

別のアッセイでは、FRET系電圧センサーを使用することによって、試験化合物がNa流入を直接遮断する能力が測定される。商業的に入手可能であるHTSシステムとしては、Aurora Biosciencesから入手可能であるFRET色素と組み合わせて使用され得るVIPR (登録商標) II FRETシステム (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, Vertex Pharmaceuticals, Inc. の一部門) が挙げられる。このアッセイは、電圧の変化に対する1秒を切る (sub-second) 応答を測定する。チャネル機能の修飾因子は必要でない。このアッセイは、脱分極および過分極を測定し、そして数量化のためのレシオメトリック出力を提供する。このアッセイのいくらか安価なMTSバージョンは、Aurora Biosciences製のFRET色素と組み合わせてFLEXstation (登録商標) (Molecular Devices Corporation) を使用する。本明細書中に開示される化合物を試験する他の方法もまた、知られており、当業者に利用可能である。

【0204】

これらの結果は、試験化合物とナトリウムチャネルとの間の構造活性関係 (SAR) を解析するための根拠をもたらす。試験化合物のコア構造におけるある特定の置換基は、より強力な阻害性化合物を提供する傾向がある。SAR解析は、治療薬として使用するための本発明の化合物の好ましい実施形態を同定するために当業者が現在使用し得るツールの1つである。

【0205】

次いで、そのように同定された調節剤は、最小の有害事象を伴って、疼痛、特に慢性疼痛または他の状態 (例えば、不整脈および癲癇、良性前立腺肥大 (BPH)、高コレステロール血症、癌ならびにそう痒症 (かゆみ)) を軽減するかどうかを判定するために種々のインビボモデルにおいて試験される。以下の生物学的アッセイの項に記載されるアッセイは、本化合物の生物学的活性を評価する際に有用である。

【0206】

代表的には、本発明の成功した治療薬は、以下の基準のいくつかまたはすべてを満たす。経口での有効性は、20%以上であるべきである。動物モデルの有効性は、約0.1 μg/kg体重未満から約100 mg/kg体重であり、標的ヒト用量は、0.1 μg/kg体重～約100 mg/kg体重であるが、この範囲外の用量も許容可能であり得る (「mg/kg」は、投与される被験体の体重1キログラムあたりの化合物のミリグラムを意

10

20

30

40

50

味する)。治療指数(または中毒量と治療用量との比)は、100を超えるべきである。作用強度は、(IC₅₀ 値によって表されるとき)10 μM未満、好ましくは1 μM未満、最も好ましくは50 nM未満であるべきである。IC₅₀ (「50%阻害濃度」)は、本発明のアッセイにおいて特定の時間にわたってナトリウムチャネルを通過するイオン流出の50%の阻害を達成するのに必要な化合物の量の基準である。グアニジン流入アッセイにおける本発明の化合物は、ナノモル濃度未満から10 マイクロモル濃度未満の範囲のIC₅₀を示した。

【0207】

本発明の代替の用途において、本発明の化合物は、本明細書中に開示される様々な疾患の処置またはそれらからの保護にも有用な他の化合物を探索する比較目的での例示的な薬剤として、インビトロ研究またはインビボ研究において使用され得る。

10

【0208】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは哺乳動物、好ましくはヒトにおいてNav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.5、Nav1.6、Nav1.7、Nav1.8またはNav1.9の活性を阻害することに関し、その方法は、式Iの化合物もしくは前記化合物を含む組成物を哺乳動物、好ましくはヒトに投与する工程、または、前記生物学的サンプルと式Iの化合物もしくは前記化合物を含む組成物とを接触させる工程を包含する。本明細書中で使用されるとき、用語「生物学的サンプル」としては、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られる生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、便、精液、涙もしくは他の体液またはそれらの抽出物が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0209】

生物学的サンプルにおけるNav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.5、Nav1.6、Nav1.7、Nav1.8またはNav1.9の活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的に有用である。そのような目的の例としては、生物学的現象および病理学的現象におけるナトリウムイオンチャネルの研究；および新規ナトリウムイオンチャネルインヒビターの比較評価が挙げられるが、これらに限定されない。

【0210】

立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物として上記の発明の要旨に示されるような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグならびに／あるいは薬学的に許容可能な賦形剤および立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはそれらの混合物としての上記の発明の要旨に示されるような1つ以上の本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを含む本明細書中に記載される薬学的組成物は、哺乳動物においてナトリウムチャネル媒介性の疾患または状態を処置するための薬物を調製する際に使用され得る。

30

【0211】

本発明の薬学的組成物および投与

本発明はまた、本明細書中に開示される本発明の化合物を含む薬学的組成物に関する。1つの実施形態において、本発明は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与されたときに疼痛などのナトリウムチャネル媒介性の疾患を処置するために電位依存性ナトリウムチャネルを通過するイオン流出を調節するのに有効な量、好ましくは阻害するのに有効な量で、薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤中に本発明の化合物を含む組成物に関する。

40

【0212】

純粋な形態または適切な薬学的組成物での本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与は、類似の有用性をもたらすために薬剤の許容される投与様式のいずれかを介して行われ得る。本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物を適切な薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と組み合わせることによって調製され得、固体、半固体、液体またはガス状の形態(例えば、錠剤、カプセル、散剤、顆粒剤、軟膏、溶液、坐剤、

50

注射、吸入剤、ゲル、ミクロスフェアおよびエアロゾル)で調製物に製剤化され得る。そのような薬学的組成物を投与する代表的な経路としては、経口、局所的、経皮的、吸入、非経口、舌下、直腸、膣および鼻腔内が挙げられるがこれらに限定されない。非経口という用語は、本明細書中で使用されるとき、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内の注射または注入の技術を包含する。本発明の薬学的組成物は、組成物が患者に投与されたときにその組成物の中に含まれている活性成分が生物学的に利用可能となるように製剤化される。被験体または患者に投与される組成物は、1つ以上の投薬単位の形態をとり、ここで、例えば、錠剤は、単一の投薬単位であり得、エアロゾル形態での本発明の化合物の容器は、複数の投薬単位を保持し得る。そのような剤形を調製する実際の方法は、公知であるか、または当業者に明らかである；例えば、The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)を参照のこと。投与される組成物は、任意の事象において、本発明の教示に従って目的の疾患または状態を処置するための、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む。

10

【0213】

本明細書中において有用な薬学的組成物はまた、薬学的に許容可能なキャリア（例えば任意の適当な希釈剤または賦形剤が挙げられる）を含み、それらのキャリアは、それ自体が組成物を投与される個体にとって有害な抗体の産生を惹起せず、過度の毒性なしに投与され得る任意の医薬品を包含する。薬学的に許容可能なキャリアとしては、液体（例えば、水、食塩水、グリセロールおよびエタノールなど）が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤および他の賦形剤に関する徹底的な議論は、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N. J. 現行版)に見られる。

20

【0214】

本発明の薬学的組成物は、固体または液体の形態であり得る。1つの局面において、キャリア（複数を含む）は、粒子状であり、その結果、その組成物は、例えば、錠剤または散剤の形態である。キャリア（複数を含む）は、液体であり得、その組成物は、例えば、経口シロップ剤、注射可能な液体または例えば吸入 (inhalatory) 投与において有用なエアロゾルである。

30

【0215】

薬学的組成物が経口投与用に意図されるとき、その組成物は、好ましくは固体または液体のいずれかの形態であり、ここで、半固体、半液体、懸濁液およびゲルの形態は、本明細書中において固体または液体のいずれかとして考えられる形態内に含まれる。

【0216】

経口投与用の固体の組成物として、薬学的組成物は、散剤、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル、チューインガム、オブラートまたは類似の形態に製剤化され得る。そのような固体の組成物は、代表的には1つ以上の不活性な希釈剤または食用のキャリアを含む。さらに、以下のもののうちの1つ以上が、存在し得る：結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチン）；賦形剤（例えば、デンプン、ラクトースまたはデキストリン）、崩壊剤（例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、Primogel、トウモロコシデンプンなど）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはSterotex）；流動促進剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）；甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）；着色料（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味料）；および着色剤。

40

【0217】

薬学的組成物がカプセル、例えば、ゼラチンカプセルの形態であるとき、その薬学的組成物は、上記のタイプの材料に加えて、ポリエチレングリコールまたはオイルなどの液体キャリアを含み得る。

【0218】

50

薬学的組成物は、液体の形態、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、溶液、エマルジョンまたは懸濁液であり得る。その液体は、2つの例として、経口投与用であり得るか、または注射による送達用であり得る。好ましい組成物が、経口投与用に意図されるとき、その組成物は、本化合物に加えて、甘味剤、保存剤、色素／着色剤および風味増強剤のうちの1つ以上を含む。注射による投与が意図された組成物では、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝液、安定剤および等張剤のうちの1つ以上が含まれ得る。

【0219】

本発明の液体の薬学的組成物は、それらが溶液、懸濁液または他の同様の形状であるかに関係なく、以下の補助剤：滅菌希釈剤（例えば、注射用水、食塩水溶液、好ましくは生理食塩水、リンガー溶液、等張性塩化ナトリウム）、固定油（例えば、溶媒または懸濁媒質として働き得る合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリド）、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒；抗菌剤（例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン）；酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム）；キレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）；緩衝液（例えば、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩）および張度を調節するための薬剤（例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース）のうちの1つ以上を含み得る。非経口調製物は、ガラス製またはプラスチック製の、アンプル、使い捨て注射器または反復投与用バイアルの中に封入され得る。生理食塩水は、好ましい補助剤である。注射可能な薬学的組成物は、好ましくは滅菌されたものである。

【0220】

非経口投与または経口投与のいずれかのために意図された本発明の液体の薬学的組成物は、適当な投薬量が得られるようにある量の本発明の化合物を含むべきである。代表的には、この量は、組成物における少なくとも0.01%の本発明の化合物である。この量は、経口投与を意図するとき、本組成物の0.1～約70%の重量の間で変化し得る。好ましい経口薬学的組成物は、約4%～約50%の本発明の化合物を含む。本発明の好ましい薬学的組成物および調製物は、非経口投薬単位が、本発明の希釈の前に0.01～10重量%の本化合物を含むように調製される。

【0221】

本発明の薬学的組成物は、局所的投与用に意図され得、その場合、キャリアは、溶液、エマルジョン、軟膏またはゲルの基剤を適当に含み得る。例えば、基剤は、以下：ペトロラタム、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、希釈剤（例えば、水およびアルコール）および乳化剤ならびに安定剤のうちの1つ以上を含み得る。局所的投与のために増粘剤が薬学的組成物中に存在し得る。本組成物が経皮的投与用に意図される場合、本組成物としては、経皮パッチまたはイオン導入デバイスが挙げられる。局所的製剤は、約0.1～約10% w/v（単位体積あたりの重量）の濃度の本発明の化合物を含み得る。

【0222】

本発明の薬学的組成物は、例えば、直腸で融解して薬物を放出する坐剤の形態での直腸投与用に意図され得る。直腸投与用の組成物は、適当な非刺激性賦形剤として油性基剤を含み得る。そのような基剤としては、ラノリン、カカオバターおよびポリエチレングリコールが挙げられるがこれらに限定されない。

【0223】

本発明の薬学的組成物は、固体または液体の投薬単位の物理的形状を改変する様々な材料を含み得る。例えば、本組成物は、活性成分の周りにコーティングシェル（coating shell）を形成する材料を含み得る。そのコーティングシェルを形成する材料は、代表的には不活性であり、例えば、糖、シェラックおよび他の腸溶コーティング剤から選択され得る。あるいは、活性成分は、ゼラチンカプセル内に包み込まれ得る。

【0224】

固体または液体の形態での本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物に結合することによって、本化合物の送達を助ける薬剤を含み得る。この能力において作用し得る適当な薬

剤としては、モノクローナル抗体もしくはポリクローナル抗体、タンパク質またはリポソームが挙げられる。

【0225】

本発明の薬学的組成物は、エアロゾルとして投与され得る投薬単位からなり得る。エアロゾルという用語は、コロイド的性質の系から、加圧容器からなるシステムまでの範囲の種々のシステムを表すために使用される。送達は、液化ガスまたは圧縮ガスによるものであってもよいし、活性成分を分散する適当なポンプシステムによるものであってもよい。本発明の化合物のエアロゾルは、活性成分（複数を含む）を送達するために、一相、二相または三相のシステムで送達され得る。エアロゾルの送達には、必要な容器、アクチベーター、バルブ、サブコンテナなどが含まれ、それらは、併せてキットを形成し得る。当業者は、過度の実験を行うことなく、好ましいエアロゾルを判別し得る。

10

【0226】

本発明の薬学的組成物は、薬学的分野において周知の方法によって調製され得る。例えば、注射によって投与されると意図される薬学的組成物は、溶液を形成するために本発明の化合物を滅菌蒸留水と組み合わせて調製され得る。界面活性剤は、均一な溶液または懸濁液の形成を容易にするために加えられ得る。界面活性剤は、水性の送達系において本化合物の溶解または均一な懸濁を容易にするための、本発明の化合物と非共有結合的に相互作用する化合物である。

【0227】

本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、治療有効量で投与され、その治療有効量は、使用される特定の化合物の活性；化合物の代謝的安定性および作用時間の長さ；患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別および食餌；投与の様式および時間；排出速度；合剤；特定の障害または状態の重症度；ならびに被験体が受けている治療をはじめとした種々の因子に応じて変化する。一般に、治療的に有効な1日量は、（70 kgの哺乳動物に対して）約0.001 mg/kg（すなわち、0.07 mg）～約100 mg/kg（すなわち、7.0 gm）であり；好ましくは、治療的に有効な用量は、（70 kgの哺乳動物に対して）約0.01 mg/kg（すなわち、7 mg）～約50 mg/kg（すなわち、3.5 gm）であり；より好ましくは、治療的に有効な用量は、（70 kgの哺乳動物に対して）約1 mg/kg（すなわち、70 mg）～約25 mg/kg（すなわち、1.75 gm）である。

20

30

【0228】

本明細書中に提供される有効量の範囲は、限定するものであると意図されないし、好ましい用量の範囲を表すと意図されない。しかしながら、最も好ましい投与量は、関連分野の当業者によって理解され、決定され得るように個別の被験体に応じて調整される。（例えば、Berkowら、eds., The Merck Manual, 16th edition, Merck and Co., Rahway, N. J., 1992; Goodman et al., eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N. Y., (2001); Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)を参照のこと）。

40

50

【0229】

各処置に必要な総用量は、所望であれば1日の間に反復投与によって投与され得るか、または単回用量で投与され得る。一般に、処置は、低い用量から開始され、その用量は、化合物の適量未満である。その後、投薬量をその状況下での最適な効果に達するまで少しずつ増加させる。診断用の薬学的化合物または組成物は、単独で投与され得るか、あるいはその病状に特異的か、もしくはその病状の他の症状に特異的な他の診断薬および／または医薬品と併用して投与され得る。本発明の化合物および／または組成物の投与のレシピエントは、哺乳動物などの任意の脊椎動物であり得る。哺乳動物の中でも、好ましいレシピエントは、霊長目（ヒト、類人猿およびサルを含む）、偶蹄目（Artiodactyla）（ウマ、ヤギ、ウシ、ヒツジ、ブタを含む）、齧歯目（Rodentia）（マウス、ラット、ウサギおよびハムスターを含む）および食肉目（ネコおよびイヌを含む）の哺乳動物である。鳥類の中でも、好ましいレシピエントは、シチメンチョウ、ニワトリおよび同じ目の他のメンバーである。最も好ましいレシピエントは、ヒトである。

10

【0230】

局所的適用では、処置される末梢ニューロンに近接する標的領域（例えば、皮膚表面、粘膜など）に有効量の本発明の薬学的組成物を投与することが好ましい。この量は、一般に、その使用が診断的、予防的、または治療的であるかどうかに関係なく処置される領域、症状の重症度および使用される局所的ビヒクルの性質に応じて、1適用あたり約0.0001mg～約1gの範囲の本発明の化合物である。好ましい局所的調製物は、軟膏であり、ここで、軟膏基剤1ccあたり約0.001～約50mgの活性成分が使用される。薬学的組成物は、経皮的組成物または経皮的送達デバイス（「パッチ」）として製剤化され得る。そのような組成物としては、例えば、バックリング（backing）、活性化化合物レザバ、制御膜、裏当て（liner）およびコンタクト接着剤（contact adhesive）が挙げられる。そのような経皮パッチは、所望されるときに、本発明の化合物の持続的な拍動性の送達を提供するか、または必要な送達を提供するために使用され得る。

20

【0231】

本発明の組成物は、当該分野で公知の手順を使用することによって患者への投与後に活性成分の迅速な放出、徐放または遅延放出を提供するために製剤化され得る。放出制御薬物送達系としては、ポリマーコーティングされたレザバまたは薬物ポリマーマトリックス製剤を含む浸透圧ポンプシステムおよび溶解（dissolutional）システムが挙げられる。放出制御系の例は、米国特許第3,845,770号および同第4,326,525号ならびにP. J. Kuzmaら、Regional Anesthesia 22（6）：543-551（1997）（これらのすべてが本明細書中で参考として援用される）に示されている。

30

【0232】

本発明の組成物はまた、局所的、全身性および鼻から脳への医学治療のために、鼻腔内薬物送達系を介して送達され得る。Controlled Particle Dispersion（CPD、登録商標）技術、従来の点鼻薬ボトル、吸入器または噴霧器は、嗅覚領域および副鼻腔を標的化することによって薬物の効果的な局所的および全身性の送達をもたらすと当業者に知られている。

40

【0233】

本発明はまた、ヒト女性または雌動物への投与に適した腔内のシェルまたはコア薬物送達デバイスに関する。このデバイスは、さやによって囲まれていて、PCT特許番号WO 98/50016に記載されているようなテストステロンを適用するために使用されるデバイスに似た1日あたりの主成分に基づいて実質的に零次パターンで化合物を放出することができるポリマーマトリックス中に活性な薬学的成分を含み得る。

【0234】

眼球送達のための現在の方法としては、局所的投与（点眼）、結膜下注射、眼周囲の注射、硝子体内注射、外科的移植およびイオン導入（低い電流を用いて、イオン化薬物を体

50

組織に、および体組織を介して輸送する)が挙げられる。当業者は、安全性および有効な眼内 (i n t r a - o c c u l a r) 投与のために、最も適した賦形剤を本化合物と組み合わせ得る。

【0235】

最も適当な経路は、処置される状態の性質および重症度に依存する。当業者はまた、投与方法 (経口、静脈内、吸入、皮下、直腸など)、剤形、適当な薬学的賦形剤および化合物を必要とする被験体へのその化合物の送達に関連する他の事項の決定について熟知している。

【0236】

併用療法

本発明の化合物は、ナトリウムチャネル媒介性の疾患および状態を処置する際に、1つ以上の他の本発明の化合物もしくは1つ以上の他の治療薬と、またはそれらの任意の組み合わせとして、有用に組み合わせられ得る。例えば、本発明の化合物は、他の治療薬と併用して、同時に、連続的に、または別々に投与され得、上記の他の治療薬としては、以下：

- ・オピエート鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、コカイン、オキシモルヒネ、レボルファノール、レバロルファン、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、ナルメフェン (n a l m e f e n e)、フェンタニール、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メリピジン (m e r i p i d i n e)、メタドン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィンおよびペンタゾシン；

- ・非オピエート鎮痛薬、例えば、アセトアミノフェン (a c e t o m e n i p h e n)、サリチル酸エステル類 (例えば、アスピリン)；

- ・非ステロイド性抗炎症性薬物 (N S A I D)、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、ジフルシナル (d i f f l u s i n a l)、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン (n i t r o f l u r b i p r o f e n)、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリダク、トルメチンおよびゾメピラク；

- ・抗痙攣薬、例えば、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン (o x c a r b a z e p i n e)、ラモトリジン、バルプロエート、トピラメート、ガバペンチンおよびプレガバリン；

- ・抗うつ薬、例えば、三環式抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、デスプラミン (d e s p r a m i n e)、イミプラミンおよびノルトリプチリン；

- ・C O X - 2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ (p a r e c o x i b)、バルデコキシブ、デラコキシブ (d e r a c o x i b)、エトリコキシブ (e t o r i c o x i b) およびルミラコキシブ (l u m i r a c o x i b)；

- ・アルファアドレナリン作用薬、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デクスメタトミジン (d e x m e t a t o m i d i n e)、モダフィニルおよび4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2- (5-メタンスルホンアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5- (2-ピリジル) キナゾリン；

- ・バルビツレート鎮静薬、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール (b u t a b i t a l)、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール (p h e n o b a r t i t a l)、セコバルビタール、タルブタール (t a l b u t a l)、チアミラール (t h e a m y l a l) およびチオペンタール；

- ・タキキニン (N K) アンタゴニスト、特に、N K - 3、N K - 2 または N K - 1 アンタゴニスト、例えば、(α R、9 R) - 7 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ-9-メチル-5- (4-メチルフェニル)

10

20

30

40

50

ー7Hー[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ーナフチリジンー6ー13ージオン(TAK-637)、5ー[[2R, 3S)ー2ー[(1R)ー1ー[3, 5ービス(トリフルオロメチルフェニル)エトキシー3ー(4ーフルオロフェニル)ー4ーモルホリニル]ーメチル]ー1, 2ージヒドロー3Hー1, 2, 4ートリアゾールー3ーオン(MK-869)、アプレピタント、ラネピタント(lanepitane)、ダピタント(dapitane)または3ー[[2ーメトキシ5ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]ーメチルアミノ]ー2ーフェニルピペリジン(2S, 3S)；

・コールタール鎮痛薬、特に、パラセタモール；

・セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、パロキセチン、セルトラリン、ノルフルオキセチン(フルオキセチンデスメチル代謝産物)、代謝産物デメチルセルトラリン、'3フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d, lーフェンフルラミン、フェモキセチン(femoxetine)、イホキセチン(ifoxetine)、シアノドチエピン(cyanodothiepin)、リトキセチン(litoxetine)、ダボキセチン(dapoxetine)、ネファゾドン、セリクラミン(cericlamine)、トラゾドンおよびフルオキセチン；

・ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタザピン(mirtazepine)、オキサプロチリン(oxaprotiline)、フェゾラミン(fezolamine)、トモキセチン(tomoxetine)、ミアンセリン、ブプロプリオン(bupropion)、ブプロプリオン代謝産物ヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシンおよびビロキサジン(viloxazine)(Vivalan(登録商標))、特に選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、レボキセチン、特に(S, S)ーレボキセチンおよびベンラファキシンドュロキセチン神経遮断鎮静剤(neuroleptics sedative)／抗不安剤；

・二重セロトニンーノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファキシシン、ベンラファキシシン代謝産物Oーデスメチルベンラファキシシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン、ミルナシプランおよびイミプラミン；

・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル；

・5ーHT₃アンタゴニスト、例えば、オンダンセトロン；

・代謝調節型グルタミン酸レセプター(mGluR)アンタゴニスト；

・局所麻酔薬、例えば、メキシレチンおよびリドカイン；

・コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン；

・抗不整脈薬(antiarrhythmics)、例えば、メキシレチンおよびフェニトイン；

・ムスカリンアンタゴニスト、例えば、トルテロジン、プロピペリン、塩化トロスピウム(tropisium t chloride)、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリンおよびイプラトロピウム；

・カンナビノイド；

・バニロイドレセプターアゴニスト(例えば、レシニフェラトキシシン(resiniferatoxin))またはバニロイドレセプターアンタゴニスト(例えば、カプサゼピン)；

・鎮静薬、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタカロンおよびジクロラルフェナゾン；

・抗不安薬、例えば、ベンゾジアゼピン類、

・抗うつ薬、例えば、ミルタザピン、

・局所薬(例えば、リドカイン、カプサイシン(capsacin)およびレシニフェラトキシシン(resiniferotoxin)；

・筋弛緩剤、例えば、ベンゾジアゼピン、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキ

10

20

30

40

50

サゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモールおよびオルフレナジン（orphrenadine）；

- ・抗ヒスタミンまたはH₁アンタゴニスト；
- ・NMDAレセプターアンタゴニスト；
- ・5-HTレセプターアゴニスト／アンタゴニスト；
- ・PDEV阻害剤；
- ・Tramadol（登録商標）；
- ・コリン作動性（ニコチン性（nicotinic））鎮痛薬；
- ・アルファ-2-デルタリガンド；
- ・プロスタグランジンE₂サブタイプアンタゴニスト；
- ・ロイコトリエンB₄アンタゴニスト；
- ・5-リポキシゲナーゼインヒビター；および
- ・5-HT₃アンタゴニスト

が挙げられるがこれらに限定されない。

【0237】

そのような併用を使用して処置され得、そして／または予防され得るナトリウムチャネル媒介性の疾患および状態としては、疼痛、中枢および末梢性に媒介される疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛ならびに関連する疼痛を伴う他の疾患、そして他の中枢神経障害（例えば、癲癇、不安、うつおよび双極性疾患）；または心臓血管の障害（例えば、不整脈、心房細動および心室細動）；神経筋障害（例えば、下肢静止不能症候群および筋肉麻痺または破傷風）；脳卒中、神経外傷および多発性硬化症に対する神経保護；ならびにチャネル病（例えば、紅痛症および家族性直腸疼痛症候群）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0238】

本明細書中で使用されるとき、「併用」とは、1つ以上の本発明の化合物と、1つ以上の他の本発明の化合物または1つ以上のさらなる治療薬との任意の混合物または順列のことを指す。文脈が明らかに他のことを示さない限り、「併用」は、本発明の化合物を1つ以上の治療薬と同時にまたは連続的に送達することを包含し得る。文脈が明らかに他のことを示さない限り、「併用」は、別の治療薬を含んだ本発明の化合物の剤形を包含し得る。文脈が明らかに他のことを示さない限り、「併用」は、別の治療薬を含んだ本発明の化合物の投与経路を包含し得る。文脈が明らかに他のことを示さない限り、「併用」は、別の治療薬を含んだ本発明の化合物の製剤を包含し得る。剤形、投与経路および薬学的組成物としては、本明細書中に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0239】

キットの一部

本発明はまた、1つ以上の本発明の化合物を含む薬学的組成物を備えたキットを提供する。そのキットはまた、イオンチャネルの活性を調節するために、疼痛を処置するために、ならびに本明細書中に開示されるような他の有用性のために、薬学的組成物を使用するための指示を備える。好ましくは、商業的パッケージは、薬学的組成物の1つ以上の単位用量を含む。例えば、そのような単位用量は、静脈内注射の調製に十分な量であり得る。光および／または空気に感受性である化合物が特別な包装および／または製剤を必要とし得ることは、当業者に明らかである。例えば、光を通さず、そして／または外気との接触から密閉されている包装が使用され得、そして／または適当なコーティングまたは賦形剤とともに製剤化され得る。

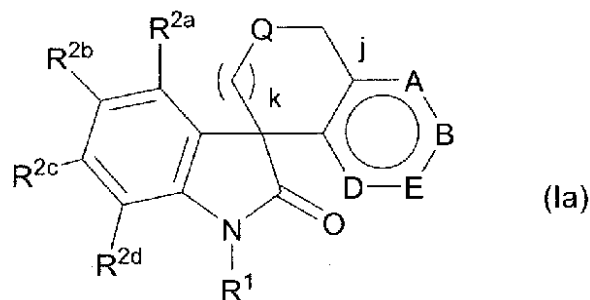
【0240】

本発明の化合物の調製

以下の反応スキームでは、上の発明の要旨において記載されたような本発明の化合物、すなわち、式（I）の化合物を作製する方法を説明する。特に、以下の反応スキームでは、以下の式（Ia）：

【0241】

【化 9】



10

を有する式 (I) の化合物を作製する方法を説明し、ここで、j、k、Q、A、B、D、E、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c} および R^{2d} は、立体異性体、エナンチオマー、互変異性体またはそれらの混合物としての式 (Ia) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグについて上の本発明の実施形態において定義されたとおりであり、それらは、本発明の方法において使用される。

【0242】

当業者は類似の方法または当業者に公知の方法によって本発明の化合物を作製することができることも理解される。また、当業者は以下で詳細に説明されない他の本発明の化合物を適切な出発成分を使用し、そして必要であれば合成のパラメータを改変することによって以下に記載されるような同様の様式で作製することができることも理解される。一般に、出発成分は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI および Fluorochem USA などの供給業者から得てもよいし、当業者に公知の原典に従って合成してもよいし（例えば、Smith, M. B. and J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, 2000年12月)を参照のこと）、本明細書中に記載されるように調製してもよい。

20

【0243】

以下の記載において、示される式の置換基および／または可変部分の組み合わせは、そのような寄与によって安定な化合物がもたらされる場合だけ、許容されることも理解される。

30

【0244】

以下に説明されるプロセスにおいて、中間体化合物の官能基が適当な保護基によって保護される必要がある場合があることもまた当業者によって認識される。そのような官能基としては、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシに適した保護基としては、トリアルキルシリルまたはジアリアルアルキルシリル（例えば、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが挙げられる。アミノ、アミジノおよびグアニジノに適した保護基としては、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。メルカプトに適した保護基としては、-C(O)-R''（ここで、R'' は、アルキル、アリアルまたはアリアルアルキルである）、p-メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。カルボン酸に適した保護基としては、アルキル、アリアルまたはアリアルアルキルエステルが挙げられる。

40

【0245】

当業者に公知であって、本明細書中に記載されるような標準的な手法に従って保護基が付加され得るかまたは除去され得る。

【0246】

保護基の使用は、Greene, T. W. and P. G. M. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (2006), 4th Ed., Wiley に詳細に記載されている。保護基はまた

50

、W a n g 樹脂または塩化 2-クロロトリチル樹脂などのポリマー樹脂であり得る。

【0247】

本発明の化合物のそのように保護された誘導体は、薬理学的活性を有しないかもしれないが、それらは、哺乳動物に投与された後、体内で代謝されることにより、薬理学的に活性な本発明の化合物を形成し得ることもまた当業者によって認識される。ゆえに、そのような誘導体は、「プロドラッグ」と記載され得る。本発明の化合物のすべてのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0248】

以下の反応スキームにおいて、 j 、 k 、 Q 、 A 、 B 、 D 、 E 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} は、別段定義されない限り、式 (I a) の化合物に対する上記の発明の要旨におけるとおりに定義される； X は、クロロまたはプロモであり；そして R'' は、アルキル基である。

10

【0249】

A. 式 (I a) の化合物、式 (I b) の化合物および式 (I c) の化合物の調製

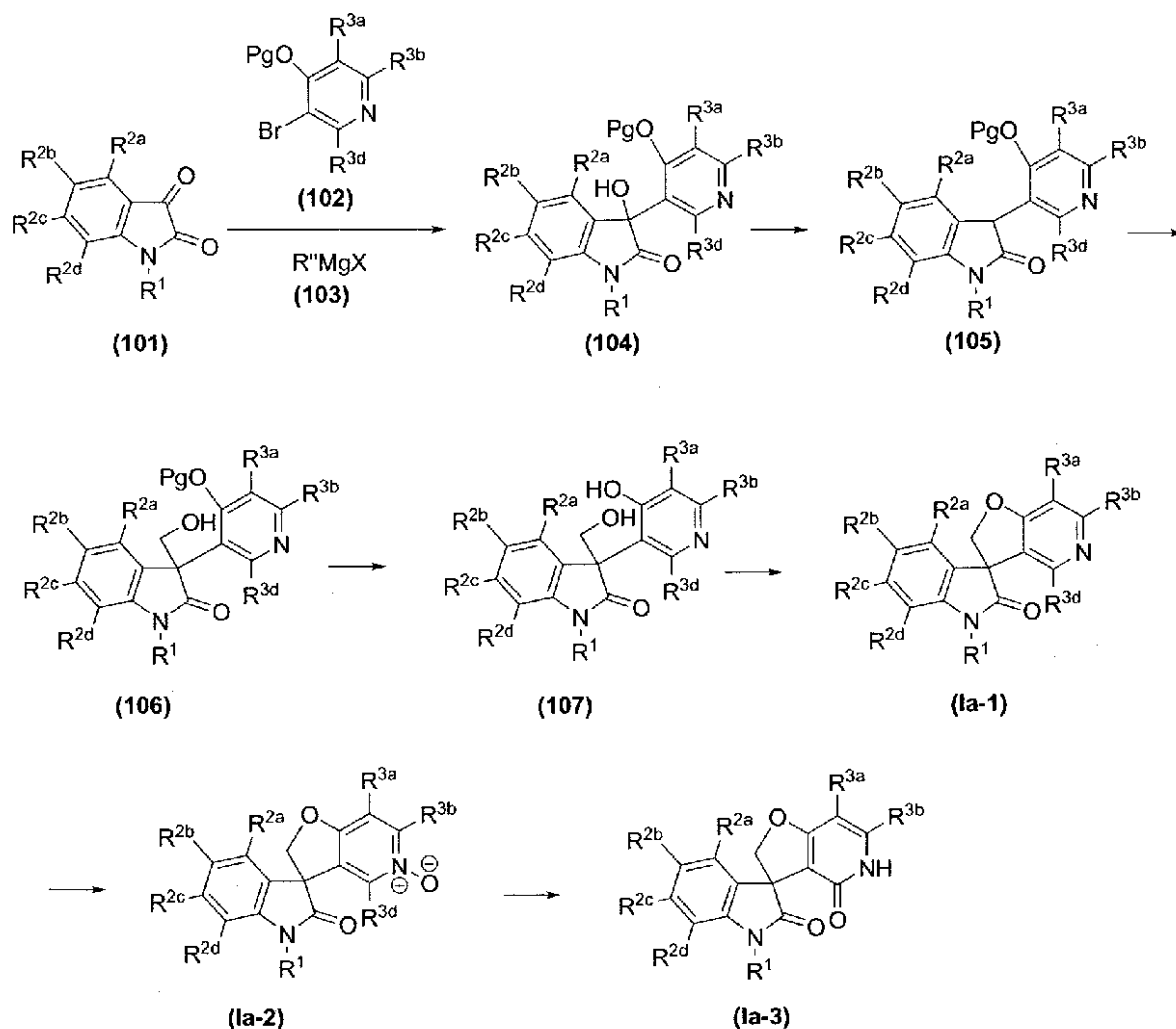
式 (I a-1) の化合物は、 A が、 $C(R^{3a})$ であり、 B が、 $C(R^{3b})$ であり、 E が、 N であり、 D が、 $C(R^{3d})$ であり、 Q が、 $-O-$ であり、 j が、 0 であり、そして k が、 1 である本発明の式 (I a) の化合物である。式 (I a-2) の化合物は、 A が、 $C(R^{3a})$ であり、 B が、 $C(R^{3b})$ であり、 E が、 $N \rightarrow O$ であり、 D が、 $C(R^{3d})$ であり、 Q が、 $-O-$ であり、 j が、 0 であり、そして k が、 1 である本発明の式 (I a) の化合物である。式 (I a-3) の化合物は、 A が、 $C(R^{3a})$ であり、 B が、 $C(R^{3b})$ であり、 E が、 $N(H)$ であり、 D が、 $C(O)$ であり、 Q が、 $-O-$ であり、 j が、 0 であり、そして k が、 1 である本発明の式 (I a) の化合物である。これらの化合物は、以下の反応スキーム 1 に記載されるような一般的な手順に従って合成され得、ここで、 Pg は、酸素保護基を表す：

20

反応スキーム 1

【0250】

【化 10】



10

20

30

40

50

式(101)、式(102)および式(103)の化合物は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法によって調製され得る。

【0251】

概して、式(Ia-1)の化合物、式(Ia-2)の化合物および式(Ia-3)の化合物は、まず、溶媒(例えば、テトラヒドロフランであるがこれらに限定されない)中で式(101)のイサチン化合物のケトカルボニル基と反応する陰イオンを形成するために、低温(0°C)で式(102)のプロモ化合物をグリニャール試薬(103)で処理して金属-ハロゲン交換を起こして、式(104)の化合物オキシインドールを得ることによって上の反応スキーム1において示される手順によって調製される。式(104)の化合物のC-3位に存在するヒドロキシル基の除去は、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるがこれらに限定されない)の存在下で式(104)の化合物をシラン試薬(例えば、トリエチルシラン)で処理することによって達成され得る。式(104)の化合物のC-3位に存在するヒドロキシル基の除去はまた、式(104)の化合物を $\text{SOCl}_2/\text{NEt}_3$ で処理した後、Zn微粒子で還元することによってもまた達成され得、それによって、式(105)の化合物が得られる。次いで、式(105)の化合物を塩基(例えば、ジイソプロピルアミン、リチウムジイソプロピルアミドまたは水酸化ナトリウムであるがこれらに限定されない)で処理した後、ホルムアルデヒドと反応させることによって、式(106)のヒドロキシメチル中間体化合物が得られる。ホスフィン試薬(例えば、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィンであるがこれらに限定されない)およびアゾ試薬(例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルまたはアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルであるがこれらに限定されない)を溶媒(例えば、テ

トラヒドロフラン、ジクロロメタンまたは酢酸エチルであるがこれらに限定されない) 中で使用することなどの光延反応条件を介した式(107)の化合物の分子内の環化によって、式(Ia-1)の化合物が得られる。さらに、化合物(Ia-1)を酸化体(例えば、*m*-クロロペルオキシ安息香酸であるがこれらに限定されない)で処理することによって、式(Ia-2)のオキシド化合物が得られる。式(Ia-2)の化合物(ここで、 R^{3d} はHである)を無水物(例えば、トリフルオロ無水酢酸であるがこれらに限定されない)と反応させることにより、転位を介して式(Ia-3)のピリドン化合物が形成され、それは、標準的な単離手法によって反応混合物から単離される。

【0252】

B. 式(Ia-4)の化合物、式(Ia-5)の化合物、式(Ia-6)の化合物、式(Ia-7)の化合物および式(Ia-8)の化合物の調製

式(Ia-4)の化合物は、Aが、 $C(R^{3a})$ であり、Bが、 $C(R^{3b})$ であり、Eが、 $C(R^{3e})$ であり、Dが、Nであり、Qが、-O-であり、jが、0であり、そしてkが、1である本発明の式(Ia)の化合物である。式(Ia-5)の化合物は、Aが、 $C(R^{3a})$ であり、Bが、 $C(R^{3b})$ であり、Eが、 $C(R^{3e})$ であり、Dが、N→Oであり、Qが、-O-であり、jが、0であり、そしてkが、1である本発明の式(Ia)の化合物である。式(Ia-6)の化合物は、 R^{2a} が、Hであり、Aが、 $C(R^{3a})$ であり、Bが、 $C(R^{3b})$ であり、Eが、 $C(R^{3e})$ であり、Dが、Nであり、Qが、-O-であり、jが、0であり、そしてkが、1である本発明の式(Ia)の化合物である。式(Ia-7)の化合物は、 R^{2a} が、アリールであり、Aが、 $C(R^{3a})$ であり、Bが、 $C(R^{3b})$ であり、Eが、 $C(R^{3e})$ であり、Dが、Nであり、Qが、-O-であり、jが、0であり、そしてkが、1である本発明の式(Ia)の化合物である。式(Ia-8)の化合物は、Aが、 $C(R^{3a})$ であり、Bが、 $C(R^{3b})$ であり、Eが、C(O)であり、Dが、Nであり、Qが、-O-であり、jが、0であり、そしてkが、1である本発明の式(Ia)の化合物である。それらは、以下の反応スキーム2(ここで、Arは、アリールである)において記載されるような一般的な手順に従って合成され得る。

【0253】

反応スキーム2

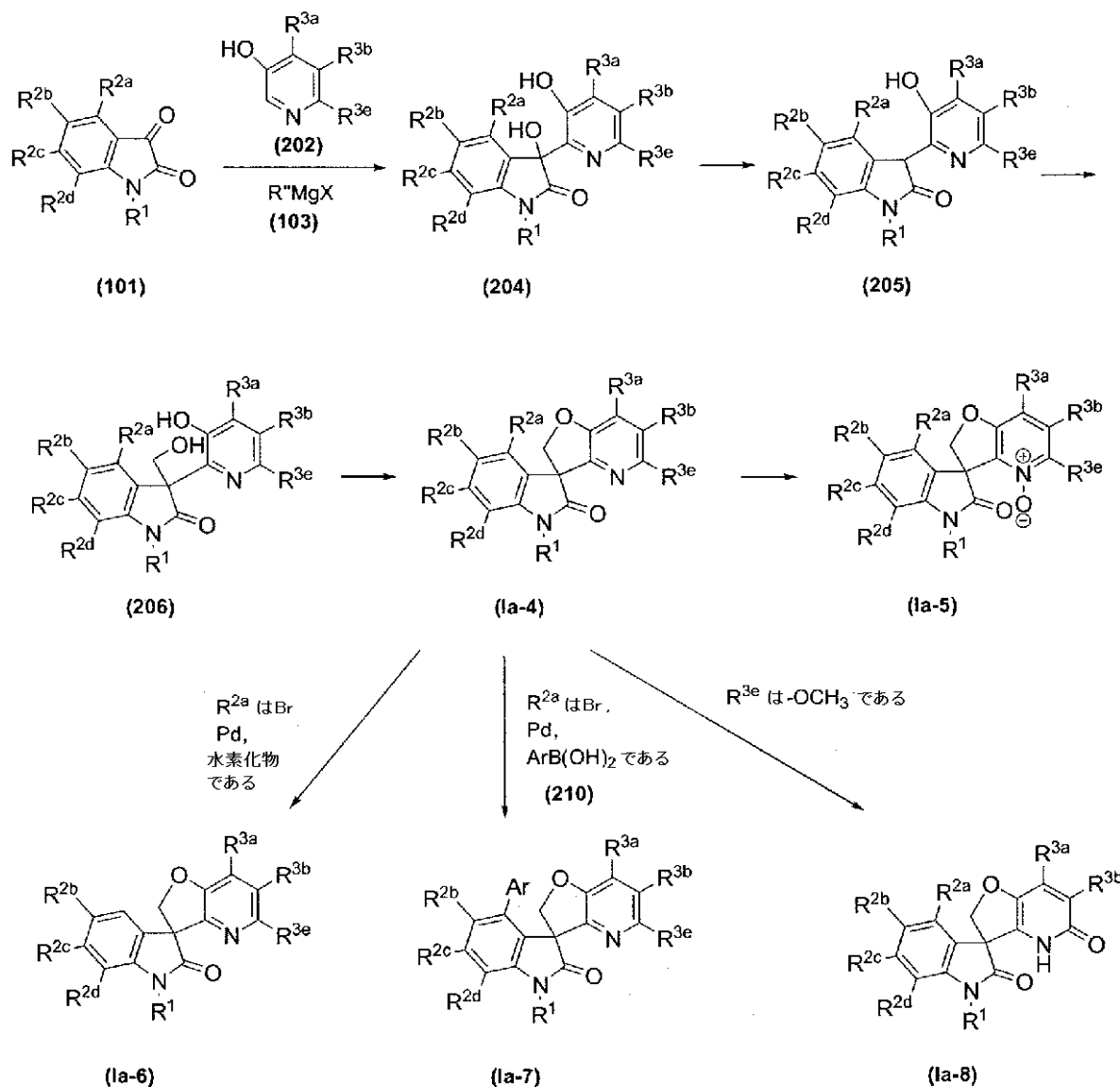
【0254】

10

20

30

【化 1 1】



10

20

30

式 (101) および (103) の化合物は、商業的に入手可能であるか、または当業者に從って調製され得る。

【0255】

一般に、式 (Ia-4) の化合物、式 (Ia-5) の化合物、式 (Ia-6) の化合物、式 (Ia-7) の化合物および式 (Ia-8) の化合物は、まず、低温 ($0^{\circ}C$) で式 (202) の化合物をグリニャール試薬 (103) で処理してピリジロオキシマグネシウムハロゲン化物中間体を形成し、その中間体を溶媒 (例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはトルエンであるがこれらに限定されない) 中で式 (101) のイサチン化合物のケトカルボニル基と反応させることにより、式 (204) のオキシインドール化合物を得ることによって調製される。式 (204) の化合物の C-3 位に存在するヒドロキシル基の除去は、酸 (例えば、トリフルオロ酢酸であるがこれらに限定されない) の存在下で式 (204) の化合物をシラン試薬 (例えば、トリエチルシラン) で処理することによって達成され得る。式 (204) の化合物の C-3 位に存在するヒドロキシル基の除去はまた、化合物 (204) を $SOCl_2 / NEt_3$ で処理した後、Zn 微粒子で還元することによっても達成され得、それによって、式 (205) の化合物が得られる。式 (205) の化合物を、塩基 (例えば、ジイソプロピルアミン、リチウムジイソプロピルアミドまたは水酸化ナトリウムであるがこれらに限定されない) で処理した後、ホルムアルデヒドと反応させることによつて、式 (206) のヒドロキシメチル中間体化合物が得ら

40

50

れる。ホスフィン試薬（例えば、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィンであるがこれらに限定されない）およびアゾ試薬（例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルまたはアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルであるがこれらに限定されない）を溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたは酢酸エチルであるがこれらに限定されない）中で使用することなどの光延反応条件を介した式（206）の化合物の分子内の環化によって、式（Ia-4）の化合物が得られる。

【0256】

さらに、式（Ia-4）の化合物を酸化体（例えば、m-クロロペルオキシ安息香酸であるがこれらに限定されない）で処理することによって、式（Ia-5）のオキシド化合物が得られる。

10

【0257】

式（Ia-4）の化合物（ここで、 R^{2a} はプロモ基である）を、パラジウム触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）であるがこれらに限定されない）を水素化物源（例えば、ギ酸およびトリエチルアミンであるがこれらに限定されない）とともに使用することなどの水素化分解条件下でさらに処理することにより、式（Ia-4）の化合物におけるプロモ基が除去され、それにより、式（Ia-6）の化合物を得ることができる。

【0258】

さらに、溶媒（例えば、ジメトキシエタン、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン（tetrahydrofuran）であるがこれらに限定されない）中で、リガンド（例えば、トリフェニルホスフィン、トリ（o-トリル）ホスフィン、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンまたは2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニルであるがこれらに限定されない）および塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムまたは炭酸水素ナトリウムであるがこれらに限定されない）を使用するかまたは使用せずに、パラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）またはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）であるがこれらに限定されない）の存在下において式（Ia-4）の化合物（ここで、 R^{2a} はプロモ基である）をアリールボロン酸（210）と反応させることにより、式（Ia-7）の化合物が得られる（Kottha, S. ら、Tetrahedron (2002), 58: 9633およびMiyaura, N. ら、Chem. Rev. (1995), 95: 2457を参照のこと）。

20

30

【0259】

さらに、式（Ia-4）の化合物（ここで、 R^{3e} はメトキシ基である）については、ある方法（例えば、 $\text{TMSCl} / \text{NaI} / \text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{CN}$ による処理であるがこれらに限定されない）を用いて、脱メチル化プロセスを行うことにより、式（Ia-8）のピリドン化合物を得ることができる。

【0260】

C. 式（Ia-9）の化合物および式（Ia-10）の化合物の調製

式（Ia-9）の化合物および式（Ia-10）の化合物は、Aが、 $C(R^{3a})$ であり、Bが、 $C(R^{3b})$ であり、Eが、 $C(R^{3e})$ であり、Dが、Nであり、Qが、-O-であり、jが、0であり、そしてkが、1である本発明の式（Ia）の化合物である。それらは、以下の反応スキーム3（ここで、wおよびwは、各々独立して、1、2または3であり、 Pg^1 は、窒素保護基である）において記載されるような一般的な手順に従って合成され得る。

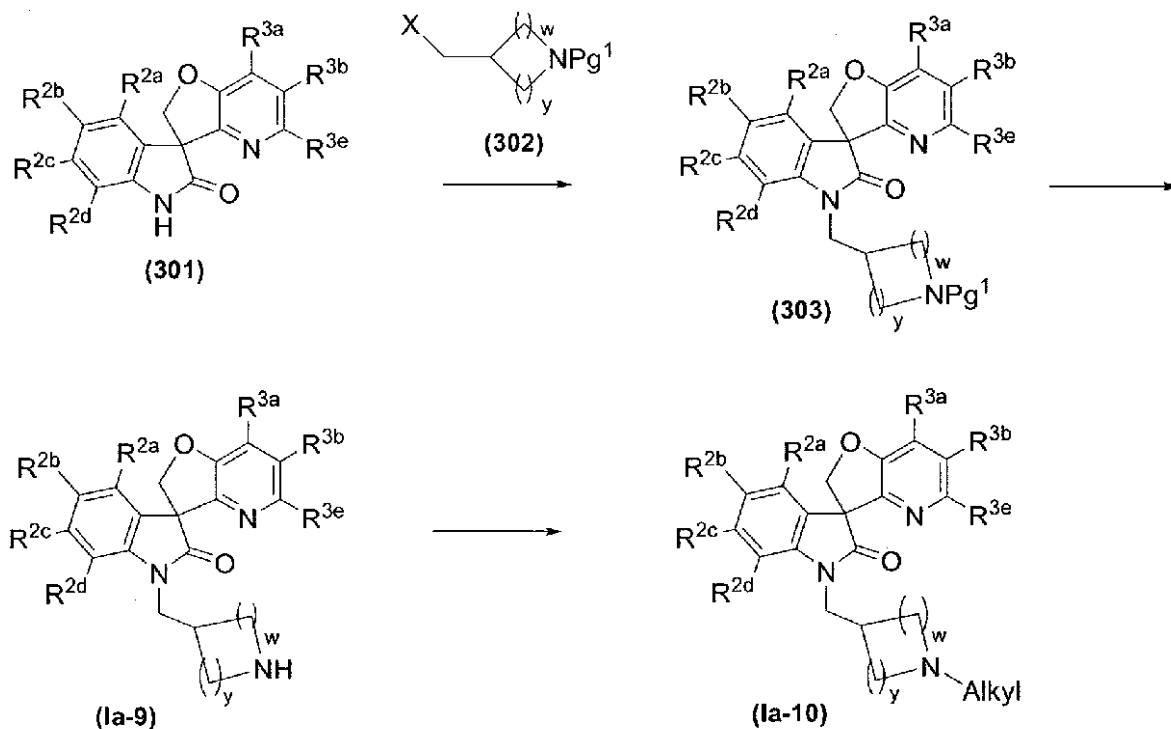
40

【0261】

反応スキーム3

【0262】

【化 1 2】



10

20

式(301)の化合物は、R¹がHである式(Ia-4)の化合物である。式(302)の化合物は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法によって調製され得る。

【0263】

概して、式(Ia-9)の化合物および式(Ia-10)の化合物は、まず、式(302)の化合物(ここで、Xは、プロモまたはp-トルエンスルホネートである)とともに、溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(dimethylformamide)、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはアセトンであるがこれらに限定されない)中で、式(301)の化合物を塩基(例えば、水素化ナトリウム、炭酸セシウムまたは炭酸カリウムであるがこれらに限定されない)で処理することによって、上の反応スキーム3に示される手順によって調製される。標準的な手順によって式(303)の化合物内の窒素保護基を除去した後に、式(Ia-9)の化合物を得ることができる。標準的な手順における(Ia-9)の還元的アミノ化によって、式(Ia-10)の化合物がもたらされる。

30

【0264】

D. 式(Ia-11)の化合物の調製

式(Ia-11)の化合物は、Aが、C(R^{3a})であり、Bが、Nであり、Eが、C(R^{3e})であり、Dが、C(R^{3d})であり、Qが、-O-であり、jが、0であり、そしてkが、1である本発明の式(Ia)の化合物である。それらは、以下の反応スキーム4(ここで、Pgは、酸素-保護基である)において記載されるような一般的な手順に従って合成され得る。

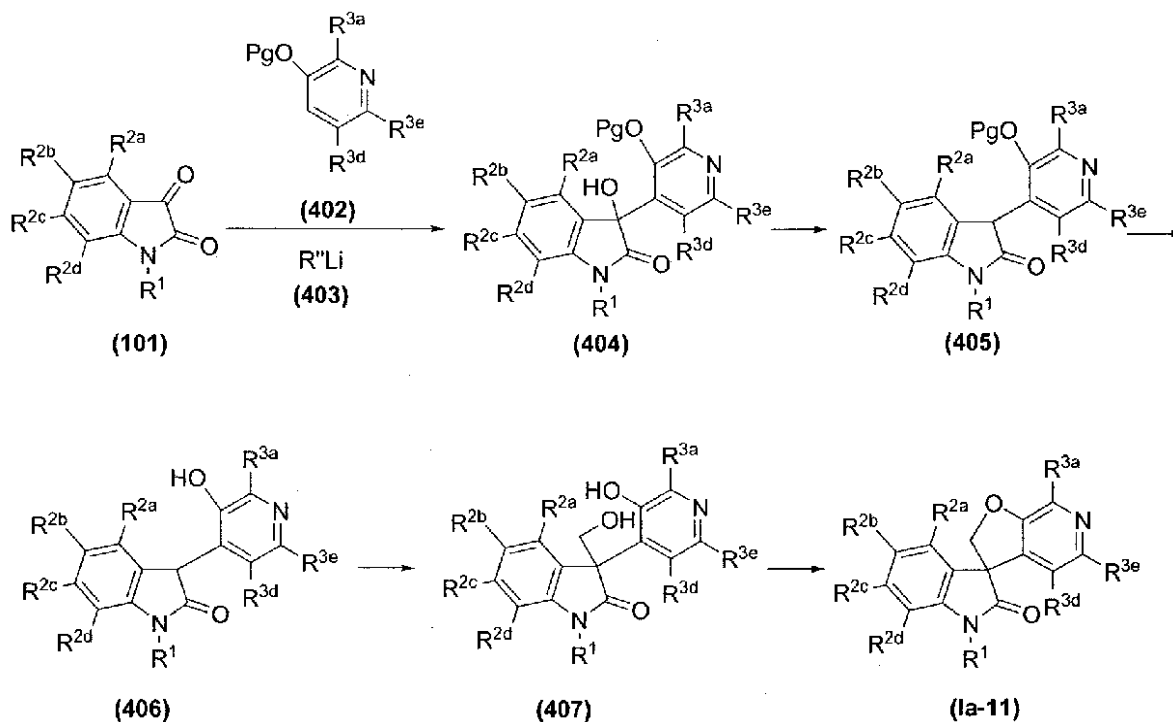
40

【0265】

反応スキーム4

【0266】

【化 1 3】



式(101)、式(402)および式(403)の化合物は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法によって調製され得る。

【0267】

概して、式(Ia-11)の化合物は、まず、溶媒(例えば、テトラヒドロフランであるがこれらに限定されない)中で式(101)のイサチン化合物のケトカルボニル基と反応する陰イオンを形成するために、低温(−78℃)で式(402)の保護されたヒドロキシピリジン化合物を強塩基(403)(例えば、tert-ブチルリチウムであるがこれらに限定されない)で処理して脱プロトン化を起こして、式(404)のオキシインドール化合物を得ることによって、上の反応スキーム4に示される手順によって調製される。式(404)の化合物のC-3位に存在するヒドロキシル基の除去は、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるがこれらに限定されない)の存在下で式(404)の化合物をシラン試薬(例えば、トリエチルシラン)で処理することによって達成され得る。式(404)の化合物のC-3位に存在するヒドロキシル基の除去はまた、式(404)の化合物をSOCl₂/NEt₃で処理した後、Zn微粒子で還元することによっても達成され得、それによって、式(405)の化合物が得られる。保護基を除去することにより、式(406)の化合物が得られ、次いでそれを塩基(例えば、ジイソプロピルアミン、リチウムジイソプロピルアミドまたは水酸化ナトリウムであるがこれらに限定されない)で処理した後、ホルムアルデヒドと反応させることにより、式(407)のヒドロキシメチル中間体化合物が得られる。ホスフィン試薬(例えば、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィンであるがこれらに限定されない)およびアゾ試薬(例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルまたはアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルであるがこれらに限定されない)を溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたは酢酸エチルであるがこれらに限定されない)中で使用することなどの光延反応条件を介した式(407)の化合物の分子内の環化によって、式(Ia-11)の化合物が得られる。

30

40

【0268】

E. 式(Ia-12)の化合物、式(Ia-13)の化合物および式(Ia-14)の化合物の調製

式(Ia-12)の化合物、式(Ia-13)の化合物および式(Ia-14)の化合

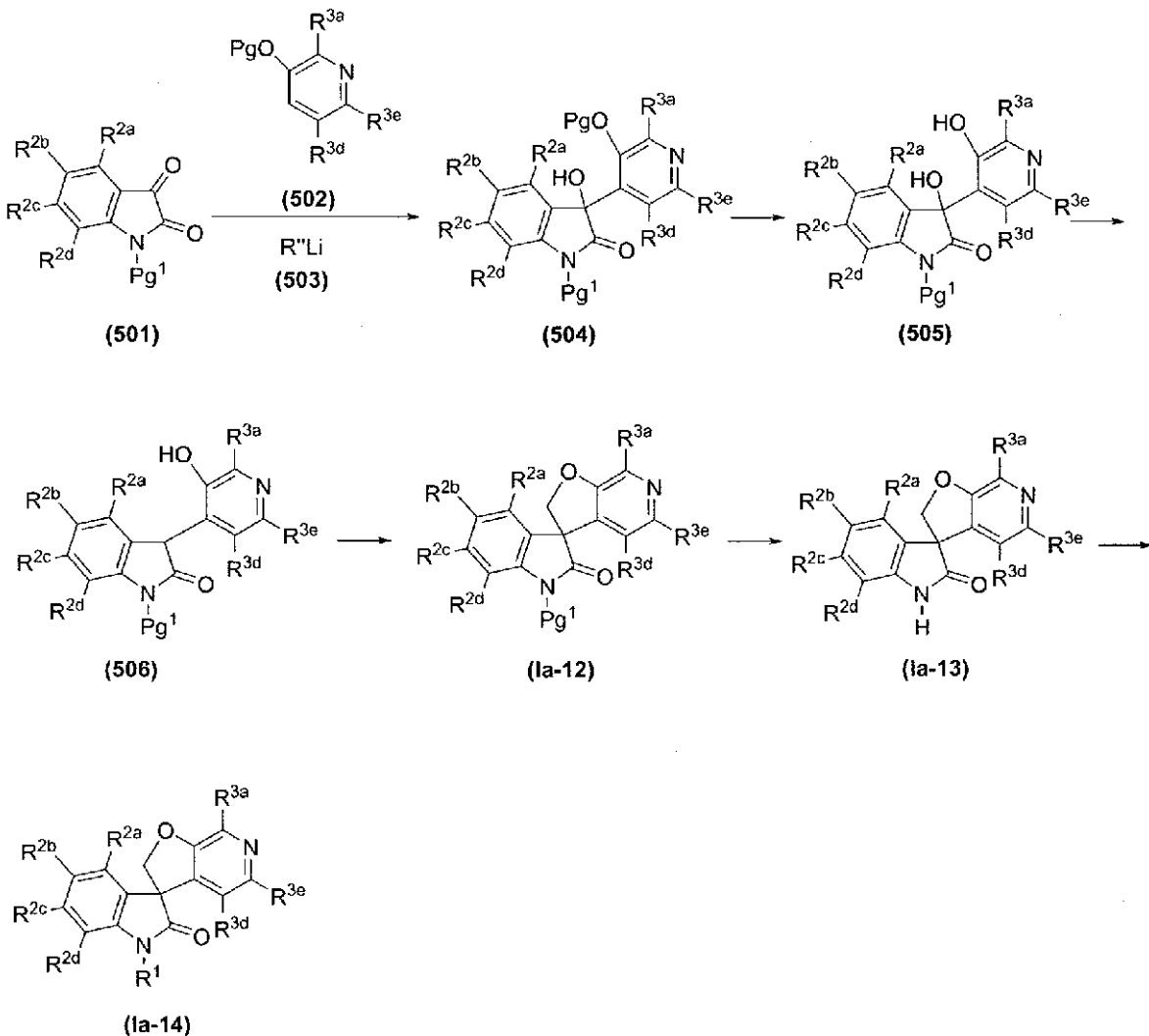
物は、Aが、C (R^{3a}) であり、Bが、Nであり、Eが、C (R^{3e}) であり、Dが、C (R^{3d}) であり、Qが、 $-O-$ であり、jが、0であり、そしてkが、1である本発明の式 (I a) の化合物である。それらは、以下の反応スキーム 5 (ここで、Pg は、酸素保護基であり、Pg¹ は、窒素保護基である) において記載されるような一般的な手順に従って合成され得る。

【0269】

反応スキーム 5

【0270】

【化14】



式 (501)、式 (502) および式 (503) の化合物は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法によって調製され得る。

【0271】

概して、式 (I a-12) の化合物は、まず、溶媒 (例えば、テトラヒドロフランであるがこれらに限定されない) 中で式 (501) のイサチン化合物のケト-カルボニル基と反応する陰イオンを形成するために、低温 (-78°C) で式 (502) の保護されたヒドロキシピリジン化合物を強塩基 (503) (例えば、tert-ブチルリチウムであるがこれらに限定されない) で処理して脱プロトン化を起こして、式 (504) のオキシインドール化合物を得ることによって、上の反応スキーム 5 に示される手順によって調製される。酸素保護基 (Pg) が、メトキシメチル基であるとき、その保護基は、酸性条件下において除去されて、式 (505) の化合物を得ることができる。式 (505) の化合物を $\text{SOCl}_2 / \text{NEt}_3$ で処理した後、Zn 微粒子で還元することにより、式 (506) の

化合物が得られ、次いでそれを塩基（例えば、炭酸セシウムであるがこれらに限定されない）およびジハロ試薬（例えば、クロロヨードメタンであるがこれらに限定されない）で処理することにより、式（I a-12）のスピロオキシインドール化合物が得られる。式（I a-12）の化合物の窒素保護基（Pg¹）が、ジフェニルメチル基であるとき、その保護基は、酸（例えば、トリフルオロ酢酸であるがこれらに限定されない）およびシラン試薬（例えば、トリエチルシランであるがこれらに限定されない）を用いて除去され、それにより、式（I a-13）の化合物を得ることができる。溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミドまたはアセトンであるがこれらに限定されない）中で式（I a-13）の化合物を塩基（例えば、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムであるがこれらに限定されない）および求電子剤（R¹X）で処理することにより、式（I a-14）の化合物が得られる。

10

【0272】

遊離塩基または遊離酸の形態で存在し得る上に記載した調製される化合物のすべてが、適切な無機塩基もしくは無機酸または有機塩基もしくは有機酸で処理することによって、それらの化合物の薬学的に許容可能な塩に変換され得る。上で調製される化合物の塩は、標準的な手法によってそれらの遊離塩基または遊離酸の形態に変換され得る。式（I）の化合物の同質異像、非晶形、無水物、水和物、溶媒和化合物および塩のすべてが、本発明の範囲内であると意図されると理解される。さらに、酸またはエステル基を含む式（I）のすべての化合物が、当業者に公知の方法または本明細書中に記載される方法によって、それぞれ対応するエステルまたは酸に変換され得る。

20

【0273】

以下の特定の合成調製法（出発物質および中間体の調製用）および合成実施例（式（I）の化合物、特に式（I a）の化合物の調製用）は、本発明の実施を補助する指針として提供されるが、本発明の範囲に対する限定として意図されない。1つ以上のNMRが特定の化合物に対して与えられる場合、各NMRは、その化合物の単一の立体異性体、立体異性体の非ラセミ混合物または立体異性体のラセミ混合物を表し得る。

【0274】

合成調製法 1

4-（ベンジルオキシ）-3-ブロモピリジンの合成

N，N-ジメチルホルムアミド（20.0 mL）中の3-ブロモ-4-ピリジノール（0.45 g，2.60 mmol）の攪拌溶液に、0℃の水素化ナトリウム（0.13 g，3.10 mmol）を加えた。その混合物を0℃で30分間攪拌した後、臭化ベンジル（0.38 mL，3.10 mmol）をゆっくり加えた。その混合物を外気温度で一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム（50.0 mL）でクエンチした。その混合物を酢酸エチル（3×30.0 mL）で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル中の2%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、4-（ベンジルオキシ）-3-ブロモピリジンを得た（0.48 g，69%）：¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）δ 7.78（d，J=2.3 Hz，1H），7.41-7.34（m，4H），7.21-7.14（m，2H），6.42（d，J=7.6 Hz，1H），4.79（s，2H）；MS（ES+）m/z 264.3（M+1），266.3（M+1）。

30

40

【0275】

合成調製法 2

1-ベンチル-1H-インドール-2，3-ジオンの合成

N，N-ジメチルホルムアミド（120.0 mL）中のイサチン（12.0 g，81.6 mmol）の攪拌溶液に、0℃の水素化ナトリウム（4.24 g，鉍油中の60%分散液，106 mmol）をゆっくり加えた。その混合物を0℃で30分間攪拌した後、1-ブロモペンタン（13.1 mL，106 mmol）をゆっくり加えた。その混合物を外気温度で一晩攪拌し、攪拌しながら氷水（500.0 mL）に注ぎ込んだ。その混合物を酢酸エチル（3×100.0 mL）で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し

50

、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮することにより、1-ペンチル-1H-インドール-2, 3-ジオンを橙色固体として得た (17.5 g, 99%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.52 (m, 2H), 7.08 (ddd, J = 7.6, 7.6, 0.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.74–1.61 (m, 2H), 1.40–1.28 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0276】

合成調製法 3

3-(ヒドロキシメチル)-3-(4-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

A. 3-[4-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

無水テトラヒドロフラン (30.0 mL) 中の 4-(ベンジルオキシ)-3-ブロモピリジン (0.85 g, 3.20 mmol) の攪拌溶液に、0℃の塩化イソプロピルマグネシウム (1.61 mL, テトラヒドロフラン中の 2 M 溶液, 3.50 mmol) をゆっくり加えた。その混合物を外界温度で 1 時間攪拌した後、1-ペンチル-1H-インドール-2, 3-ジオン (0.77 g, 0.54 mmol) を加えた。その混合物を外界温度で一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム (50.0 mL) でクエンチした。その混合物を酢酸エチル (3×50.0 mL) で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル中の 2% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、3-[4-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを得た (0.52 g, 40%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39–7.25 (m, 5H), 7.17–7.11 (m, 2H), 6.98 (ddd, J = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.80–3.58 (m, 2H), 1.74–1.59 (m, 2H), 1.40–1.28 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 143.0, 139.6, 137.6, 134.1, 131.0, 130.0, 129.8, 129.4, 129.1, 128.6, 127.7, 124.4, 123.0, 118.5, 108.6, 60.7, 40.2, 29.1, 26.9, 22.3, 14.0 ; MS (ES+) m/z 403.5 (M+1)。

【0277】

B. 3-[4-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

3-[4-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (0.20 g, 0.50 mmol) と、トリエチルシラン (1.6 mL, 10.0 mmol) と、トリフルオロ酢酸 (0.74 mL, 10.0 mmol) との混合物を 100℃で 2 日間加熱した。その混合物を酢酸エチル (100.0 mL) で希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル中の 2% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、3-[4-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを得た (0.17 g, 95%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.11 (m, 9H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.75–1.61 (m, 2H), 1.40–1.27 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H) ; MS (ES+) m/z 387.5 (M+1)。

【0278】

C. 3-[4-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

無水テトラヒドロフラン (15.0 mL) 中の 3-[4-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (0.07 g, 0.18 mmol) およびパラホルムアルデヒド (0.057 g, 1.80 mmol) の溶液を、1 時間にわたってアルゴンを泡立てて通すことによって脱気した。リチウムジイソプロピルアミド (0.54 mL, 新しく調製した 0.5 M 溶液, 0.27 mmol) を -78 °C において攪拌しながらゆっくり加えた。その混合物を外界温度で一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム (30.0 mL) でクエンチした。その混合物を酢酸エチル (3 × 50.0 mL) で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮することにより、3-[4-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (0.075 g, 100%) を固体として得た: MS (ES+) m/z 417.5 (M+1)。

10

【0279】

D. 3-(ヒドロキシメチル)-3-(4-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

メタノール (10.0 mL) 中の 3-[4-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-3-(ヒドロキシメチル)-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (0.075 g, 0.18 mmol) の溶液に、10% Pd/C (0.04 g, 0.036 mmol) を加えた。その混合物を標準圧力で 4 時間にわたって水素化した。その反応混合物をセライトベッドに通した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル中の 5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、3-(ヒドロキシメチル)-3-(4-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-ペンチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを得た (0.03 g, 51%): MS (ES+) m/z 327.5 (M+1)。

20

【0280】

合成調製法 4

[1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-6-オール

30

A. [1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-6-イルボロン酸の合成

無水ジエチルエーテル (8.0 mL) 中の 6-ブロモ [1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン (Dallacker, F. ら、Z. Naturforsch. B Anorg. Chem. Org. Chem. (1979), 34:1729) (0.32 g, 1.60 mmol) の攪拌溶液に、-78 °C の n-ブチルリチウム溶液 (1.5 mL, ヘキサン中の 1.6 M, 2.40 mmol) を加えた。その反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル (0.73 mL, 3.20 mmol) をすばやく加えた。-78 °C で 1 時間攪拌した後、水 (20.0 mL) を加えた。その混合物を外界温度で一晩攪拌した。水酸化ナトリウム溶液 (2 M) をゆっくり加えることによって、pH 値を 10 に調整した。その混合物をジエチルエーテル (3 × 10.0 mL) で抽出した。その水層を、臭化水素酸溶液 (氷酢酸中、≥ 33%) を加えることによって pH 4 に酸性化した。その混合物を酢酸エチル (3 × 50.0 mL) で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル中の 5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、[1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-6-イルボロン酸を得た (0.15 g, 50%): MS (ES+) m/z 168.2 (M+1)。

40

【0281】

B. [1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-6-オール

無水ジクロロメタン (5.0 mL) 中の [1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-6-イルボロン酸 (0.11 g, 0.70 mmol) の攪拌溶液に、0 °C の過酸化水素

50

溶液 (0.22 mL, 30% w/w, 2.00 mmol) を加えた。その混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、ジクロロメタン (50.0 mL) で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の 30% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、[1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-6-オールを得た (0.05 g, 49%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7.14 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H); MS (ES+) m/z 140.1 ($M+1$)。

【0282】

合成調製法 5

1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル} -1H-インドール-2, 3-ジオンの合成

N, N-ジメチルホルムアミド (50.0 mL) 中のイサチン (3.0 g, 20.0 mmol) の攪拌溶液に、0℃において水素化ナトリウム (0.88 g, 鉱油中の 60% 分散液, 22.0 mmol) をゆっくり加えた。その混合物を 0℃で 30 分間攪拌した後、2- (プロモメチル) -5- (トリフルオロメチル) フラン (4.95 g, 21.0 mmol) をゆっくり加えた。その混合物を外界温度で一晩攪拌し、攪拌しながら氷水 (200.0 mL) に注ぎ込んだ。その混合物を濾過し、得られた固体の 1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル} -1H-インドール-2, 3-ジオンを、重量が一定になるまで真空下で乾燥した (6.02 g, 100%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.56 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H)。

【0283】

合成調製法 6

3- (6-ヒドロキシ [1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -3- (ヒドロキシメチル) -1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル} -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

A. 3-ヒドロキシ-3- (6-ヒドロキシ [1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル} -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

無水テトラヒドロフラン (50.0 mL) 中の [1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-6-オール (0.26 g, 1.87 mmol) の攪拌溶液に、0℃において塩化イソプロピルマグネシウム (1.61 mL, テトラヒドロフラン中の 2 M 溶液, 3.54 mmol) をゆっくり加えた。その混合物を外界温度で 1 時間攪拌した後、1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル} -1H-インドール-2, 3-ジオン (0.61 g, 0.54 mmol) を加えた。その混合物を外界温度で一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム (50.0 mL) でクエンチした。その混合物を酢酸エチル (3×50.0 mL) で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の 30% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、3-ヒドロキシ-3- (6-ヒドロキシ [1, 3] ジオキソロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル} -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを得た (0.67 g, 73%) : mp > 250℃; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.91 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.04-6.00 (m, 2H), 5.11-4.95 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 178.3, 154.4, 151.7, 148.6, 143.9, 142.4, 132.9, 131.5, 130.7, 125.1, 124.5, 114.1 (m), 110.3, 11

0. 2, 107. 5, 102. 4, 78. 9, 37. 7; MS (ES+) m/z 457. 1 (M+23)。

【0284】

B. 3-(6-ヒドロキシ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

3-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(0. 33 g, 0. 75 mmol)と、トリエチルシラン(0. 60 mL, 3. 74 mmol)と、トリフルオロ酢酸(0. 29 mL, 3. 74 mmol)と、無水(anhydrous)ジクロロメタン(12. 0 mL)との混合物を、外界温度で2時間攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮した。その残渣をエーテル(5. 0 mL)で倍散し、濾過することにより、3-(6-ヒドロキシ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを得た(0. 27 g, 87%): mp 161-163°C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7. 25 (t, J=7. 6 Hz, 1H), 7. 08 (d, J=7. 6 Hz, 1H), 7. 05-6. 98 (m, 2H), 6. 90 (d, J=3. 5 Hz, 1H), 6. 76 (s, 1H), 6. 55 (d, J=3. 5 Hz, 1H), 6. 03-5. 98 (m, 2H), 5. 06 (s, 2H), 5. 03 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 178. 2, 154. 5, 152. 3, 148. 9, 144. 2, 141. 9, 132. 0, 130. 4, 129. 1, 125. 1, 124. 1, 114. 1 (m), 110. 2, 110. 0, 106. 9, 102. 3, 37. 7; MS (ES+) m/z 419. 1 (M+1)。

【0285】

C. 3-(6-ヒドロキシ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

無水テトラヒドロフラン(25. 0 mL)中の3-(6-ヒドロキシ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(0. 32 g, 0. 78 mmol)およびパラホルムアルデヒド(0. 23 g, 7. 8 mmol)との混合物を、1時間にわたってアルゴンを泡立てて通すことによって脱気した後、0°Cのリチウムジイソプロピルアミド(3. 9 mL, テトラヒドロフラン中の新しく調製された0. 5 M溶液, 3. 90 mmol)をゆっくり加えた。その混合物を外界温度で2時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム(20. 0 mL)でクエンチした。その混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮することにより、3-(6-ヒドロキシ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを固体として得た: MS (ES+) m/z 449. 1 (M+1)。

【0286】

合成調製法7

5-フルオロ-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1H-インドール-2, 3-ジオンの合成

無水N, N-ジメチルホルムアミド(50 mL)中の5-フルオロイサチン(5. 00 g, 30. 3 mmol)の溶液に、0°Cの水素化ナトリウム(1. 74 g, 鉱油中の60%分散液, 45. 4 mmol)を加えた。その茶色の反応混合物を30分間攪拌した後、無水N, N-ジメチルホルムアミド(7. 0 mL)中の2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル(trifluoromethyl))フラン(7. 25 g, 31. 8 m

m o l) の溶液を加えた。その反応混合物を外界温度でさらに6時間攪拌し、湿ジエチルエーテル (200 mL) に注ぎ込んだ。有機層を分離し、水 (5 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣をエーテルで倍散することにより、5-フルオロ-1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル } -1 H-インドール-2, 3-ジオン (5.62 g, 59%) を橙色固体として得た: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54-7.50 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.20 (dd, $J=8.7, 3.9$ Hz, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 6.75 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 182.4, 160.7, 158.5, 157.5, 153.0, 146.5, 140.4 (m), 124.3, 119.3, 114.5 (m), 112.7, 112.0, 110.5, 36.8。

10

【0287】

合成調製法8

4-ブロモ-1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル } -1 H-インドール-2, 3-ジオンの合成

合成調製法7に記載されたような手順に従い、そして5-フルオロイサチンを4-ブロモイサチンに置き換えるという重大でない変更を行って、4-ブロモ-1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル } -1 H-インドール-2, 3-ジオンを橙色固体として得た (70%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=3.3, 3.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.9, 156.8, 151.5, 150.7, 142.2, 141.8, 138.6, 129.0, 122.0, 116.4, 112.8, 110.2, 109.3, 36.6。

20

【0288】

合成調製法9

4-クロロ-1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル } -1 H-インドール-2, 3-ジオンの合成

合成調製法7に記載されたような手順に従い、そして5-フルオロイサチンを4-クロロイサチンに置き換えるという重大でない変更を行って、4-クロロ-1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル } -1 H-インドール-2, 3-ジオンを橙色固体として得た (90%): mp 148-150 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (dd, $J=8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.76 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 179.9, 157.7, 152.9 (m), 151.6, 140.1 (d, $^1J_{\text{CF}}=167$ Hz), 138.9, 131.5, 124.9, 121.2, 117.7, 114.5 (m), 110.5, 110.0, 36.9。

30

40

【0289】

合成調製法10

4-ブロモ-3- (3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル) -3- (ヒドロキシメチル) -1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オンの合成

A. 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-3- (3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル) -1- { [5- (トリフルオロメチル) -2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オンの合成

無水テトラヒドロフラン (20.0 mL) 中の6-メトキシピリジン-3-オール (Van de Poelら、Heterocycles 2002; 57: 55-71) (

50

1. 60 g, 12.8 mmol) の溶液に、0℃の塩化イソプロピルマグネシウム (6.40 mL, エーテル中の 2.0 M 溶液, 12.8 mmol) の溶液を加えた。その反応混合物を 30 分間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。無色の残渣を無水ジクロロメタン (20.0 mL) および無水テトラヒドロフラン (20.0 mL) に溶解し、得られた溶液を、無水テトラヒドロフラン (20.0 mL) 中の 4-ブロモ-1- {[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1H-インドール-2,3-ジオン (3.19 g, 8.53 mmol) の溶液に加えた。その黄色の反応混合物を外界温度で 2 日間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) でクエンチした。その反応混合物をジクロロメタン (3×100 mL) で抽出し、その併せた層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、酢酸エチル：ヘキサン類 (35%～50% 勾配) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、4-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- {[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (2.75 g, 65%) を無色のふわふわした固体として得た： $R_f = 0.44$ (酢酸エチル：ヘキサン, 1:1)； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 1H), 7.17–7.11 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.89–6.84 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.88 (ABq, 2H), 3.78 (s, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 156.6, 151.4, 144.7, 141.9, 141.3, 135.7, 131.2, 129.6, 128.8, 127.6, 119.8, 112.7, 112.6, 112.1, 109.5, 108.0, 77.2, 53.7, 37.1。

10

20

【0290】

B. 4-ブロモ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- {[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

無水ジクロロメタン (47.0 mL) 中の 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- {[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (2.33 g, 4.68 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1.42 g, 1.9 mL, 14.0 mmol) を加えた後、0℃の塩化チオニル (1.11 g, 9.36 mmol) を加えた。その反応混合物を 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。その残渣をテトラヒドロフラン (33 mL) および酢酸 (20 mL) に再溶解した後、0℃において Zn 微粒子 (3.10 g, 46.8 mmol) を加えた。得られた混合物を外界温度で 16 時間攪拌し、固体を濾過して除去した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮し、その残渣を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3×25 mL)、水 (3×25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、酢酸エチル：ヘキサン (50%) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、4-ブロモ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- {[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (1.10 g, 49%) を無色の固体として得た： $R_f = 0.56$ (酢酸エチル：ヘキサン, 1:1)；MS (ESI) m/z 485.3 ($M+1$), 483.2 ($M+1$)。

30

40

【0291】

C. 4-ブロモ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1- {[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

ジクロロメタン (35 mL) 中の 4-ブロモ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- {[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (0.99 g, 2.04 mmol) および

50

パラホルムアルデヒド (0.25 g, 8.29 mmol) の懸濁液に、0℃のジイソプロピルアミン (6.16 mmol) を加えた。得られた混合物を外界温度で16時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) でクエンチした。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その固体残渣をエーテルで倍散することにより、4-ブromo-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (0.75 g, 71%) を無色の固体として得た: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.15–6.92 (m, 5H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 4.87–4.74 (m, 2H), 4.36–4.26 (m, 1H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176.7, 155.6, 154.1 (m), 146.6, 146.0, 140.0, 139.5, 139.0, 129.8, 129.6, 127.4, 126.2, 117.8, 114.5 (m), 109.9, 109.1, 107.6, 63.3, 59.9, 53.4, 37.2。

10

【0292】

合成調製法 11

5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

20

A. 5-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

無水テトラヒドロフラン (20.0 mL) 中の6-メトキシピリジン-3-オール (1.56 g, 12.5 mmol) の溶液に、0℃の塩化イソプロピルマグネシウム (7.8 mL, テトラヒドロフラン中の2.0 M 溶液, 15.6 mmol) の溶液を加えた。その反応混合物を0.5時間攪拌した後、無水テトラヒドロフラン (10.0 mL) 中の5-フルオロ-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1H-インドール-2, 3-ジオン (3.13 g, 10.0 mmol) の溶液を加えた。その黄色反応混合物を外界温度で16時間攪拌し、真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を酢酸エチル (100.0 mL) に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL)、水 (3 × 15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の酢酸エチル (1:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (3.67 g, 84%) を黄色固体として得た: mp 110–113℃; ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (br, 1H), 6.96–6.86 (m, 3H), 6.82–6.78 (m, 1H), 6.67–6.61 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.37–6.28 (m, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.7, 161.4, 158.2, 155.6, 151.4, 144.8, 141.6 (d), 137.9, 132.1 (m), 129.6, 120.5, 117.0, 116.1, 112.6 (m), 111.9, 109.8, 109.3, 77.2, 53.6, 37.2; MS (ES+) m/z 439.2 (M+1), 421.1 (M-17)。

30

40

【0293】

B. 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-

50

{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

無水テトラヒドロフラン/無水ジクロロメタン(1:1, 100.0 mL)中の5-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(3.67 g, 8.38 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(1.27 g, 1.8 mL, 12.6 mmol)を加えた後、0℃の塩化チオニル(1.09 g, 1.3 mL, 9.22 mmol)を加えた。その反応混合物を1時間攪拌し、真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣をテトラヒドロフラン(100 mL)および酢酸(30 mL)に再溶解した後、0℃において亜鉛微粒子(1.10 g, 16.8 mmol)を加えた。その反応混合物を外界温度で1時間攪拌し、固体を濾過した除去した。その濾液を真空中で濃縮した後、その残渣を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(3×50 mL)、ブライン(3×25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、ヘキサン(30%)中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(2.94 g, 83%)を淡黄色固体として得た：¹³C NMR(75 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 158.0, 157.5, 151.6, 147.9, 146.4, 138.4, 137.5, 132.3, 129.5, 128.8, 128.1, 114.6, 112.6 (m), 110.8, 110.5, 109.5, 53.4, 50.1, 37.1; MS (ES+) m/z 423.2 (M+1)。

10

20

【0294】

C. 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

テトラヒドロフラン(100.0 mL)中の5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(2.70 g, 6.40 mmol)およびパラホルムアルデヒド(1.92 g, 64.0 mmol)の懸濁液に、0℃の水(2.00 mL)中の水酸化リチウム-水和物(0.81 g, 19.2 mmol)の溶液を加えた。その反応混合物を外界温度で2時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(40.0 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50.0 mL)で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その固体残渣をエーテルで倍散することにより、5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(定量的収率)を粘着性材料として得た：MS (ES+) m/z 453.2 (M+1)。

30

40

【0295】

合成調製法 12

4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

A. 4'-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

合成調製法 11 Aに記載されたような手順に従い、そして5-フルオロ-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1H-インドール-2, 3-ジオンを

50

4-クロロ-1- { [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } -1H-インドール-2, 3-ジオンに置き換えるという重大でない変更を行って、4'-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- { [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (87%) を淡黄色固体として得た: mp 185-188°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 7.30 (dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.00 (br, 1H), 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 174.8, 155.7, 153.6, 149.1, 145.4, 140.3, 132.8, 131.5, 130.3, 129.1, 127.7, 123.8, 114.5, 111.4, 110.9, 110.1, 108.3, 77.1, 53.7, 36.9; MS (ES+) m/z 457.3 ($M+1$), 455.3 ($M+1$)。 10

【0296】

B. 4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- { [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

合成調製法 11 B に記載されたような手順に従い、そして 5-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- { [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを 4'-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- { [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンに置き換えるという重大でない変更を行って、4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- { [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (35%) を淡黄色固体として得た: mp 151-152°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (br, 1H), 7.26 (dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.02 (AB q, $J=16.6$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 174.8; MS (ES+) m/z 441.2 ($M+1$), 439.2 ($M+1$)。 20 30

【0297】

C. 4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1- { [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

水/テトラヒドロフラン (15.0/5.0 mL) 中の 4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1- { [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (1.25 g, 2.85 mmol) およびパラホルムアルデヒド (0.34 g, 11.4 mmol) の懸濁液に、0°C の水 (2.00 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.46 g, 11.4 mmol) の溶液を加えた。その反応混合物を外界温度で 30 分間攪拌し、10% 塩酸水溶液 (25.0 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×50.0 mL) で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣をジエチルエーテルで倍散することにより、4-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1- { [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル } -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (1.25 g, 94%) を無色の固体として得た: mp 191-193°C; ^{1} 40 50

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 3.3, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.02 (ABq, J = 16.9 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176.8, 155.7, 154.1, 146.5, 145.9, 140.0, 139.1, 129.6, 129.3, 127.9, 127.5, 123.1, 121.3, 117.8, 114.5, 109.8, 109.1, 107.2, 59.2, 53.3, 37.3; MS (ES+) m/z 471.3 (M+1), 469.3 (M+1)。

【0298】

合成調製法13

4-ブロモ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

A. 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

無水テトラヒドロフラン(100 mL)中の6-メトキシピリジン-3-オール(7.16 g, 57.2 mmol)の淡黄色溶液に、0℃の塩化イソプロピルマグネシウム(28.6 mL, 57.2 mmol, テトラヒドロフラン中の2.0 M溶液)を加えた。その反応溶液を30分間攪拌した後、固体の4-ブロモイサチン(10.3 g, 45.8 mmol)を分けて加えた。その反応混合物を外界温度で2日間攪拌した。その反応物を10%塩酸水溶液(100 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣をエーテルで倍散することにより、4-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(10.7 g, 67%)を淡黄色固体として得た: mp 172-175℃; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (br, 1H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176.5, 155.5, 145.9, 139.4, 131.6, 128.9, 127.2, 125.6, 118.9, 111.8, 111.1, 109.3, 53.8; MS (ES+) m/z 353.2 (M+1), 351.2 (M+1)。

【0299】

B. 4-ブロモ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール2-オンの合成

無水ジクロロメタン(100.0 mL)および無水テトラヒドロフラン(10.0 mL)中の4-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(4.20 g, 12.0 mmol)の溶液に、0℃のトリエチルアミン(3.64 g, 36.0 mmol)および塩化チオニル(4.28 g, 36.0 mmol)を加えた。その反応溶液を30分間攪拌し、10%塩酸水溶液(50.0 mL)でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル(3×50.0 mL)で抽出した。併せた有機層を飽和塩化アンモニウム(3×50.0 mL)、ブライン(50.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣をテトラヒドロフラン(70.0 mL)および酢酸(30.0 mL)に溶解した後、亜鉛微粒子(7.84 g, 120 mmol)を加えた。その反応混合物を外界温度で3時間攪拌し、そして濾過した。その濾液を

真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を酢酸エチル（100 mL）に溶解し、飽和塩化アンモニウム（3×50.0 mL）、ブライン（50.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その残渣を、酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、4-ブロモ-3-（3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル）-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン（2.58 g, 64%）を淡黄色固体として得た：mp 149-152℃；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 10.61（s, 1H）, 9.34（br, 1H）, 7.15-7.06（m, 2H）, 6.99（d, J=7.8 Hz, 1H）, 6.81（d, J=7.4 Hz, 1H）, 6.55（d, J=8.5 Hz, 1H）, 4.90（s, 1H）, 3.52（s, 3H）；¹³C NMR（75 MHz, DMSO-d₆）δ 176.2, 156.5, 147.4, 147.2, 145.7, 138.9, 130.1, 127.7, 124.7, 118.5, 109.7, 108.7, 53.3, 49.4；MS（ES+）m/z 337.2（M+1）, 335.2（M+1）。

10

【0300】

C. 4-ブロモ-3-（3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル）-1, 3-ビス（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

テトラヒドロフラン（20.0 mL）中の4-ブロモ-3-（3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル）-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン（1.67 g, 5.00 mmol）とパラホルムアルデヒド（0.60 g, 20.0 mmol）との混合物に、0℃の水（10.0 mL）中の水酸化ナトリウム（0.80 g, 20.0 mL）の水溶液を加えた。その反応溶液を1時間攪拌し、10%塩酸水溶液（50.0 mL）でクエンチした。その反応混合物を酢酸エチル（3×50.0 mL）で抽出した。併せた有機層を飽和塩化アンモニウム（3×50.0 mL）、ブライン（50.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル（50%）で溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、4-ブロモ-3-（3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル）-1, 3-ビス（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン（1.83 g, 81%）を無色の固体として得た：mp 142-145℃；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 9.08（s, 1H）, 7.11（d, J=7.8 Hz, 1H）, 7.05（d, J=6.7 Hz, 1H）, 7.00（d, J=7.8, 1.0 Hz, 1H）, 6.93（d, J=8.7 Hz, 1H）, 6.55（d, J=8.6 Hz, 1H）, 6.23（br, 1H）, 5.05（q, J=10.7 Hz, 2H）, 4.64（br, 1H）, 4.52（ABq, 2H）, 3.76（s, 3H）；¹³C NMR（75 MHz, DMSO-d₆）δ 176.8, 155.5, 147.2, 146.1, 139.5, 129.6, 129.5, 127.2, 125.8, 117.7, 109.7, 108.2, 78.3, 63.5, 63.3, 53.3；MS（ES+）m/z 419.2（M+23）, 417.2（M+23）。

20

30

【0301】

合成調製法 14

3-（5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル）-3-（ヒドロキシメチル）-1-（（5-（トリフルオロメチル）フラン-2-イル）メチル）インドリン-2-オンの合成

40

A. 3-ヒドロキシ-3-〔2-メトキシ-5-（メトキシメトキシ）ピリジン-4-イル〕-1-〔〔5-（トリフルオロメチル）フラン-2-イル〕メチル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

-78℃の無水テトラヒドロフラン（250 mL）中の2-メトキシ-5-（メトキシメトキシ）ピリジン（Van de Poelら、Heterocycles 2002；57：55-71）（12.0 g, 71.0 mmol）の溶液に、15分間にわたって、ペンタン中のt-ブチルリチウム（1.0 M, 71.0 mL, 71.0 mmol）の溶液を加えた後、無水テトラヒドロフラン（80 mL）中の1-〔〔5-（トリフルオロメ

50

チル) フラン-2-イル] メチル} - 1 H-インドール-2, 3-ジオン (22.0 g, 74.1 mmol) の溶液を加えた。その反応混合物を外界温度に温め、そして16時間攪拌した。塩化アンモニウム (50 mL) の飽和水溶液を加え、その反応混合物を10分間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチル (400 mL) および水 (200 mL) で希釈し、相を分離した。水相を酢酸エチル (4 × 100 mL) で抽出した。併せた有機抽出物を水 (3 × 100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗生成物をヘキサン類/酢酸エチル (2/1) で溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、3-ヒドロキシ-3-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン (6.61 g, 20%) を橙色微晶質固体として得た: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 6.79-6.75 (m, 1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 5.06 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (br s, 1H), 2.92 (s, 3H); MS (ES+) m/z 465.2 (M+1)。

【0302】

B. 3-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オンの合成

無水ジクロロメタン (100 mL) 中の3-ヒドロキシ-3-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン (6.61 g, 14.2 mmol) の冷却された (0°C) 溶液に、トリエチルアミン (6.0 mL, 43 mmol) を滴下した後、塩化チオニル (2.1 mL, 29 mmol) を滴下した。その反応混合物を0°Cにおいて1時間攪拌し、真空中で濃縮した。その残渣を水 (100 mL) と酢酸エチル (250 mL) との間で分離した。有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を無水テトラヒドロフラン (210 mL) に溶解した。氷酢酸 (30 mL) を加えた後、亜鉛 (10 μ m 粉末, 9.25 g, 142 mmol) を加えた。その反応混合物を44時間加熱還流し、そして外界温度まで冷却した。その混合物を Celite のパッドに通して濾過し、そのパッドを酢酸エチル (250 mL) で洗浄した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮し、その残渣をヘキサン類/酢酸エチル (5/2) に続いてヘキサン類/酢酸エチル (2/1) およびヘキサン類/酢酸エチル (3/2) で溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、3-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン (2.97 g, 47%) を琥珀色泡沫状物として得た: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.08-6.92 (m, 4H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.46-6.41 (m, 1H), 5.09-4.62 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (s, 3H); MS (ES+) m/z 449.4 (M+1)。

【0303】

C. 3-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オンの合成

ジクロロメタン (40 mL) 中の3-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン (2.85 g, 6.35 mmol) の冷

却された（０℃）溶液に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を加えた。その反応混合物を外界温度に温め、７時間攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、その残渣をジクロロメタン（１００ｍＬ）と炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１００ｍＬ）との間で分離した。有機相を水（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の１５～７０％勾配の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、３－（５－ヒドロキシ－２－メトキシピリジン－４－イル）－１－{〔５－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル〕メチル}－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（１．８０ｇ，７０％）を黄色泡沫状物として得た：MS（ES+）m/z 405.3（M+1）。

【０３０４】

10

D. ３－（５－ヒドロキシ－２－メトキシピリジン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）－１－{〔５－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル〕メチル}－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オンの合成

無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（０．２１ｍＬ，１．５mmol）の冷却された（０℃）溶液に、ヘキサン類中のn-ブチルリチウム（１．２M，１．２ｍＬ，１．４mmol）の溶液を滴下した。その反応混合物を０℃で３０分間攪拌し、次いで、－７８℃に冷却した。無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の３－（５－ヒドロキシ－２－メトキシピリジン－４－イル）－１－{〔５－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル〕メチル}－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン（０．２７ｇ，０．６７mmol）の溶液を加え、その反応混合物を１５分間攪拌した。p-ホルムアルデヒド（０．２０ｇ，６．７mmol）を一度に加え、その反応混合物を外界温度に温めた。１．５時間後、その反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液（１５ｍＬ）および酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。併せた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の２０～８０％勾配の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、３－（５－ヒドロキシ－２－メトキシピリジン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）－１－（（５－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル）メチル）インドリン－２－オンを黄色泡沫状物として得た（０．２３ｇ）：MS（ES+）m/z 417（M-17）。

20

【０３０５】

30

合成調製法１５

１－（ジフェニルメチル）－３－（５－ヒドロキシ－２－メトキシピリジン－４－イル）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オンの合成

A. １－（ジフェニルメチル）－３－ヒドロキシ－３－〔２－メトキシ－５－（メトキシメトキシ）ピリジン－４－イル〕－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オンの合成

－７８℃の無水テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）中の２－メトキシ－５－（メトキシメトキシ）ピリジン（Van de Poelら、Heterocycles 2002；57：55－71）（６．００ｇ，３５．４mmol）の溶液に、１５分間にわたって、ペンタン中のt-ブチルリチウムの溶液（１．２M，３０．０ｍＬ，３５．４mmol）を加えた。－７８℃で０．５時間攪拌した後、１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－インドール－２，３－ジオン（Schoenberg, A.ら、Chem. Ber. 1963；96：3328－3337）（１３．３ｇ，４２．５mmol）を一度に加えた。その反応混合物を外界温度に温め、１６時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液（５０ｍＬ）を加え、その反応混合物を１０分間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）で希釈し、相を分離した。有機相を水（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン類／酢酸エチル（５／２）で溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、１－（ジフェニルメチル）－３－ヒドロキシ－３－〔２－メトキシ－５－（メトキシメトキシ）ピリジン－４－イル〕－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イン

40

50

ドール-2-オン (10.9 g, 64%) を淡橙色微晶質固体として得た: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 7.52–7.23 (m, 11H), 7.11–6.90 (m, 4H), 6.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (br s, 1H), 2.88 (s, 3H); MS (ES+) m/z 483.1 ($M+1$).

【0306】

B. 1-(ジフェニルメチル)-3-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

ジクロロメタン (40 mL) 中の 1-(ジフェニルメチル)-3-ヒドロキシ-3-[2-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (10.57 g, 21.9 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (40 mL) を加え、その反応混合物を外界温度で 16 時間攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮することにより、1-(ジフェニルメチル)-3-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (9.32 g, 97%) を無色泡沫状物として得た: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42–7.23 (m, 11H), 7.19 (s, 1H), 6.99–6.76 (m, 4H), 6.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); MS (ES+) m/z 439.1 ($M+1$).

【0307】

C. 1-(ジフェニルメチル)-3-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンの合成

1,2-ジクロロエタン中の 1-(ジフェニルメチル)-3-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (10.1 g, 23.1 mmol) の冷却された (0°C) 懸濁液に、トリエチルアミン (9.6 mL, 69 mmol) を加えた後、塩化チオニル (3.7 mL, 46 mmol) を加えた。その反応混合物を 0.5 時間にわたって外界温度に温め、続いて、1.5 時間、加熱還流した。その反応混合物を外界温度まで冷却し、水 (2×50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、そして高真空下で乾燥することにより、無色泡沫状物を得た。テトラヒドロフラン (210 mL) 中の、生成された泡沫状物 (11 g) の溶液に氷酢酸 (30 mL) を加えた後、亜鉛微粒子 (15.1 g, 231 mmol) を加えた。その反応混合物を外界温度で 16 時間攪拌した。さらに亜鉛微粒子 (7.55 g, 115 mmol) を加え、その反応混合物を 50°C で 24 時間加熱した。その反応混合物を外界温度まで冷却し、珪藻土のパッドに通して濾過した。そのパッドを酢酸エチル (200 mL) で洗浄し、真空中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン類/酢酸エチル (2/1) に続いてヘキサン類/酢酸エチル (1/1) で溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、1-(ジフェニルメチル)-3-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (3.33 g, 34%) を無色固体として得た: MS (ES+) m/z 423.3 ($M+1$).

【実施例】

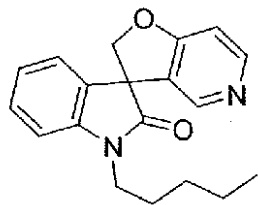
【0308】

合成実施例 1

1'-ベンチルスピロ [フロ [3, 2-c] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H)-オンの合成

【0309】

【化 15】



無水テトラヒドロフラン（5.0 mL）中の 3-（ヒドロキシメチル）-3-（4-ヒドロキシピリジン-3-イル）-1-ペンチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン（0.03 g, 0.09 mmol）の溶液に、0℃のトリフェニルホスフィン（0.047 g, 0.18 mmol）およびアゾジカルボン酸ジエチル（0.028 mL, 0.18 mmol）を加えた。その混合物を外界温度で16時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム（20.0 mL）でクエンチした。その混合物を酢酸エチル（3×30.0 mL）で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の30%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、1'-ペンチルスピロ[フロ[3,2-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オンを得た（0.02 g, 71%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.36（d, J=5.6 Hz, 1H）, 7.89（s, 1H）, 7.33（ddd, J=7.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H）, 7.13-7.00（m, 2H）, 6.97-6.87（m, 2H）, 5.00（d, J=9.1 Hz, 1H）, 4.74（d, J=9.1 Hz, 1H）, 3.89-3.62（m, 2H）, 1.79-1.66（m, 2H）, 1.41-1.30（m, 4H）, 0.89（t, J=7.0 Hz, 3H）；¹³C NMR（75 MHz, CDCl₃）δ 176.3, 167.2, 151.0, 145.0, 142.57, 131.6, 129.4, 123.9, 123.4, 109.0, 106.6, 80.9, 56.0, 40.5, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0；MS（ES+）m/z 309.5（M+1）。

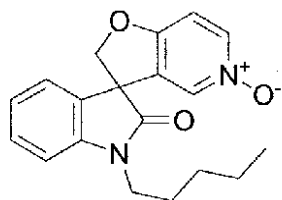
【0310】

合成実施例 2

1'-ペンチルスピロ[フロ[3,2-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン5-オキシドの合成

【0311】

【化 16】



無水ジクロロメタン（2.0 mL）中の 1'-ペンチルスピロ[フロ[3,2-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン（0.045 g, 0.15 mmol）の溶液に、0℃のm-クロロペルオキシ安息香酸（0.049 g, 0.22 mmol）を加えた。その混合物を外界温度で16時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム（10.0 mL）で中和した。ジクロロメタン（20.0 mL）をその混合物に加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチル中の2%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、1'-ペンチルスピロ[フロ[3,2-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン5-オキシドを得た（0.04 g, 85%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.10（d, J=6.7 Hz, 1H）, 7.62（s, 1H）, 7.32（ddd, J=7.6, 7.6, 1.8 Hz, 1H）, 7.18-7.05（m, 2H）, 6.97-6.86（m, 2H）, 5.10

(d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.84 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.86–3.59 (m, 2H), 1.79–1.66 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES+) m/z 325.5 ($M+1$).

【0312】

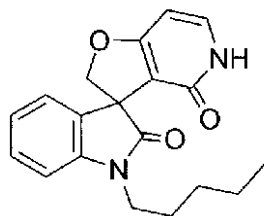
合成実施例 3

1'-ペンチルスピロ [フロ [3, 2-c] ピリジン-3, 3'-インドール] -2', 4 (1' H, 5 H) -ジオンの合成

【0313】

【化17】

10



無水テトラヒドロフラン (5.0 mL) 中の 1'-ペンチルスピロ [フロ [3, 2-c] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1' H) -オン 5-オキシド (0.045 g, 0.14 mmol) およびトリエチルアミンの溶液に、0℃の無水トリフルオロ酢酸 (0.19 mL, 1.40 mmol) を加えた。その混合物を外界温度で5時間攪拌した後、メタノール (1.0 mL) および水酸化ナトリウム (2N, 1.0 mL) を加えた。その混合物を外界温度で16時間攪拌し、25%酢酸アンモニウム (10.0 mL) でクエンチした。その混合物を酢酸エチル (3×30.0 mL) で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の50%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、1'-ペンチルスピロ [フロ [3, 2-c] ピリジン-3, 3'-インドール] -2', 4 (1' H, 5 H) -ジオンを得た (0.015 g, 33%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.64 (br, 1H), 7.30–7.22 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.03–6.94 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.03 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.91 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.82–3.61 (m, 2H), 1.77–1.62 (m, 2H), 1.42–1.28 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 170.5, 161.2, 142.9, 137.5, 131.0, 128.9, 123.3, 122.9, 111.7, 108.5, 95.2, 81.9, 55.9, 40.5, 28.9, 26.9, 22.4, 14.0; MS (ES+) m/z 325.4 ($M+1$).

20

30

【0314】

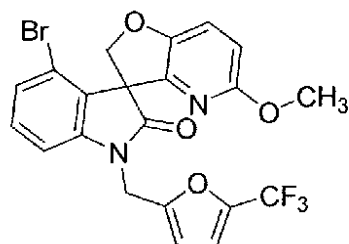
合成実施例 4

4'-ブロモ-5-メトキシ-1'-{ [5-(トリフルオロメチル)-2-フリル] メチル} スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1' H) -オンの合成

40

【0315】

【化 18】



酢酸エチル（25 mL）中の4-ブロモ-3-（3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル）-3-（ヒドロキシメチル）-1-〔〔5-（トリフルオロメチル）-2-フリル〕メチル〕-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン（0.72 g, 1.37 mmol）の溶液に、0℃のトリブチルホスフィン（0.51 mL, 2.06 mmol）を加えた後、酢酸エチル（25 mL）中のアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル（0.47 g, 2.05 mmol）の溶液を5分間にわたってゆっくり加えた。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液（40 mL）でクエンチした。有機層を分離し、塩酸（1.0 N, 3×50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。茶色の残渣油状物を、ヘキサン類中の酢酸エチル（20-50%）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、4'-ブロモ-5-メトキシ-1'-〔〔5-（トリフルオロメチル）-2-フリル〕メチル〕スピロ〔フロ〔3, 2-b〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'（1'H）-オン（0.59 g, 87%）を無色の固体として得た：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.20-7.13（m, 3H）, 6.94-6.86（m, 1H）, 6.69（s, 1H）, 6.58（d, J=8.8 Hz, 1H）, 6.45（s, 1H）, 5.01（ABq, J=9.5 Hz, 2H）, 4.98（ABq, J=16.6 Hz, 2H）, 3.63（s, 3H）; MS（ES+）m/z 497.2（M+1）, 495.2（M+1）。

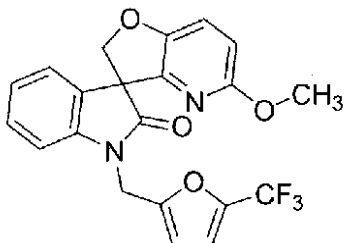
【0316】

合成実施例 5

5-メトキシ-1'-〔〔5-（トリフルオロメチル）-2-フリル〕メチル〕スピロ〔フロ〔3, 2-b〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'（1'H）-オンの合成

【0317】

【化 19】



1, 4-ジオキササン（7.0 mL）中の4'-ブロモ-5-メトキシ-1'-〔〔5-（トリフルオロメチル）-2-フリル〕メチル〕スピロ〔フロ〔3, 2-b〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'（1'H）-オン（0.25 g, 0.51 mmol）と、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.12 g, 0.10 mmol）と、ギ酸（0.20 mL, 5.22 mmol）と、トリエチルアミン（0.75 mL, 5.38 mmol）との混合物を16時間にわたって加熱還流した。外界温度に冷却した後、その反応混合物を酢酸エチル（40 mL）で希釈し、セライトベッドに通した。その濾液をブライン（3×50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。茶色の残渣油状物を、酢酸エチル：ヘキサン（20-35%）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、5-メトキシ

-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'(1'H)-オン(0.21g, 98%)を無色の固体として得た: mp 145-147°C; ¹H NMR (300MHz, CD₃CN) δ 7.32 (dd, J=7.7Hz, 1H), 7.30 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.61 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.99 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 3.56 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ 176.0, 159.9, 153.8, 153.7, 149.7, 146.0, 142.5, 139.8 (m), 131.2, 129.4, 124.3, 123.7, 122.2, 114.5 (m), 110.8, 109.8, 109.7, 79.1, 58.5, 53.6, 37.0; MS (ES+) m/z 417.2 (M+1).

10

【0318】

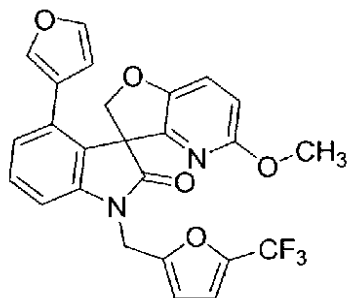
合成実施例6

4'-(3-フリル)-5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'(1'H)-オンの合成

【0319】

【化20】

20



4'-ブromo-5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'(1'H)-オン(0.072g, 0.15mmol)と、3-フランボロン酸(0.027g, 0.24mmol)と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.026g, 0.022mmol)との混合物に5分間窒素を流した。ジオキサン(7.0mL)および炭酸ナトリウム溶液(2M, 1.0mL)を加えた。その反応混合物を、16時間にわたって加熱還流した。外界温度に冷却した後、その混合物を真空中で濃縮した。その残渣を酢酸エチル(4×15mL)で抽出し、併せた有機層をセライトパッドに通した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。茶色の残渣を、酢酸エチル:ヘキサン(20-35%)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、4'-(3-フリル)-5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'(1'H)-オン(0.052g, 74%)を無色の固体として得た: ¹H NMR (300MHz, CD₃CN) δ 7.40-7.32 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.2Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.00 (ABq, 2H), 4.67 (ABq, 2H), 3.60 (s, 3H); MS (ES+) m/z 483.2 (M+1).

30

40

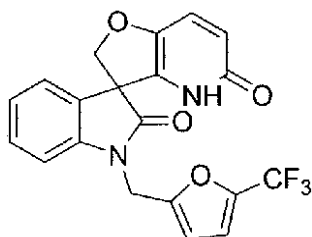
【0320】

合成実施例7

1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3, 2

50

－b] ピリジン－3, 3'－インドール]－2', 5 (1' H, 4 H)－ジオンの合成
 【0321】
 【化21】



10

アセトニトリル (12 mL) 中の 5-メトキシ-1'-((5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メチル)-2H-スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドリン]-2'-オン (0.20 g, 0.48 mmol) の溶液に、クロトリメチルシラン (0.2 mL, 1.59 mmol)、触媒量の水 (6 滴) およびヨウ化ナトリウム (0.20 g, 1.33 mmol) を加えた。得られた溶液を 65℃ で 2 日間攪拌した。その反応物を 5% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (25 mL) でクエンチした後、ブライン (25 mL) を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の酢酸エチル (40%) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2', 5 (1' H, 4 H)－ジオン (0.12 g, 60%) を無色の固体として得た：mp 175–177℃; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.26 (m, 2H), 7.14–6.96 (m, 3H), 6.70 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.99 (ABq, 2H), 4.88 (ABq, 2H), 3.20–2.20 (br, 1H); MS (ES+) m/z 403.2 (M+1)。

20

【0322】

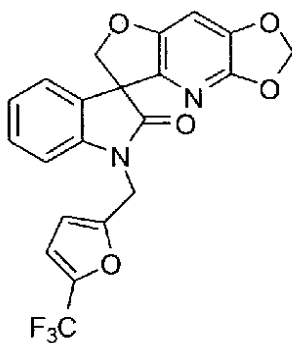
合成実施例 8

30

1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[1, 3-ジオキソロ[4, 5-b]フロ[2, 3-e]ピリジン-5, 3'-インドール]-2' (1' H)－オンの合成

【0323】

【化22】



40

無水テトラヒドロフラン (20.0 mL) 中の 3-(6-ヒドロキシ[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (0.35 g, 0.78 mmol) と、トリフェニルホスフィン (0.31 g, 1.2 mmol) と、アゾジカルボン酸ジエチル (0.19 mL, 1.2 mmol) との

50

混合物を、外界温度で一晩攪拌し、有機溶媒を真空中で蒸発させた。その残渣を、ヘキサン類中の20%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィに供することにより、1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[1,3-ジオキソロ[4,5-b]フロ[2,3-e]ピリジン-5,3'-インドール]-2'-(1'H)-オンを得た(0.19g, 58%): mp 175-177°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J=7.6, 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.42 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.04 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.04-4.88 (m, 2H), 4.76 (d, $J=9.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.3, 153.3, 151.9, 151.0, 141.8, 141.2, 135.2, 131.0, 129.2, 123.8, 123.7, 112.7 (m), 109.2, 101.0, 80.1, 58.0, 37.2; MS (ES+) m/z 431.3 ($M+1$)。 10

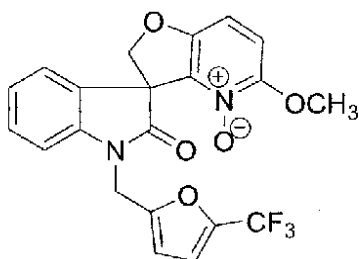
【0324】

合成実施例9

5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3,2-b]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン4-オキシドの合成 20

【0325】

【化23】



ジクロロメタン(15 mL)中の5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3,2-b]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン(0.07g, 0.17 mmol)とm-クロロペルオキシ安息香酸(0.18g, 1.04 mmol)との混合物を、外界温度で1週間にわたって窒素下において攪拌した。その反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 mL)でクエンチした。有機層を分離し、水層をジクロロメタン(2×20 mL)で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を分取薄層クロマトグラフィで精製し、酢酸エチル:ヘキサン(20%)で展開することにより、5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3,2-b]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン4-オキシド(0.02g, 15%)を固体として得た: MS (ES+) m/z 433.2 ($M+1$), 455.2 ($M+23$)。 30 40

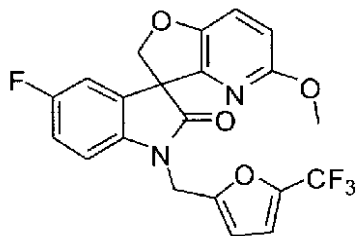
【0326】

合成実施例10

5'-フルオロ-5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3,2-b]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オンの合成

【0327】

【化 2 4】



無水テトラヒドロフラン（100.0 mL）中の5-フルオロ-3-（3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル）-3-（ヒドロキシメチル）-1-｛〔5-（トリフルオロメチル）-2-フリル〕メチル｝-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン（2.89 g, 6.40 mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（1.62 g, 1.9 mL, 8.00 mmol）を加えた後、0℃のアゾジカルボン酸ジエチル（1.39 g, 1.3 mL, 8.00 mmol）を加えた。その反応混合物を0℃で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液（50 mL）でクエンチした。有機溶媒を真空中で除去した後、水性残渣を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の酢酸エチル（30%）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、5'-フルオロ-5-メトキシ-1'-｛〔5-（トリフルオロメチル）-2-フリル〕メチル｝スピロ〔フロ〔3, 2-b〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'（1'H）-オン（0.15 g, 5.4%）を無色の固体として得た：mp 158-160℃；¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.20（d, J=8.7 Hz, 1H）, 6.99（ddd, J=9.0, 9.0, 2.7 Hz, 1H）, 6.91-6.84（m, 1H）, 6.69（d, J=2.4 Hz, 1H）, 6.57（d, J=8.7 Hz, 1H）, 6.45（d, J=3.0 Hz, 1H）, 5.15（d, J=16.5 Hz, 1H）, 5.04（d, J=9.3 Hz, 1H）, 4.81（d, J=16.5 Hz, 1H）, 4.74（d, J=9.3 Hz, 1H）, 3.64（s, 3H）；¹³C NMR（75 MHz, CDCl₃）δ 175.8, 160.3, 158.1, 151.8, 149.3, 144.7, 137.6, 132.7, 121.5, 115.6, 115.3, 112.6（m）, 112.2, 111.8, 111.0, 109.6, 108.9, 78.8, 59.1, 53.7, 37.3；MS（ES+）m/z 435.2（M+1）。

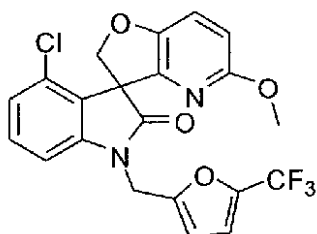
【0328】

合成実施例 11

4'-クロロ-5-メトキシ-1'-｛〔5-（トリフルオロメチル）-2-フリル〕メチル｝スピロ〔フロ〔3, 2-b〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'（1'H）-オンの合成

【0329】

【化 2 5】



合成実施例 10 に記載されたような手順に従い、そして5-フルオロ-3-（3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル）-3-（ヒドロキシメチル）-1-｛〔5-（トリフルオロメチル）-2-フリル〕メチル｝-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを4-クロロ-3-（3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル）-

3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンに置き換えるという重大でない変更を行って、4'-クロロ-5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オン(78%)を無色の固体として得た: mp 106-108°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=3.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.67-6.64 (m, 2H), 5.08 (ABq, $J=16.6$ Hz, 2H), 4.89 (ABq, $J=10.1$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 175.7, 159.8, 153.5, 150.7, 144.5, 143.3, 131.2, 130.2, 127.7, 124.0, 121.8, 114.5, 111.1, 109.9, 109.2, 108.8, 76.6, 59.0, 53.6, 37.4; MS (ES+) m/z 453.18 (M+1), 451.20 (M+1)。

10

【0330】

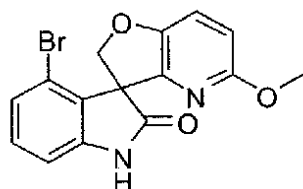
合成実施例 12

4'-ブromo-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オンの合成

【0331】

20

【化26】



無水テトラヒドロフラン(80.0 mL)中の4-ブromo-3-(3-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 3-ビス(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(3.48 g, 8.83 mmol)の溶液に、トリブチルホスフィンを加えた後、0°Cの無水テトラヒドロフラン(10.0 mL)中のアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル(2.54 g, 11.0 mmol)の溶液を加えた。その反応溶液を1時間攪拌した後、水酸化アンモニウム(5.0 mL)を加え、そして0.5時間攪拌し続けた。その混合物を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を酢酸エチル(100.0 mL)に溶解し、10%塩酸水溶液(2×50.0 mL)、飽和塩化アンモニウム(30.0 mL)、ブライン(30.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、酢酸エチル(100%)で溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、4'-ブromo-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オン(1.28 g, 42%)を淡黄色固体として得た: mp 265-268°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.84 (ABq, $J=9.9$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177.4, 159.7, 151.1, 144.9, 143.9, 131.2, 130.1, 126.0, 121.4, 119.1, 110.4, 109.8, 76.7, 60.3, 53.9; MS (ES+) m/z 349.2 (M+1), 347.2 (M+1)。

30

40

【0332】

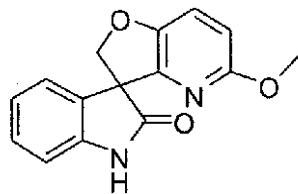
合成実施例 13

50

5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2'-(1'-H)-オンの合成

【0333】

【化27】



10

合成実施例5に記載されたような手順に従い、そして4'-ブロモ-5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2'-(1'-H)-オンを4'-ブロモ-5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2'-(1'-H)-オンに置き換えるという重大でない変更を行って、5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2'-(1'-H)-オン (69%) を無色の固体として得た: mp 199-200°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.77 (ABq, $J=9.5$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177.8, 159.9, 149.8, 146.5, 142.6, 132.1, 129.3, 124.3, 122.7, 121.8, 110.3, 110.2, 79.4, 59.0, 53.9; MS (ESI+) m/z 269.3 ($M+1$), 241.3 ($M-17$).

20

【0334】

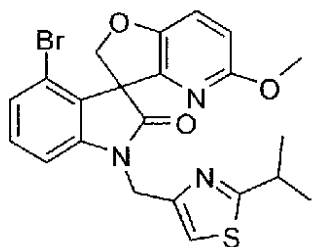
合成実施例14

4'-ブロモ-1'-[(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2'-(1'-H)-オンの合成

30

【0335】

【化28】



40

アセトン (2.0 mL) 中の 4'-ブロモ-5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2'-(1'-H)-オン (0.16 g, 0.46 mmol) と、4-クロロメチル-2-イソプロピルチアゾール (0.12 g, 0.69 mmol) と、炭酸セシウム (0.23 g, 0.69 mmol) との混合物を、外界温度で16時間攪拌した。固体を濾過し、そして残渣を酢酸エチル (5.0 mL) で洗浄した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル (30%) で溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、4'-ブロモ-1'-[(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2'-(1'-H)-オン (0.02 g, 7.6%) を無色の固体として得た: mp 158-160°C; ^1H NMR (300

50

0 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.26–7.24 (m, 2H), 7.21 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=7.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.10–4.93 (m, 3H), 4.82 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178.4, 175.8, 159.8, 151.1, 150.3, 145.2, 143.5, 131.4, 129.3, 126.9, 121.7, 119.0, 114.3, 111.0, 109.4, 76.5, 59.9, 53.9, 41.0, 32.9, 23.2; MS (ES+) m/z 490.4 ($M+1$), 488.3 ($M+1$).

【0336】

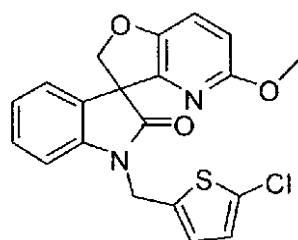
10

合成実施例 15

1'-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オンの合成

【0337】

【化29】



20

実施例 14に記載されたような手順に従い、そして4'-ブロモ-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オンを5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オンに、そして4-クロロメチル-2-イソプロピルチアゾールを5-クロロメチル-2-クロロチフェン(chlorothiphen)に置き換えるという重大でない変更を行って、1'-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オン(78%)を無色の固体として得た: mp 130–132°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.07 (ABq, $J=16.1$ Hz, 2H), 4.83 (ABq, $J=9.7$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176.0, 159.9, 149.7, 146.1, 142.3, 138.4, 131.3, 129.4, 128.1, 127.1, 126.8, 124.257, 123.7, 122.1, 110.8, 109.9, 79.0, 58.5, 53.7, 38.9; MS (ES+) m/z 401.2 ($M+1$), 399.2 ($M+1$).

30

40

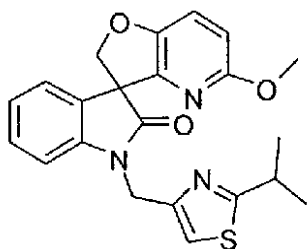
【0338】

合成実施例 16

1'-[(2-イソプロピル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オンの合成

【0339】

【化 3 0】



実施例 14 に記載されたような手順に従い、そして 4'-ブロモ-5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オンを 5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オンに置き換えるという重大でない変更を行って、1'-[(2-イソプロピル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] -5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン (64%) を無色の固体として得た: mp 136-138°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.19 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.01 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 1H), 1.28 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178.3, 176.1, 159.9, 150.7, 149.7, 146.2, 142.9, 131.3, 129.4, 124.2, 123.6, 122.2, 114.2, 110.8, 109.9, 79.1, 58.6, 53.9, 40.7, 33.0, 23.2; MS (ES+) m/z 408.31 (M+1)。

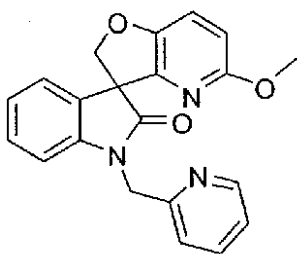
【0340】

合成実施例 17

5-メトキシ-1'- (ピリジン-2-イルメチル) スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オンの合成

【0341】

【化 3 1】



実施例 14 に記載されたような手順に従い、そして 4'-ブロモ-5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オンを 5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オンに、そして 4-クロロメチル-2-イソプロピルチアゾールを 2-ブロモメチルピリジンに置き換えるという重大でない変更を行って、5-メトキシ-1'- (ピリジン-2-イルメチル) スピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1'H) -オン (75%) を無色の固体として得た: mp 168-171°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.05 (dt, $J=7.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)

, 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 4.97–4.86 (m, 3H), 3.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 175.8, 159.4, 155.4, 149.4, 149.1, 145.7, 142.5, 137.0, 130.8, 128.9, 123.7, 123.0, 122.6, 121.7, 120.3, 110.2, 109.3, 78.5, 58.1, 53.3, 44.9; MS (ES+) m/z 360.4 ($M+1$).

【0342】

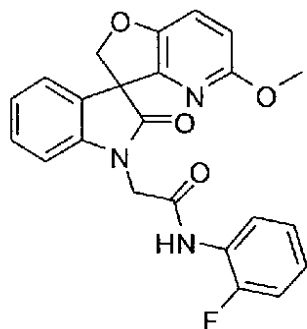
合成実施例 18

N-(2-フルオロフェニル)-2-(5-メトキシ-2'-オキソスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-1'-(2'H)-イル)アセトアミドの合成

10

【0343】

【化32】



20

実施例 14に記載されたような手順に従い、そして4'-ブロモ-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オンを5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オンに、そして4-クロロメチル-2-イソプロピルチアゾールを2-クロロ-N-(2-フルオロフェニル)アセトアミドに置き換えるという重大でない変更を行って、N-(2-フルオロフェニル)-2-(5-メトキシ-2'-オキソスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-1'-(2'H)-イル)アセトアミド (56%) を無色の固体として得た: $mp > 170^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 7.93–7.87 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37–7.04 (m, 7H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=20.6$, 9.5 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176.1, 165.4, 159.4, 153.4 (d, $^1J_{\text{C-F}}=245$ Hz), 149.4, 145.4, 143.1, 130.3, 128.9, 125.8, 125.6, 125.5 (d, $J_{\text{C-F}}=7$ Hz), 124.4 (d, $J_{\text{C-F}}=3$ Hz), 123.7, 123.0, 121.5, 115.5 (d, $^2J_{\text{C-F}}=19.3$ Hz), 109.9, 109.2, 79.0, 58.0, 53.5, 43.0; MS (ES+) m/z 420.2 ($M+1$).

30

40

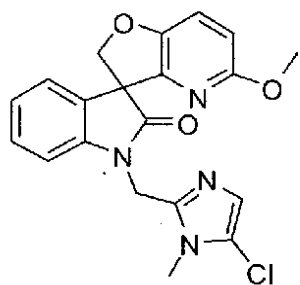
【0344】

合成実施例 19

1'-[(5-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'H)-オンの合成

【0345】

【化 3 3】



実施例 14 に記載されたような手順に従い、そして 4'-ブロモ-5-メトキシスピロ
 [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1' H) -オンを 5-
 メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2' (1' H)
) -オンに、そして 4-クロロメチル-2-イソプロピルチアゾールを 5-クロロ- (2-
 クロロメチル) -1-メチル-1H-イミダゾールに置き換えるという重大でない変更
 を行って、1'-[(5-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル]
] -5-メトキシスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -2'
 (1' H) -オン (76%) を無色の固体として得た: mp 169-171 °C; ¹H
 NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.
 33-7.18 (m, 3H), 7.04 (ddd, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz,
 J = 1.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H)
), 5.28 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H)
), 4.90 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H),
 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO
 -d₆) δ 175.3, 159.4, 149.3, 145.4, 142.3, 142.1
 , 130.7, 128.7, 123.8, 123.5, 123.1, 121.6, 117
 .6, 110.2, 110.0, 78.9, 58.1, 53.3, 37.4, 30.4;
 MS (ES+) m/z 397.2 (M+1), 399.2 (M+1)。

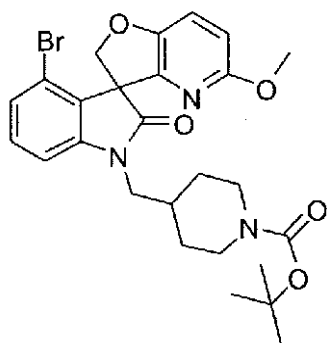
【0346】

合成実施例 20

tert-ブチル 4-[(4'-ブロモ-5-メトキシ-2'-オキソスピロ [フロ [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -1' (2' H) -イル) メチル] ピペ
 リジン-1-カルボキシレート の合成

【0347】

【化 3 4】



実施例 14 に記載されたような手順に従い、そして 4-クロロメチル-2-イソプロピ
 ルチアゾールを tert-ブチル 4-({ [(4-メチルフェニル) スルホニル] オキシ
 } メチル) ピペリジン-1-カルボキシレートに置き換えるという重大でない変更を行っ
 て、tert-ブチル 4-[(4'-ブロモ-5-メトキシ-2'-オキソスピロ [フロ
 [3, 2-b] ピリジン-3, 3'-インドール] -1' (2' H) -イル) メチル] ピ
 ペリジン-1-カルボキシレート (1.80 g, 定量的収率) を粘着性固体として得た:

$R_f = 0.45$ (ヘキサン中の酢酸エチル, 50%)。

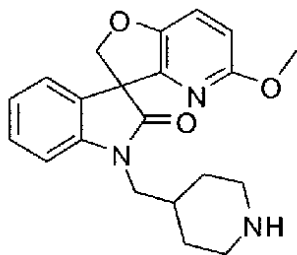
【0348】

合成実施例 2 1

5-メトキシ-1'-[(ピペリジン-4-イルメチル)スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン]の合成

【0349】

【化35】



10

無水ジオキサン (50.0 mL) 中の、tert-ブチル 4-[(4'-ブromo-5-メトキシ-2'-オキソスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-1'-(2'-H)-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.10 g, 3.85 mmol) と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.10 g, 0.96 mmol) と、ギ酸 (2.31 g, 50.1 mmol) およびトリエチルアミン (5.07 g, 50.1 mmol) との混合物を16時間にわたって加熱還流した。その反応溶液をセライトのパッドに通して濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を酢酸エチル (100.0 mL) に溶解し、沈殿物を濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を無水ジクロロメタン (20.0 mL) に再溶解した後、0℃のトリフルオロ酢酸 (10.0 mL) を加えた。その反応混合物を1.5時間攪拌し、その混合物を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、メタノール (10%) および水酸化アンモニウム (0.10%) 中のジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、5-メトキシ-1'-[(ピペリジン-4-イルメチル)スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン (0.40 g, 28%) をふわふわした固体として得た: MS (ES+) m/z 388.1 (M+23), 366.1 (M+1)。

20

30

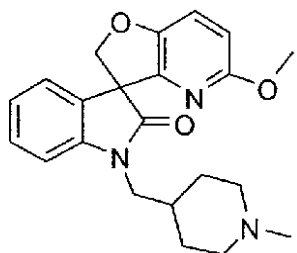
【0350】

合成実施例 2 2

5-メトキシ-1'-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オンの合成

【0351】

【化36】



40

密閉されたチューブにおいて、水 (2.0 mL) 中の、5-メトキシ-1'-[(ピペリジン-4-イルメチル)スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン (0.30 g, 0.82 mmol) と、ホルムアルデヒド溶液 (0.50 g, 16.4 mmol, 水中で37 wt.%) と、ギ酸 (1.52 g, 32.8 mmol) との混合物を100℃で7時間加熱した。その反応混合物を水酸化アンモニウ

50

ムで塩基性化し、ジクロロメタン（ $3 \times 25 \text{ mL}$ ）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。その濾液を真空中で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、メタノール（ 5.0% ）および水酸化アンモニウム（ 0.10% ）中のジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、5-メトキシ-1'-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン（ 0.20 g , 42% ）を無色の固体として得た：mp $58-62^\circ\text{C}$ ； ^1H NMR（ 300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.43（d, $J=8.8 \text{ Hz}$, 1H）, 7.33（dd, $J=7.7 \text{ Hz}$, $J=7.7 \text{ Hz}$, 1H）, 7.18（d, $J=7.8 \text{ Hz}$, 2H）, 7.03（dd, $J=7.5 \text{ Hz}$, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H）, 6.66（d, $J=8.8 \text{ Hz}$, 1H）, 4.83（q, $J=9.7 \text{ Hz}$, 2H）, 3.73（dd, $J=13.8 \text{ Hz}$, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H）, 3.56-3.50（m, 1H）, 3.52（s, 3H）, 2.73（t, $J=11.4 \text{ Hz}$, 2H）, 2.12（s, 3H）, 1.83-1.68（m, 5H）, 1.35-1.16（m, 2H）； ^{13}C NMR（ 75 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 175.7, 159.3, 149.0, 145.8, 143.0, 130.9, 128.8, 123.4, 122.6, 121.5, 110.2, 109.2, 78.5, 58.0, 54.8, 54.8, 53.0, 46.0, 44.8, 33.5, 29.3, 29.1；MS（ES+） m/z 380.1（ $M+1$ ）。

10

【0352】

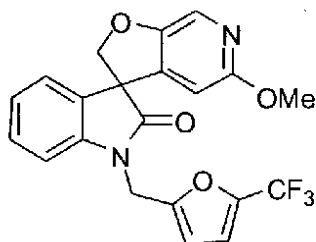
合成実施例 23

20

5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オンの合成

【0353】

【化37】



30

無水テトラヒドロフラン（ 5 mL ）中の3-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン（ 0.23 g , 0.53 mmol ）の冷却された（ -78°C ）溶液に、トリフェニルホスフィン（ 0.16 g , 0.63 mmol ）およびN,N-ジエチルアゾジカルボキシレート（ 0.12 mL , 0.74 mmol ）を加えた。その反応混合物を外界温度に温めた。3時間攪拌した後、その反応混合物真空中で濃縮し、その残渣を、ヘキサン類中の $10\sim 50\%$ 勾配の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、5-メトキシ-1'-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2'-(1'-H)-オン（ 0.057 g , 26% ）を無色のゴム状物として得た： ^1H NMR（ 300 MHz , CDCl_3 ） δ 7.86（s, 1H）, 7.38-7.32（m, 1H）, 7.18-6.99（m, 3H）, 6.78-6.74（m, 1H）, 6.43-6.38（m, 1H）, 6.13（s, 1H）, 5.11-4.86（m, 3H）, 4.70（d, $J=9.0 \text{ Hz}$, 1H）, 3.83（s, 3H）； ^{13}C NMR（ 75 MHz , CDCl_3 ） δ 175.6, 159.2, 153.0, 151.8, 142.3, 141.5, 130.8, 129.6, 127.1, 124.2, 124.1, 120.6, 117.1, 112.8, 109.5, 1

40

50

09.3, 105.5, 80.0, 57.8, 54.9, 37.1; MS (ES+) m/z 417.2 (M+1)。

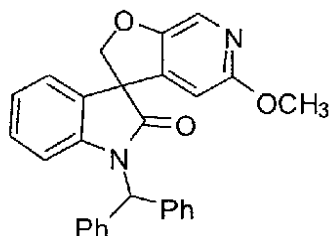
【0354】

合成実施例24

1'-(ジフェニルメチル)-5-メトキシスピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オンの合成

【0355】

【化38】



10

無水テトラヒドロフラン(50 mL)中の1-(ジフェニルメチル)-3-(5-ヒドロキシ-2-メトキシピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(3.33 g, 7.88 mmol)の溶液を、乾燥アルゴンで1時間脱気した。炭酸セシウム(9.00 g, 27.6 mmol)を一度に加えた後、クロロヨードメタン(1.7 mL, 24 mmol)を加えた。その反応混合物を外界温度で16時間攪拌し、珪藻土のパッドに通して濾過した。そのパッドを酢酸エチル(50 mL)で洗浄し、その濾液を真空中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン類中の5~50%勾配の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィで精製することにより、1'-(ジフェニルメチル)-5-メトキシスピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン(1.37 g, 40%)を無色固体として得た: mp 177-178°C (ヘキサン類/エーテル); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 10H), 7.15-6.96 (m, 4H), 6.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.00 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 159.1, 153.1, 142.9, 141.9, 137.5, 137.3, 131.2, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2 (2C), 127.1, 123.9, 123.5, 112.6, 105.6, 80.3, 59.0, 57.7, 54.0; MS (ES+) m/z 435.0 (M+1)。

20

30

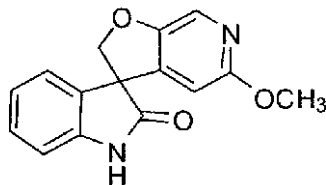
【0356】

合成実施例25

5-メトキシスピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オンの合成

【0357】

【化39】



40

トリフルオロ酢酸(20 mL)中の1'-(ジフェニルメチル)-5-メトキシスピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン(0.91 g, 2.1 mmol)の溶液に、トリエチルシラン(1.7 mL, 10 mmol)を加え、その反応混合物を24時間にわたって加熱還流した。その反応混合物を外界温度ま

50

で冷却し、真空中で濃縮した。その残渣を酢酸エチル（25 mL）と水酸化ナトリウム（1 M, 25 mL）との間で分離した。相を分離し、水相を酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。併せた有機抽出物を水（2×25 mL）およびブライン（25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル（20 mL）で倍散した。固体を真空濾過により回収し、氷冷ジエチルエーテル（20 mL）で洗浄し、風乾し、そして高真空下で乾燥することにより、5-メトキシスピロ〔フロ〔2, 3-c〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'-(1'H)-オン（0.281 g, 50%）をオフホワイトの固体として得た：mp 231-232°C（酢酸エチル）；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 10.76（br s, 1H），7.87（s, 1H），7.32-7.25（m, 1H），7.15（d, J=7.3 Hz, 1H），7.02-6.91（m, 2H），6.24（s, 1H），4.85（d, J=9.3 Hz, 1H），4.72（d, J=9.3 Hz, 1H），3.71（s, 3H）；¹³C NMR（75 MHz, DMSO-d₆）δ 176.9, 158.3, 152.9, 143.3, 132.0, 131.1, 129.2, 126.2, 123.9, 122.5, 110.0, 105.0, 79.6, 57.6, 53.5；MS（ES+）m/z 268.7（M+1）。

10

【0358】

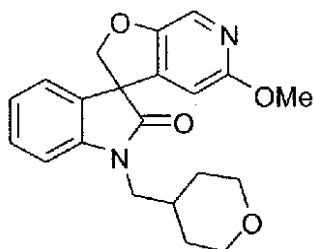
合成実施例 26

5-メトキシ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)スピロ〔フロ〔2, 3-c〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'-(1'H)-オンの合成

20

【0359】

【化40】



30

5-メトキシスピロ〔フロ〔2, 3-c〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'-(1'H)-オン（0.134 g, 0.50 mmol）と、炭酸セシウム（0.488 g, 1.50 mmol）と、4-(プロモメチル)テトラヒドロピラン（0.447 g, 2.50 mmol）と、2-ブタノン（10 mL）との不均一な混合物を1.5時間にわたって加熱還流した。その反応混合物を外界温度まで冷却し、濾過した。その濾液を真空中で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン類中の10～50%勾配の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-メトキシ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)スピロ〔フロ〔2, 3-c〕ピリジン-3, 3'-インドール〕-2'-(1'H)-オン（0.162 g, 89%）を無色固体として得た：mp 84-85°C（ヘキサン類/酢酸エチル）；¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.85（s, 1H），7.37-7.30（m, 1H），7.17-7.03（m, 2H），6.93（d, J=7.9 Hz, 1H），6.12（s, 1H），4.93（d, J=9.0 Hz, 1H），4.68（d, J=9.0 Hz, 1H），4.04-3.95（m, 2H），3.82（s, 3H），3.79-3.69（m, 1H），3.62-3.52（m, 1H），3.42-3.31（m, 2H），2.16-2.05（m, 1H），1.65-1.41（m, 4H）；¹³C NMR（75 MHz, CDCl₃）δ 176.1, 159.0, 142.8, 142.5, 131.0, 129.4, 126.9, 124.0, 123.6, 109.0, 105.4, 80.2, 67.4, 57.8, 53.8, 46.2, 33.9, 30.8, 30.7；MS（ES+）m/z 367.1（M+1）。

40

50

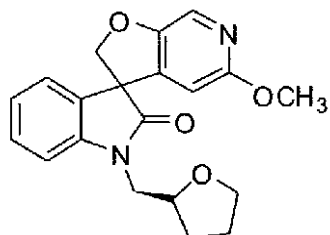
【0360】

合成実施例 27

5-メトキシ-1'-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オンの合成

【0361】

【化41】



10

合成実施例 26 に記載されたような手順に従い、そして 4-(プロモメチル)テトラヒドロピランを (2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネートに置き換えるという重大でない変更を行って、5-メトキシ-1'-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン (27%) を無色固体として得た: mp > 250 °C (ジクロロメタン); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.19 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.5, 176.3, 159.1, 153.1, 153.0, 143.0, 142.9, 142.8, 131.1, 130.9, 129.4, 129.3, 126.9, 123.7, 123.7, 123.6, 110.1, 109.9, 105.6, 105.5, 80.2, 76.9, 68.4, 68.3, 57.9, 57.8, 53.9, 44.9, 44.8, 29.4, 29.1, 25.9, 25.7; MS (ES+) m/z 353.1 (M+1)。

20

30

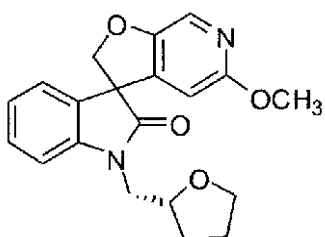
【0362】

合成実施例 28

5-メトキシ-1'-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オンの合成

【0363】

【化42】



40

合成実施例 26 に記載されたような手順に従い、そして 4-(プロモメチル)テトラヒドロピランを (2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネートに置き換えるという重大でない変更を行って、5-メトキシ-1'-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-3,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン (50%) を無色固体として得た: mp > 250 °C (ヘキサン類/酢酸エチル); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.14-7.00 (m, 4H), 6

50

. 19 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.99-3.69 (m, 8H), 2.11-1.85 (m, 4H), 1.76-1.67 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 153.0, 142.9, 131.0, 129.3, 129.2, 126.8, 123.6, 123.5, 123.4, 110.0, 109.8, 105.5, 105.4, 80.1, 68.3, 68.2, 57.8, 57.7, 53.8, 44.8, 44.7, 29.3, 29.0, 25.7, 25.6; MS (ES+) m/z 353.1 (M+1).

10

【0364】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の活性を試験するための様々な手法が、当該分野で公知である。本明細書中に記載される本発明が、より十分に理解され得るために、以下の生物学的アッセイを示す。これらの実施例は、例示するだけの目的のものであって、いかなる様式においても本発明を限定すると解釈されるべきでないことが理解されるべきである。

【0365】

生物学的実施例 1

グアニジン流入アッセイ (インビトロアッセイ)

本実施例では、内因性の起源または組換えの起源のいずれかの細胞において安定に発現されるヒトまたはラットのナトリウムチャンネルに対する試験薬剤の試験およびプロファイリングのためのインビトロアッセイについて説明する。このアッセイは、ナトリウムチャンネル遮断化合物の IC-50 を測定するためにも有用である。このアッセイは、Reddy, N. L. ら、J Med Chem (1998), 41 (17): 3298-302 によって報告されたグアニジン流入アッセイに基づくものである。

20

【0366】

このグアニジン流入アッセイは、ハイスルーブットマイクロプレートベースの形式においてナトリウムチャンネルのイオン流出活性を測定するために使用される放射性トレーサー流入アッセイである。このアッセイでは、 ^{14}C -塩酸グアニジンを様々な公知のナトリウムチャンネル調節因子 (modulator) と組み合わせて使用して、試験薬剤の作用強度をアッセイする。作用強度は、IC-50 を計算することによって決定される。選択性は、目的のチャンネルに対する化合物の作用強度と、他のナトリウムチャンネルに対するその化合物の作用強度とを比較することによって決定される (「選択性プロファイリング」とも呼ばれる)。

30

【0367】

各試験薬剤は、目的のチャンネルを発現する細胞に対してアッセイされる。電圧作動性ナトリウムチャンネルは、TTX 感受性または TTX 非感受性である。この特性は、目的のチャンネルが他のナトリウムチャンネルとの混合集団内に存在するときその目的のチャンネルの活性を評価する際に有用である。以下の表 1 に、TTX の存在下または非存在下におけるある特定のチャンネル活性に対するスクリーニングに有用な細胞株がまとめられている。

40

【0368】

【表 1】

表 1

細胞株	mRNA発現	機能的特徴
CHO-K1 (チャイニーズハム スター卵巣; 推奨さ れる宿主細胞株) ATTCアクセッション 番号CCL-61	- Nav1. 4発現がRT-PCRに よって示されている - 他のNav発現は検出されてい ない	18-20倍高い$[^{14}\text{C}]$グアニジン 流入がTTXを使用して完全に遮断 された。(Nav1. 4は、TTX感受性 チャネルである)
L6(ラット筋芽細胞) ATTC番号CRL- 1458	Nav1. 4および1. 5の発現	10-15倍高い$[^{14}\text{C}]$グアニジン 流入がTTXによって部分的にだけ 遮断された(Nav1. 5は、TTX抵 抗性である。
SH-SY5Y (ヒト神経芽細胞腫) ATTC番号CRL- 2266	Nav1. 9およびNav1. 7の発 現が公開されている(Blumら)	バックグラウンドよりも10-16倍 高い$[^{14}\text{C}]$グアニジン流入がTTX によって部分的に遮断された(Nav 1. 9はTTX抵抗性である)
SK-N-BE2C (ヒト神経芽細胞腫 細胞株ATTC番号 CRL-2268)	Nav1. 8の発現	- ピレスロイド類によるBE2C細胞の 刺激によって、バックグラウンドよりも 6倍高い$[^{14}\text{C}]$グアニジン流入が もたらされた - TTXは、流入を部分的に遮断した (Nav1. 8は、TTX抵抗性である)
PC12 (ラット褐色細胞腫) ATTC番号 CRL-1721	Nav1. 2発現の発現	8-12倍高い$[^{14}\text{C}]$グアニジン 流入がTTXを使用して完全に遮断 された(Nav1. 2は、TTX感受性チ ヤネルである)

これらのナトリウムチャネルを発現している組換え細胞を使用することも可能である。組換え細胞のクローニングおよび増殖は、当業者に公知である（例えば、Klugbauer, Nら、EMBO J. (1995), 14 (6): 1084-90; および Lossin, C. ら、Neuron (2002), 34, pp. 877-884を参照のこと）。

【0369】

目的のチャネルを発現している細胞は、供給業者に従って生育されるか、または組換え細胞の場合においては、G418 (Gibco/Invitrogen) などの選択的増地の存在下において生育される。それらの細胞は、酵素溶液 (1×) トリプシン/EDTA (Gibco/Invitrogen) を含む培養皿から分離され、そして血球計算器 (Neubauer) を用いて密度および生存度について解析される。分離された細胞を洗浄し、そしてそれらの培養液に再懸濁し、次いで、Scintiplate (Beckman Coulter Inc.) にプレーティングし (約100,000細胞/ウェ

ル)、37℃/5%CO₂において20～24時間インキュベートする。低ナトリウムHEPES緩衝食塩水溶液(LNHBS)(150mM塩化コリン、20nM HEPES(Sigma)、1mM塩化カルシウム、5mM塩化カリウム、1mM塩化マグネシウム、10mMグルコース)で十分に洗浄した後、LNHBSで希釈された薬剤を各ウェルに加える(様々な濃度の試験薬剤が使用され得る)。活性化/放射標識混合物は、アコニチン(Sigma)および¹⁴C-塩化グアニジン(ARC)を含んでいる。

【0370】

その細胞に試験薬剤および活性化/放射標識混合物を負荷した後、Scintiplateを外界温度でインキュベートする。インキュベートの後、Scintiplateをグアニジンが補充されたLNHBS(Sigma)で十分に洗浄する。そのScintiplateを乾燥し、次いで、Wallac MicroBeta TriLux(Perkin-Elmer Life Sciences)を用いてカウントする。試験薬剤がナトリウムチャンネル活性を阻止する能力は、様々なナトリウムチャンネルを発現している細胞内に存在する¹⁴C-グアニジンの量を比較することによって決定される。このデータに基づいて、本明細書の他の箇所に示されているような種々の計算を使用することにより、試験薬剤が特定のナトリウムチャンネルに対して選択的であるかどうかを判定し得る。

10

【0371】

特定のナトリウムチャンネルに対する試験薬剤のIC₅₀値は、上述の一般的な方法によって決定され得る。IC₅₀は、1、5または10μMという濃度から出発して、ナノモル濃度以下、ナノモル濃度および低マイクロモル濃度の範囲に達する最終濃度まで段階希釈された、2つ組または3つ組の3、8、10、12または16点の曲線を用いて決定され得る。代表的には、試験薬剤の中間濃度を1μMに設定し、より高いほうまたは低いほうに2分の1希釈系列濃度を適用する(例えば、0.5μM; 5μMおよび0.25μM; 10μMおよび0.125μM; 20μMなど)。IC₅₀曲線は、4パラメータロジスティックモデルまたはS字型用量反応モデル式(フィット(fit) = (A + (B - A) / (1 + ((C / x) ^ D))))を使用して計算される。

20

【0372】

選択性は何倍であるか(fold selectivity)、選択率または選択性の倍数(multiple of selectivity)は、試験ナトリウムチャンネルのIC₅₀値を参照ナトリウムチャンネル、例えば、Na_v1.5のIC₅₀値で除することによって計算される。

30

【0373】

代表的な本発明の化合物は、ナトリウムチャンネルを発現する公知の細胞株を使用して上記アッセイにおいて試験されるとき、以下の表2に示されるようなIC₅₀(nM)活性レベルを示した。ここで、「A」とは、1nM～10nMのIC₅₀活性レベルのことを指し、「B」とは、10nM～100nMのIC₅₀活性レベルのことを指し、「C」とは、100nM～1000nMのIC₅₀活性レベルのことを指し、そして「D」とは、1000nM以上のIC₅₀活性レベルのことを指す。表2に提供される合成実施例の番号は、本明細書中の合成実施例に対応する。

【0374】

40

【表 2 - 1】

表2

合成実施例	化合物名	IC ₅₀ 活性レベル
1	1'-ペンチルスピロ[フロ[3, 2-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	C
2	1'-ペンチルスピロ[フロ[3, 2-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン5-オキシド	D
3	1'-ペンチルスピロ[フロ[3, 2-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2', 4(1'H, 5H)-ジオン	D
4	4'-ブromo-5-メトキシ-1'-[[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル]スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	B
5	5-メトキシ-1'-[[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル]スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	C
7	1'-[[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル]スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2', 5(1'H, 4H)-ジオン	C
8	1'-[[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル]スピロ[1, 3-ジオキサソロ[4, 5-b]フロ[2, 3-e]ピリジン-5, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	A
10	5'-フルオロ-5-メトキシ-1'-[[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル]スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	D
11	4'-クロロ-5-メトキシ-1'-[[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル]スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	C
12	4'-ブromo-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	C
13	5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	D
14	4'-ブromo-1'-[(2-イソプロピル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	B
15	1'-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	B
16	1'-[(2-イソプロピル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	B
17	5-メトキシ-1'-(ピリジン-2-イルメチル)スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	C
18	N-(2-フルオロフェニル)-2-(5-メトキシ-2'-オキソスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-1' (2'H)-イル)アセトアミド	C

10

20

30

40

【表 2 - 2】

合成実施例	化合物名	IC ₅₀ 活性レベル
19	1'-[(5-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-5-メトキシスピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	C
22	5-メトキシ-1'-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]スピロ[フロ[3, 2-b]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	D
23	5-メトキシ-1'-[[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル]スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	A
24	1'-(ジフェニルメチル)-5-メトキシスピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	D
25	5-メトキシスピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	C
26	5-メトキシ-1'-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	C
27	5-メトキシ-1'-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	B
28	5-メトキシ-1'-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]スピロ[フロ[2, 3-c]ピリジン-3, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	B

生物学の実施例 2

電気生理学的アッセイ (インビトロアッセイ)

目的のチャネルを発現している細胞を、0.5 mg/mL G418、+/- 1% PSG および 10% 熱失活ウシ胎児血清を含んでいる DMEM 培地 (Gibco) 中において、37°C および 5% CO₂ で培養した。電気生理学的記録のために、細胞を 10 mm ディッシュにプレーティングした。

【0376】

ホールセル記録を、Axopatch 200B 増幅器および Clampex ソフトウェア (Axon Instruments, Union City, CA) を使用して、細胞全体の電圧固定に関して確立された方法 (Bean ら、前掲) によって調べた。すべての実験を外界温度で行った。2-4 Mohm の電圧エラーの抵抗に対して電極を先端熱加工し、それぞれ直列抵抗補償および電気容量補償によって電気容量のアーティファクトを最小にした。データを 40 kHz において取得し、5 kHz においてフィルタリングした。外側の (バス) 溶液は: NaCl (140 mM)、KCl (5 mM)、CaCl₂ (2 mM)、MgCl₂ (1 mM)、pH 7.4 の HEPES (10 mM) からなる溶液であった。内部の (ピペット) 溶液は (単位: mM): NaCl (5)、CaCl₂ (0.1)、MgCl₂ (2)、CsCl (10)、CsF (120)、HEPES (10)、pH 7.2 の EGTA (10) からなる溶液であった。

【0377】

チャネルの静止状態および不活性化状態に対する化合物の定常状態の親和性 (それぞれ K_r および K_i) を推定するために、-110 mV の保持電位から -60 ~ +90 mV の

脱分極電圧への12.5msの試験パルスを用いて、電流電圧関係（I-V曲線）を構築した。残りの実験において、I-V曲線のピークに近い電圧（-30～0mV）を試験パルスとして使用した。次いで、-110～-10mVの範囲の電位に対する1秒間の調整パルス（conditioning pulse）の後、8.75msの試験パルスの間に活性化される電流を測定することによって定常状態の不活性化（有効性）曲線を構築した。定常状態におけるチャンネルをモニターするために、-110mVの保持電位を用いる単一の「ダイアリー（diary）」プロトコルを作製して、静止状態の電流（10msの試験パルス）、急速な不活性化の後の電流（-80～-50mVの5msのプレパルスの後の10msの試験パルス）および様々な保持電位の間の電流（試験パルスレベルに対する35msのランプ）を記録した。「ダイアリー」プロトコル中に化合物を適用し、その遮断を15s間隔でモニターした。

【0378】

化合物を平衡化した後、化合物の存在下における定常状態の不活性化の電位依存性を測定した。静止状態のチャンネルを遮断する化合物は、試験パルス中に誘導される電流をすべての保持電位から減少させたのに対し、不活性化状態のチャンネルを主に遮断する化合物は、試験パルス中に誘導される電流をより高い脱分極電位において減少させた。静止状態における電流（ I_{rest} ）および不活性化状態の間の電流（ $I_{inactivated}$ ）を使用して、化合物の定常状態の親和性を計算した。阻害のミカエリスメンテン（Michaelis-Menton）モデルに基づいて、 I_{rest} または $I_{inactivated}$ の50%阻害を引き起こすのに必要な化合物の濃度としてそれぞれ K_r および K_i を計算した。

【0379】

【化43】

$$\% \text{阻害} = \frac{V_{\max} * [\text{Drug}]^h}{[\text{Drug}]^h + K_m^h}$$

$V_{\max}$ は、阻害の速度であり、 h は、ヒル係数（部位の相互作用に対する係数）であり、 K_m は、ミカエリスメンテン定数であり、 $[\text{Drug}]$ は、試験化合物の濃度である。 I_{rest} または $I_{inactivated}$ の50%阻害（ $1/2 V_{\max}$ ）において、その薬物濃度は、数値的に K_m に等しく、それぞれ K_r および K_i に近似する。

【0380】

生物学の実施例3

ナトリウムチャンネルブロッカーによって誘導される痛覚消失

熱誘導型テールフリック潜時検査

この検査において、本発明の化合物を投与することによってもたらされる痛覚消失作用は、マウスにおいて熱誘導型テールフリックを介して観察される。この検査には、検査されるマウスの尾の一点に光線の焦点を合わせてその点に光線に向ける投光ランプからなる熱源が含まれる。薬物処置前に評価される、侵害性の熱刺激に応答するテールフリック潜時、すなわち、尾の背側表面に対する放射熱の適用からテールフリックの発生までの応答時間を、40、80、120および160分後に測定し、記録する。

【0381】

例えば、研究の第1部分において、ある数の動物のベースラインテールフリック潜時を、連続した2日間にわたって1日に1回評価するという研究が設計され得る。次いで、これらの動物を、ビヒクルコントロール、すなわちモルヒネコントロールを含むいくつかの異なる処置群（試験される化合物の数に依存する）のうちの1つにランダムに割り当て、そして化合物を30mg/kgで筋肉内に投与する。投与した後、それらの動物を、振戦または発作、多動、浅呼吸、呼吸促進または抑制された呼吸およびグルーミングしないことなどの毒性の徴候について詳しくモニターする。各化合物に対する最適なインキュベーション時間を回帰分析によって決定する。試験化合物の鎮痛活性は、最大可能効果のパーセン

テージ（%MPE）として表され、以下の式を使用して計算される：

【0382】

【化44】

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{投薬後潜時} - \text{投薬前潜時}}{\text{カットオフ時間(10s)} - \text{投薬前潜時}} \times 100\%$$

ここで：

投薬後潜時＝薬物が投与された後に、尾を熱源から離す（尾を振る）までに要した各動物に対する潜時 10

投薬前潜時＝薬物が投与される前に、尾を熱源から離す（尾を振る）までに要した各動物に対する潜時

カットオフ時間（10s）＝熱源に曝露される最大時間

急性疼痛（ホルマリン試験）

このホルマリン試験は、急性疼痛の動物モデルとして使用される。このホルマリン試験では、動物を実験日の前の日に20分間、プレキシガラス試験チャンバにしばらく慣らす。試験日に、試験化合物を動物にランダムに注射する。薬物投与の30分後に、ラットの左後足の足底表面の皮下に50μLの10%ホルマリンを注射する。ホルマリン投与後すぐにビデオデータの取得を開始し、90分間続ける。 20

【0383】

ファイルを＊.lliiの拡張子で保存するActimetrix Limelightソフトウェアを使用して、像を捕捉し、次いでそれをMP EG-4コーディングに変換する。次いで、そのビデオを、行動解析ソフトウェア「The Observer 5.1」（Version 5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands）を使用して解析する。動物の行動を観察し、各々をタイプに応じてスコア付けし、そしてその行動の長さを規定することによって（Dubuissou and Dennis, 1977）ビデオ解析を行う。スコア付けされる行動としては：（1）正常の行動、（2）足に体重をかけない、（3）足をあげる、（4）足をなめる／咬むまたは掻くが挙げられる。注射された足をあげる、かばう、または過剰になめる、咬むおよび掻くということは、疼痛応答を示唆する。注射された足を明らかにかばわないか、過剰になめないか、咬まないか、または掻かずに、両足が床についている場合に、鎮痛応答または化合物による保護が示唆される。 30

【0384】

2つの因子：（1）最大可能阻害効果パーセント（%MPIE）および（2）疼痛スコアに従って、ホルマリン試験データの解析を行う。まず各動物の非正常行動（行動1、2、3）の長さを合計するという一連の工程によって%MPIEを計算した。ビヒクル処置群内のすべてのスコアを平均することによって、ビヒクル群に対する単一の値を得る。以下の計算によって、各動物に対するMPIE値が得られる： 40

$$\text{MPIE}(\%) = 100 - [(\text{処置合計} / \text{平均ビヒクル値}) \times 100\%]$$

疼痛スコアは、上に記載されたように重みづけされた尺度から計算される。行動の持続時間と重み（応答の重症度の評点）とを掛けて、総観察時間で除することによって、各動物に対する疼痛評点が決定される。その計算は、以下の式によって表される：

$$\text{疼痛評点} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

CFA誘導性の慢性炎症性疼痛

この試験では、目盛りの付いたフォンフライフィラメント（von Frey filaments）を用いて機械的アロディニアを評価することができる。まる1週間、飼育施設に順化した後、150μLの「フロイント完全アジュバント」（CFA）エマルジョ 50

ン（0.5 mg/mL の濃度において油／食塩水（1：1）エマルジョンに懸濁された CFA）を、軽くイソフルランで麻酔した状態のラットの左後足の足底表面の皮下に注射した。動物を麻酔から回復させ、そしてすべての動物のベースラインの熱的および機械的な侵害受容性閾値を、CFA 投与の 1 週間後に評価した。すべての動物を、実験を開始する前の日に 20 分間、実験装置に慣らした。試験物品およびコントロール物品を動物に投与し、そして、薬物投与後の規定された時点において侵害受容性閾値を測定することにより、6 個の利用可能な処置の各々に対する鎮痛応答を決定した。使用した時点は、各試験化合物に対して最も高い鎮痛効果を示すと以前に決定された時点である。

【0385】

Hargreaves 試験を用いて、上記の動物の熱的な侵害受容性閾値を評価した。加熱装置を備えた高い位置にあるガラスプラットフォームの上に設置された Plexiglas 製の囲いの中に動物を入れた。すべての試験の試行に対して、そのガラスプラットフォームを約 30 °C にサーモスタットで制御した。動物をその囲いの中に入れた後、すべての探索行動が終わるまで 20 分間順応させた。Model 226 Plantar/Tail Stimulator Analgesia Meter (IITC, Woodland Hills, CA) を使用して、ガラスプラットフォームの下から後足の足底表面に放射熱線を適用した。すべての試験の試行中において、熱源のアイドリング強度および作動強度をそれぞれ 1 および 45 に設定し、組織損傷を回避するために 20 秒というカットオフ時間を使用する。

【0386】

Hargreaves 試験後に、Model 2290 Electrovonfrey 触覚計 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) を使用して、機械的刺激に対する動物の応答閾値を測定した。金網 (mire mesh) の表面上に設置された高い位置にある Plexiglas 製の囲いの中に動物を入れた。10 分間の順応の後に、予め目盛りが付けられた Von Frey hair を、足に対してその hair がわずかに折れ曲がるのに十分な力で 0.1 g hair から開始して徐々に力を強くして動物の両足の足底表面に垂直に当てる。足をすばやく動かすことを誘導するのに最も小さい hair の力が決定されるまでか、または約 20 g というカットオフ力に達するまで、試験を継続する。このカットオフ力を使用されるのは、この力が動物の体重の約 10 % に相当するからであり、このカットオフ力のおかげで、堅い hair を使用していることに起因して、刺激の性質を変化させ得る、肢全体をあげるということが回避される。

【0387】

代表的な本発明の化合物は、上記アッセイにおいて試験されたとき、コントロール鎮痛化合物と比べて 23 % ～ 98 % の範囲の、疼痛を軽減する % 活性を示した。

【0388】

侵害受容の手術後モデル

このモデルでは、足における平面内切開術によって引き起こされる痛覚過敏 (hyperalgesia) は、適用されている刺激から動物が足を抜き取るまで足に強い機械的な刺激を適用することによって測定され得る。動物を、鼻 (nose cone) を介して送達される 3.5 % イソフルオランで麻酔しながら、左後足の足底面において、皮膚および筋膜を貫通して、踵の近位縁から 0.5 cm のところから開始して足指に向かって 1 cm の長さの長手方向の切開術を、10 番のメス刃を使用して行った。切開術の後、2、3 - 0 滅菌絹縫合糸を使用して皮膚を縫合する。注射した部位を Polysporin および Betadine で覆う。一晚回復させるために動物をホームケージに戻した。

【0389】

手術された（同側）足と手術されていない（対側）足の両方への機械的な刺激に対して動物が引き抜くまでの閾値が、Model 2290 Electrovonfrey 触覚計 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) を使用して測定され得る。金網の表面上に設置された高い位置にある Plexiglas 製

の囲いの中に動物を入れる。少なくとも10分間の順化の後に、予め目盛りが付けられた Von Frey hair を、足に対してその hair がわずかに折れ曲がるのに十分な力で 10 g hair から開始して徐々に力を強くして動物の両足の足底表面に垂直に当てる。足をすばやく動かすことを誘導するのに最も小さい hair の力が決定されるまでか、または約 20 g というカットオフ力に達するまで、試験を継続する。このカットオフ力を使用されるのは、この力が動物の体重の約 10 % に相当するからであり、このカットオフ力のおかげで、堅い hair を使用していることに起因して、刺激の性質を変化させ得る、肢全体をあげるということが回避される。

【0390】

神経因性疼痛モデル；慢性結紮損傷

簡潔には、動物の左後肢大腿中央の皮膚および筋膜に約 3 cm の切開術を、10 番のメス刃を使用して行った。出血を最小限にする注意を払いながら大腿二頭筋を介した鈍的切開によって左坐骨神経を露出させた。4-0 非分解性滅菌絹縫合糸を用いて 1~2 mm 間隔で坐骨神経に沿って 4 箇所の緩い結紮を行った。その緩い結紮の力は、解剖顕微鏡の下において 4 倍で観察するとき、坐骨神経のわずかな結紮を誘導するのに十分強い力であった。偽手術された動物では、左坐骨神経を露出し、さらなる操作を行わなかった。抗菌性の軟膏を傷に直接塗布し、滅菌縫合糸を使用して筋肉を縫合した。Betadine を筋肉およびその周辺に塗布した後、外科用クリップで皮膚の閉合を行った。

【0391】

Model 2290 Electrovonfrey 触覚計 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) を使用して、機械的な刺激に対する動物の応答閾値を測定した。金網の表面上に設置された高い位置にある Plexiglas 製の囲いの中に動物を入れた。10 分間の順化の後に、予め目盛りが付けられた Von Frey hair を、足に対してその hair がわずかに折れ曲がるのに十分な力で 0.1 g hair から開始して徐々に力を強くして動物の両足の足底表面に垂直に当てた。足をすばやく動かすことを誘導するのに最も小さい hair の力が決定されるまでか、または約 20 g というカットオフ力に達するまで、試験を継続する。このカットオフ力を使用されるのは、この力が動物の体重の約 10 % に相当するからであり、このカットオフ力のおかげで、堅い hair を使用していることに起因して、刺激の性質を変化させ得る、肢全体をあげるということが回避される。本発明の化合物は、30 mg/kg および 0.1 mg/kg の範囲内において有効であると示された。

【0392】

Hargreaves 試験を用いて動物の熱的な侵害受容性閾値を評価した。触覚の閾値を測定した後、加熱装置を備えた高い位置にあるガラスプラットフォームの上に設置された Plexiglas 製の囲いの中に動物を入れた。すべての試験の試行に対して、そのガラスプラットフォームを約 24~26 °C にサーモスタットで制御する。動物をその囲いの中に入れた後、すべての探索行動が終わるまで 10 分間順化させた。Model 226 Plantar/Tail Stimulator Analgesia Meter (IITC, Woodland Hills, CA) を使用して、ガラスプラットフォームの下から後足の足底表面に放射熱線を適用した。すべての試験の試行中において、熱源のアイドリング強度および作動強度をそれぞれ 1 および 55 に設定し、組織損傷を回避するために 20 秒というカットオフ時間を使用した。

【0393】

生物学の実施例 4

アコニチン誘発性不整脈試験

本発明の化合物の抗不整脈活性を以下の試験によって証明する。不整脈は、生理食塩水溶液に溶解されたアコニチン (2.0 µg/kg) の静脈内投与によって惹起される。アコニチンの投与の 5 分後に、本発明の試験化合物を静脈内投与する。アコニチン投与から期外収縮 (ES) 発生までの時間およびアコニチン投与から心室性頻拍 (VT) 発生までの時間を測定することによって、抗不整脈活性の評価を行う。

【0394】

イソフルラン麻酔（2%の1/4～1/3）下のラット（rates）において、まず頸部領域において切開を行うことによって気管切開術を行い、次いで、気管を分離し、そして2mmの切開を行って気管の中に気管チューブを、そのチューブの開口部がちょうど口の上に位置するように2cm挿入する。そのチューブを縫合糸によって固定し、この実験の間、換気装置に接続した。

【0395】

次いで、鈍的切開プローブを使用して大腿部に切開術（2.5cm）を行い、大腿の血管を分離する。両方の大腿静脈にカニユーレを挿入する。一方は、維持量のペントバルビタール麻酔薬（0.02～0.05mL）用であり、もう一方は、薬物およびビヒクルの注入および注射用である。大腿動脈に、トランスミッターの血圧ゲルカテーテル（blood pressure gel catheter）を挿入する。

【0396】

ECGリード（lead）をリードII位（右上／心臓の上－白リードおよび左下／心臓の下－赤リード）における胸筋に接着させる。そのリードを縫合糸で固定する。

【0397】

外科手術を行った領域のすべてを、0.9%食塩水で湿らせたガーゼで覆う。食塩水（1～1.5mLの0.9%溶液）を供給して、手術後の領域を湿らせる。動物のECGおよび通気（ventilation）を少なくとも30分間平衡化させた。

【0398】

5分間、2μg/kg/分でアコニチンを注入することによって不整脈を誘導する。この時間の間、ECGを記録し、連続的にモニターする。本発明の試験化合物の静脈内へのボラス注射（10、30または100μg/kg）によって、正常ベースラインECGへの完全な回復がもたらされた。

【0399】

生物学の実施例5

虚血誘発性不整脈試験

ヒトにおいて心房性と心室性の両方の不整脈に対する候補治療法を試験する際に、急性の電氣的除細動と予防パラダイムとの両方における心室性不整脈のげっ歯類モデルが使用されている。心筋梗塞をもたらす心虚血は、罹患率と死亡率とに共通する原因である。化合物が虚血誘発性の心室性頻拍および細動を予防する能力は、臨床の状況において心房性と心室性の両方の頻拍および細動に対して化合物の有効性を判定するために認められているモデルである。

【0400】

まず、ペントバルビタール（i.p.）によって麻酔を誘導し、そしてi.v.ボラス注入によって維持する。10mL/kgの一回拍出量、60拍動/分における、大気での人工呼吸のために雄SDラットの気管にカニユーレを挿入する。平均動脈血圧（MAP）の記録および化合物の静脈内投与のために、それぞれ右大腿動脈および右大腿静脈にPE50チューブを挿入する。

【0401】

その胸部の第4肋骨と第5肋骨との間を開いて、心臓が見えるように1.5cmの開口部を形成する。各ラットを刻み目のあるプラットフォーム上に置き、胸腔が開かれている胸郭上に金属の拘束物を引っ掛ける。縫合針を使用して、持ち上げられた心房のすぐ下で心室を穿通して、斜め下方向に心室を出て、>30%から<50%の閉塞領域（OZ）を得る。出てくる位置は、大動脈が左心室に接続しているところから約0.5cm下である。動脈枝の周りに緩いループ（閉塞具（occluder））が形成されるように縫合糸を締める。次いで、閉塞具の端が胸部の外側に接近可能状態で閉胸する。

【0402】

ECG測定のためにリードII位（右心房から尖）に電極を以下のとおり置く：一方の電極を右前足に挿入し、もう一方の電極を左後足に挿入する。

【0403】

体温、MAP、ECGおよび心拍数を、実験中、常に記録する。いったんクリティカルパラメータが安定したら、ベースライン値を確定するために1～2分間、記録をとる。ベースライン値を確立したら、本発明の化合物またはコントロール物質の注入を開始する。化合物またはコントロールの注入の5分後に、縫合糸を引いて締めることにより、LCAを結紮し、左心室に虚血をもたらす。結紮後、MAPが少なくとも3分間20～30mmHgのクリティカルレベルに達しない限り、そのクリティカルパラメータを20分間にわたって連続して記録し、そのクリティカルレベルに達した場合は、その動物が死亡したと宣言し、次いで屠殺するので、記録を中止する。本発明の化合物が不整脈を予防する能力ならびに正常に近いMAPおよびHRを持続する能力を、スコア付けし、コントロールと比較する。

10

【0404】

生物学的実施例6

良性前立腺過形成(BPH)に対するインビボアッセイ

BPHの処置に対する本発明の化合物の有効性は、以下のインビボアッセイによって証明され得る。

【0405】

0mg/kg～100mg/kgの経口用量で本発明の化合物を、4週間にわたってイヌに経口的に投薬する。コントロール群には、プラセボを投与する。それらの動物を屠殺し、前立腺を切り出し、軽く押さえて乾燥させ(dabbed dry)、次いで計量した。本発明の化合物は、ビヒクルで処置された(0mg/kg)コントロールと比べて、イヌにおいて前立腺の重量を有意に低下させる場合に、5mg/kgから100mg/kgの範囲内において用量依存様式で有効であると示される。

20

【0406】

生物学的実施例7

抗高コレステロール血症性の(Anti hypercholesterolemia)有効性および抗アテローム性動脈硬化性の有効性に対するインビボアッセイ

本発明の化合物の抗高コレステロール血症性の有効性は、以下のインビボアッセイによって証明され得る。

【0407】

イヌは、ヒトの心血管系に類似の心血管系を有するので、心臓血管の障害を処置するために設計された医薬化合物の効果を研究するために理想的である。

30

【0408】

5mg/kg～100mg/kgの範囲の本発明の化合物を、2～4週間にわたって毎日、イヌに経口的に投薬する。2および4週間後、それらの動物から採血し、総コレステロール解析のためにそれらの血清を回収し、ビヒクルのみ(0mg/kg)が投薬された動物と比較する。

【0409】

コレステロールの測定は、臨床検査室の環境において実施される最も一般的な試験の1つである。血漿中または血清中の総コレステロールの高感度定量のために単純な蛍光定量の方法が通常使用される。1つのアッセイにおいて、まず、サンプル中のコレステリルエステルをコレステロールエステラーゼによって加水分解する。次いで、予めエステル化されているか、または循環中に遊離型で存在するかに関わらず、すべてのコレステロールをコレステロールオキシダーゼによって対応するケトンおよび過酸化水素に酸化する。過酸化水素に対する高感度であって安定なプローブとして、ADHP(10-アセチル-3,7-ジヒドロキシフェノキサジン)を利用する。西洋ワサビペルオキシダーゼは、過酸化水素とADHPとの反応を触媒することにより、高度に蛍光性の生成物であるレゾルフィンをもたらす、そのレゾルフィンは、565～580nmの励起波長および585～595nmの発光波長を用いてモニターされ得る。

40

【0410】

50

生物学的実施例 8

そう痒症の処置に対するインビボアッセイ

本発明の化合物は、げっ歯類モデルを使用して、インビボ試験によって鎮痒剤としての活性について評価され得る。末梢性に誘発されたそう痒症に対する1つの確立されたモデルは、無毛ラットにおける吻側背中領域（頸部）へのセロトニンの注射を介するものである。セロトニン注射（例えば、 2 mg/mL , $50\text{ }\mu\text{L}$ ）の前に、ある用量の本発明の化合物が、経口経路、静脈内経路もしくは腹腔内経路を介して全身性に、または直径が一定（例えば、 18 mm ）の循環領域に局所的に適用され得る。投薬後、局所的投薬の領域にセロトニン注射を行う。セロトニン注射後、20分間～1.5時間にわたってビデオの録画によってその動物の行動をモニターし、そしてこの時間内におけるひっかき行動の回数をビヒクルで処置された動物における回数と比較する。このようにして、本発明の化合物の適用によって、ラットにおけるセロトニン誘導性のひっかき行動が抑制され得る。

10

【0411】

本明細書において参照される米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物のすべての全体が、本明細書中で参考として援用される。

【0412】

前述した発明は、その理解を促すためにいくらか詳細に説明されたが、ある特定の変更および改変が、添付の請求項の範囲内において実施され得ることが明らかである。従って、記載された実施形態は、例示であって限定するものでないと思なされるべきであり、本発明は、本明細書中に記載された細部に限定されないが、添付の請求項の範囲内および等価物の範囲内において改変され得る。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/081244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/20 A61K31/4747 A61P25/04		
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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	REHN ET AL: "The three component reaction between isatin, .alpha.-amoni acids and dipolarophiles" EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 2, 2004, pages 413-418, XP002469472 page 414, scheme 2, compounds 10aa, 10ba, 10ha, 10ab, 10bb, 10hb ----- --/--	1
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 February 2008		03/03/2008
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) 340-3016		Authorized officer Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/081244

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG, YAN ET AL: "Photoinduced [2+2] cycloadditions (the Paterno-Buechi reaction) of 1-acetylisatin with enol ethers - regioselectivity, diastereoselectivity and acid catalyzed transformations of the spirooxetane products" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, vol. 3, 2002, pages 345-353, XP002469473 page 346; compounds 8-12 page 347; compound 16 -----	1
X	USMAN, ANWAR ET AL: "1-Acetyl-3-(2-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-1,2-dihydro-3-hydroxy-2-oxo-3H-indole" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION E: STRUCTURE REPORTS ONLINE, HTTP://JOURNALS.IUCR.ORG/E/ISSUES/2002/01/00/CI6088/CI6088.PDF, vol. E58, no. 1, 2002, pages 037-039, XP002469474 page 037, scheme, starting compound -----	1
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2005, GRIGORYAN, N. P. ET AL: "Synthesis and antispasmodic activity of spiro[.beta.-carbolineindolones] and spiro[indoleindolo[2,3-c]azepinones]" XP002469476 retrieved from STN Database accession no. 2005:876436 abstract & HAYASTANI KIMIAKAN HANDES, vol. 58, no. 3, 2005, pages 100-104, compounds -----	1,2
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2003, ZHANG, YAN ET AL: "Crystal structure of syn-1-acetyl-9'aH-8'-methoxyspiro[indole-3,2'-oxeto[3',2':4,5]furo[3,2-g][1]benzopyran]-2,6'-dione" XP002469475 retrieved from STN Database accession no. 2003:316498 abstract; compounds & JOURNAL OF CHEMICAL CRYSTALLOGRAPHY, vol. 33, no. 3, 2003, pages 165-168, compounds ----- -/-	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/081244

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1995, WRONA, MONIKA Z. ET AL: "Hydroxyl radical-mediated oxidation of serotonin: potential insights into the neurotoxicity of methamphetamine" XP002469477 retrieved from STN Database accession no. 1995:388405 abstract; compounds & JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 64, no. 3, 1995, pages 1390-1400, compounds	1,2
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1976, KUBO, AKINORI ET AL: "Michael additions of indoles to 2-oxoindolin-3-ylidene ketones" XP002469478 retrieved from STN Database accession no. 1977:139974 abstract & HETEROCYCLES, vol. 4, no. 10, 1976, pages 1675-1680, compounds	1,2
A	WO 2005/097122 A (AVENTIS PHARMA INC [US]) 20 October 2005 (2005-10-20) page 11, lines 10,15 claim 1	1-56
A	WO 2005/019208 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]) 3 March 2005 (2005-03-03) page 1, line 9 page 38 claim 1	1-56
P,X	WO 2006/110917 A (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]) 19 October 2006 (2006-10-19) page 1, paragraph 1 claims; examples	1-42
P,X	WO 2006/110654 A (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]) 19 October 2006 (2006-10-19) page 1, paragraph 1 claims; examples	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/081244

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/081244

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 47-55 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.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/081244

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005097122 A	20-10-2005	AR 048197 A1	05-04-2006
		AU 2005231446 A1	20-10-2005
		BR PI0509512 A	11-09-2007
		CA 2561162 A1	20-10-2005
		CN 1946399 A	11-04-2007
		EP 1734959 A2	27-12-2006
		JP 2007531730 T	08-11-2007
		KR 20070010161 A	22-01-2007
WO 2005019208 A	03-03-2005	AT 350377 T	15-01-2007
		CA 2535536 A1	03-03-2005
		DE 10337184 A1	10-03-2005
		DK 1654253 T3	30-04-2007
		EP 1654253 A1	10-05-2006
		ES 2279421 T3	16-08-2007
		JP 2007501828 T	01-02-2007
		US 2005096376 A1	05-05-2005
WO 2006110917 A	19-10-2006	AR 056968 A1	07-11-2007
		AU 2006235593 A1	19-10-2006
		CA 2604115 A1	19-10-2006
		NO 20074619 B	31-10-2007
WO 2006110654 A	19-10-2006	AR 053710 A1	16-05-2007
		AU 2006235329 A1	19-10-2006
		CA 2604010 A1	19-10-2006
		HR 20070499 A2	31-12-2007
		NO 20074620 B	07-11-2007

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 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)		A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)		A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)		A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)		A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 491/22 (2006.01)		C 0 7 D 491/22	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 カデュークス, ジャンージャックス
カナダ国 ブイ 5 ジー 4 ダブリュー 8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ
ア ウエイ 3 6 5 0
- (72)発明者 チョウドーリー, サルタン
カナダ国 ブイ 5 ジー 4 ダブリュー 8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ
ア ウエイ 3 6 5 0
- (72)発明者 フー, チャンミン
カナダ国 ブイ 5 ジー 4 ダブリュー 8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ
ア ウエイ 3 6 5 0
- (72)発明者 カンボジ, ラジェンダー
カナダ国 ブイ 5 ジー 4 ダブリュー 8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ
ア ウエイ 3 6 5 0
- (72)発明者 シー, トム
カナダ国 ブイ 5 ジー 4 ダブリュー 8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ
ア ウエイ 3 6 5 0
- (72)発明者 チア, キー
カナダ国 ブイ 5 ジー 4 ダブリュー 8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ
ア ウエイ 3 6 5 0
- (72)発明者 リュ, シーフエン
カナダ国 ブイ 5 ジー 4 ダブリュー 8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ
ア ウエイ 3 6 5 0
- (72)発明者 サン, チャンユ
カナダ国 ブイ 5 ジー 4 ダブリュー 8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ

ア ウェイ 3 6 5 0

F ターム(参考) 4C050 AA04 AA07 BB04 CC07 DD07 EE02 FF01 GG01 GG02 GG03
HH01 HH02 HH03 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA02 ZA06
ZA08 ZA12 ZA18 ZA21 ZA26 ZA36 ZA45 ZA68 ZA81 ZA94
ZA96 ZB15 ZB26 ZC41