

(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2015-536972

(P2015-536972A)

(43) 公表日 平成27年12月24日(2015.12.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 221/26 (2006.01)</b>	C O 7 D 221/26 C S P	4 C O 3 4
<b>A61K 31/435 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/435	4 C O 6 3
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	4 C O 8 6
<b>C07D 405/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/12	
<b>C07D 409/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 409/12	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 272 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-541249 (P2015-541249)  
 (86) (22) 出願日 平成25年11月8日 (2013.11.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年6月30日 (2015.6.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/002511  
 (87) 国際公開番号 W02014/072809  
 (87) 国際公開日 平成26年5月15日 (2014.5.15)  
 (31) 優先権主張番号 61/724,786  
 (32) 優先日 平成24年11月9日 (2012.11.9)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/788,618  
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/899,002  
 (32) 優先日 平成25年11月1日 (2013.11.1)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

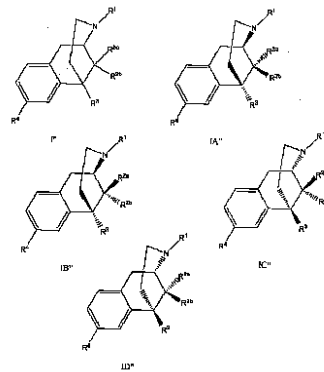
(71) 出願人 508150854  
 パーデュー、ファーマ、リミテッド、パートナーシップ  
 アメリカ合衆国、コネチカット州 06901-3431, スタンフォード, トレッサー ブーラバード 201, ワン スタンフォード フォーラム  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100110663  
 弁理士 杉山 共永  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾモルファン類似体およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、以下に示す式 I ”、式 I A ”、式 I B ”、式 I C ”または式 I D ”のベンゾモルファン類似体化合物；および関連する式 I ’、式 I A ’、式 I B ’、式 I C ’、または式 I D ’；式 I、式 I A、式 I B、式 I C、または式 I D (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2 a</sup>、R<sup>2 b</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、本明細書で定義された通りである) を対象とする。本発明の化合物は、疼痛、便秘ならびにオピオイドおよびORL-1受容体の活性により調節される他の状態を治療するために有用である。

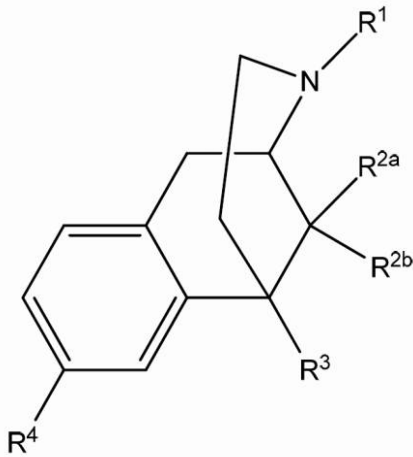


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I ” の化合物：

## 【化 1 1 2】



10

(式中、

R<sup>1</sup> は、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、 (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 ( (6 から 14 員の) アリール ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 ジフェニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3 から 12 員の) 複素環、 ( (3 から 12 員の) 複素環 ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 C (八口)<sub>3</sub>、 CH (八口)<sub>2</sub>、 CH<sub>2</sub> (八口)、 C (O) R<sup>5</sup>、 - C (O) O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 および - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - N (R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、 1、 2 または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されており、

20

30

R<sup>2a</sup> は水素、 OH であるか、または存在せず、R<sup>2b</sup> は、

a) ( (6 から 14 員の) アリール )、 - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール )、 もしくは ( (3 から 12 員の) 複素環 ) (これらのうちのそれぞれは、 1、 2、 または 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている)、 または

b) - Z - G - R<sup>10</sup> (ただし、 - Z - G - R<sup>10</sup> は水素以外である)

であるか、

または R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> は一緒になって、 = O を形成し、

Z は、存在しないか、または - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - (1 または 2 つの - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルで場合によって置換されている) であり、

G は、

a) 結合、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキレン、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニレン、

b) O、 - OCO -、 - C (= O)、 = CH、

c) NR<sup>8</sup>、 = N - O、 = N - NH、

d) S、 SO、 SO<sub>2</sub>、 および

e) - NH - SO<sub>2</sub>

からなる群から選択され、

Z が存在せず、 G が = CH、 = N - O、 または = N - NH である場合、 R<sup>2a</sup> は存在せず、

R<sup>10</sup> は、水素、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルケニル、 - C (= O)、 - C (= O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C (= O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケ

40

50

ニル、 $-C(=O)-(6から14員の)アリアル$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)アル$   
 $キル-(6から14員の)アリアル$ 、 $-(C_2 \sim C_{12})アルキニル$ 、 $-(C_1 \sim C_{10})$   
 $アルコキシ$ 、 $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(CH_2CH_2$   
 $O)_s-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $CN$ 、 $N$   
 $R^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6$   
 $)アルキル-CO-NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-CO-OR$   
 $^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルコキシ-COOR^7$ 、 $-CO-(CH_2)_n-COOR^7$ 、 $-$   
 $CO-(CH_2)_n-CO-NR^5R^6$ 、 $-(C_3 \sim C_{12})シクロアルキル$ 、 $((C_3$   
 $\sim C_{12})シクロアルキル)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(C_4 \sim C_{12})シクロア$   
 $ルケニル$ 、 $((C_4 \sim C_{12})シクロアルケニル)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(C$   
 $6 \sim C_{14})ピシクロアルキル$ 、 $((C_6 \sim C_{14})ピシクロアルキル)-(C_1 \sim C_6$   
 $)アルキル$ 、 $-(C_8 \sim C_{20})トリシクロアルキル$ 、 $((C_8 \sim C_{20})トリシクロ$   
 $アルキル)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(C_7 \sim C_{14})ピシクロアルケニル$ 、 $(($   
 $C_7 \sim C_{14})ピシクロアルケニル)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(C_8 \sim C_{20})$   
 $トリシクロアルケニル$ 、 $((C_8 \sim C_{20})トリシクロアルケニル)-(C_1 \sim C_6)ア$   
 $ルキル$ 、 $-(6から14員の)アリアル$ 、 $((6から14員の)アリアル)-(C_1 \sim$   
 $C_6)アルキル$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-SO_2-((C_3 \sim C_{12})$   
 $シクロアルキル)$ 、 $-SO_2-((C_3 \sim C_{12})シクロアルキル)-(C_1 \sim C_6)ア$   
 $ルキル$ 、 $-SO_2-(5から12員の)ヘテロアリアル$ 、 $-SO_2-(5から12$   
 $員の)ヘテロアリアル)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-C(=O)-NH-(5から1$   
 $2員の)ヘテロアリアル$ 、 $-C(=O)-NH-(5から12員の)ヘテロアリアル$   
 $)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-C(=O)-NH-(3から12員の)複素環$ 、 $-$   
 $C(=O)-NH-(3から12員の)複素環)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $SO_2-$   
 $((6から14員の)アリアル)$ 、 $SO_2-((6から14員の)アリアル)-(C_1 \sim$   
 $C_6)アルキル$ 、 $-(7から12員の)二環式環系$ 、 $((7から12員の)二環式環系)$   
 $-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(7から12員の)二環式アリアル$ 、 $((7から12員$   
 $の)二環式アリアル)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(5から12員の)ヘテロアリー$   
 $ル$ 、 $((5から12員の)ヘテロアリアル)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(3から1$   
 $2員の)複素環$ 、 $((3から12員の)複素環)-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(7か$   
 $ら12員の)ピシクロ複素環$ 、 $((7から12員の)ピシクロ複素環)-(C_1 \sim C_6)$   
 $アルキル$ 、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうち  
 のそれぞれは、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、ハロ、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2$   
 $(ハロ)$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、ハロ $(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(C_2 \sim C_6$   
 $)アルケニル$ 、 $-(C_2 \sim C_6)アルキニル$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、ジ  
 ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルコキシ$ 、 $((C_1 \sim C_6)$   
 $アルコキシ)CO(C_1 \sim C_6)アルコキシ$ 、フェニル、ベンジル、 $-NH_2$ 、 $-NH$   
 $(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-NH(C_1 \sim C_6)アルキル-R$   
 $^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル)-C$   
 $O-NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-CO-OR^7$ 、 $-(C_1 \sim$   
 $C_6)アルコキシ-COOR^7$ 、 $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、  
 $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-SO_2-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $(C_1$   
 $\sim C_6)アルキル)スルホニル$ 、 $((C_1 \sim C_6)アルキル)スルホニル(C_1 \sim C_6)$   
 $アルキル$ 、 $-NH-SO_2(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $NH_2-SO_2(C_1 \sim C_6)ア$   
 $ルキル$ 、 $-N(SO_2(C_1 \sim C_6)アルキル)_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-$   
 $CO-(C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-NH-CO-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH-($   
 $C_1 \sim C_6)アルキル$ 、 $-NH-C(=O)-(6から14員の)アリアル$ 、 $-NH-C$   
 $(=O)-(C_1 \sim C_6)アルキル-(6から14員の)アリアル$ 、 $-NH-(C_1 \sim C$   
 $6)アルキル-CO-OR^7$ 、 $-NH-C(=O)-(C_1 \sim C_6)アルキル-CO-O$   
 $R^7$ 、 $-NH-C(=O)-CH(NH_2)-(C_1 \sim C_6)アルキル-CO-OR^7$ 、  
 $-(C_3 \sim C_{12})シクロアルキル$ 、 $((C_3 \sim C_{12})シクロアルキル)-(C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

6) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 - (6 から 14 員の) アリールオキシ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C(O) - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - C(O)NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (5 から 12 員の) ヘテロアリール、 (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3 から 12 員の) 複素環、 (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 から 12 員の) ビシクロ複素環、 および (7 から 12 員の) ビシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からなる群から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup> は、

a) - H、または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、もしくは - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル

から選択され、

R<sup>4</sup> は、

a) - H、 - OH、ハロ、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>(ハロ)、COOH、もしくは CONH<sub>2</sub>、または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、もしくは - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、1、2、または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、ハロ、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>(ハロ)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 - OH、ハロ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - CHO、 - C(O)OH、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、フェニル、または CONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>

から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されている)、

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、 ((C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - CONH<sub>2</sub>、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH - ;

d) 1、2、もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている ((6 から 14 員の) アリール)、

e) 1、2、もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている - ((5 から 12 員の) ヘテロアリール)

から選択されるか、または

f) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている (3 から 12 員の) 複素環を形成し、

R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> は、それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、ハロ、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、および - CH<sub>2</sub>(ハロ)

、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、および - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 - OH、ハロ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、

10

20

30

40

50

- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、-CHO、-COOH、-C(八口)<sub>3</sub>、-CH(八口)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(八口)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)

c) -(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、および(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH - ;

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている  
-(6から14員の)アリアル、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている  
-((5から12員の)ヘテロアリアル)

からなる群から選択されるか、または

f) R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている(3から12員の)複素環を形成し、

各R<sup>7</sup> は、独立して、水素、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、-(C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、および((C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からなる群から選択され、

各R<sup>8</sup> は、独立して、H、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、-C(=O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルまたはSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルから選択され、

各R<sup>9</sup> は、独立して、-OH、八口、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(八口)<sub>3</sub>、-CH(八口)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(八口)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、またはCONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>から選択され、

各R<sup>11</sup> は、独立して、-C(八口)<sub>3</sub>、-CH(八口)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(八口)、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、(6から14員の)アリアル、((6から14員の)アリアル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、または(5から12員の)ヘテロアリアル、((5から12員の)ヘテロアリアル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されており、

各R<sup>14</sup> は、独立して、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、-C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、CONH<sub>2</sub>、または-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONHから選択され、

各R<sup>30</sup> は、独立して、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、-C(=O)、CN、-(3から12員の)ヘテロアリアル、((3から12員の)ヘテロアリアル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、NH<sub>2</sub>、八口、および((6から14員の)アリアル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - から選択され、

mは、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

nは、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

sは、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

ただし、R<sup>4</sup>が-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシである場合、

a) R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> は、一緒にあって、=Oを形成することができない、または

10

20

30

40

50

b)  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は OH であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

- a. OH、もしくは
- b.  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、
- c. 2-プロペニル、
- d. 2-プロピニル

のいずれかである、または

c) 組合せ  $-Z-G-R^{10}$  が、

- a. OH、
- b.  $-O-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、もしくは
- c.  $-O-C(=O)-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル

のいずれかである場合、 $R^{2a}$  は H であることができず、

ただし、 $R^4$  が OH である場合、

a)  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は OH であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

- a. メチル、
- b. エチル、
- c. 2-プロペニル、または
- d. 2-プロピニルである、

b)  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は H であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

- a. OH、
- b.  $-O-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、または
- c.  $-O-C(=O)-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル

のいずれかであり、

ただし、 $R^3$  が  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは  $(C_2 \sim C_6)$  アルケニルであり、 $R^4$  が H、OH、または  $(C_1 \sim C_5)$  アルコキシである場合、 $R^{2b}$  は、

a) 場合によって置換されている (5 から 12 員の) ヘテロアリール、

b) 場合によって置換されている (3 から 12 員の) 複素環、または

c) 非置換のフェニルまたは F もしくは Cl で置換されているフェニル、メチル、 $CF_3$ 、ヒドロキシ、メトキシ、(3 から 12 員の) 複素環、もしくは  $NH_2$ 、

ではなく、

ただし、 $R^4$  が OH であり、 $R^1$  が  $(C_1 \sim C_{10})$  アルキルである場合、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、選択された  $=O$  であることはできず、

ただし、 $R^4$  が水素であり、 $R^1$  および  $R^3$  が両方ともメチルである場合、

a)  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は一緒になって、 $=O$  もしくは  $=N-OH$  を形成することはできない、または

b)  $R^{2a}$  が水素である場合、 $R^{2b}$  は、 $NH_2$  または  $NHC(O)CH_3$  となり得ず、

ただし、 $R^{2a}$  が H である場合、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  となり得ず、ここで  $-Z-G-R^{10}$  は、

a)  $-CH_2-CHR^{20}-C(=O)R^{21}$  (式中、

$R^{20}$  は H、または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルであり、

$R^{21}$  は、H、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、フェニル、およびフェニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される)、または

b)  $-CH_2-CHR^{20}-CR^{22}R^{23}OH$  (式中、

$R^{20}$  は上で定義された通りであり、

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は、それぞれ独立して、H、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、フェニル、およびフェニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される)、または

10

20

30

40

50

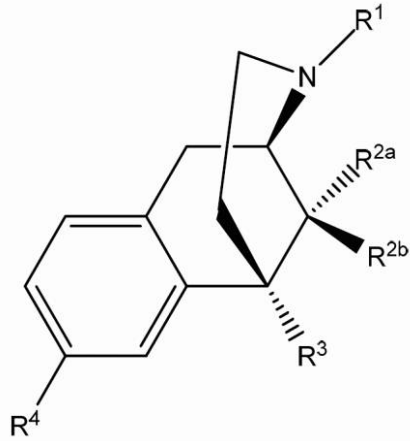
c)  $-CH_2-CR^{20}=CR^{23}R^{24}$  (式中、  
 $R^{20}$  および  $R^{23}$  は上で定義された通りであり、  
 $R^{24}$  は、H、および  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される)  
 である)

ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【請求項2】

式 I A'' :

【化113】



IA'',

10

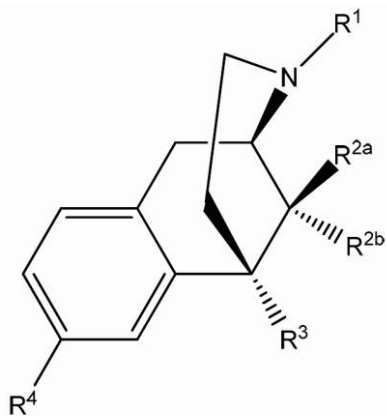
20

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は請求項1で定義された通りである)  
 を有する請求項1に記載の化合物、  
 または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

式 I B'' :

【化114】



IB'',

30

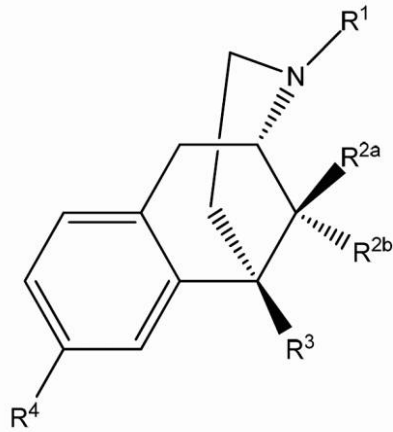
40

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  は請求項1で定義された通りである)  
 を有する請求項1に記載の化合物、  
 または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

【請求項4】

式 I C'' :

## 【化 1 1 5】



IC'',

10

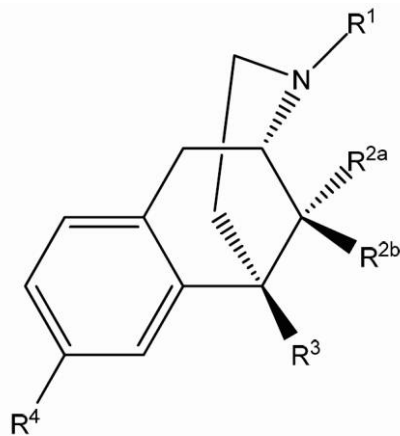
(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は請求項1で定義された通りである)  
を有する請求項に記載の化合物、  
または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項5】

式ID'':

20

## 【化 1 1 6】



ID'',

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は請求項1で定義された通りである)  
を有する請求項1に記載の化合物、  
または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項6】

$R^{2a}$ が水素もしくはOHであるか、または $R^{2a}$ が存在しないかもしくはOHである  
、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項7】

$R^{2a}$ が水素である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項8】

$R^{2a}$ がOHである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項9】

$R^{2a}$ および $R^{2b}$ が一緒になって、=Oを形成する、請求項1から5のいずれか一項  
に記載の化合物。

## 【請求項10】

$R^{2b}$ が、((6から14員の)アリール)または((3から12員の)複素環)であ

50



り、これらのうちのそれぞれが1つまたは複数の $R^{30}$ で場合によって置換されている、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

$R^{2b}$ が $-Z-G-R^{10}$ であるが、ただし、 $-Z-G-R^{10}$ は水素以外とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

Zが存在しない、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

Zが $CH_2$ である、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

Gが $NR^8$ である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

Gが $NR^8$ であり、 $R^8$ が水素である、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

Gが $NR^8$ であり、 $R^8$ が( $C_1 \sim C_6$ )アルキルである、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

Gが $NR^8$ であり、 $R^8$ がメチルまたはエチルである、請求項1から14または16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

Gが結合である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

GがOである、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

Gが $-OCO-$ である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

Gが $-C(=O)$ である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

Gが $=CH$ である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

Gが $=N-O$ である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

GがSである、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項25】

GがSOである、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項26】

Gが $SO_2$ である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

Gが $-NH-SO_2$ である、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項28】

$R^{10}$ が、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CO-NR^5R^6$ 、 $NH_2-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $-SO_2-NR^5R^6$ からなる群から独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている、好ましくは $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルで置換されている $-(6から14員の)$ アリールまたは $(6から14員の)$ アリール $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項29】

$R^{10}$ が $-SO_2-NR^5R^6$ で置換されている、請求項28に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 30】

R<sup>5a</sup> または R<sup>6a</sup> のうちの少なくとも 1 つが水素である、請求項 29 に記載の化合物。

## 【請求項 31】

R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> の両方が水素である、請求項 30 に記載の化合物。

## 【請求項 32】

R<sup>10</sup> が、場合によって置換されているフェニルまたはベンジルである、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 33】

R<sup>10</sup> が、 - (5 から 12 員の) ヘテロアリール、 ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、 - (3 から 12 員の) 複素環、 ( (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、 (7 から 12 員の) ビシクロ複素環、または ( (7 から 12 員の) ビシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 34】

R<sup>10</sup> が、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - (6 から 14 員の) アリール、および - (5 から 12 員の) ヘテロアリールからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの置換基で場合によって置換されている、請求項 33 に記載の化合物。

20

## 【請求項 35】

R<sup>10</sup> が COOR<sup>7</sup> で置換されている、請求項 33 または 34 に記載の化合物。

## 【請求項 36】

R<sup>7</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、請求項 35 に記載の化合物。

## 【請求項 37】

R<sup>10</sup> が、COOR<sup>7</sup> または NH<sub>2</sub> で場合によって置換されているピペリジニルである、請求項 1 から 27 および 33 から 35 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 38】

R<sup>10</sup> がピロリジニルである、請求項 1 から 27 および 33 から 35 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 39】

R<sup>10</sup> が - (5 から 12 員の) ヘテロアリールである、請求項 1 から 27 および 33 から 35 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 40】

R<sup>10</sup> が場合によって置換されているピリジニルである、請求項 1 から 27 および 33 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 41】

R<sup>10</sup> がフラニルである、請求項 1 から 27 および 33 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 42】

R<sup>10</sup> が場合によって置換されている - C(=O) - ( (6 から 14 員の) アリール) または場合によって置換されている - C(=O) - NH - (4 から 12 員の) ヘテロアリールである、請求項 1 から 41 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 43】

R<sup>10</sup> が、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - (6 から 14 員の) アリールまたは - (5 から 12 員の) ヘテロアリールで場合によって置換されている - C(=O) または - C(=O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルである、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 44】

R<sup>10</sup> が - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキルで置換されている、請求項 43 に記載の化

50

合物。

【請求項 45】

$R^{10}$  が、ハロゲンで場合によって置換されている、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル - (6 から 14 員の) アリールである、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 46】

$R^{10}$  が、 $NR^5R^6$  または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $NR^5NR^6$  であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが水素である、請求項 46 に記載の化合物。

10

【請求項 48】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 46 または 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが (6 から 14 員の) アリールである、請求項 46 または 47 に記載の化合物。

【請求項 50】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが (5 から 12 員の) ヘテロアリールである、請求項 46 または 47 に記載の化合物。

20

【請求項 51】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが水素であり、他方が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $COOR^7$  である、請求項 46 または 47 に記載の化合物。

【請求項 52】

$R^7$  が水素または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

$R^{10}$  が  $CONR^5R^6$  である、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 54】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが場合によって置換されている  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 53 に記載の化合物。

30

【請求項 55】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つがフェニルで置換されている、請求項 53 または 54 に記載の化合物。

【請求項 56】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが、1、2 または 3 つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている  $-(C_1 \sim C_6)$  アリールである、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 57】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが、1 つの  $R^{30}$  基で置換されている  $-(C_1 \sim C_6)$  アリールである、請求項 53 に記載の化合物。

40

【請求項 58】

$R^{30}$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

$R^{30}$  が  $COOR^7$  である、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 60】

$R^7$  が水素である、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが、(5 から 12 員の) ヘテロアリールまたは (3 から 12 員の) 複素環である、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 62】

50

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、これらが結合している窒素と一緒に、場合によって置換されている - (3 から 12 員の) 複素環を形成する、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 63】

- (3 から 12 員の) 複素環が、1、2 または 3 つの独立して選択される八口、C (八口)<sub>3</sub>、CH (八口)<sub>2</sub>、または CH<sub>2</sub> (八口) で置換されている、請求項 62 に記載の化合物。

【請求項 64】

R<sup>10</sup> が、場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、請求項 1 から 63 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

R<sup>10</sup> が、場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキルである、請求項 1 から 64 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 66】

R<sup>10</sup> が、場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - (5 から 12 員の) ヘテロアリールである、請求項 1 から 65 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 67】

R<sup>10</sup> が、場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - ((6 から 14 員の) アリール) または場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - ((6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、請求項 1 から 66 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 68】

R<sup>10</sup> が、1、2 または 3 つの独立して選択される八口、C (八口)<sub>3</sub>、CH (八口)<sub>2</sub>、または CH<sub>2</sub> (八口) で置換されている、請求項 65 に記載の化合物。

20

【請求項 69】

R<sup>10</sup> が、場合によって置換されている - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> である、請求項 1 から 68 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが水素である、請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 71】

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが COOR<sup>7</sup> である、請求項 69 または 70 に記載の化合物。

30

【請求項 72】

R<sup>7</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、請求項 71 に記載の化合物。

【請求項 73】

R<sup>1</sup> が、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルであり、好ましくはメチルである、請求項 1 から 72 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 74】

R<sup>1</sup> が、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - であり、好ましくはシクロプロピルメチルまたはシクロブチルメチルであり、好ましくはシクロプロピルメチルである、請求項 1 から 72 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 75】

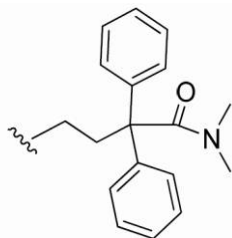
R<sup>1</sup> が、((6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - であり、好ましくはジフルオロ - ベンジルもしくはフェニルエチルであるか、または((3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - であり、好ましくはフラニルメチルである、請求項 1 から 72 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 76】

R<sup>1</sup> が、

## 【化 1 1 7】



である、請求項 1 から 7 2 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7 7】

10

$R^3$  が - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルであり、好ましくはメチルまたはプロペニルであり、さらに好ましくはメチルである、請求項 1 から 7 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7 8】

$R^3$  が - (  $C_2 \sim C_6$  ) アルケニルであり、好ましくは 2 - プロペニルである、請求項 1 から 7 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7 9】

$R^4$  が - (  $C_1 \sim C_5$  ) アルコキシであり、好ましくはメトキシである、請求項 1 から 7 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8 0】

$R^4$  が OH である、請求項 1 から 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項 8 1】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が - Z - G -  $R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり ( 式中、 $R^8$  は水素である )、 $R^{10}$  は - ( 5 から 1 2 員の ) ヘテロアリールで置換されている - C ( = O ) - (  $C_2 \sim C_6$  ) アルケニルである、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8 2】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が - Z - G -  $R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり ( 式中、 $R^8$  は (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルである )、 $R^{10}$  は ( ( 6 から 1 4 員の ) アリール ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 8 3】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が - Z - G -  $R^{10}$  であり、ここで、Z は  $CH_2$  であり、G は結合であり、 $R^{10}$  は  $CONR^5R^6$  であり、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの 1 つは水素であり、他方は 1 つの  $R^{30}$  で置換されている ( 6 から 1 4 員の ) アリールであり、 $R^{30}$  は  $COOR^7$  であり、 $R^7$  は水素である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8 4】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が - Z - G -  $R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり ( 式中、 $R^8$  は (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルである )、 $R^{10}$  は ( 6 から 1 4 員の ) アリールで置換されている - C ( = O ) である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 8 5】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が - Z - G -  $R^{10}$  であり、ここで、Z は  $CH_2$  であり、G は O であり、 $R^{10}$  は - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - CO -  $NR^5R^6$  で置換されている ( 6 から 1 4 員の ) アリールであり、 $R^5$  および  $R^6$  は両方とも水素である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8 6】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が - Z - G -  $R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり ( 式中、 $R^8$  は水素である )、 $R^{10}$  は  $NH_2 - SO_2$  (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - で置換されている ( 6 から 1 4 員の ) アリールである、請求項 1 から 6 または 7 3

50

から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 87】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $NH_2-SO_2$   $(C_1 \sim C_6)$  アルキル - で置換されている -  $(6$  から  $14$  員の) アリールである、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 88】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $-(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリールまたは  $-(3$  から  $12$  員の) 複素環で置換されている  $-C(=O)$   $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニルである、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 89】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は  $NH_2-SO_2$   $(C_1 \sim C_6)$  アルキル - で置換されている -  $(6$  から  $14$  員の) アリールである、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 90】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $CONR^5R^6$  であり、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの 1 つは水素であり、他方は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $COOR^7$  である、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 91】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は結合であり、 $R^{10}$  は  $-COOR^7$  で置換されている  $-(3$  から  $12$  員の) 複素環であり、 $R^7$  は水素である、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 92】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、Z は  $CH_2$  であり、G は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は 2 つの八口で置換されている  $-C(=O)$   $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $(6$  から  $14$  員の) アリールである、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 93】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $CONR^5R^6$  であり、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの 1 つは水素であり、他方は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $COOR^7$  である、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 94】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $-(3$  から  $12$  員の) 複素環で置換されている  $-C(=O)$   $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニルである、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 95】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、Z は存在せず、G は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $COOR^7$  で置換されている  $(3$  から  $12$  員の) 複素環  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル - である、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 96】

$R^7$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 95 に記載の化合物。

【請求項 97】

50

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は、場合によって置換されている  $-SO_2-$ （（6 から 14 員の）アリール）である、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 98】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $-N-SO_2$  であり、 $R^{10}$  は、（（6 から 14 員の）アリールまたは（（6 から 14 員の）アリール）-（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル）であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 99】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $-SO_2-NR^5R^6$  で置換されている  $-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリールである、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 100】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル- $NR^5R^6$  である、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 101】

$R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが水素である、請求項 100 に記載の化合物。

20

【請求項 102】

$R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが  $-COOR^7$  である、請求項 100 または 101 に記載の化合物。

【請求項 103】

$R^7$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 102 に記載の化合物。

【請求項 104】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $CONR^5R^6$  である、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 105】

$R^5$  および  $R^6$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合によって置換されている  $-(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環を形成する、請求項 104 に記載の化合物。

【請求項 106】

$-(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環が 1 つの  $R^{30}$  基で置換されている、請求項 105 に記載の化合物。

【請求項 107】

$R^{30}$  が、ハロ、 $C(\text{ハロ})_3$ 、 $CH(\text{ハロ})_2$ 、および  $CH_2(\text{ハロ})$  からなる群から選択される、請求項 106 に記載の化合物。

【請求項 108】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-SO_2-$ （（6 から 14 員の）アリール）である、請求項 1 から 6 または 73 から 80 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 109】

$R^{10}$  が、ハロ、 $C(\text{ハロ})_3$ 、 $CH(\text{ハロ})_2$ 、および  $CH_2(\text{ハロ})$  からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの置換基で置換されている、請求項 108 に記載の化合物。

【請求項 110】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は

50

- N - S O<sub>2</sub> であり、R<sup>1 0</sup> は、場合によって置換されている - ( 6 から 1 4 員の ) アリールである、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1 1】

R<sup>1 0</sup> が、ハロ、C ( ハロ )<sub>3</sub>、C H ( ハロ )<sub>2</sub>、および C H<sub>2</sub> ( ハロ ) からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの置換基で場合によって置換されている、請求項 1 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 1 2】

R<sup>2 a</sup> が水素であり、R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は N R<sup>8</sup> であり、R<sup>1 0</sup> は - C O N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 1 3】

R<sup>8</sup> が - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルである、請求項 1 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1 4】

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが水素である、請求項 1 1 2 または 1 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが、場合によって置換されている - ( 6 から 1 4 員の ) アリールである、請求項 1 1 2 から 1 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1 6】

- ( 6 から 1 4 員の ) アリールが 1 つの R<sup>3 0</sup> 基で置換されている、請求項 1 1 5 に記載の化合物。

20

【請求項 1 1 7】

R<sup>3 0</sup> が - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルである、請求項 1 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 1 8】

R<sup>2 a</sup> が水素であり、R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は N R<sup>8</sup> であり、R<sup>1 0</sup> は場合によって置換されている ( ( 6 から 1 4 員の ) アリール ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1 9】

R<sup>8</sup> が水素である、請求項 1 1 8 に記載の化合物。

30

【請求項 1 2 0】

R<sup>1 0</sup> が - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルで置換されている、請求項 1 1 8 または 1 1 9 に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

R<sup>2 a</sup> が水素であり、R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は N R<sup>8</sup> であり、R<sup>1 0</sup> は、- ( 3 から 1 2 員の ) 複素環、( ( 3 から 1 2 員の ) 複素環 ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル -、( 7 から 1 2 員の ) ビシクロ複素環、または ( ( 7 から 1 2 員の ) ビシクロ複素環 ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 1 2 2】

R<sup>8</sup> が水素である、請求項 1 2 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2 3】

R<sup>1 0</sup> が - C O O R<sup>7</sup> で置換されている、請求項 1 2 1 または 1 2 2 に記載の化合物。

【請求項 1 2 4】

R<sup>7</sup> が - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルである、請求項 1 2 3 に記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

R<sup>2 a</sup> が水素であり、R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は N R<sup>8</sup> であり、R<sup>1 0</sup> は場合によって置換されている - C ( = O ) - N H - ( ( 3 から 1 2 員の ) 複素環 ) である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化

50



合物。

【請求項 1 2 6】

$R^8$  が - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルである、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

$R^{10}$  が、1、2 または 3 つの独立して選択されるハロ、 $C$  (ハロ)<sub>3</sub>、 $CH$  (ハロ)<sub>2</sub>、および  $CH_2$  (ハロ) で置換されている、請求項 1 2 5 または 1 2 6 に記載の化合物。

【請求項 1 2 8】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が -  $Z - G - R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は場合によって置換されている ( (6 から 14 員の) アリール ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 2 9】

$R^8$  が水素である、請求項 1 2 8 に記載の化合物。

【請求項 1 3 0】

$R^{10}$  が -  $SO_2 - NR^{5a}R^{6a}$  で置換されている、請求項 1 2 8 または 1 2 9 に記載の化合物。

【請求項 1 3 1】

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  のうちの少なくとも 1 つが水素である、請求項 1 3 0 に記載の化合物。

20

【請求項 1 3 2】

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  の両方が水素である、請求項 1 3 0 に記載の化合物。

【請求項 1 3 3】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が -  $Z - G - R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は場合によって置換されている -  $C(=O)$  である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3 4】

$R^8$  が - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルである、請求項 1 3 3 に記載の化合物。

【請求項 1 3 5】

$R^{10}$  が - (6 から 14 員の) アリールで置換されている、請求項 1 3 3 または 1 3 4 に記載の化合物。

30

【請求項 1 3 6】

$R^{10}$  がフェニルまたはベンジルで置換されている、請求項 1 3 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3 7】

$R^{10}$  が - (3 から 12 員の) 複素環または (5 から 12 員の) ヘテロアリールで置換されている、請求項 1 3 3 または 1 3 4 に記載の化合物。

【請求項 1 3 8】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が -  $Z - G - R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は、(6 から 14 員の) アリールまたは (6 から 14 員の) アリール - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 1 3 9】

$R^8$  が水素である、請求項 1 3 8 に記載の化合物。

【請求項 1 4 0】

$R^{10}$  が、1、2 または 3 つの独立して選択されるハロ、 $C$  (ハロ)<sub>3</sub>、 $CH$  (ハロ)<sub>2</sub>、または  $CH_2$  (ハロ) で置換されている、請求項 1 3 8 または 1 3 9 に記載の化合物。

【請求項 1 4 1】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が -  $Z - G - R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は場合によって置換されている -  $C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アル

50

キルである、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4 2】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は  $NR^5R^6$  である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4 3】

$R^8$  が水素である、請求項 1 4 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4 4】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが水素である、請求項 1 4 2 または 1 4 3 に記載の化合物。

10

【請求項 1 4 5】

$R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが  $-COOR^7$  である、請求項 1 4 2 から 1 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4 6】

$R^7$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 1 4 5 に記載の化合物。

【請求項 1 4 7】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-SO_2-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール) である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4 8】

$R^8$  が水素である、請求項 1 4 7 に記載の化合物。

20

【請求項 1 4 9】

$R^{10}$  が、1、2 または 3 つの独立して選択されるハロ、 $C(\text{ハロ})_3$ 、 $CH(\text{ハロ})_2$ 、または  $CH_2(\text{ハロ})$  で置換されている、請求項 1 4 7 または 1 4 8 に記載の化合物。

【請求項 1 5 0】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 5 1】

$R^8$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、請求項 1 5 0 に記載の化合物。

【請求項 1 5 2】

$R^{10}$  が  $-SO_2-NR^{5a}R^{6a}$  で置換されている、請求項 1 5 0 または 1 5 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5 3】

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  のうちの少なくとも 1 つが水素である、請求項 1 5 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5 4】

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  の両方が水素である、請求項 1 5 2 に記載の化合物。

40

【請求項 1 5 5】

$R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-NR^5R^6$  である、請求項 1 から 6 または 7 3 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5 6】

$R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが水素である、請求項 1 5 5 に記載の化合物。

【請求項 1 5 7】

$R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが  $-COOR^7$  である、請求項 1 5 5 または 1 5 6 に記載の化合物。

【請求項 1 5 8】

50

$R^7$  が - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルである、請求項 1 5 7 に記載の化合物。

【請求項 1 5 9】

$R^1$  が、 - (  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルキル、 - (  $C_2 \sim C_{10}$  ) アルケニル、 - (  $C_2 \sim C_{10}$  ) アルキニル、 - (  $C_3 \sim C_{12}$  ) シクロアルキル、 (  $C_3 \sim C_{12}$  ) シクロアルキル - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - (  $C_3 \sim C_{12}$  ) シクロアルケニル、 (  $C_3 \sim C_{12}$  ) シクロアルケニル - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - ( 6 から 14 員の ) アリール、 ( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 ジフェニル (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - ( 3 から 12 員の ) 複素環、 ( ( 3 から 12 員の ) 複素環 ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - (  $OCH_2CH_2$  )<sub>s</sub> - O - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、 - (  $CH_2CH_2O$  )<sub>s</sub> - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、 (  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルコキシ、 C ( 八口 )<sub>3</sub>、 CH ( 八口 )<sub>2</sub>、  $CH_2$  ( 八口 )、 C ( O )  $R^5$ 、 - C ( O ) O - (  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルキル、 および - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - N (  $R^6$  )<sub>2</sub> からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれが 1、2 または 3 つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、

$R^{2a}$  が水素、OH であるか、または存在せず、

$R^{2b}$  が、

a) ( ( 6 から 14 員の ) アリール )、 - ( ( 5 から 12 員の ) ヘテロアリール )、もしくは ( ( 3 から 12 員の ) 複素環 ) ( これらのうちのそれぞれは、1、2、または 3 つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている )、または

b) - Z - G -  $R^{10}$  ( ただし、 - Z - G -  $R^{10}$  は水素以外である )

であるか、

または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  が一緒になって、= O を形成し、

Z が、存在しないか、または - (  $CH_2$  )<sub>m</sub> - ( 1 または 2 つの - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルで場合によって置換されている ) であり、

G が、

a) 結合、 - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキレン、 - (  $C_2 \sim C_6$  ) アルケニレン、

b) O、 - OCO - 、 - C ( = O )、 = CH、

c)  $NR^8$ 、 = N - O、 = N - NH、

d) S、SO、SO<sub>2</sub>、および

e) - NH - SO<sub>2</sub>

からなる群から選択され、

Z が存在せず、G が = CH、 = N - O、または = N - NH である場合、 $R^{2a}$  が存在せず、

$R^{10}$  が、水素、 - (  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルキル、 - (  $C_2 \sim C_{12}$  ) アルケニル、 - C ( = O )、 - C ( = O ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、 - C ( = O ) - (  $C_2 \sim C_6$  ) アルケニル、 - C ( = O ) - ( 6 から 14 員の ) アリール、 - C ( = O ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - ( 6 から 14 員の ) アリール、 - (  $C_2 \sim C_{12}$  ) アルキニル、 - (  $C_1 \sim C_{10}$  ) アルコキシ、 - (  $OCH_2CH_2$  )<sub>s</sub> - O (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、 - (  $CH_2CH_2O$  )<sub>s</sub> - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、 - NH<sub>2</sub>、 - NH (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、 CN、  $NR^5R^6$ 、 - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル -  $NR^5R^6$ 、 - CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - CO -  $NR^5R^6$ 、 - COOR<sup>7</sup>、 - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - CO - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - COOR<sup>7</sup>、 - CO - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - CO -  $NR^5R^6$ 、 - (  $C_3 \sim C_{12}$  ) シクロアルキル、 ( (  $C_3 \sim C_{12}$  ) シクロアルキル ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - (  $C_4 \sim C_{12}$  ) シクロアルケニル、 ( (  $C_4 \sim C_{12}$  ) シクロアルケニル ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - (  $C_6 \sim C_{14}$  ) ビシクロアルキル、 ( (  $C_6 \sim C_{14}$  ) ビシクロアルキル ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - (  $C_8 \sim C_{20}$  ) トリシクロアルキル、 ( (  $C_8 \sim C_{20}$  ) トリシクロアルキル ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - (  $C_7 \sim C_{14}$  ) ビシクロアルケニル、 ( (  $C_7 \sim C_{14}$  ) ビシクロアルケニル ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - (  $C_8 \sim C_{20}$  ) トリシクロアルケニル、 ( (  $C_8 \sim C_{20}$  ) トリシクロアルケニル ) - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル - 、 - ( 6 から 14 員の ) アリール、 ( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - (  $C_1 \sim$

$C_6$ ) アルキル -、 -  $SO_2$  - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 -  $SO_2$  - ( $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)、 -  $SO_2$  - ( $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 -  $SO_2$  - ( $(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール)、 -  $SO_2$  - ( $(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 -  $C(=O) - NH -$  ( $(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール)、 -  $C(=O) - NH -$  ( $(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 -  $C(=O) - NH -$  ( $(3$  から  $12$  員の) 複素環)、 -  $C(=O) - NH -$  ( $(3$  から  $12$  員の) 複素環) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、  $SO_2 -$  ( $(6$  から  $14$  員の) アリール)、  $SO_2 -$  ( $(6$  から  $14$  員の) アリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 - ( $7$  から  $12$  員の) 二環式環系、 ( $(7$  から  $12$  員の) 二環式環系) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $7$  から  $12$  員の) 二環式アリール、 ( $(7$  から  $12$  員の) 二環式アリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール、 ( $(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $3$  から  $12$  員の) 複素環、 ( $(3$  から  $12$  員の) 複素環) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $7$  から  $12$  員の) ビシクロ複素環、 ( $(7$  から  $12$  員の) ビシクロ複素環) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれが、 -  $OH$ 、 ( $=O$ )、ハロ、 -  $C$  (ハロ)<sub>3</sub>、 -  $CH$  (ハロ)<sub>2</sub>、 -  $CH_2$  (ハロ)、 - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、 - ( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル、ヒドロキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 ジヒドロキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、 ( $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ)  $CO$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ -、 フェニル、ベンジル、 -  $NH_2$ 、 -  $NH$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $NH$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $R^{14}$ 、 -  $CN$ 、 -  $SH$ 、 -  $OR^{11}$ 、 -  $CONR^5 R^6$ 、 - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $CO - NR^5 R^6$ 、 -  $COOR^7$ 、 - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $CO - OR^7$ 、 - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ -  $COOR^7$ 、 - ( $OCH_2 CH_2$ )<sub>s</sub> -  $O$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 - ( $CH_2 CH_2 O$ )<sub>s</sub> - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 -  $SO_2 - NR^5 R^6$ 、 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル) スルホニル、 ( $(C_1 \sim C_6)$  アルキル) スルホニル ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 -  $NH - SO_2$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、  $NH_2 - SO_2$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 -  $N$  ( $SO_2$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル)<sub>2</sub>、 -  $C(=NH)NH_2$ 、 -  $NH - CO -$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 -  $NH - CO - NH_2$ 、 -  $NH - C(=O) - NH -$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 -  $NH - C(=O) -$  ( $6$  から  $14$  員の) アリール、 -  $NH - C(=O) -$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル - ( $6$  から  $14$  員の) アリール、 -  $NH -$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $CO - OR^7$ 、 -  $NH - C(=O) -$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $CO - OR^7$ 、 -  $NH - C(=O) - CH(NH_2) -$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $CO - OR^7$ 、 - ( $C_3 \sim C_{12}$ ) シクロアルキル、 ( $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $6$  から  $14$  員の) アリール、 - ( $6$  から  $14$  員の) アリールオキシ、 - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ -  $C(O)NR^5 R^6$ 、 -  $NH -$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $C(O) - NR^5 R^6$ 、 -  $C(O)NH -$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $COOR^7$ 、 ( $(6$  から  $14$  員の) アリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール、 ( $(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $3$  から  $12$  員の) 複素環、 ( $(3$  から  $12$  員の) 複素環) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 - ( $7$  から  $12$  員の) ビシクロ複素環、 および ( $(7$  から  $12$  員の) ビシクロ複素環) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル - からなる群から独立して選択される  $1$ 、  $2$ 、または  $3$  つの置換基で場合によって置換されており、  
 $R^3$  が、  
a) -  $H$ 、または  
b) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 - ( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、もしくは - ( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル  
から選択され、  
 $R^4$  が、  
a) -  $H$ 、 -  $OH$ 、ハロ、 -  $C$  (ハロ)<sub>3</sub>、 -  $CH$  (ハロ)<sub>2</sub>、 -  $CH_2$  (ハロ)、  $CO$

OH、もしくはCONH<sub>2</sub>、または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、もしくは- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシ(これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、

a) 水素、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ(これらのうちのそれぞれは、-OH、ハロ、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキニル、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルコキシ、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、またはCONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>

から独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)、

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル、( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、-COOR<sup>7</sup>、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-CONH-

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている( (6から14員の)アリアル)、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている- ( (5から12員の)ヘテロアリアル)

から選択されるか、または

f) R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている(3から12員の)複素環を形成し、

R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>が、それぞれ独立して、

a) 水素、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、および-CH<sub>2</sub>(ハロ)

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、および- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ(これらのうちのそれぞれは、-OH、ハロ、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>)アルキニル、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルコキシ、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-COOH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル、( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、-COOR<sup>7</sup>、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、および(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-CONH-

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている- ( (6から14員の)アリアル)、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている- ( (5から12員の)ヘテロアリアル)

からなる群から選択されるか、または

f) R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている(3から12員の)複素環を形成し、

各R<sup>7</sup>が、独立して、水素、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルケニル、

10

20

30

40

50

- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、および ( (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からなる群から選択され、

各 R<sup>8</sup> が、独立して、H、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、 - C (=O) (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルまたは SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルから選択され、

10

各 R<sup>9</sup> が、独立して、-OH、ハロ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - CHO、 - C(O)OH、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、フェニル、または CONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>から選択され、

各 R<sup>11</sup> が、独立して、-C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>(ハロ)、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、(6から14員の)アリアル、( (6から14員の)アリアル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、または(5から12員の)ヘテロアリアル、( (5から12員の)ヘテロアリアル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - から選択され、これらのうちのそれぞれは、

20

1、2、または3つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されており、  
各 R<sup>14</sup> が、独立して、-COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、CONH<sub>2</sub>、または - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH から選択され、

各 R<sup>30</sup> が、独立して、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C(=O)、CN、 - (3から12員の)ヘテロアリアル、( (3から12員の)ヘテロアリアル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、NH<sub>2</sub>、ハロ、および( (6から14員の)アリアル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - から選択され、

30

mが、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

nが、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

sが、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

ただし、R<sup>4</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシである場合、

a) R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> は、一緒になって、=Oを形成することができない、または

b) R<sup>2b</sup> が - Z - G - R<sup>10</sup> である場合、R<sup>2a</sup> はOHであることができず、- Z - G - R<sup>10</sup> は、

a. OH、

b. - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、

c. - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、もしくは

d. - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、

40

のいずれかである、または

c) 組合せ - Z - G - R<sup>10</sup> が、

a. OH、

b. - O - C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、もしくは

c. - O - C(=O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル

のいずれかである場合、R<sup>2a</sup> はHであることができず、

ただし、R<sup>4</sup> がOHである場合、

a) R<sup>2b</sup> が - Z - G - R<sup>10</sup> である場合、R<sup>2a</sup> はOHであることができず、- Z - G - R<sup>10</sup> は、

a. - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、

50

- b . - ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル、  
 c . または - ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキニルである、  
 b ) R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> である場合、R<sup>2 a</sup> は H であることができず、- Z - G - R<sup>1 0</sup> は、  
 a . OH、  
 b . - O - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、または  
 c . - O - C ( = O ) - ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル

のいずれかであり、

ただし、R<sup>3</sup> が ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルまたは ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニルであり、R<sup>4</sup> が H、OH、または ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> ) アルコキシである場合、R<sup>2 b</sup> は、

- a ) 場合によって置換されている ( 5 から 12 員の ) ヘテロアリール、  
 b ) 場合によって置換されている ( 3 から 12 員の ) 複素環、または  
 c ) 非置換のフェニルまたはハロ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、C ( ハロ )<sub>3</sub>、ヒドロキシ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ、( 3 から 12 員の ) 複素環、もしくは NH<sub>2</sub> で置換されているフェニル  
 ではなく、

ただし、R<sup>4</sup> が OH であり、R<sup>1</sup> が ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキルである場合、R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> は、一緒になって、選択された = O であることはできず、

ただし、R<sup>4</sup> が水素であり、R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> が両方ともメチルである場合、

- a ) R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> は一緒になって、= O もしくは = N - OH を形成することはできない、または  
 b ) R<sup>2 a</sup> が水素である場合、R<sup>2 b</sup> は、NH<sub>2</sub> もしくは NHC ( O ) CH<sub>3</sub> となり得ず、

ただし、R<sup>2 a</sup> が H である場合、R<sup>2 b</sup> は - Z - G - R<sup>1 0</sup> となり得ず、ここで - Z - G - R<sup>1 0</sup> は、

- a ) - CH<sub>2</sub> - CHR<sup>2 0</sup> - C ( = O ) R<sup>2 1</sup> ( 式中、  
 R<sup>2 0</sup> は H、または - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルであり、  
 R<sup>2 1</sup> は、H、- ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル、- ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> ) シクロアルキル、( ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> ) シクロアルキル ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル -、- ( 6 から 14 員の ) アリール、および ( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - からなる群  
 から選択される )、または

- b ) - CH<sub>2</sub> - CHR<sup>2 0</sup> - CR<sup>2 2</sup> R<sup>2 3</sup> OH ( 式中、  
 R<sup>2 0</sup> は上で定義された通りであり、  
 R<sup>2 2</sup> および R<sup>2 3</sup> は、それぞれ独立して、H、- ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル、( ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> ) シクロアルキル ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル -、- ( 6 から 14 員の ) アリール、および ( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - からなる群から  
 選択される )、または

- c ) - CH<sub>2</sub> - CR<sup>2 0</sup> = CR<sup>2 3</sup> R<sup>2 4</sup> ( 式中、  
 R<sup>2 0</sup> および R<sup>2 3</sup> は上で定義された通りであり、  
 R<sup>2 4</sup> は、H、および - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルからなる群から選択される )

である

請求項 1 から 158 のいずれか一項に記載の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【請求項 160】

2 - ( ( ( 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イリデン ) アミノ ) オキシ ) 酢酸 ;

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - オンオキシム ;

2 - ( ( ( 6 R , 11 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) オキシ ) アセト

10

20

30

40

50

アミド；

2 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) オキシ ) アセトアミド；

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オン - O - ( 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ) オキシム；

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 1 - プロピリデン - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン；

4 - ( 1 1 , 1 1 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド；

( 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - N , 3 , 6 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - アミン；

( 6 R , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - N , 3 , 6 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - アミン；

3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オン O - メチルオキシム；

( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メタノール；

( Z ) - エチル 2 - ( 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イリデン ) アセタート；

( Z ) - 2 - ( 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イリデン ) 酢酸；

エチル 2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アセテート；

2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) 酢酸；

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルアクリルアミド；

4 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド；

8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オンオキシム；

4 - ( 1 1 - ( ヒドロキシイミノ ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド；

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルアクリルアミド；

4 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 8 , 1 1 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド；

4 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 , 1 1 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド；

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3

10

20

30

40

50



, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ]  
アゾシン - 11 - イル) アクリルアミド;

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ -  
3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ]  
アゾシン - 11 - イル ) - N - メチルアクリルアミド;

( E ) - N - エチル - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 -  
メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノ  
ベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) アクリルアミド;

4 - フルオロ - N' - ( ( 2 S , 6 R ) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2,  
3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イリデン  
) ベンゾヒドラジド;

N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4,  
, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - N - メ  
チル - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミド );

4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3,  
4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) ( メチ  
ル ) アミノ ) - 4 - オキソブタン酸;

( 2 R , 6 R , 11 S ) - 3, 6 - ジメチル - 11 - ( メチル ( フェネチル ) アミノ ) -  
1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オ  
ール;

tert - ブチル 4 - ( ( ( ( 2 R , 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメ  
チル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン -  
11 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

tert - ブチル 4 - ( ( ( ( 2 R , 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメ  
チル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン -  
11 - イル ) ( メチル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート;

4 - ( 2 - ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4,  
, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) アセトア  
ミド ) 安息香酸;

5 - ( ( ( 2 R , 6 S , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3,  
4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) メトキ  
シ ) ニコチン酸;

5 - ( ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5,  
, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) メトキシ ) ニ  
コチン酸;

2 - ( 2 - ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4,  
, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) アセトア  
ミド ) 安息香酸;

3 - ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6  
- ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) ベンゾニトリル;

3 - ( ( 6 R , 11 S ) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1,  
2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル  
) ベンゾニトリル;

3 - ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6  
- ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) 安息香酸;

N - ( ( 2 R , 6 R , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4,  
, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - N - メ  
チルベンズアミド;

3 - ( ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5,  
, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) メトキシ ) 安

10

20

30

40

50

息香酸；

3 - ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メトキシ ) 安息香酸；

( 6 S , 1 1 R ) - 1 1 - ( 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン；

( 1 S ) - 1 - ( 5 - クロロ - 6 - ( ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) エタン - 1 , 2 - ジオール；

4 - ( ( ( 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メトキシ ) ベンズアミド；

4 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - メチルウレイド ) 安息香酸；

4 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - メチルウレイド ) 安息香酸；

3 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) カルバモイル ) 安息香酸；

3 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) カルバモイル ) 安息香酸；

2 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) カルバモイル ) 安息香酸；

2 - ( 4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アミノ ) フェニル ) エタンスルホンアミド；

2 - ( 4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) アミノ ) フェニル ) エタンスルホンアミド；

4 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - カルボキサミド ) 安息香酸；

2 - ( ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メトキシ ) イソニコチンアミド；

3 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ベンズアミド；

( 2 S ) - 1 - ( 2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アセチル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - N , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - アミン；

( E ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] ア

10

20

30

40

50

ゾシン - 1 1 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド ;  
 2 - (4 - ((2 R, 6 R, 1 1 S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド ;

4 - ((2 R, 6 R, 1 1 R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 ;

3 - ((6 R, 1 1 R) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) ベンゾニトリル ;

(6 S, 1 1 R) - 1 1 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン ;

メチル 3 - ((6 R, 1 1 R) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) ベンゾエート ;

3 - ((6 R, 1 1 S) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) ベンズアミド ;

メチル 3 - ((6 R, 1 1 S) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) ベンゾエート ;

(6 R, 1 1 R) - 1 1 - (3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オール ;

(6 R, 1 1 S) - 1 1 - (3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オール ;

3 - ((6 R, 1 1 R) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) ベンズアミド ;

3 - (3 - ((2 R, 6 R, 1 1 S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) - 3 - メチルウレイド) プロパン酸 ;

(6 R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン ;

1 - ((6 R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) ピペリジン - 4 - アミン ;

3 - ((6 R, 1 1 S) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) 安息香酸 ;

1 - (2 - ((6 S, 1 1 R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

2 - ((2 R, 6 R, 1 1 S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) (メチル) アミノ) 酢酸 ;

1 - ((6 R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - ( (6S, 11S) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) メチル) アセトアミド;

2 - (3 - ( (2R, 6S, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - メチルウレイド) - 4 - メチルペンタン酸;

(E) - N - ( (2R, 6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド;

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素;

10

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素からなる群から選択される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【請求項161】

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (6R, 11R) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素;

20

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素;

4 - (3 - ( (6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - メチルウレイド) ベンズアミド;

(E) - N - ( (6R, 11R) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド;

4 - ( (2R, 6R, 11S) - 11 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - メチルウレイド) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 3 (4H) - イル) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド;

30

(E) - N - ( (2R, 6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド;

(Z) - N - ( (2R, 6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド;

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 3 - フェネチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素;

40

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (6R, 11R) - 3 - (シクロブチルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素;

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (6R, 11R) - 3 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素;

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (2R, 6R, 11S) - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2

50

, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 ;  
 3 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4  
 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 , 4  
 - ジヒドロキナゾリン - 2 ( 1 H ) - オンからなる群から選択される化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物。

【請求項 1 6 2】

請求項 1 から 1 6 1 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的にその塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物の有効量と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 6 3】

細胞におけるオピオイド受容体機能を調節するための方法であって、オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、請求項 1 から 1 6 1 のいずれか一項に記載の化合物の有効量、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と接触させることを含む方法。

10

【請求項 1 6 4】

前記化合物が、 $\mu$  - オピオイド受容体機能を調節する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

$\mu$  - オピオイド受容体においてアゴニストとして作用する、請求項 1 6 3 または 1 6 4 に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

化合物が  $\mu$  - オピオイド受容体においてアンタゴニストとして作用する、請求項 1 6 3 または 1 6 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 6 7】

化合物が  $\delta$  - オピオイド受容体においてアゴニストとして作用する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

前記化合物が、ORL - 1 受容体機能を調節する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 9】

前記化合物が、ORL - 1 受容体においてアンタゴニストとして作用する、請求項 1 6 3 または 1 6 8 に記載の方法。

30

【請求項 1 7 0】

哺乳動物の状態を治療する方法であって、請求項 1 から 1 6 1 のいずれか一項に記載の化合物の有効量、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 1 7 1】

前記状態が疼痛である、請求項 1 7 0 に記載の方法。

【請求項 1 7 2】

前記状態が便秘である、請求項 1 7 0 に記載の方法。

【請求項 1 7 3】

組成物を調製する方法であって、請求項 1 から 1 6 1 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を、薬学的に許容される担体または添加剤と混和するステップを含む方法。

40

【請求項 1 7 4】

状態の治療、予防、または回復における使用のための請求項 1 から 1 6 1 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

【請求項 1 7 5】

前記状態が疼痛である、請求項 1 7 4 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 7 6】

前記状態が便秘である、請求項 1 7 4 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 7 7】

50

状態を治療または予防するために有用な薬物の製造における、請求項1から161のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の使用。

【請求項178】

前記状態が疼痛である、請求項177に記載の使用。

【請求項179】

前記状態が便秘である、請求項177に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬化学の分野である。本発明は、オピオイド受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストとしての活性を有する新規なベンゾモルファン類似体に関する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、オピオイドアゴニストおよびORL-1受容体アンタゴニストとして二重活性を有する。

10

【背景技術】

【0002】

疼痛は、患者が医師の忠告や治療を求める最も一般的な症状である。急性疼痛が通常自己限定性であるのに対して、慢性疼痛は3カ月以上続く可能性があり、患者の人格、ライフスタイル、機能的な能力および全体の生活の質に著しい変化をもたらす可能性がある(K. M. Foley, Pain, Cecil Textbook of Medicine, 100-107, J.C. BennettおよびF. Plum編、第20版、1996年)。

20

【0003】

疼痛は従来より、非オピオイド性鎮痛剤(例えばアセチルサリチル酸、コリンマグネシウムトリサリチル酸、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルニサルまたはナプロキセン)、またはオピオイド性鎮痛剤(例えばモルヒネ、ヒドロモルホン、メサドン、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドンまたはオキシモルホン)のいずれかを投与することにより対処されてきた。

【0004】

「麻薬」という用語は、オピオイドを指すために使用されることが多いにもかかわらず、この用語は、オピオイドに特異的に適用されることはない。「麻薬」という用語は、「昏迷」というギリシャ語の単語に由来し、睡眠を誘導する任意の薬剤を本来指すものであったが、後になってオピオイドに関連するものになった(Gutstein Howard B., Akil Huda, 「第21章Opioid Analgesics」(第21章)、Brunton LL, Lazo JS, Parker KI: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第11版: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653>)。合法的文脈において、「麻薬」という用語は、乱用または常習の可能性のある、構造的に無関係な様々な物質を指す(Gutstein Howard B., Akil Huda, 「第21章Opioid Analgesics」(第21章)、Brunton LL, Lazo JS, Parker KI: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第11版: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=940653>)。したがって、「麻薬」という用語は、オピオイドを指すばかりでなく、オピオイドと異なる受容体を介してその薬理学的な効果を発揮する薬剤、例えばコカイン、メタンフェタミン、エクスタシーなども指す。さらに、「麻薬」という用語は、このような広範囲の無関係な薬剤を指し、これらの多くは、鎮痛特性を所有していないので、「麻薬」特性を有する薬剤は、必ずしも鎮痛性を有すると想定することはできない。例えば、エクスタシーおよびメタンフェタミンなどの薬剤は、鎮痛性がないので、疼痛を治療するために使用されていない。

30

40

【0005】

最近まで、中枢神経系(CNS)の中に、各種類がサブタイプ受容体を有する、3つの主要な種類のオピオイド受容体が存在するという証拠があった。これらの受容体の種類は、 $\mu$ 、 $\kappa$  および  $\delta$  として知られている。オピエートは、これらの受容体に対する親和性が高い一方、体内で生じるものではないので、これらの受容体の内因性リガンドを同定およ

50

び単離するための研究が追隨した。これらのリガンドはそれぞれ、エンドルフィン、エンケファリンおよびダイノルフィンとして同定された。追加の実験は、オピオイド受容体様 (ORL-1) 受容体の同定へとつながるが、この受容体は、既知のオピオイド受容体の種類と高い相同性を有する。新しく発見されたこの受容体は、この受容体が薬理的な相同性を示さなかったことから、構造上の根拠のみに基づきオピオイド受容体と分類された。 $\mu$ 、および受容体に対して高い親和性を有する非選択的リガンドは、ORL-1受容体に対して低い親和性を有していたことが最初の実証された。内因性リガンドが依然として発見されていなかったという事実と共に、この特徴から、ORL-1受容体を「オーファンレセプター」として指定するに至った。

#### 【0006】

その後の研究により、ORL-1受容体の内因性リガンドの単離および組立へと展開した。このリガンド、ノシセプチン(オルファニンFQ(OFQ))としても知られている)は、オピオイドペプチドファミリーのメンバーと構造が似ている17のアミノ酸ペプチドである(C.Altierら、「ORL1 receptor-mediated internalization of N-type calcium channels.」Nature Neuroscience、2005年、9:31)。

#### 【0007】

ORL-1受容体、およびその内因性リガンドの発見は、疼痛対策またはこの受容体により影響を受ける他の症候群のために投与することができる新規な化合物を発見する機会を意味する。

#### 【0008】

ORL-1/ノシセプチン分野での多くの出版物が、脳内でのORL-1受容体の活性化により、オピオイド媒介による鎮痛性を阻害することができるという証拠を提供している(例えば、D.Barloccoら、「The opioid-receptor-like 1 (ORL-1) as a potential target for new analgesics.」Eur.J.Med.Chem.、2000年、35:275、J.S.Mogilら、「Orphan in FQ is a functional anti-opioid peptide.」Neurosci.、1996年、75:333、K.Lutfyら、「Tolerance develops to the inhibitory effect of orphanin FQ on morphine-induced antinociception in the rat.」NeuroReport、1999年、10:103、M.M.Morganら、「Antinociception mediated by the periaqueductal gray is attenuated by orphanin FQ.」NeuroReport、1997年、8:3431およびJ.Tianら、「Involvement of endogenous Orphanin FQ in electroacupuncture-induced analgesia.」NeuroReport、1997年、8:497)。

#### 【0009】

$\mu$ 受容体の作用に対するORL-1のより全般的な制御的役割を支持する証拠はますます増大しており、おそらく、古典的オピエートで治療を行っている患者における $\mu$ -アゴニスト耐性の発生に貢献している(例えば、J.Tianら、「Functional studies using antibodies against orphanin FQ/nociceptin.」Peptides、2000年、21:1047、およびH.Uedaら、「Enhanced Spinal Nociceptin Receptor Expression Develops Morphine Tolerance and Dependence.」J.Neurosci.、2000年、20:7640)。さらに、ORL-1活性化は、 $\mu$ アゴニストを含めたいくつかの依存性薬物の報酬特性の抑制効果を有するようみえる。

#### 【0010】

オピオイド鎮痛剤の使用は、多くの場合副作用として便秘をもたらす。オピオイド鎮痛剤の使用に伴う便秘は、主におよび機構的に、 $\mu$ オピオイドアゴニスト作用の結果として、腸内に位置する $\mu$ オピオイド受容体に直接起こると推定される(Wood & Galligan (2004), Function of opioids in the enteric nervous system. Neurogastroenterology & Motility 16(Suppl.2): 17-28)。腸内の $\mu$ オピオイド受容体の刺激が、正常な消化管(消化器系)自発運動の阻害を引き起こし、便秘をもたらす。腸内の $\mu$ オピオイド受容体に対する $\mu$ オピオイドアゴニズムの作用は、ロペラミド(イモジウム(商標))の下痢を治療する作用を介して観察することができる。ロペラミドは、経口的に投与される強力な $\mu$ オピオイドアゴニストであるが、血流への吸収が皆無かそれに近い。その結果、ロペラミドは、腸内の $\mu$ オピオイド受容体に対して局在的にその作用を発揮し、これが消化器系の自発運動の阻害を生じ、下痢を治療する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 1 】

オピオイド誘発性便秘を制限するために機能し得る規定された生体内分布特性を有する  $\mu$  受容体アゴニストおよびアンタゴニストの組合せを開発することに最近関心がもたれている。例えば、経口的に生物が利用可能な  $\mu$  オピオイド受容体アゴニスト（例えばモルヒネ、コデイン、オキシコドンまたはヒドモルホン（hydromorphone）など）を、経口的に生物が利用可能ではない強力な  $\mu$  オピオイド受容体アンタゴニスト（例えば N - メチルナロキソンまたは N - メチルナルトレキソン）と一緒に同時投与することによって、さもなければ  $\mu$  オピオイド受容体アゴニスト療法に伴って生じていたであろう便秘を阻止または低減させるために機能することができる。この原理によると、結果として所望の無痛が生じ、アンタゴニスト成分が腸にとどまり、腸の中ですもなければ起こっていたであろういかなるアゴニスト誘発性便秘も阻止または低減させながら、その一方でアゴニスト成分が、周囲の神経系および中枢神経系（CNS）全体にわたり吸収され、分布することになる。

10

## 【 0 0 1 2 】

鎮痛活性を有するベンゾモルファン類似体化合物、例えば、3, 11, 11 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 6, 8 - ジオールおよび 8 - メトキシ - 3, 11, 11 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 6 - オールが記載されている（例えば US 4, 425, 353; US 4, 406, 904; および US 4, 366, 325 を参照されたい）。

20

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 1 3 】

本発明は、疼痛、特に慢性疼痛および便秘を含めた様々な状態を治療するのに有用な新規なベンゾモルファン類似体化合物を提供する。より具体的には、本発明は、1つまたは複数の ORL - 1、 $\mu$ 、およびオピオイド受容体に対して親和性を示す、以下の式 I''、式 I'、および式 I の化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。このような化合物、塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、以下、まとめて「本発明の化合物（Compounds of the Invention）」と称する（それぞれを、以下、個々に「本発明の化合物（Compound of the Invention）」と称する）。

30

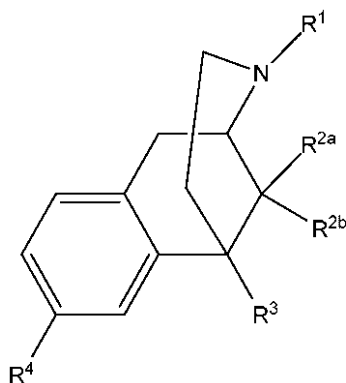
## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 1 4 】

本発明は、式 I'' :

## 【 0 0 1 5 】

## 【 化 1 】



I''

40

( 式 中 、

50



$R^1$  は、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルキニル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル  
 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール、 $(6$  から  $14$  員の) アリール)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ジフェニル  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(3$  から  $12$  員の) 複素環、 $(3$  から  $12$  員の) 複素環)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(OCH_2CH_2)_s - O - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $C$  (八口)<sub>3</sub>、 $CH$  (八口)<sub>2</sub>、 $CH_2$  (八口)、 $C(O)R^5$ 、 $-C(O)O - (C_1 \sim C_{10})$  アルキル、  
 および  $-(CH_2)_n - N(R^6)_2$  からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、 $1$ 、 $2$  または  $3$  つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、  
 $R^{2a}$  は水素、 $OH$  であるか、または存在せず、  
 $R^{2b}$  は、  
 a)  $(6$  から  $14$  員の) アリール)、 $-(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール)、もしくは  $(3$  から  $12$  員の) 複素環) (これらのうちのそれぞれは、 $1$ 、 $2$ 、または  $3$  つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている)、または  
 b)  $-Z - G - R^{10}$  (ただし、 $-Z - G - R^{10}$  は水素以外である)  
 であるか、  
 または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は一緒になって、 $=O$  を形成し、  
 $Z$  は、存在しないか、または  $-(CH_2)_m - (1$  または  $2$  つの  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルで場合によって置換されている) であり、  
 $G$  は、  
 a) 結合、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキレン、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニレン、  
 b)  $O$ 、 $-OCO-$ 、 $-C(=O)$ 、 $=CH$ 、  
 c)  $NR^8$ 、 $=N-O$ 、 $=N-NH$ 、  
 d)  $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、および  
 e)  $-NH-SO_2$   
 からなる群から選択され、  
 $Z$  が存在せず、 $G$  が  $=CH$ 、 $=N-O$ 、または  $=N-NH$  である場合、 $R^{2a}$  は存在せず、  
 $R^{10}$  は、水素、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルケニル、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O) - (C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-C(=O) - (6$  から  $14$  員の) アリール、 $-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(6$  から  $14$  員の) アリール、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $-(OCH_2CH_2)_s - O - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $CN$ 、 $NR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-CO - NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-CO - OR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ  $-COOR^7$ 、 $-CO - (CH_2)_n - COOR^7$ 、 $-CO - (CH_2)_n - CO - NR^5R^6$ 、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $(C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル、 $(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル、 $(C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル、 $(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール、 $(6$  から  $14$  員の) アリール)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-SO_2 - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-SO_2 - (C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)、 $-SO_2 - (C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  ア

ルキル、 $-SO_2-$ （（５から１２員の）ヘテロアリール）、 $-SO_2-$ （（５から１２員の）ヘテロアリール） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(=O)-NH-$ （（５から１２員の）ヘテロアリール）、 $-C(=O)-NH-$ （（５から１２員の）ヘテロアリール） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(=O)-NH-$ （（３から１２員の）複素環）、 $-C(=O)-NH-$ （（３から１２員の）複素環） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2-$ （（６から１４員の）アリール）、 $-SO_2-$ （（６から１４員の）アリール） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、（（７から１２員の）二環式環系）、（（７から１２員の）二環式環系） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、（（７から１２員の）二環式アリール）、（（７から１２員の）二環式アリール） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、（（５から１２員の）ヘテロアリール）、（（５から１２員の）ヘテロアリール） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、（（３から１２員の）複素環）、（（３から１２員の）複素環） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、（（７から１２員の）ピシクロ複素環）、（（７から１２員の）ピシクロ複素環） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、ハロ、 $-C$ （ハロ）<sub>3</sub>、 $-CH$ （ハロ）<sub>2</sub>、 $-CH_2$ （ハロ）、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ジヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $CO(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル） $-CO-NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CO-OR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $-COOR^7$ 、 $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2-NR^5R^6$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル）スルホニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル）スルホニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $NH_2-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル)<sub>2</sub>、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH-CO-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH-C(=O)-(6から14員の)アリール$ 、 $-NH-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(6から14員の)アリール$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CO-OR^7$ 、 $-NH-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CO-OR^7$ 、 $-NH-C(=O)-CH(NH_2)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CO-OR^7$ 、 $-(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(6から14員の)アリール$ 、 $-(6から14員の)アリールオキシ$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(O)-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-COOR^7$ 、 $(6から14員の)アリール$ ） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(5から12員の)ヘテロアリール$ 、 $(5から12員の)ヘテロアリール$ ） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(3から12員の)複素環$ 、 $(3から12員の)複素環$ ） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(7から12員の)ピシクロ複素環$ 、および $(7から12員の)ピシクロ複素環$ ） $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から独立して選択される１、２、または３つの置換基で場合によって置換されており、

$R^3$  は、

a)  $-H$ 、または

b)  $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、もしくは $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル

から選択され、

$R^4$  は、

a)  $-H$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-C$ （ハロ）<sub>3</sub>、 $-CH$ （ハロ）<sub>2</sub>、 $-CH_2$ （ハロ）、 $COOH$ 、もしくは $CONH_2$ 、または

b)  $-(C_1 \sim C_5)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_5)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_5)$ アルキ

ニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CH_3$ 、もしくは $-(C_1-C_5)$ アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択される $R^9$ 基で場合によって置換されている）

から選択され、

$R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、

a) 水素、 $-OH$ 、ハロ、 $-C$  (ハロ) $_3$ 、 $-CH$  (ハロ) $_2$ 、 $-CH_2$  (ハロ)、

b)  $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_5)$ アルケニル、 $-(C_2-C_5)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CH_3$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、 $-OH$ 、ハロ、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_2-C_{10})$ アルケニル、 $-(C_2-C_{10})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{10})$ アルコキシ、 $-(C_3-C_{12})$ シクロアルキル、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C$  (ハロ) $_3$ 、 $-CH$  (ハロ) $_2$ 、 $CH_2$  (ハロ)、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CH_3$ 、フェニル、または  $CONR^{5a}R^{6a}$

から独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている）、

c)  $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $((C_3-C_8)$ シクロアルキル) $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル $-COOR^7$ 、 $-CONH_2$ 、または $(C_1-C_6)$ アルキル $-CONH-$ ；

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択される $R^{30}$ 基で場合によって置換されている（6から14員の）アリアル、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択される $R^{30}$ 基で場合によって置換されている（5から12員の）ヘテロアリアル）

から選択されるか、または

f)  $R^5$  および  $R^6$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択される $R^{30}$ 基で場合によって置換されている（3から12員の）複素環を形成し、

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、それぞれ独立して、

a) 水素、 $-OH$ 、ハロ、 $-C$  (ハロ) $_3$ 、 $-CH$  (ハロ) $_2$ 、および $-CH_2$  (ハロ)

b)  $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CH_3$ 、および $-(C_1-C_6)$ アルコキシ（これらのうちのそれぞれは、 $-OH$ 、ハロ、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{10})$ アルコキシ、 $-(C_3-C_{12})$ シクロアルキル、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-C$  (ハロ) $_3$ 、 $-CH$  (ハロ) $_2$ 、 $CH_2$  (ハロ)、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CH_3$ 、およびフェニルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている）

c)  $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $((C_3-C_8)$ シクロアルキル) $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル $-COOR^7$ 、 $-CONH_2$ 、および $(C_1-C_6)$ アルキル $-CONH-$ ；

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択される $R^{30}$ 基で場合によって置換されている（6から14員の）アリアル、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択される $R^{30}$ 基で場合によって置換されている（5から12員の）ヘテロアリアル）

からなる群から選択されるか、または

f)  $R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択される $R^{30}$ 基で場合によって置換されている（3から12員の）複素環を形成し、

各  $R^7$  は、独立して、水素、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_{12})$ シクロアルキル、 $-(C_4-C_{12})$ シクロアルケニル、 $((C_3-C_{12})$ シクロアルキル) $-(C_1-C_6)$ アルキル、

10

20

30

40

50

および ( ( C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub> ) シクロアルケニル ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - からなる群から選択され、

各 R<sup>8</sup> は、独立して、H、- ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、- ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル、- ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキニル、- ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルコキシ、- ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> ) シクロアルキル、- ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> ) シクロアルケニル、( ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> ) シクロアルキル ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル -、( ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> ) シクロアルケニル ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル -、- C ( = O ) ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルまたは SO<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルから選択され、

各 R<sup>9</sup> は、独立して、- OH、ハロ、- ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル、- ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルケニル、- ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキニル、- ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルコキシ、- ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> ) シクロアルキル、- CHO、- C ( O ) OH、- C ( ハロ )<sub>3</sub>、- CH ( ハロ )<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub> ( ハロ )、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - O - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、フェニル、または CONR<sup>5a</sup> R<sup>6a</sup> から選択され、

各 R<sup>11</sup> は、独立して、- C ( ハロ )<sub>3</sub>、- CH ( ハロ )<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> ( ハロ )、- ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> ) アルケニル、- ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> ) アルキニル、- ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - O - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、( 6 から 14 員の ) アリール、( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル -、または ( 5 から 12 員の ) ヘテロアリール、( ( 5 から 12 員の ) ヘテロアリール ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されており、

各 R<sup>14</sup> は、独立して、- COOR<sup>7</sup>、- ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - COOR<sup>7</sup>、- C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - COOR<sup>7</sup>、- ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - COOR<sup>7</sup>、CONH<sub>2</sub>、または - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - CONH から選択され、

各 R<sup>30</sup> は、独立して、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>5a</sup> R<sup>6a</sup>、- ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、- C ( = O )、CN、- ( 3 から 12 員の ) ヘテロアリール、( ( 3 から 12 員の ) ヘテロアリール ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル -、NH<sub>2</sub>、ハロ、および ( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ - から選択され、

m は、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

n は、0、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

s は、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

ただし、R<sup>4</sup> が - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> ) アルコキシである場合、

a) R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> は、一緒になって、= O を形成することができない、または

b) R<sup>2b</sup> が - Z - G - R<sup>10</sup> である場合、R<sup>2a</sup> は OH であることができず、- Z - G - R<sup>10</sup> は、

a. OH、

b. - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、

c. 2 - プロペニル、

d. 2 - プロピニル

のいずれかである、または

c) 組合せ - Z - G - R<sup>10</sup> が、

a. OH、

b. - O - C ( = O ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル、もしくは

c. - O - C ( = O ) - ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルケニル

のいずれかである場合、R<sup>2a</sup> は H であることができず、

ただし、R<sup>4</sup> が OH である場合、

a) R<sup>2b</sup> が - Z - G - R<sup>10</sup> である場合、R<sup>2a</sup> は OH であることができず、- Z - G - R<sup>10</sup> は、

a. メチル、

b. エチル、

c. 2 - プロペニル、または

10

20

30

40

50

d . 2 - プロピニルである、

b )  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は H であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

a . OH、

b .  $-O-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、または

c .  $-O-C(=O)-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル

のいずれかであり、

ただし、 $R^3$  が  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは  $(C_2 \sim C_6)$  アルケニルであり、 $R^4$  が H、OH、または  $(C_1 \sim C_5)$  アルコキシである場合、 $R^{2b}$  は、

a ) 場合によって置換されている (5 から 12 員の) ヘテロアリール、

b ) 場合によって置換されている (3 から 12 員の) 複素環、または

c ) 非置換のフェニルまたは F もしくは Cl で置換されているフェニル、メチル、 $CF_3$ 、ヒドロキシ、メトキシ、(3 から 12 員の) 複素環、もしくは  $NH_2$ 、

ではなく、

ただし、 $R^4$  が OH であり、 $R^1$  が  $(C_1 \sim C_{10})$  アルキルである場合、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、選択された  $=O$  であることはできず、

ただし、 $R^4$  が水素であり、 $R^1$  および  $R^3$  が両方ともメチルである場合、

a )  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は一緒になって、 $=O$  もしくは  $=N-OH$  を形成することはできない、または

b )  $R^{2a}$  が水素である場合、 $R^{2b}$  は、 $NH_2$  もしくは  $NHC(O)CH_3$  となり得ず

ただし、 $R^{2a}$  が H である場合、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  となり得ず、ここで  $-Z-G-R^{10}$  は、

a )  $-CH_2-CHR^{20}-C(=O)R^{21}$  (式中、

$R^{20}$  は H、または  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルであり、

$R^{21}$  は、H、 $(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -、フェニル、およびフェニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される)、または

b )  $-CH_2-CHR^{20}-CR^{22}R^{23}OH$  (式中、

$R^{20}$  は上で定義された通りであり、

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -、フェニル、およびフェニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される)、または

c )  $-CH_2-CR^{20}=CR^{23}R^{24}$  (式中、

$R^{20}$  および  $R^{23}$  は上で定義された通りであり、

$R^{24}$  は、H、および  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される)

である)

の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0016】

一実施形態では、本発明は、式 I A ” :

【0017】

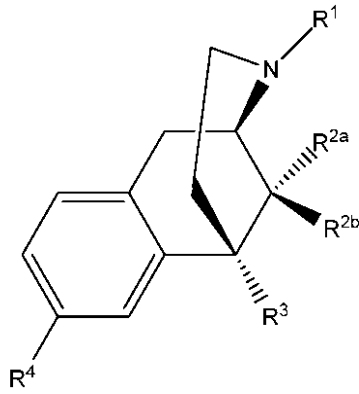
10

20

30

40

## 【化2】



IA''

10

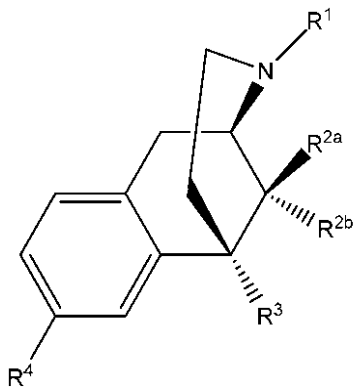
(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I''に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

## 【0018】

別の実施形態では、本発明は、式IB''：

## 【0019】

## 【化3】



IB''

20

30

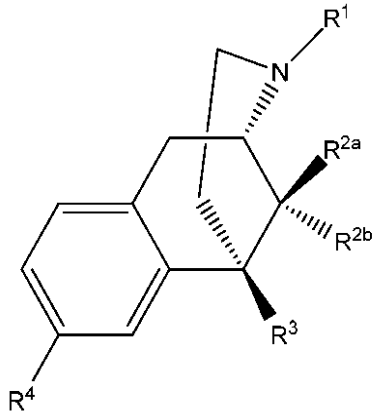
(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I''に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

## 【0020】

別の実施形態では、本発明は、式IC''：

## 【0021】

## 【化4】



IC''

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I''に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

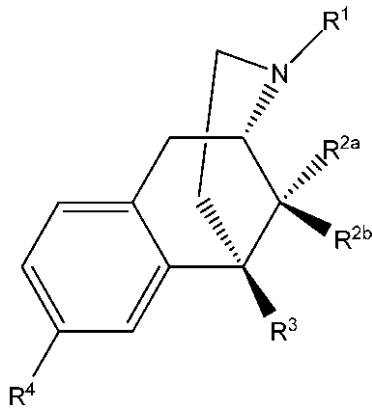
## 【0022】

別の実施形態では、本発明は、式ID''：

## 【0023】

20

## 【化5】



ID''

30

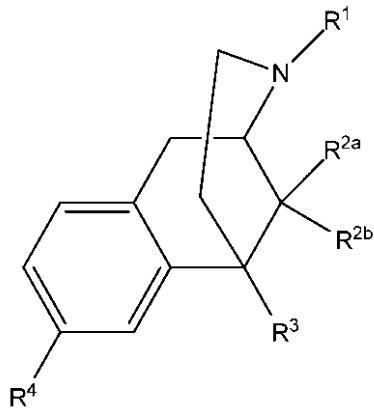
(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I''に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

## 【0024】

一実施形態では、本発明は、式I''：

## 【0025】

## 【化6】



I''

10

20

30

40

50

(式中、

R<sup>1</sup>は、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(6から14員の)アリール、((6から14員の)アリール)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ジフェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(3から12員の)複素環、((3から12員の)複素環)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、C(八口)<sub>3</sub>、CH(八口)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(八口)、C(O)R<sup>5</sup>、-C(O)O-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されており、

R<sup>2a</sup>は水素、OHであるか、または存在せず、

R<sup>2b</sup>は、

a) ((6から14員の)アリール)、-((5から12員の)ヘテロアリール)、もしくは((3から12員の)複素環)(これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている)、または

b) -Z-G-R<sup>10</sup> (ただし、-Z-G-R<sup>10</sup>は水素以外である)

であるか、

またはR<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は一緒になって、=Oを形成し、

Zは、存在しないか、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(1または2つの-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルで場合によって置換されている)であり、

Gは、

a) 結合、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキレン、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニレン、

b) O、-OCO-、-C(=O)、=CH、

c) NR<sup>8</sup>、=N-O、=N-NH、

d) S、SO、SO<sub>2</sub>、および

e) -NH-SO<sub>2</sub>

からなる群から選択され、

Zが存在せず、Gが=CH、=N-O、または=N-NHである場合、R<sup>2a</sup>は存在せず、

R<sup>10</sup>は、水素、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルケニル、-C(=O)、-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-C(=O)-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-C(=O)-(6から14員の)アリール、-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-(6から14員の)アリール、-(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>



O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH<sub>2</sub>、 - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 CN、 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - COOR<sup>7</sup>、 - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CO - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、 ( (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル、 ( (C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルキル、 ( (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル、 ( (C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルケニル、 ( (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 ( (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル)、 - SO<sub>2</sub> - ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール)、 - SO<sub>2</sub> - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C (=O) - NH - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール)、 - C (=O) - NH - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C (=O) - NH - ( (3 から 12 員の) 複素環)、 - C (=O) - NH - ( (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 SO<sub>2</sub> - ( (6 から 14 員の) アリール)、 SO<sub>2</sub> - ( (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (7 から 12 員の) 二環式環系、 ( (7 から 12 員の) 二環式環系) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 から 12 員の) 二環式アリール、 ( (7 から 12 員の) 二環式アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (5 から 12 員の) ヘテロアリール、 ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3 から 12 員の) 複素環、 ( (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 から 12 員の) ビシクロ複素環、 ( (7 から 12 員の) ビシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 フェニル、 ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、 - OH、 (=O)、 ハロ、 - C (ハロ)<sub>3</sub>、 - CH (ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (ハロ)、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 ハロ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、 ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 ジヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、 ( (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ) CO (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ -、 フェニル、 ベンジル、 - NH<sub>2</sub>、 - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - R<sup>14</sup>、 - CN、 - SH、 - OR<sup>11</sup>、 - CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - CO - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - NR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>、 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル、 ( (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - NH - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 NH<sub>2</sub> - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - N (SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、 - C (=NH) NH<sub>2</sub>、 - NH - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - CO - NH<sub>2</sub>、 - NH - C (=O) - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - C (=O) - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - C (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - CH (NH<sub>2</sub>) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 - (6 から 14 員の) アリールオキシ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - C (O) NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C (O) - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - C (O) NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 ( (

10

20

30

40

50

6 から 14 員の)アリアル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、 - (5 から 12 員の)ヘテロアリアル、 ( (5 から 12 員の)ヘテロアリアル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、 - (3 から 12 員の)複素環、 ( (3 から 12 員の)複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、 - (7 から 12 員の)ピシクロ複素環、 および ( (7 から 12 員の)ピシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - からなる群から独立して選択される 1、 2、 または 3 つの置換基で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup> は、

a) - H、 または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルケニル、 もしくは - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキニル

から選択され、

R<sup>4</sup> は、

a) - H、 - OH、 八口、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (八口)、 COOH、 もしくは CONH<sub>2</sub>、 または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 もしくは - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 1、 2、 または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、 それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、 八口、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (八口)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 - OH、 八口、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルキル、 - CHO、 - C(O)OH、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 CH<sub>2</sub> (八口)、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 フェニル、 または CONR<sup>5a</sup> R<sup>6a</sup>

から独立して選択される 1、 2、 または 3 つの置換基で場合によって置換されている)、

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - CONH<sub>2</sub>、 または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - CONH - ;

d) 1、 2、 もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている ( (6 から 14 員の)アリアル)、

e) 1、 2、 もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている - ( (5 から 12 員の)ヘテロアリアル)

から選択されるか、 または

f) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、 これらが結合している窒素原子と一緒にあって、 1、 2、 もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている (3 から 12 員の)複素環を形成し、

R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> は、 それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、 八口、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 および - CH<sub>2</sub> (八口)

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 および - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 - OH、 八口、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>)アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>)アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルキル、 - CHO、 - COOH、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 CH<sub>2</sub> (八口)、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 およびフェニルから独立して選択される 1、 2、 または 3 つの置換基で場合によって置換されている)

10

20

30

40

50

、  
 c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、および(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-CONH-;

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>3 0</sup>基で場合によって置換されている  
 - (6から14員の)アリアル、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>3 0</sup>基で場合によって置換されている  
 - ((5から12員の)ヘテロアリアル)

からなる群から選択されるか、または

f) R<sup>5 a</sup>およびR<sup>6 a</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>3 0</sup>基で場合によって置換されている(3から12員の)複素環を形成し、

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルケニル、  
 -(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>1 2</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>4</sub> ~ C<sub>1 2</sub>)  
 シクロアルケニル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>1 2</sub>)シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、  
 および((C<sub>4</sub> ~ C<sub>1 2</sub>)シクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - からなる群から  
 選択され、

各R<sup>8</sup>は、独立して、H、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルケニル、  
 -(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>1 0</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>1 2</sub>)シクロ  
 アルキル、-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>1 2</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>1 2</sub>)シクロアルキル)  
 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>1 2</sub>)シクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 アルキル -、-C(=O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルまたはSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル  
 から選択され、

各R<sup>9</sup>は、独立して、-OH、ハロ、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>1 0</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>1 0</sub>)  
 アルケニル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>1 0</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>1 0</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>  
 ~ C<sub>1 2</sub>)シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)  
 )<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、または  
 CONR<sup>5 a</sup>R<sup>6 a</sup>から選択され、

各R<sup>1 1</sup>は、独立して、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(C  
 2 ~ C<sub>5</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)  
 n - CH<sub>3</sub>、(6から14員の)アリアル、(6から14員の)アリアル) - (C<sub>1</sub> ~  
 C<sub>6</sub>)アルキル -、または(5から12員の)ヘテロアリアル、((5から12員の)ヘ  
 テロアリアル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - から選択され、これらのうちのそれぞれは、  
 1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されており、

各R<sup>1 4</sup>は、独立して、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-C(  
 =O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-C(=O)  
 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、CONH<sub>2</sub>、または-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル  
 - CONHから選択され、

各R<sup>3 0</sup>は、独立して、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>5 a</sup>R<sup>6 a</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、  
 -C(=O)、CN、-(3から12員の)ヘテロアリアル、((3から12員の)ヘテ  
 ロアリアル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、NH<sub>2</sub>、ハロ、および((6から14員の)  
 アリアル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ - から選択され、

mは、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

nは、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

sは、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

ただし、R<sup>4</sup>が-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシである場合、

a) R<sup>2 a</sup>およびR<sup>2 b</sup>は、一緒にあって、=Oを形成することができない、または

b) R<sup>2 b</sup>が-Z-G-R<sup>1 0</sup>である場合、R<sup>2 a</sup>はOHであることができず、-Z-G  
 -R<sup>1 0</sup>は、

a. OH、

10

20

30

40

50

- b . - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル、  
 c . - ( C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルケニル、もしくは  
 d . - ( C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキニル  
 のいずれかである、または  
 c ) 組合せ - Z - G - R <sup>1 0</sup> が、  
 a . OH、  
 b . - O - C ( = O ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル、もしくは  
 c . - O - C ( = O ) - ( C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルケニル  
 のいずれかである場合、R <sup>2 a</sup> はHであることができず、

ただし、R <sup>4</sup> がOHである場合、

- a ) R <sup>2 b</sup> が - Z - G - R <sup>1 0</sup> である場合、R <sup>2 a</sup> はOHであることができず、- Z - G - R <sup>1 0</sup> は、

- a . - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル、  
 b . - ( C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルケニル、  
 c . または - ( C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキニルである、

- b ) R <sup>2 b</sup> が - Z - G - R <sup>1 0</sup> である場合、R <sup>2 a</sup> はHであることができず、- Z - G - R <sup>1 0</sup> は、

- a . OH、  
 b . - O - C ( = O ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル、または  
 c . - O - C ( = O ) - ( C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルケニル

のいずれかであり、

ただし、R <sup>3</sup> が ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキルまたは ( C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルケニルであり、R <sup>4</sup> がH、OH、または ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>5</sub> ) アルコキシである場合、R <sup>2 b</sup> は、

- a ) 場合によって置換されている ( 5 から 12 員の ) ヘテロアリール、  
 b ) 場合によって置換されている ( 3 から 12 員の ) 複素環、または  
 c ) 非置換のフェニルまたはハロ、( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル、- C ( ハロ ) <sub>3</sub>、ヒドロキシ、( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルコキシ、( 3 から 12 員の ) 複素環、もしくはNH <sub>2</sub> で置換されているフェニル、

ではなく、

ただし、R <sup>4</sup> がOHであり、R <sup>1</sup> が ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> ) アルキルである場合、R <sup>2 a</sup> および R <sup>2 b</sup> は、一緒になって、選択された = O であることはできず、

ただし、R <sup>4</sup> が水素であり、R <sup>1</sup> および R <sup>3</sup> が両方ともメチルである場合、

- a ) R <sup>2 a</sup> および R <sup>2 b</sup> は一緒になって、= O もしくは = N - OH を形成することはできない、または

- b ) R <sup>2 a</sup> が水素である場合、R <sup>2 b</sup> は、NH <sub>2</sub> もしくは NHC ( O ) CH <sub>3</sub> となり得ず、

ただし、R <sup>2 a</sup> がHである場合、R <sup>2 b</sup> は - Z - G - R <sup>1 0</sup> となり得ず、ここで - Z - G - R <sup>1 0</sup> は、

- a ) - CH <sub>2</sub> - CHR <sup>2 0</sup> - C ( = O ) R <sup>2 1</sup> ( 式中、  
 R <sup>2 0</sup> はH、または - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキルであり、  
 R <sup>2 1</sup> は、H、- ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> ) アルキル、- ( C <sub>3</sub> ~ C <sub>12</sub> ) シクロアルキル、( ( C <sub>3</sub> ~ C <sub>12</sub> ) シクロアルキル ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル - 、 - ( 6 から 14 員の ) アリール、および ( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル - からなる群から選択される )、または

- b ) - CH <sub>2</sub> - CHR <sup>2 0</sup> - CR <sup>2 2</sup> R <sup>2 3</sup> OH ( 式中、  
 R <sup>2 0</sup> は上で定義された通りであり、  
 R <sup>2 2</sup> および R <sup>2 3</sup> は、それぞれ独立して、H、- ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> ) アルキル、( ( C <sub>3</sub> ~ C <sub>12</sub> ) シクロアルキル ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル - 、 - ( 6 から 14 員の ) アリール、および ( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル - からなる群から選択される )、または

10

20

30

40

50

c)  $-CH_2 - CR^{20} = CR^{23}R^{24}$  (式中、  
 $R^{20}$  および  $R^{23}$  は上で定義された通りであり、  
 $R^{24}$  は、H、および  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される)  
 である)

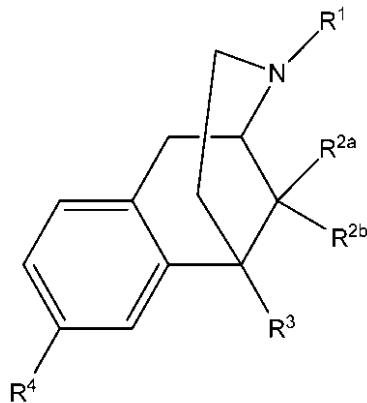
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0026】

別の態様では、本発明は、式 I' :

【0027】

【化7】



I'

10

20

30

40

50

(式中、

$R^1$  は、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルキニル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ジフェニル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環、 $(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(OCH_2CH_2)_s - O - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $C(\text{八口})_3$ 、 $CH(\text{八口})_2$ 、 $CH_2(\text{八口})$ 、 $C(O)R^5$ 、 $-C(O)O - (C_1 \sim C_{10})$  アルキル、および  $-(CH_2)_n - N(R^6)_2$  からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2または3つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、

$R^{2a}$  は存在しないか、またはOHであり、

$R^{2b}$  は、

a)  $(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール) もしくは  $(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環) (これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている)、または

b)  $-Z - G - R^{10}$  (ただし、 $-Z - G - R^{10}$  は水素以外である)

であるか、

または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は一緒になって、 $=O$  を形成し、

Z は、存在しないか、または  $-(CH_2)_m - (1 \text{ または } 2 \text{ つの } -(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})$  で場合によって置換されている) であり、

G は、

a) 結合、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキレン、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニレン、

b) O、 $-OCO-$ 、 $-C(=O)$ 、 $=CH$ 、

c)  $NR^8$ 、 $=N-O$ 、 $=N-NH$ 、

d) S、SO、および  $SO_2$ 、

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、水素、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルケニル、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O)-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-C(=O)-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $CN$ 、 $NR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-CO-NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-CO-OR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ $-COOR^7$ 、 $-CO-(CH_2)_n-COOR^7$ 、 $-CO-(CH_2)_n-CO-NR^5R^6$ 、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $((C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル、 $((C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル、 $((C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル、 $((C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル、 $((C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $((6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  二環式環系、 $((7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  二環式環系) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  二環式アリール、 $((7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  二環式アリール) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ヘテロアリール、 $((5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ヘテロアリール) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環、 $((3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ビシクロ複素環、 $((7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ビシクロ複素環) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、ハロ、 $-C(\text{ハロ})_3$ 、 $-CH(\text{ハロ})_2$ 、 $-CH_2(\text{ハロ})$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルキニル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ジヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $((C_1 \sim C_6)$  アルコキシ) $CO(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、フェニル、ベンジル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-NH(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル) $-CO-NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-CO-OR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ $-COOR^7$ 、 $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル)スルホニル、 $((C_1 \sim C_6)$  アルキル)スルホニル $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH-SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $NH_2-SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-N(SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH-CO-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH-C(=O)-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $-NH-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-CO-OR^7$ 、 $-NH-C(=O)-CH(NH_2)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-CO-OR^7$ 、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリールオキシ、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-C(O)-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NH-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-COOR^7$ 、 $((6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ヘテロアリール、 $((5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ヘテロアリール) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環、 $((3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ビシク

10

20

30

40

50

口複素環、および((7から12員の)ピシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - かなる群から独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup>は、

a) - H、または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルケニル、もしくは - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキニル

から選択され、

R<sup>4</sup>は、

a) - H、- OH、ハロ、- C(ハロ)<sub>3</sub>、- CH(ハロ)<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>(ハロ)、COOH、もしくはCONH<sub>2</sub>、または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、もしくは - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルコキシ(これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、

a) 水素、- OH、ハロ、- C(ハロ)<sub>3</sub>、- CH(ハロ)<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>(ハロ)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>)アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ(これら

のうちのそれぞれは、- OH、ハロ、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキニル、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルコキシ、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルキル、- CHO、- C(O)OH、- C(ハロ)<sub>3</sub>、- CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、またはCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>

から独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)、

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、- COOR<sup>7</sup>、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - COOR<sup>7</sup>、- CONH<sub>2</sub>、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - CONH - ;

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている((6から14員の)アリアル)

から選択されるか、または

e) R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている(4から8員の)複素環を形成し、

R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>は、それぞれ独立して、

a) 水素、- OH、ハロ、- C(ハロ)<sub>3</sub>、- CH(ハロ)<sub>2</sub>、および - CH<sub>2</sub>(ハロ)

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、および - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルコキシ

(これらのうちのそれぞれは、- OH、ハロ、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>)アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>)アルキニル、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルコキシ、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルキル、- CHO、- COOH、- C(ハロ)<sub>3</sub>、- CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル -、- COOR<sup>7</sup>、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - COOR<sup>7</sup>、- CONH<sub>2</sub>

、および(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル - CONH - ;

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている

- (6 から 14 員の) アリール

からなる群から選択されるか、または

e)  $R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている(4 から 8 員の)複素環を形成し、

各  $R^7$  は、独立して、水素、- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、- ( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、- ( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル、- ( $C_3 \sim C_{12}$ ) シクロアルキル、- ( $C_4 \sim C_{12}$ ) シクロアルケニル、( ( $C_3 \sim C_{12}$ ) シクロアルキル) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、および( ( $C_4 \sim C_{12}$ ) シクロアルケニル) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル - からなる群から選択され、

各  $R^8$  は、独立して、H、- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、- ( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、- ( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル、- ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルコキシ、- ( $C_3 \sim C_{12}$ ) シクロアルキル、- ( $C_3 \sim C_{12}$ ) シクロアルケニル、( ( $C_3 \sim C_{12}$ ) シクロアルキル) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、( ( $C_3 \sim C_{12}$ ) シクロアルケニル) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、- C (=O) ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルまたは  $SO_2$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルから選択され、

各  $R^9$  は、独立して、- OH、ハロ、- ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルキル、- ( $C_2 \sim C_{10}$ ) アルケニル、- ( $C_2 \sim C_{10}$ ) アルキニル、- ( $C_1 \sim C_{10}$ ) アルコキシ、- ( $C_3 \sim C_{12}$ ) シクロアルキル、- CHO、- C(O)OH、- C(ハロ)<sub>3</sub>、- CH(ハロ)<sub>2</sub>、 $CH_2$ (ハロ)、- ( $CH_2$ )<sub>n</sub>-O-( $CH_2$ )<sub>n</sub>- $CH_3$ 、フェニル、または  $CONR^{5a}R^{6a}$  から選択され、

各  $R^{11}$  は、独立して、- C(ハロ)<sub>3</sub>、- CH(ハロ)<sub>2</sub>、-  $CH_2$ (ハロ)、- ( $C_2 \sim C_5$ ) アルケニル、- ( $C_2 \sim C_5$ ) アルキニル、- ( $CH_2$ )<sub>n</sub>-O-( $CH_2$ )<sub>n</sub>- $CH_3$ 、(6 から 14 員の)アリール、( (6 から 14 員の)アリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、または(5 から 12 員の)ヘテロアリール、( (5 から 12 員の)ヘテロアリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル - から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、

各  $R^{14}$  は、独立して、-  $COOR^7$ 、- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $COOR^7$ 、- C (=O) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $COOR^7$ 、- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル - C (=O) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $COOR^7$ 、 $CONH_2$ 、または - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -  $CONH$  から選択され、

各  $R^{30}$  は、独立して、 $COOR^7$ 、 $CONR^{5a}R^{6a}$ 、- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、- C (=O)、CN、- (3 から 12 員の)ヘテロアリール、( (3 から 12 員の)ヘテロアリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 $NH_2$ 、ハロ、および( (6 から 14 員の)アリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ - から選択され、

m は、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

n は、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

s は、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

ただし、 $R^4$  が - ( $C_1 \sim C_5$ ) アルコキシである場合、

a)  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒にあって、= Oを形成することができない、または

b)  $R^{2b}$  が - Z - G -  $R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  はOHであることができず、- Z - G -  $R^{10}$  は、

a. OH、もしくは

b. - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、

のいずれかである、または

c) 組合せ - Z - G -  $R^{10}$  がOHである場合、 $R^{2a}$  はHであることができない

)

の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0028】

一実施形態では、本発明は、式 I A' :

10

20

30

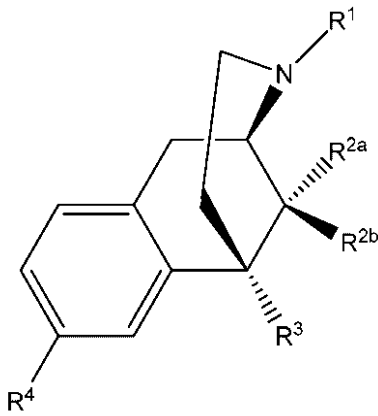
40

50



【 0 0 2 9 】

【 化 8 】



IA'

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I'に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

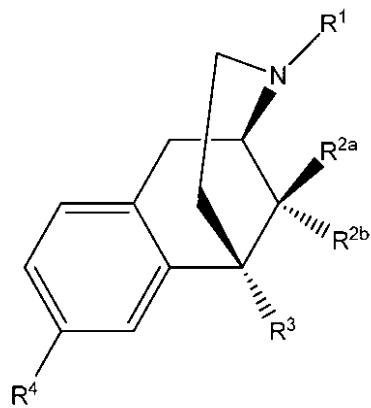
【 0 0 3 0 】

別の実施形態では、本発明は、式IB'：

【 0 0 3 1 】

【 化 9 】

20



IB'

30

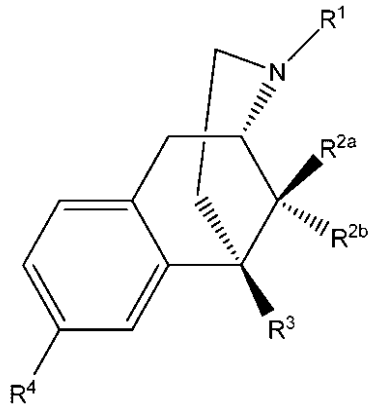
(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I'に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【 0 0 3 2 】

別の実施形態では、本発明は、式IC'：

【 0 0 3 3 】

【化 1 0】



IC'

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I'に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

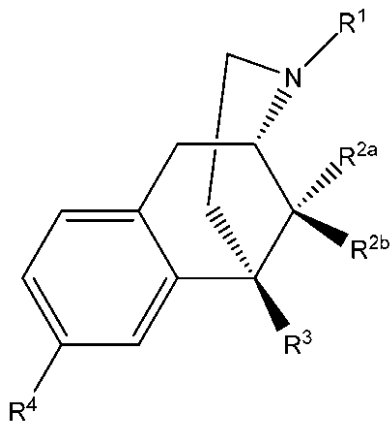
【0034】

別の実施形態では、本発明は、式ID'：

【0035】

【化 1 1】

20



ID'

30

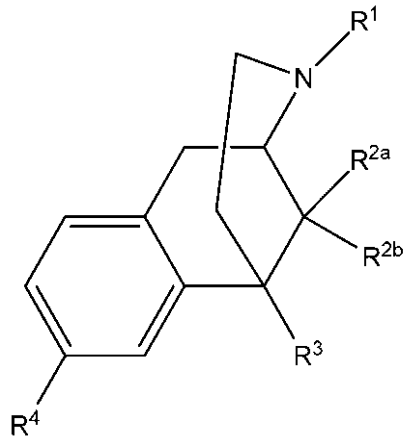
(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I'に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0036】

本発明は、式I：

【0037】

## 【化 1 2】



I

10

20

30

40

50

(式中、

$R^1$  は、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルキニル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール、 $(6$  から  $14$  員の) アリール)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ジフェニル  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(OCH_2CH_2)_s - O - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $C$  (八口)<sub>3</sub>、 $CH$  (八口)<sub>2</sub>、 $CH_2$  (八口)、 $C(O)R^5$ 、 $-C(O)O - (C_1 \sim C_{10})$  アルキル、および  $-(CH_2)_n - N(R^6)_2$  からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、

1、2 または 3 つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、

$R^{2a}$  は水素または  $OH$  であり、

$R^{2b}$  は、

a)  $(6$  から  $14$  員の) アリール) もしくは  $(3$  から  $12$  員の) 複素環) (これらのうちのそれぞれは、1、2、または 3 つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている)、または

b)  $-Z-G-R^{10}$  (ただし、 $-Z-G-R^{10}$  は水素以外である)

であるか、

または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は一緒になって、 $=O$  を形成し、

$Z$  は、存在しないか、または  $-(CH_2)_m - (1$  または  $2$  つの  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルで場合によって置換されている) であり、

$G$  は、

a) 結合、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキレン、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニレン、

b)  $O$ 、 $-OCO-$ 、 $-C(=O)$ 、 $=CH$ 、

c)  $NR^8$ 、 $=N-O$ 、 $=N-NH$ 、

d)  $S$ 、 $SO$ 、および  $SO_2$ 、

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、水素、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルケニル、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O) - (C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-C(=O) - (6$  から  $14$  員の) アリール、 $-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $-(OCH_2CH_2)_s - O - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $CN$ 、 $NR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-CO - NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-CO - OR$

$^7$ 、 $- (C_1 \sim C_6)$  アルコキシ -  $COOR^7$ 、 $- CO - (CH_2)_n - COOR^7$ 、 $- CO - (CH_2)_n - CO - NR^5R^6$ 、 $- (C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $( (C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $( (C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル、 $( (C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル、 $( (C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル、 $( (C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル、 $( (C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (6$  から  $14$  員の) $ア$ リール、 $( (6$  から  $14$  員の) $ア$ リール) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (7$  から  $12$  員の) $二$ 環式環系、 $( (7$  から  $12$  員の) $二$ 環式環系) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (7$  から  $12$  員の) $二$ 環式アリール、 $( (7$  から  $12$  員の) $二$ 環式アリール) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (5$  から  $12$  員の) $ヘ$ テロアリール、 $( (5$  から  $12$  員の) $ヘ$ テロアリール) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (3$  から  $12$  員の) $複$ 素環、 $( (3$  から  $12$  員の) $複$ 素環) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (7$  から  $12$  員の) $ビ$ シクロ複素環、 $( (7$  から  $12$  員の) $ビ$ シクロ複素環) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、 $- OH$ 、 $(=O)$ 、ハロ、 $- C$  (ハロ) $_3$ 、 $- CH$  (ハロ) $_2$ 、 $- CH_2$  (ハロ)、 $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $- (C_2 \sim C_6)$  アルキニル、ヒドロキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_1 \sim C_6)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $( (C_1 \sim C_6)$  アルコキシ) $CO$   $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、フェニル、ベンジル、 $- NH_2$ 、 $- NH$   $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $NH$   $(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $R^{14}$ 、 $- CN$ 、 $- SH$ 、 $- OR^{11}$ 、 $- CONR^5R^6$ 、 $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル) $- CO - NR^5R^6$ 、 $- COOR^7$ 、 $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $CO - OR^7$ 、 $- (C_1 \sim C_6)$  アルコキシ -  $COOR^7$ 、 $- (OCH_2CH_2)_s - O$   $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (CH_2CH_2O)_s - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル)スルホニル、 $( (C_1 \sim C_6)$  アルキル)スルホニル  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- NH - SO_2$   $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $NH_2 - SO_2$   $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- N$   $(SO_2$   $(C_1 \sim C_6)$  アルキル) $_2$ 、 $- C$   $(=NH)$   $NH_2$ 、 $- NH - CO - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- NH - CO - NH_2$ 、 $- NH - C$   $(=O)$  -  $NH - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- NH - C$   $(=O)$  -  $(6$  から  $14$  員の) $ア$ リール、 $- NH - C$   $(=O)$  -  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $(6$  から  $14$  員の) $ア$ リール、 $- NH - (C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $CO - OR^7$ 、 $- NH - C$   $(=O)$  -  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $CO - OR^7$ 、 $- NH - C$   $(=O)$  -  $CH$   $(NH_2)$  -  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $CO - OR^7$ 、 $- (C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $( (C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (6$  から  $14$  員の) $ア$ リール、 $- (6$  から  $14$  員の) $ア$ リールオキシ、 $- (C_1 \sim C_6)$  アルコキシ -  $C$   $(O)$   $NR^5R^6$ 、 $- NH - (C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $C$   $(O)$  -  $NR^5R^6$ 、 $- C$   $(O)$   $NH - (C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $COOR^7$ 、 $( (6$  から  $14$  員の) $ア$ リール) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (5$  から  $12$  員の) $ヘ$ テロアリール、 $( (5$  から  $12$  員の) $ヘ$ テロアリール) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (3$  から  $12$  員の) $複$ 素環、 $( (3$  から  $12$  員の) $複$ 素環) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (7$  から  $12$  員の) $ビ$ シクロ複素環、および  $( (7$  から  $12$  員の) $ビ$ シクロ複素環) $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル - からなる群から独立して選択される  $1$ 、 $2$ 、または  $3$  つの置換基で場合によって置換されており、  
 $R^3$  は、  
 $a$ )  $- H$ 、または  
 $b$ )  $- (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $- (C_2 \sim C_6)$  アルケニル、もしくは  $- (C_2 \sim C_6)$  アルキニル  
 から選択され、

10

20

30

40

50

R<sup>4</sup> は、

a) -H、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、COOH、もしくはCONH<sub>2</sub>、または

b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、もしくは-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ(これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、

a) 水素、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、

b) -(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(これらのうちのそれぞれは、-OH、ハロ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、またはCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>

から独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)、

c) -(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル、((C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>

、または(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CONH-;

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている

((6から14員の)アリアル)から選択されるか、または

e) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている(4から8員の)複素環を形成し、

各R<sup>7</sup> は、独立して、水素、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、

および((C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-からなる群から選択され、

各R<sup>8</sup> は、独立して、H、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、-C(=O)(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルまたはSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、

各R<sup>9</sup> は、独立して、-OH、ハロ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、またはCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>から選択され、

各R<sup>11</sup> は、独立して、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、(6から14員の)アリアル、((6から14員の)アリアル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、または(5から12員の)ヘテロアリアル、((5から12員の)ヘテロアリアル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されており、

各R<sup>14</sup> は、独立して、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-C(

10

20

30

40

50

= O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 CONH<sub>2</sub>、または - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH から選択され、

各 R<sup>30</sup> は、独立して、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、CN、 - (3 から 12 員の) ヘテロアリール、( (3 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、NH<sub>2</sub>、ハロ、および( (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - から選択され、

m は、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

n は、0、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

s は、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

ただし、R<sup>4</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシである場合、

a) R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> は、一緒になって、= O を形成することができない、または

b) R<sup>2b</sup> が - Z - G - R<sup>10</sup> である場合、R<sup>2a</sup> は OH であることができず、- Z - G - R<sup>10</sup> は、

a. OH、もしくは

b. - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、

のいずれかである、または

c) 組合せ - Z - G - R<sup>10</sup> が OH である場合、R<sup>2a</sup> は H であることができない

)

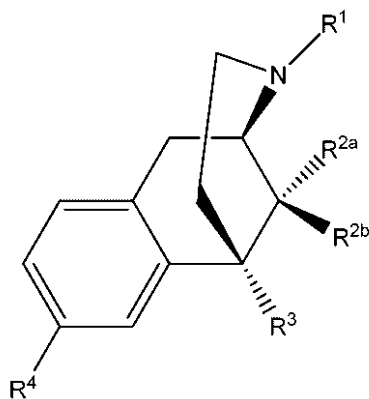
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物をさらに提供する。

【0038】

一実施形態では、本発明は、式 I A :

【0039】

【化13】



IA

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、式 I に対して上で定義された通りである) の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

【0040】

別の実施形態では、本発明は、式 I B :

【0041】

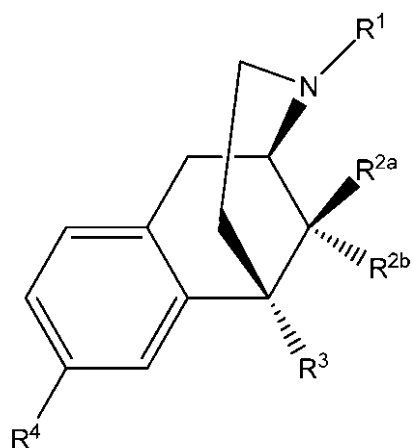
10

20

30

40

【化14】



IB

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式Iに対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

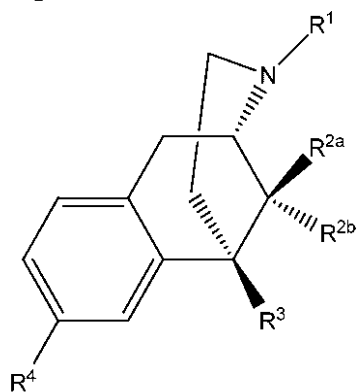
【0042】

別の実施形態では、本発明は、式IC:

20

【0043】

【化15】



IC

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式Iに対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

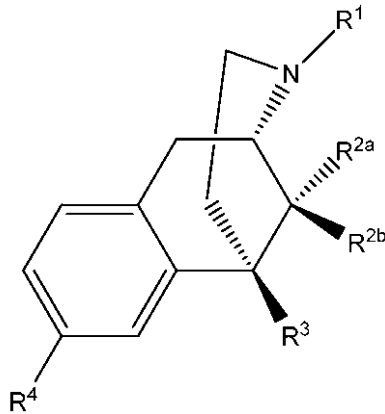
【0044】

別の実施形態では、本発明は、式ID:

【0045】

40

## 【化 1 6】



ID

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式Iに対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

## 【0046】

本発明のある特定の実施形態の目的は、現在利用可能な化合物、例えば、JTC-801 (WO 99/48492およびShinkaiら、「4-aminoquinolines: Novel nociceptin antagonists with analgesic activity」、J.Med.Chem.、2000年、43:4667-4677に記載)およびJ-113397 (WO 98/54168およびKawamotoら、「Discovery of the first potent and selective small molecule opioid receptor-like (ORL1) antagonist: 1-[(3R,4R)-1-cyclooctylmethyl-3-hydroxymethyl-4-piperidyl]-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (J-113397)」、J.Med.Chem.、1999年、42:5061-6063に記載)などよりも高いアンタゴニスト活性をORL-1受容体において有する新しい本発明の化合物を提供することである。

## 【0047】

本発明のある特定の化合物は、現在利用可能な化合物、例えば、モルヒネなどよりも高いアゴニスト活性を $\mu$ 、および/または受容体において有する。

## 【0048】

本発明のある特定の化合物は、(i) ORL-1受容体でのアンタゴニスト活性と、(ii) 1つまたは複数の $\mu$ 、および/またはオピオイド受容体におけるアゴニスト活性の両方を有する。本発明のある化合物は、(i) ORL-1受容体でのアンタゴニスト活性と、(ii)  $\mu$ オピオイド受容体でのアゴニスト活性の両方を有する。本発明の特定の化合物は、(i)  $\mu$ オピオイド受容体でのアンタゴニスト活性と、(ii) 受容体でのアゴニスト活性の両方を有することになる。本発明の特定の化合物は、(i) ORL-1受容体でのアンタゴニスト活性 (ii)  $\mu$ オピオイド受容体でのアンタゴニスト活性と、(iii) オピオイド受容体でのアゴニスト活性を有することになる。本発明の特定の化合物は、(i)  $\mu$ オピオイド受容体でのアンタゴニスト活性と、(ii) オピオイド受容体でのアゴニスト活性と、(iii) オピオイド受容体でのアンタゴニスト活性を有することになる。

## 【0049】

本発明の化合物は、鎮痛剤、抗炎症剤、利尿剤、麻酔剤、神経保護剤、抗高血圧剤、抗不安剤、食欲制御のための薬剤、聴覚調整剤、鎮咳剤、抗喘息剤、抗てんかん剤、抗痙攣剤、自発運動活性のモジュレーター、学習および記憶のモジュレーター、神経伝達物質放出のレギュレーター、ホルモン放出のモジュレーター、腎機能モジュレーター、抗うつ剤、アルツハイマー病もしくは他の認知症による記憶損失を治療するための薬剤、アルコールの禁止および/もしくは薬剤中毒を治療するための薬剤、または水分平衡、ナトリウム排出を制御するための薬剤、動脈圧障害、または以下のうちのいずれかを治療するための

10

20

30

40

50



薬剤として有用であり得る：U I、潰瘍、I B D、I B S、下痢、便秘、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶欠損、制限された脳機能、ハンチントン舞蹈病、A L S、認知症、網膜症、筋痙攣、片頭痛、嘔吐、ジスキネジーおよび/またはうつ病（それぞれが「状態」である）。

#### 【0050】

本発明は、状態を治療するための方法であって、本発明の化合物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法をさらに提供する。特定の実施形態において、この状態は、疼痛（慢性疼痛または急性疼痛）である。本発明の化合物は、慢性疼痛を治療するのに特に有用である。特定の実施形態において、本発明の化合物は、O R L - 1 受容体アンタゴニストである。他の実施形態では、本発明の化合物は、1つまたは複数の $\mu$ 、および/またはオピオイド受容体においてアゴニストである。他の実施形態では、本発明の化合物は、O R L - 1 受容体アンタゴニストと、1つまたは複数の $\mu$ 、および/またはオピオイド受容体でのアゴニストの両方である。他の実施形態では、本発明の化合物は、O R L - 1 受容体アンタゴニストと、 $\mu$ オピオイド受容体でのアゴニストの両方である。ある非限定的実施形態において、本発明の化合物は、鎮痛性および/または抗痛覚過敏性と同等のレベルをもたらす用量を投与した場合、現在利用可能な鎮痛剤オピオイド化合物よりも、生じる副作用が少なくおよび/または副作用の重症度が低い。

10

#### 【0051】

ある非制限的实施形態において、本発明の化合物は、実質的に直線的な用量反応曲線を示し、よって大部分のオピオイド鎮痛剤に観察されるベルシェーブ型の用量反応曲線（すなわち、低用量および高用量では、有意な鎮痛性が生じない一方、中間範囲の用量では鎮痛性が生じる）は、本発明の化合物では観察されない。したがって、患者において、本発明の化合物の有効量まで調整することは、従来のオピオイド鎮痛剤の場合よりも簡単であることが予想される。本発明の化合物は、従来のオピオイドに対する耐性ができた患者、および従来のオピオイドがもはや有効な治療法ではない患者において、有効な鎮痛性および/または抗痛覚過敏性をもたらすことがさらに予想される。治療を有効にするために必要とされる高用量での従来のオピオイドが、呼吸抑制などの重大な副作用をも誘発している患者において、本発明の化合物は、呼吸抑制などの副作用を誘発しない用量で、有効な鎮痛性および/または抗痛覚過敏性をもたらすことがさらに予想される。

20

30

#### 【0052】

本発明は、状態を予防するための方法であって、それを必要とする対象に、状態の予防のための、本発明の化合物の有効量を投与することを含む方法をさらに提供する。

#### 【0053】

本発明の別の目的は、便秘、好ましくは $\mu$ オピオイド受容体誘発性便秘を治療または阻止するのに対して有用なベンゾモルファン類似体化合物を提供する。より具体的には、本発明は、 $\mu$ オピオイド受容体アンタゴニストとしての活性を有する、本発明の化合物を提供する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、 $\mu$ オピオイド受容体アンタゴニストとオピオイド受容体アゴニストとしての二重活性を有することが見込まれる。他の実施形態において、本発明の化合物は、これらが $\mu$ オピオイド受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、オピオイド受容体アンタゴニストであり、O R L - 1 受容体において不活性であることが見込まれる。さらに他の実施形態では、本発明の特定の化合物は、これらが $\mu$ オピオイド受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、オピオイド受容体アンタゴニストおよびO R L - 1 受容体アンタゴニストであることが見込まれる。他の実施形態において、本発明の特定の化合物は、これらが $\mu$ オピオイド受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト、オピオイド受容体アンタゴニストおよびO R L - 1 受容体部分アゴニストであることが見込まれる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、オピオイド受容体において不活性である。本発明の特定の化合物は、消化管に実質的に限定されることが見込まれる。

40

#### 【0054】

50

$\mu$ オピオイド受容体アンタゴニスト活性を有し、消化管に実質的に限定される本発明の化合物は、さもなければ $\mu$ オピオイド受容体アゴニストを用いた治療の結果として患者に起こっていたであろう便秘を有意に低減または阻止することになる。一実施形態において、便秘の低減または予防は、 $\mu$ アゴニストの所望の鎮痛効果を低減することなしに得られる。オピオイド受容体アゴニスト活性も示す本発明の化合物は、非 $\mu$ 受容体調整メカニズムを介して消化器系の自発運動をさらに刺激するはずである。

#### 【0055】

本発明は、対象における状態を治療または予防するための方法を提供する。特定の実施形態において、治療する状態は、疼痛（急性または慢性疼痛）である。本発明は、このような治療または予防を必要とする患者に本発明の化合物の有効量を投与することによって、便秘、好ましくは $\mu$ -オピオイドアゴニスト療法に伴う便秘を治療または阻止するための方法をさらに提供する。一実施形態において、本発明の化合物は、実質的に消化管に限定される $\mu$ アンタゴニストである。別の実施形態では、本発明の化合物は、 $\mu$ アンタゴニストとアゴニストの両方であり、消化管に実質的に限定されている。別の実施形態では、本方法は、 $\mu$ アンタゴニストであり、消化管に実質的に限定される本発明の化合物の有効量と、 $\mu$ アゴニストの鎮痛有効量の両方を患者に同時投与することを含む。別の実施形態では、本方法は、 $\mu$ アンタゴニストとアゴニストの両方であり、実質的に消化管に限定される本発明の化合物の有効量と、 $\mu$ アゴニストの鎮痛有効量との両方を患者に同時投与することを含む。

10

#### 【0056】

本発明は、薬学的に許容される担体または添加剤と混和された本発明の化合物の治療有効量を含む医薬組成物をさらに提供する。このような組成物は、対象における状態を治療または予防するのに有用である。本発明の医薬組成物は、即放性製剤として、徐放性または持続放出性製剤として配合し得る。本発明の医薬組成物は、当分野で知られているいくつかの異なる経路のいずれかによる投与のために配合することができ、これらの経路として、経口、皮内、筋肉内、腹腔内、非経口、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、舌下、脳内、腔内、経皮、経粘膜、直腸、吸入による投与、または局所（特に、耳、鼻、眼または皮膚）投与が挙げられるが、これらだけに限らない。

20

#### 【0057】

本発明は、組成物を調製するための方法であって、本発明の化合物と、医薬組成物を形成するための薬学的に許容される担体または添加剤とを混和するステップを含む方法をさらに提供する。

30

#### 【0058】

本発明は、対象における状態を治療または予防するのに有用な薬物の製造における本発明の化合物の使用をさらに提供する。

#### 【0059】

本発明は、本発明の化合物の有効量を含有する容器（無菌が好ましい）を含むキットにさらに関する。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0060】

本発明の化合物は、新規なベンゾモルファン類似体である。これらは、1つまたは複数の状態、例えば疼痛または便秘などを治療または予防するのに有用である。本発明の化合物は、鎮痛剤への耐性および身体依存を発症する傾向を軽減させることができる。

40

#### 【0061】

本発明の化合物は、ORL-1受容体からの薬力学的反応を中心からまたは末梢からのいずれかにより、またはこれら両方から調節するのに有用である。本発明の化合物はまた、1つまたは複数のオピオイド受容体（ $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ ）の薬力学的反応を、中心からまたは末梢からのいずれかにより、またはこれら両方から調節するのに有用であり得る。薬力学的反応は、化合物が、1つまたは複数の受容体を刺激（作用する）または阻害する（拮抗する）ことに起因し得る。本発明のある特定の化合物は、ORL-1受容体を阻害する（

50

または拮抗する)一方、1つまたは複数の他のオピオイド受容体(例えば $\mu$ 、および/またはアゴニストなど)も刺激し得る(または作用する)。アゴニスト活性を有する本発明の化合物は、完全または部分アゴニストのいずれかであってよい。

## 【0062】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも1種の他の治療薬と組み合わせて使用することができる。もう一方の治療薬は、 $\mu$ -オピオイドアゴニスト、非オピオイド鎮痛剤、非ステロイド性抗炎症剤、Cox-II阻害剤、抗催吐剤、 $\alpha$ -アドレナリン遮断剤、抗痙攣剤、抗うつ剤、Ca<sup>2+</sup>チャンネル遮断剤、抗癌剤、またはこれらの混合物であってよいが、これらに限らない。

## 【0063】

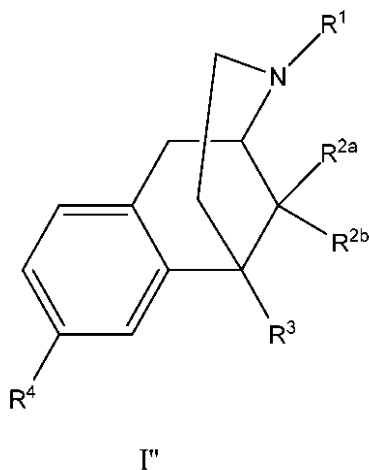
本発明の様々な目的および利益が、以下の詳細な説明から明らかとなる。

## 【0064】

本発明は、式I'' :

## 【0065】

## 【化17】



(式中、

R<sup>1</sup>は、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(6から14員の)アリール、((6から14員の)アリール)、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ジフェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(3から12員の)複素環、((3から12員の)複素環)、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、C(八口)<sub>3</sub>、CH(八口)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(八口)、C(O)R<sup>5</sup>、-C(O)O-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されており、

R<sup>2a</sup>は水素、OHであるか、または存在せず、

R<sup>2b</sup>は、

a) ((6から14員の)アリール)、-(5から12員の)ヘテロアリール)、もしくは((3から12員の)複素環)(これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている)、または

b) -Z-G-R<sup>10</sup> (ただし、-Z-G-R<sup>10</sup>は水素以外である)

であるか、

またはR<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は一緒になって、=Oを形成し、

Zは、存在しないか、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(1または2つの-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルで場合によって置換されている)であり、

10

20

30

40

50

G は、

a) 結合、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキレン、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニレン、

b) O、 - OCO -、 - C (= O)、 = CH、

c) NR<sup>8</sup>、 = N - O、 = N - NH、

d) S、 SO、 SO<sub>2</sub>、 および

e) - NH - SO<sub>2</sub>

からなる群から選択され、

Z が存在せず、 G が = CH、 = N - O、 または = N - NH である場合、 R<sup>2 a</sup> は存在せず

R<sup>1 0</sup> は、水素、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルケニル、 - C (10) (= O)、 - C (= O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C (= O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 - C (= O) - (6 から 14 員の) アリール、 - C (= O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - (6 から 14 員の) アリール、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH<sub>2</sub>、 - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 CN、 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - COOR<sup>7</sup>、 - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CO - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、 ( (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル、 ( (C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルキル、 ( (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル、 ( (C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルケニル、 ( (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 ( (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル)、 - SO<sub>2</sub> - ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール)、 - SO<sub>2</sub> - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C (= O) - NH - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール)、 - C (= O) - NH - ( (3 から 12 員の) 複素環)、 - C (= O) - NH - ( (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 SO<sub>2</sub> - ( (6 から 14 員の) アリール)、 SO<sub>2</sub> - ( (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (7 から 12 員の) 二環式環系、 ( (7 から 12 員の) 二環式環系) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 から 12 員の) 二環式アリール、 ( (7 から 12 員の) 二環式アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (5 から 12 員の) ヘテロアリール、 ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3 から 12 員の) 複素環、 ( (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 から 12 員の) ビシクロ複素環、 ( (7 から 12 員の) ビシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 フェニル、 ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、 - OH、 (= O)、 ハロ、 - C (ハロ)<sub>3</sub>、 - CH (ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (ハロ)、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 ハロ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、 ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 ジヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、 ( (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ) CO (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ -、 フェニル、 ベンジル、 - NH<sub>2</sub>、 - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - R<sup>1 4</sup>、 - CN、 - SH、 - OR<sup>1 1</sup>、 - CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - CO - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~

C<sub>6</sub>) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、  
 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - NR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>、 (C<sub>1</sub>  
 ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル、 ( (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 アルキル -、 - NH - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 NH<sub>2</sub> - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アル  
 キル -、 - N (SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、 - C (=NH)NH<sub>2</sub>、 - NH -  
 CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - CO - NH<sub>2</sub>、 - NH - C (=O) - NH - (C<sub>1</sub>  
 ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - C (=O) - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - C  
 (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - O  
 R<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - CH (NH<sub>2</sub>) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、  
 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 - (6 から 14 員の) アリールオキシ  
 、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - C (O) NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル  
 - C (O) - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - C (O) NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 ( (6  
 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (5 から 12 員の) ヘテロ  
 アリール、 ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3  
 から 12 員の) 複素環、 ( (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 -  
 (7 から 12 員の) ビシクロ複素環、 および ( (7 から 12 員の) ビシクロ複素環) - (C<sub>1</sub>  
 ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からなる群から独立して選択される 1、 2、 または 3 つの置換基  
 で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup> は、

a) - H、 または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 もしくは - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
アルキニル

から選択され、

R<sup>4</sup> は、

a) - H、 - OH、 八口、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (八口)、 CO  
OH、 もしくは CONH<sub>2</sub>、 または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキ  
ニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 もしくは - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシ  
(これらのうちのそれぞれは、 1、 2、 または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合  
によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、 それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、 八口、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (八口)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキ  
ニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (これ  
らのうちのそれぞれは、 - OH、 八口、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>)  
アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (C<sub>3</sub>  
~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - CHO、 - C (O) OH、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八  
口)<sub>2</sub>、 CH<sub>2</sub> (八口)、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 フェニル、 また  
は CONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>

から独立して選択される 1、 2、 または 3 つの置換基で場合によって置換されている)、

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
アルキル -、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - CONH<sub>2</sub>  
、 または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH - ;

d) 1、 2、 もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている  
( (6 から 14 員の) アリール)、

e) 1、 2、 もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている  
- ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール)

10

20

30

40

50

から選択されるか、または

f)  $R^5$  および  $R^6$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている(3から12員の)複素環を形成し、

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、それぞれ独立して、

a) 水素、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、および-CH<sub>2</sub>(ハロ)

b) -(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、および-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(これらのうちのそれぞれは、-OH、ハロ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-COOH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)

c) -(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル、((C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、および(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CONH-

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている(6から14員の)アリアル、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている(5から12員の)ヘテロアリアル)

からなる群から選択されるか、または

f)  $R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている(3から12員の)複素環を形成し、

各  $R^7$  は、独立して、水素、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、および((C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-からなる群から選択され、

各  $R^8$  は、独立して、H、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、-C(=O)(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルまたはSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、

各  $R^9$  は、独立して、-OH、ハロ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、またはCONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>から選択され、

各  $R^{11}$  は、独立して、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、(6から14員の)アリアル、((6から14員の)アリアル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、または(5から12員の)ヘテロアリアル、((5から12員の)ヘテロアリアル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、

各  $R^{14}$  は、独立して、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-C(=O)

10

20

30

40

50

- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、CONH<sub>2</sub>、または - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH から選択され、

各 R<sup>3 0</sup> は、独立して、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>5 a</sup> R<sup>6 a</sup>、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、- C (= O)、CN、- (3 から 12 員の) ヘテロアリール、( (3 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、NH<sub>2</sub>、ハロ、および ( (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - から選択され、

m は、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

n は、0、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

s は、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

ただし、R<sup>4</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシである場合、

a) R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> は、一緒になって、= O を形成することができない、または

b) R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> である場合、R<sup>2 a</sup> は OH であることができず、- Z - G - R<sup>1 0</sup> は、

a . OH、

b . - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、

c . 2 - プロペニル、

d . 2 - プロピニル

のいずれかである、または

c) 組合せ - Z - G - R<sup>1 0</sup> が、OH、

a . OH、

b . - O - C (= O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、もしくは

c . - O - C (= O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル

のいずれかである場合、R<sup>2 a</sup> は H であることができず、

ただし、R<sup>4</sup> が OH である場合、

a) R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> である場合、R<sup>2 a</sup> は OH であることができず、- Z - G - R<sup>1 0</sup> は、

e . メチル、

f . エチル、

g . 2 - プロペニル、または

h . 2 - プロピニルである、

b) R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> である場合、R<sup>2 a</sup> は H であることができず、- Z - G - R<sup>1 0</sup> は、

a . OH、

b . - O - C (= O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、または

c . - O - C (= O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル

のいずれかであり、

ただし、R<sup>3</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルまたは (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルであり、R<sup>4</sup> が H、OH、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシである場合、R<sup>2 b</sup> は、

a) 場合によって置換されている (5 から 12 員の) ヘテロアリール、

b) 場合によって置換されている (3 から 12 員の) 複素環、または

c) 非置換のフェニルまたは F もしくは Cl で置換されているフェニル、メチル、CF<sub>3</sub>、ヒドロキシ、メトキシ、(3 から 12 員の) 複素環、もしくは NH<sub>2</sub>、

ではなく、

ただし、R<sup>4</sup> が OH であり、R<sup>1</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルである場合、R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> は、一緒になって、選択された = O であることはできず、

ただし、R<sup>4</sup> が水素であり、R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> が両方ともメチルである場合、

a) R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> は一緒になって、= O もしくは = N - OH を形成することはできない、または

b) R<sup>2 a</sup> が水素である場合、R<sup>2 b</sup> は、NH<sub>2</sub> もしくは NH C (O) CH<sub>3</sub> となり得ず、

、

10

20

30

40

50

ただし、 $R^{2a}$  が H である場合、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  となり得ず、ここで  $-Z-G-R^{10}$  は、

a)  $-CH_2-CHR^{20}-C(=O)R^{21}$  (式中、 $R^{20}$  は H、または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルであり、 $R^{21}$  は、H、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、フェニル、およびフェニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される)、または

b)  $-CH_2-CHR^{20}-CR^{22}R^{23}OH$  (式中、 $R^{20}$  は上で定義された通りであり、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は、それぞれ独立して、H、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、フェニル、およびフェニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される)、または

c)  $-CH_2-CR^{20}=CR^{23}R^{24}$  (式中、 $R^{20}$  および  $R^{23}$  は上で定義された通りであり、 $R^{24}$  は、H、および  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される) である)

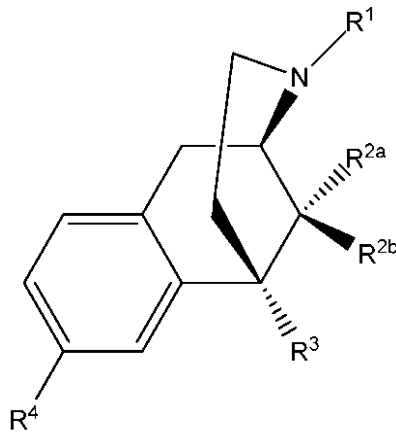
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0066】

一実施形態では、本発明は、式 I A'' :

【0067】

【化18】



IA''

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 I'' に対して上で定義された通りである) の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

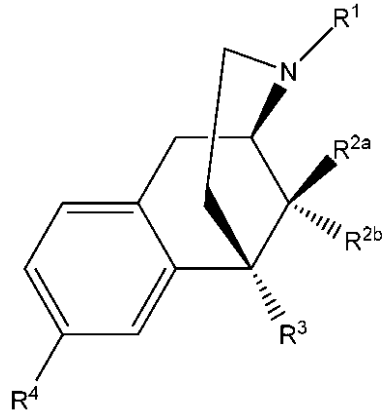
【0068】

別の実施形態では、本発明は、式 I B'' :

【0069】



【化 1 9】



IB''

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I''に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

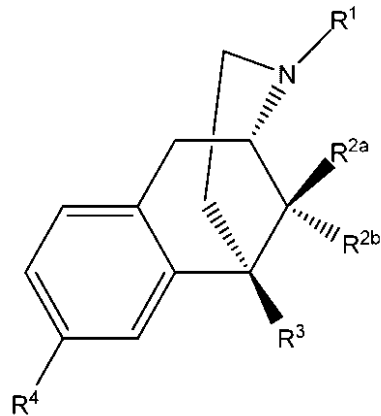
【0070】

別の実施形態では、本発明は、式IC''：

【0071】

20

【化 2 0】



IC''

30

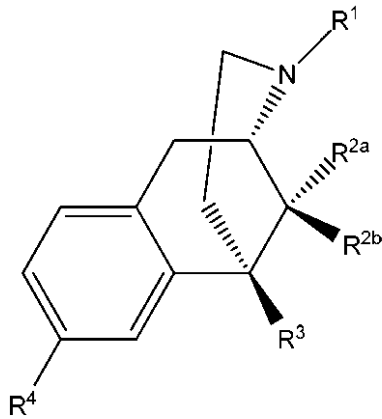
(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I''に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0072】

別の実施形態では、本発明は、式ID''：

【0073】

## 【化 2 1】



ID''

10

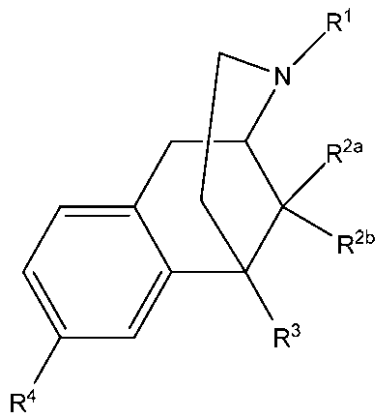
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、式I''に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

## 【0074】

一実施形態では、本発明は、式I''：

## 【0075】

## 【化 2 2】



I''

20

30

(式中、

R<sup>1</sup>は、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(6から14員の)アリール、((6から14員の)アリール)、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ジフェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(3から12員の)複素環、((3から12員の)複素環)、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、C(八口)<sub>3</sub>、CH(八口)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(八口)、C(O)R<sup>5</sup>、-C(O)O-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されており、

40

R<sup>2a</sup>は水素、OHであるか、または存在せず、

R<sup>2b</sup>は、

a) ((6から14員の)アリール)、-((5から12員の)ヘテロアリール)、もしくは((3から12員の)複素環)(これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている)、または

50

b)  $-Z-G-R^{10}$  (ただし、 $-Z-G-R^{10}$  は水素以外である)

であるか、

または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は一緒になって、 $=O$  を形成し、

Z は、存在しないか、または  $-(CH_2)_m-$  (1 または 2 つの  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルで場合によって置換されている) であり、

G は、

a) 結合、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキレン、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニレン、

b)  $O$ 、 $-OCO-$ 、 $-C(=O)$ 、 $=CH$ 、

c)  $NR^8$ 、 $=N-O$ 、 $=N-NH$ 、

d)  $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、および

e)  $-NH-SO_2$

からなる群から選択され、

Z が存在せず、G が  $=CH$ 、 $=N-O$ 、または  $=N-NH$  である場合、 $R^{2a}$  は存在せず

$R^{10}$  は、水素、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルケニル、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O)-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-C(=O)-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル

$-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $CN$ 、 $N$

$R^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル- $NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル- $CO-NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル- $CO-OR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ- $COOR^7$ 、 $-CO-(CH_2)_n-COOR^7$ 、 $-CO-(CH_2)_n-CO-NR^5R^6$ 、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $((C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル、 $((C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル、 $((C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル、 $((C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル、 $((C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール、 $((6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-SO_2-((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)、 $-SO_2-((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-SO_2-((5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ヘテロアリール)、 $-SO_2-((5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O)-NH-((5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ヘテロアリール)、 $-C(=O)-NH-((3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環)、 $-C(=O)-NH-((3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $SO_2-((6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール)、 $SO_2-((6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$  アリール)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  二環式環系、 $((7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  二環式環系)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  二環式アリール、 $((7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  二環式アリール)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ヘテロアリール、 $((5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ヘテロアリール)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環、 $((3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  複素環)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ビシクロ複素環、 $((7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$  ビシクロ複素環)- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、ハロ、 $-C(\text{ハロ})_3$ 、 $-CH(\text{ハロ})_2$ 、 $-CH_2(\text{ハロ})$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルキニル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ジ

10

20

30

40

50

ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、 ( (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ) CO (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ -、 フェニル、 ベンジル、 - NH<sub>2</sub>、 - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - R<sup>14</sup>、 - CN、 - SH、 - OR<sup>11</sup>、 - CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - CO - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - NR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>、 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル、 ( (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - NH - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 NH<sub>2</sub> - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - N (SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、 - C (=NH)NH<sub>2</sub>、 - NH - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - CO - NH<sub>2</sub>、 - NH - C (=O) - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - C (=O) - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - C (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - CH (NH<sub>2</sub>) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 - (6 から 14 員の) アリールオキシ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - C (O) NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C (O) - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - C (O) NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 ( (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (5 から 12 員の) ヘテロアリール、 ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3 から 12 員の) 複素環、 ( (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 から 12 員の) ピシクロ複素環、 および ( (7 から 12 員の) ピシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からなる群から独立して選択される 1、 2、 または 3 つの置換基で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup> は、

a) - H、 または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 もしくは - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル

から選択され、

R<sup>4</sup> は、

a) - H、 - OH、 八口、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (八口)、 COOH、 もしくは CONH<sub>2</sub>、 または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 もしくは - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 1、 2、 または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、 それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、 八口、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (八口)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 - OH、 八口、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - CHO、 - C (O) OH、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 CH<sub>2</sub> (八口)、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 フェニル、 または CONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>

から独立して選択される 1、 2、 または 3 つの置換基で場合によって置換されている)、

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - CONH<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH - ;

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択される R<sup>3 0</sup> 基で場合によって置換されている ( (6から14員の) アリール )、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択される R<sup>3 0</sup> 基で場合によって置換されている - ( (5から12員の) ヘテロアリール )

から選択されるか、または

f) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択される R<sup>3 0</sup> 基で場合によって置換されている (3から12員の) 複素環を形成し、

R<sup>5 a</sup> および R<sup>6 a</sup> は、それぞれ独立して、

a) 水素、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、および -CH<sub>2</sub>(ハロ)

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、および - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、-OH、ハロ、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルキニル、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、-CHO、-COOH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、-COOR<sup>7</sup>、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、および (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH - ;

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択される R<sup>3 0</sup> 基で場合によって置換されている - (6から14員の) アリール、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択される R<sup>3 0</sup> 基で場合によって置換されている - ( (5から12員の) ヘテロアリール )

からなる群から選択されるか、または

f) R<sup>5 a</sup> および R<sup>6 a</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択される R<sup>3 0</sup> 基で場合によって置換されている (3から12員の) 複素環を形成し、

各 R<sup>7</sup> は、独立して、水素、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、および ( (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からなる群から選択され、

各 R<sup>8</sup> は、独立して、H、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、-C(=O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルまたは SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルから選択され、

各 R<sup>9</sup> は、独立して、-OH、ハロ、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、フェニル、または CONR<sup>5 a</sup> R<sup>6 a</sup> から選択され、

各 R<sup>1 1</sup> は、独立して、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、(6から14員の) アリール、( (6から14員の) アリール ) - (C<sub>1</sub> ~

10

20

30

40

50

$C_6$ ) アルキル -、または (5 から 12 員の) ヘテロアリール、( (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル - から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または 3 つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、各  $R^{14}$  は、独立して、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $COOR^7$ 、 $-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $COOR^7$ 、 $CONH_2$ 、または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $CONH$  から選択され、

各  $R^{30}$  は、独立して、 $COOR^7$ 、 $CONR^{5a}R^{6a}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O)$ 、 $CN$ 、 $-(3$  から 12 員の) ヘテロアリール、( (3 から 12 員の) ヘテロアリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル -、 $NH_2$ 、ハロ、および ( (6 から 14 員の) アリール) - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ - から選択され、

$m$  は、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

$n$  は、0、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

$s$  は、1、2、3、4、5、または 6 の整数であり、

ただし、 $R^4$  が  $-(C_1 \sim C_5)$  アルコキシである場合、

a)  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、 $=O$  を形成することができない、または

b)  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は  $OH$  であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

a.  $OH$ 、

b.  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、

c.  $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、もしくは

d.  $-(C_2 \sim C_6)$  アルキニル

のいずれかである、または

c) 組合せ  $-Z-G-R^{10}$  が、

a.  $OH$ 、

b.  $-O-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、もしくは

c.  $-O-C(=O) - (C_2 \sim C_6)$  アルケニル

のいずれかである場合、 $R^{2a}$  は  $H$  であることができず、

ただし、 $R^4$  が  $OH$  である場合、

a)  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は  $OH$  であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

a.  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、

b.  $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、

c. または  $-(C_2 \sim C_6)$  アルキニルである、

b)  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は  $H$  であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

a.  $OH$ 、

b.  $-O-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、または

c.  $-O-C(=O) - (C_2 \sim C_6)$  アルケニル

であり、

ただし、 $R^3$  が  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは  $(C_2 \sim C_6)$  アルケニルであり、 $R^4$  が  $H$ 、 $OH$ 、または  $(C_1 \sim C_5)$  アルコキシである場合、 $R^{2b}$  は、

a) 場合によって置換されている (5 から 12 員の) ヘテロアリール、

b) 場合によって置換されている (3 から 12 員の) 複素環、または

c) 非置換のフェニルまたはハロ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $C(ハロ)_3$ 、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、(3 から 12 員の) 複素環、もしくは  $NH_2$  で置換されているフェニル、

ではなく、

ただし、 $R^4$  が  $OH$  であり、 $R^1$  が  $(C_1 \sim C_{10})$  アルキルである場合、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、選択された  $=O$  であることはできず、

10

20

30

40

50

ただし、 $R^4$  が水素であり、 $R^1$  および  $R^3$  が両方ともメチルである場合、

a)  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は一緒になって、 $=O$  もしくは  $=N-OH$  を形成することはできない、または

b)  $R^{2a}$  が水素である場合、 $R^{2b}$  は、 $NH_2$  もしくは  $NHC(O)CH_3$  となり得ず、

ただし、 $R^{2a}$  が H である場合、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  となり得ず、ここで  $-Z-G-R^{10}$  は、

a)  $-CH_2-CHR^{20}-C(=O)R^{21}$  (式中、  
 $R^{20}$  は H、または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルであり、

$R^{21}$  は、H、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール、および  $((6$  から  $14$  員の) アリール)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル からなる群から選択される)、または

b)  $-CH_2-CHR^{20}-CR^{22}R^{23}OH$  (式中、  
 $R^{20}$  は上で定義された通りであり、

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は、それぞれ独立して、H、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール、および  $((6$  から  $14$  員の) アリール)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル からなる群から選択される)、または

c)  $-CH_2-CR^{20}=CR^{23}R^{24}$  (式中、

$R^{20}$  および  $R^{23}$  は上で定義された通りであり、

$R^{24}$  は、H、および  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル からなる群から選択される) である)

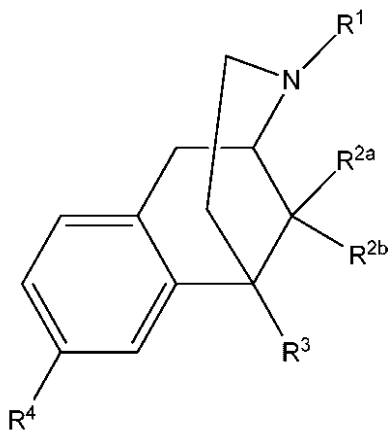
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0076】

本発明は、式 I' :

【0077】

【化23】



I'

(式中、

$R^1$  は、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルキニル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール、 $((6$  から  $14$  員の) アリール)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ジフェニル  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(3$  から  $12$  員の) 複素環、 $((3$  から  $12$  員の) 複素環)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(OCH_2CH_2)_s-O-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2$

O)  $s$  - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、C(八口)<sub>3</sub>、CH(八口)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(八口)、C(O)R<sup>5</sup>、-C(O)O-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2または3つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されており、R<sup>2a</sup> は存在しないか、または OH であり、

R<sup>2b</sup> は、

a) ((6から14員の)アリアル)もしくは((3から12員の)複素環)(これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている)、または

b) -Z-G-R<sup>10</sup> (ただし、-Z-G-R<sup>10</sup> は水素以外である)

であるか、

または R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> は一緒になって、=O を形成し、

Z は、存在しないか、または -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (1または2つの-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルで場合によって置換されている)であり、

G は、

a) 結合、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキレン、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニレン、

b) O、-OCO-、-C(=O)、=CH、

c) NR<sup>8</sup>、=N-O、=N-NH、

d) S、SO、および SO<sub>2</sub>、

からなる群から選択され、

R<sup>10</sup> は、水素、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルケニル、-C(=O)、-C(=O)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、-C(=O)-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、-C(=O)-(6から14員の)アリアル、-C(=O)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-(6から14員の)アリアル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルキニル、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、CN、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-CO-OR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ-COOR<sup>7</sup>、-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>7</sup>、-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、((C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル、((C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルキル、((C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルキル)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル、((C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルケニル、((C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルケニル)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(6から14員の)アリアル、((6から14員の)アリアル)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(7から12員の)二環式環系、((7から12員の)二環式環系)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(7から12員の)二環式アリアル、((7から12員の)二環式アリアル)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(5から12員の)ヘテロアリアル、((5から12員の)ヘテロアリアル)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(3から12員の)複素環、((3から12員の)複素環)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(7から12員の)ビシクロ複素環、((7から12員の)ビシクロ複素環)-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、-OH、(=O)、八口、-C(八口)<sub>3</sub>、-CH(八口)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(八口)、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、八口(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、-(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、ジヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル-、-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ)CO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ-、フェニル、ベンジル、-NH<sub>2</sub>、-N

10

20

30

40

50



H (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - R<sup>1 4</sup>、 - CN、 - SH、 - OR<sup>1 1</sup>、 - CONR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - CO - NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル、 ((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - NH - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 NH<sub>2</sub> - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - N (SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、 - C (=NH) NH<sub>2</sub>、 - NH - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - CO - NH<sub>2</sub>、 - NH - C (=O) - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - C (=O) - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - C (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - CH (NH<sub>2</sub>) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 ((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 - (6 から 14 員の) アリールオキシ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - C (O) NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C (O) - NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - C (O) NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 ((6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (5 から 12 員の) ヘテロアリール、 ((5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3 から 12 員の) 複素環、 ((3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 から 12 員の) ビシクロ複素環、 および ((7 から 12 員の) ビシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - かなる群から独立して選択される 1、 2、 または 3 つの置換基で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup> は、

a) - H、 または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 もしくは - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル

から選択され、

R<sup>4</sup> は、

a) - H、 - OH、 八口、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (八口)、 COOH、 もしくは CONH<sub>2</sub>、 または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 もしくは - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 1、 2、 または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、 それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、 八口、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> (八口)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 - OH、 八口、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - CHO、 - C (O) OH、 - C (八口)<sub>3</sub>、 - CH (八口)<sub>2</sub>、 CH<sub>2</sub> (八口)、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 フェニル、 または CONR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>

から独立して選択される 1、 2、 または 3 つの置換基で場合によって置換されている)、

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、 ((C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - CONH<sub>2</sub>、 または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH - ;

d) 1、 2、 もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>3 0</sup> 基で場合によって置換されている

( ( 6 から 1 4 員の ) アリール )

から選択されるか、または

e)  $R^5$  および  $R^6$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている ( 4 から 8 員の ) 複素環を形成し、

$R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、それぞれ独立して、

a) 水素、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、および-CH<sub>2</sub>(ハロ)

b) -(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、および-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、-OH、ハロ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-COOH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)

c) -(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル、((C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、および(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CONH-

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている ( 6 から 1 4 員の ) アリール

からなる群から選択されるか、または

e)  $R^{5a}$  および  $R^{6a}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている ( 4 から 8 員の ) 複素環を形成し、

各  $R^7$  は、独立して、水素、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、および((C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され、

各  $R^8$  は、独立して、H、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-C(=O)(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルまたはSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、

各  $R^9$  は、独立して、-OH、ハロ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、またはCONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>から選択され、

各  $R^{11}$  は、独立して、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、( 6 から 1 4 員の ) アリール、(( 6 から 1 4 員の ) アリール)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、または( 5 から 1 2 員の ) ヘテロアリール、(( 5 から 1 2 員の ) ヘテロアリール)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、

各  $R^{14}$  は、独立して、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、CONH<sub>2</sub>、または-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル

10

20

30

40

50

- CONH から選択され、

各  $R^{30}$  は、独立して、 $COOR^7$ 、 $CONR^{5a}R^{6a}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、  
 $-C(=O)$ 、 $CN$ 、 $-(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ ヘテロアリール、 $(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ ヘテ  
 ロアリール) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $NH_2$ 、八口、および $(6 \text{ から } 14 \text{ 員の})$   
 アリール) $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ から選択され、

$m$  は、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

$n$  は、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

$s$  は、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

ただし、 $R^4$  が $-(C_1 \sim C_5)$ アルコキシである場合、

a)  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、 $=O$ を形成することができない、または

b)  $R^{2b}$  が $-Z-G-R^{10}$ である場合、 $R^{2a}$  はOHであることができず、 $-Z-G$   
 $-R^{10}$  は、

a. OH、もしくは

b.  $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、

のいずれかである、または

c) 組合せ $-Z-G-R^{10}$ がOHである場合、 $R^{2a}$  はHであることができない

)

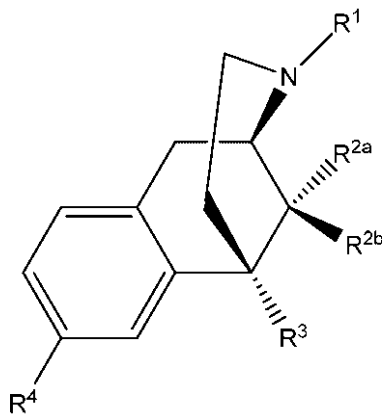
の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0078】

一実施形態では、本発明は、式IA'：

【0079】

【化24】



IA'

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式I'に対して上で定義された通り  
 である)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0080】

別の実施形態では、本発明は、式IB'：

【0081】

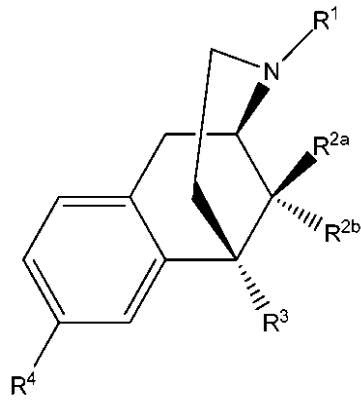
10

20

30

40

【化 2 5】



IB'

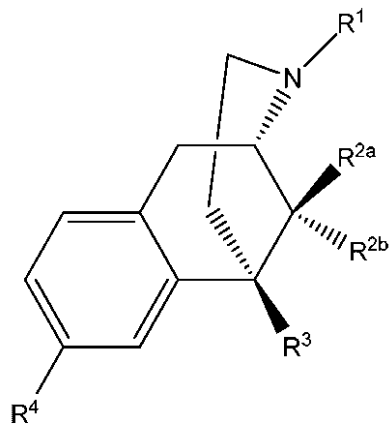
(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I'に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0082】

別の実施形態では、本発明は、式IC'：

【0083】

【化 2 6】



IC'

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I'に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

【0084】

別の実施形態では、本発明は、式ID'：

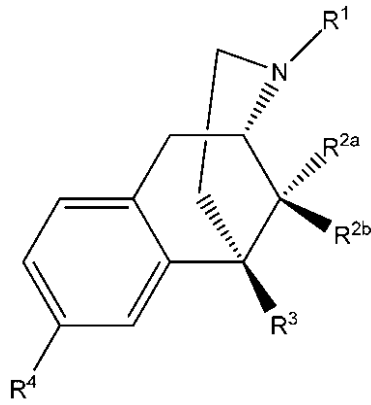
【0085】

10

20

30

## 【化27】



ID'

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式I'に対して上で定義された通りである)の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を提供する。

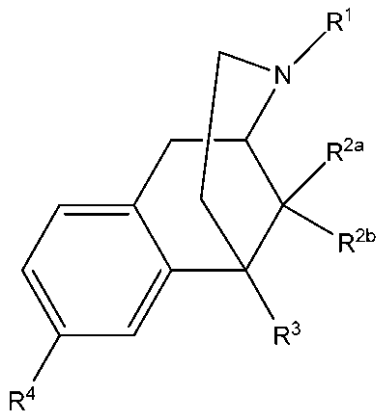
## 【0086】

本発明は、式I：

## 【0087】

## 【化28】

20



I

30

(式中、

$R^1$ は、 $-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルケニル、 $(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(6$ から $14$ 員の)アリール、 $(6$ から $14$ 員の)アリール)、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ジフェニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(OCH_2CH_2)_s-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシ、 $C$ (八口) $_3$ 、 $CH$ (八口) $_2$ 、 $CH_2$ (八口)、 $C(O)R^5$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、および $-(CH_2)_n-N(R^6)_2$ からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、

40

1、2または3つの独立して選択される $R^9$ 基で場合によって置換されており、

$R^{2a}$ は水素またはOHであり、

$R^{2b}$ は、

a)  $(6$ から $14$ 員の)アリール)もしくは $(3$ から $12$ 員の)複素環)(これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択される $R^{30}$ 基で場合によって置換されている)、または

b)  $-Z-G-R^{10}$  (ただし、 $-Z-G-R^{10}$ は水素以外である)

50

であるか、

または  $R^2$ <sup>a</sup> および  $R^2$ <sup>b</sup> は一緒になって、=Oを形成し、

Zは、存在しないか、または  $-(CH_2)_m-$  (1または2つの  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルで場合によって置換されている) であり、

Gは、

a) 結合、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキレン、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニレン、

b) O、 $-OCO-$ 、 $-C(=O)$ 、 $=CH$ 、

c)  $NR^8$ 、 $=N-O$ 、 $=N-NH$ 、

d) S、SO、および  $SO_2$ 、

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、水素、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルケニル、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O)-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-C(=O)-(6から14員の)$  アリール、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-(6から14員の)$  アリール、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$  アルキル、CN、 $NR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-CO-NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-CO-OR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ  $-COOR^7$ 、 $-CO-(CH_2)_n-COOR^7$ 、 $-CO-(CH_2)_n-CO-NR^5R^6$ 、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $-(C_4 \sim C_{12})$  シクロアルケニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル、 $-(C_6 \sim C_{14})$  ビシクロアルキル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルキル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル、 $-(C_7 \sim C_{14})$  ビシクロアルケニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル、 $-(C_8 \sim C_{20})$  トリシクロアルケニル  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6から14員の)$  アリール、 $-(6から14員の)$  アリール  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7から12員の)$  二環式環系、 $-(7から12員の)$  二環式環系  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7から12員の)$  二環式アリール、 $-(7から12員の)$  二環式アリール  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(5から12員の)$  ヘテロアリール、 $-(5から12員の)$  ヘテロアリール  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(3から12員の)$  複素環、 $-(3から12員の)$  複素環  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(7から12員の)$  ビシクロ複素環、 $-(7から12員の)$  ビシクロ複素環  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、 $-OH$ 、 $(=O)$ 、ハロ、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルキニル、ヒドロキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ジヒドロキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ  $CO(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、フェニル、ベンジル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-NH(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-R^{14}$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-CO-NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-CO-OR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ  $-COOR^7$ 、 $-(OCH_2CH_2)_s-O(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル) スルホニル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル) スルホニル  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH-SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $NH_2-SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-N(SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH-CO-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-NH-C(=O)-(6から14員の)$  アリール、 $-NH-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$

10

20

30

40

50

アルキル - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C(=O) - CH(NH<sub>2</sub>) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 - (6 から 14 員の) アリールオキシ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C(O) - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - C(O)NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (5 から 12 員の) ヘテロアリール、 (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3 から 12 員の) 複素環、 (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 から 12 員の) ビシクロ複素環、 および (7 から 12 員の) ビシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からの群から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup> は、

a) - H、または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、もしくは - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル

から選択され、

R<sup>4</sup> は、

a) - H、 - OH、ハロ、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>(ハロ)、COOH、もしくは CONH<sub>2</sub>、または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、もしくは - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、1、2、または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、ハロ、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>(ハロ)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 - OH、ハロ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - CHO、 - C(O)OH、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、フェニル、または CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>

から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されている)、

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、 ((C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - CONH<sub>2</sub>、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH - ;

d) 1、2、もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている ((6 から 14 員の) アリール)

から選択されるか、または

e) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている (4 から 8 員の) 複素環を形成し、

各 R<sup>7</sup> は、独立して、水素、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、 ((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 および ((C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からの群から選択され、

10

20

30

40

50

各  $R^8$  は、独立して、H、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルキニル、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは  $SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキルから選択され、

各  $R^9$  は、独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルキニル、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $CH_2(ハロ)$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CH_3$ 、フェニル、または  $CONR^5R^6$  から選択され、

各  $R^{11}$  は、独立して、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、 $-(C_2 \sim C_5)$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_5)$  アルキニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CH_3$ 、(6から14員の)アリアル、 $((6から14員の)アリアル)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、(5から12員の)ヘテロアリアル、または $((5から12員の)ヘテロアリアル)-(C_1 \sim C_6)$  アルキルから選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、

各  $R^{14}$  は、独立して、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-COOR^7$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-COOR^7$ 、 $CONH_2$ 、または $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-CONH$ から選択され、

各  $R^{30}$  は、独立して、 $COOR^7$ 、 $CONR^5R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $CN$ 、(3から12員の)ヘテロアリアル、 $((3から12員の)ヘテロアリアル)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $NH_2$ 、ハロ、および $((6から14員の)アリアル)-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシから選択され、

$m$  は、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

$n$  は、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

$s$  は、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

ただし、 $R^4$  が $-(C_1 \sim C_5)$  アルコキシである場合、

a)  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、 $=O$ を形成することができない、または  
b)  $R^{2b}$  が $-Z-G-R^{10}$ である場合、 $R^{2a}$  は $OH$ であることができず、 $-Z-G-R^{10}$ は、

a.  $OH$ 、もしくは

b.  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、

のいずれかである、または

c) 組合せ $-Z-G-R^{10}$ が $OH$ である場合、 $R^{2a}$  は $H$ であることができない

の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物をさらに提供する。

【0088】

一実施形態では、本発明は、式IA：

【0089】

10

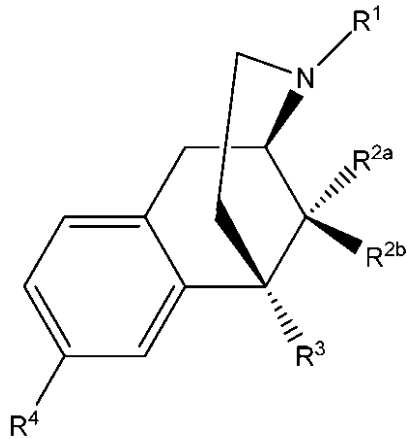
20

30

40



【化 2 9】



IA

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 I に対して上で定義された通りである) の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

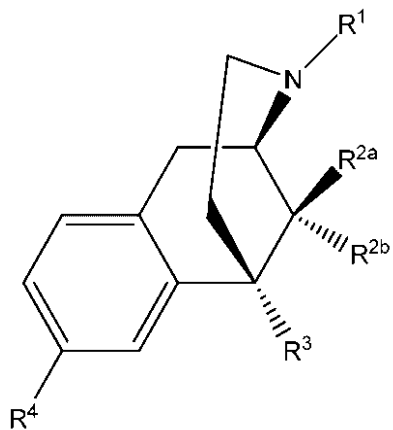
【0090】

20

別の実施形態では、本発明は、式 I B :

【0091】

【化 3 0】



IB

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 I に対して上で定義された通りである) の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

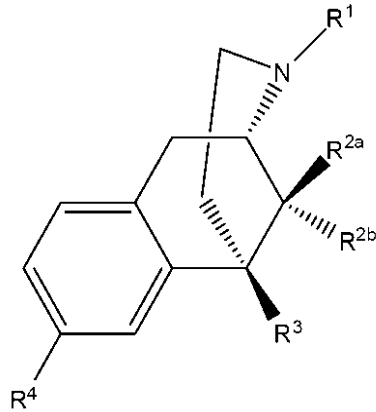
【0092】

40

別の実施形態では、本発明は、式 I C :

【0093】

## 【化 3 1】



IC

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 I に対して上で定義された通りである) の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

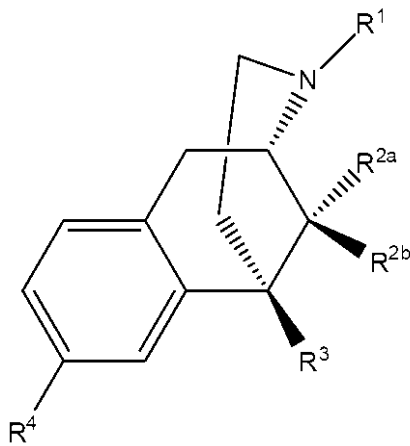
## 【0094】

別の実施形態では、本発明は、式 ID :

## 【0095】

20

## 【化 3 2】



ID

30

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 I に対して上で定義された通りである) の新規化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび溶媒和物を提供する。

## 【0096】

以下の実施形態を、上に示されている式のいずれかに対して選択することができる。

40

項目 1 . 特定の実施形態において、 $R^{2a}$  は存在しない。

項目 2 . 特定の実施形態において、 $R^{2a}$  は水素である。

項目 3 . 特定の実施形態において、 $R^{2a}$  は OH である。

項目 4 . 特定の実施形態において、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は一緒になって、 $=O$  を形成する。

項目 5 . 項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、 $R^{2b}$  は、( (6 から 14 員の) アリール) または ( (3 から 12 員の) 複素環) であり、これらのうちのそれぞれが 1 つまたは複数の  $R^{30}$  で場合によって置換されている。

項目 6 . 項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  であるが、ただし、 $-Z-G-R^{10}$  は水素以外とする。

50

項目 7 . 項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Z は存在しない。

項目 8 . 項目 1 から 3、または 6 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、Z は  $CH_2$  である。

項目 9 . 項目 1 から 3、または 6 から 7 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は  $NR^8$  である。

項目 10 . 項目 9 に記載の特定の実施形態において、G は  $NR^8$  であり、 $R^8$  は水素である。

項目 11 . 項目 9 に記載の他の実施形態において、G は  $NR^8$  であり、 $R^8$  は ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルである。

10

項目 12 . 項目 11 に記載の他の実施形態において、G は  $NR^8$  であり、 $R^8$  はメチルまたはエチルである。

項目 13 . 項目 1 から 3、または 6 から 8 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は結合である。

項目 14 . 項目 1 から 3、または 6 から 8 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は O である。

項目 15 . 項目 1 から 3、または 6 から 8 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は  $-OCO-$  である。

項目 16 . 項目 1 から 3、または 6 から 8 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は  $-C(=O)$  である。

20

項目 17 . 項目 1 から 3、または 6 から 8 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は  $=CH$  である。

項目 18 . 項目 1 から 3、または 6 から 8 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は  $=N-O$  である。

項目 19 . 項目 1 から 3、または 6 から 8 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は S である。

項目 20 . 項目 1 から 3、または 6 から 8 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は SO である。

項目 21 . 項目 1 から 3、または 6 から 8 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、G は  $SO_2$  である。

30

項目 22 . 項目 1 から 3、または 6 から 21 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、八口、 $-C(八口)_3$ 、 $-CH(八口)_2$ 、 $-CH_2(八口)$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル- $CO-NR^5R^6$ 、 $NH_2-SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル-、または  $-SO_2-NR^5R^6$  からなる群から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されている、 $-(6$  から  $14$  員の) アリールまたは  $((6$  から  $14$  員の) アリール)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル- である。特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルで置換されている。

項目 23 . 項目 22 に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  は  $-SO_2-NR^5R^6$  で置換されている。

項目 24 . 項目 23 に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つは水素である。

40

項目 25 . 項目 22 または 23 のいずれかに記載の特定の実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  の両方は水素である。

項目 26 . 項目 22 に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、場合によって置換されているフェニルまたはベンジルである。

項目 27 . 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、 $-(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール、 $((5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル-、 $-(3$  から  $12$  員の) 複素環、 $((3$  から  $12$  員の) 複素環)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル-、 $(7$  から  $12$  員の) ピシクロ複素環、または  $((7$  から  $12$  員の) ピシクロ複素環)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル- であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。

50

項目 28 . 項目 27 に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_{3-12})$  シクロアルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール、および  $-(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリールからなる群から独立して選択される  $1$ 、 $2$  または  $3$  つの置換基で場合によって置換されている。

項目 29 . 項目 27 に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  は  $COOR^7$  で置換されている。

項目 30 . 項目 27 に記載の特定の実施形態において、 $R^7$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである。

項目 31 . 項目 27 に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、 $COOR^7$  または  $NH_2$  で場合によって置換されているピペリジニルである。

10

項目 32 . 項目 27 に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  はピロリジニルである。

項目 33 . 項目 27 に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  は場合によって置換されているピリジニルである。

項目 34 . 項目 27 に記載の他の実施形態において、 $R^{10}$  はフラニルである。

項目 35 . 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-C(=O)$   $-(6$  から  $14$  員の) アリール) である。

項目 36 . 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-C(=O)$   $-NH-$  ( $4$  から  $12$  員の) ヘテロアリール) である。

項目 37 . 他の実施形態において、 $R^{10}$  は、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリールまたは  $-(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリールで場合によって置換されている  $-C(=O)$  または  $-C(=O) - (C_2 \sim C_6)$  アルケニル) である。

20

項目 38 . 項目 37 に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  は  $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキルで置換されている。

項目 39 . 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、ハロで場合によって置換されている、 $-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-(6$  から  $14$  員の) アリール) である。

項目 40 . 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、 $NR^5 R^6$  または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-NR^5 NR^6$  であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。

項目 41 . 項目 40 に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも  $1$  つは水素である。

項目 42 . 項目 40 または 41 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも  $1$  つは  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル) である。

30

項目 43 . 項目 40 に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも  $1$  つは  $-(6$  から  $14$  員の) アリール) である。

項目 44 . 項目 40 に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも  $1$  つは  $-(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール) である。

項目 45 . 項目 40 または 41 のいずれか一項に記載の他の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも  $1$  つは水素であり、他方は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-COOR^7$  である。

項目 46 . 項目 45 に記載の特定の実施形態において、 $R^7$  は水素である。

項目 47 . 項目 45 に記載の特定の実施形態において、 $R^7$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル) である。

40

項目 48 . 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は  $CONR^5 R^6$  である。

項目 49 . 項目 48 に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも  $1$  つは場合によって置換されている  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル) である。

項目 50 . 項目 48 または 49 のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも  $1$  つはフェニルで置換されている。

項目 51 . 項目 48 に記載の他の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも  $1$  つは、 $1$ 、 $2$  または  $3$  つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている  $-(6$  から  $14$  員の) アリール) である。

項目 52 . 項目 48 に記載の他の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも

50

1つは、1つの  $R^{30}$  基で置換されている - (6から14員の)アリアルである。

項目53. 項目52に記載の特定の実施形態において、 $R^{30}$  は - ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルである。

項目54. 項目52に記載の特定の実施形態において、 $R^{30}$  は  $COOR^7$  である。

項目55. 項目54に記載の他の実施形態において、 $R^7$  は水素である。

項目56. 項目48に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの少なくとも1つは、- (5から12員の)ヘテロアリアルまたは - (3から12員の)複素環である。

項目57. 項目48に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  は、これらが結合している窒素と一緒に、場合によって置換されている - (3から12員の)複素環を形成する。

項目58. 項目57に記載の特定の実施形態において、- (3から12員の)複素環は、1、2または3つの独立して選択される八口、 $C$  (八口)<sub>3</sub>、 $CH$  (八口)<sub>2</sub>、または  $CH_2$  (八口)で置換されている。

項目59. 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、場合によって置換されている -  $SO_2$  - ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルである。

項目60. 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、場合によって置換されている -  $SO_2$  - ( $C_3 \sim C_{12}$ )シクロアルキルである。

項目61. 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、場合によって置換されている -  $SO_2$  - (5から12員の)ヘテロアリアルである。

項目62. 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、場合によって置換されている -  $SO_2$  - ((6から14員の)アリアル)または -  $SO_2$  - ((6から14員の)アリアル) - ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルである。

項目63. 項目60に記載の特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、1、2または3つの独立して選択される八口、 $C$  (八口)<sub>3</sub>、 $CH$  (八口)<sub>2</sub>、または  $CH_2$  (八口)で置換されている。

項目64. 特定の実施形態において、 $R^{10}$  は、場合によって置換されている - ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル -  $NR^5R^6$  である。

項目65. 項目64に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも1つは水素である。

項目66. 項目64または65のいずれか一項に記載の特定の実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも1つは  $COOR^7$  である。

項目67. 項目66に記載の特定の実施形態において、 $R^7$  は - ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルである。

項目68. 特定の実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は -  $Z - G - R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり (式中、 $R^8$  は水素である)、 $R^{10}$  は - (5から12員の)ヘテロアリアルで置換されている -  $C(=O) - (C_2 \sim C_6)$ アルケニルである。

項目69. 他の実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は -  $Z - G - R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり (式中、 $R^8$  は ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルである)、 $R^{10}$  は ((6から14員の)アリアル) - ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル - である。

項目70. 他の実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は -  $Z - G - R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は  $CH_2$  であり、 $G$  は結合であり、 $R^{10}$  は  $CONR^5R^6$  であり、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの1つは水素であり、他方は1つの  $R^{30}$  で置換されている (6から14員の)アリアルであり、 $R^{30}$  は  $COOR^7$  であり、 $R^7$  は水素である。

項目71. 他の実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は -  $Z - G - R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり (式中、 $R^8$  は ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルである)、 $R^{10}$  は (6から14員の)アリアルで置換されている -  $C(=O)$  である。

項目72. 特定の実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は -  $Z - G - R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は  $CH_2$  であり、 $G$  は  $O$  であり、 $R^{10}$  は - ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル -

10

20

30

40

50

CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>で置換されている(6から14員の)アリーールであり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は両方とも水素である。

項目73. 他の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は水素である)、R<sup>10</sup>はNH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-で置換されている(6から14員の)アリーールである。

項目74. 他の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである)、R<sup>10</sup>はNH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-で置換されている(6から14員の)アリーールである。

項目75. 他の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである)、R<sup>10</sup>は-(5から12員の)ヘテロアリーールまたは-(3から12員の)複素環で置換されている-C(=O)-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニルである。

項目76. 他の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は水素である)、R<sup>10</sup>はNH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-で置換されている(6から14員の)アリーールである。

項目77. 他の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである)、R<sup>10</sup>はCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であり、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>のうちの1つは水素であり、他方は-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>である。

項目78. 他の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、Gは結合であり、R<sup>10</sup>は-COOR<sup>7</sup>で置換されている(3から12員の)複素環であり、R<sup>7</sup>は水素である。

項目79. 他の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、ZはCH<sub>2</sub>であり、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は水素である)、R<sup>10</sup>は2つの八口で置換されている-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-(6から14員の)アリーールである。

項目80. 他の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである)、R<sup>10</sup>はCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であり、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>のうちの1つは水素であり、他方は-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>である。

項目81. 他の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである)、R<sup>10</sup>は-(3から12員の)複素環で置換されている-C(=O)-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニルである。

項目82. 一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである)、R<sup>10</sup>はCOOR<sup>7</sup>で置換されている((3から12員の)複素環)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-である。

項目83. 項目82に記載の一実施形態において、R<sup>7</sup>は-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである。

項目84. 特定の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり(式中、R<sup>8</sup>は水素である)、R<sup>10</sup>は、場合によって置換されている-SO<sub>2</sub>-(6から14員の)アリーール)である。

項目85. 特定の実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、Gは-N-SO<sub>2</sub>であり、R<sup>10</sup>は、-(6から14員の)アリーールまたは((6から14員の)アリーール)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。

10

20

30

40

50

項目 86 . 特定の実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり (式中、 $R^8$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである)、 $R^{10}$  は  $-SO_2-NR^5 R^6$  で置換されている  $-(6$  から  $14$  員の) アリールである。

項目 87 . 一実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり (式中、 $R^8$  は水素である)、 $R^{10}$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-NR^5 R^6$  である。

項目 88 . 項目 87 に記載の一実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つが水素である。

項目 89 . 項目 87 または 88 のいずれか一項に記載の一実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つは  $-COOR^7$  である。

項目 90 . 項目 89 に記載の一実施形態において、 $R^7$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである。

項目 91 . 一実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり (式中、 $R^8$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである)、 $R^{10}$  は  $CONR^5 R^6$  である。

項目 92 . 項目 91 に記載の一実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合によって置換されている  $-(3$  から  $12$  員の) 複素環を形成する。

項目 93 . 項目 92 に記載の一実施形態において、 $-(3$  から  $12$  員の) 複素環は 1 つの  $R^{30}$  基で置換されている。

項目 94 . 項目 93 に記載の一実施形態において、 $R^{30}$  は、 $H$ 、 $C(H)_3$ 、 $CH(H)_2$ 、および  $CH_2(H)$  からなる群から選択される。

項目 95 . 一実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり (式中、 $R^8$  は水素である)、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-SO_2-(6$  から  $14$  員の) アリール) である。

項目 96 . 項目 95 に記載の一実施形態において、 $R^{10}$  は、 $H$ 、 $C(H)_3$ 、 $CH(H)_2$ 、および  $CH_2(H)$  からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの置換基で置換されている。

項目 97 . 一実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $-N-SO_2$  であり、 $R^{10}$  は、場合によって置換されている  $-(6$  から  $14$  員の) アリール) である。

項目 98 . 項目 97 に記載の一実施形態において、 $R^{10}$  は、 $H$ 、 $C(H)_3$ 、 $CH(H)_2$ 、および  $CH_2(H)$  からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの置換基で場合によって置換されている。

項目 99 . 一実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は  $-CONR^5 R^6$  である。

項目 100 . 項目 99 に記載の一実施形態において、 $R^8$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである。

項目 101 . 項目 99 または 100 のいずれか一項に記載の一実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つは水素である。

項目 102 . 項目 99 から 101 のいずれか一項に記載の一実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも 1 つは、場合によって置換されている  $-(6$  から  $14$  員の) アリール) である。

項目 103 . 項目 102 に記載の一実施形態において、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール) は 1 つの  $R^{30}$  基で置換されている。

項目 104 . 項目 103 に記載の一実施形態において、 $R^{30}$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである。

項目 105 . 一実施形態において、 $R^{2a}$  は水素であり、 $R^{2b}$  は  $-Z-G-R^{10}$  であ

10

20

30

40

50

り、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は場合によって置換されている（（6から14員の）アリール）-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル-である。

項目106．項目105に記載の一実施形態において、R<sup>8</sup>は水素である。

項目107．項目105または106のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>10</sup>は-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルで置換されている。

項目108．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は、-（3から12員の）複素環、（（3から12員の）複素環）-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル-、（7から12員の）ピシクロ複素環、または（（7から12員の）ピシクロ複素環）-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル-であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。

項目109．項目108に記載の一実施形態において、R<sup>8</sup>は水素である。

項目110．項目108または109のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>10</sup>は-COOR<sup>7</sup>で置換されている。

項目111．項目110に記載の一実施形態において、R<sup>7</sup>は-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルである。

項目112．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は場合によって置換されている-C(=O)-NH-（（3から12員の）複素環）である。

項目113．項目112に記載の一実施形態において、R<sup>8</sup>は-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルである。

項目114．項目112または113のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>10</sup>は、1、2または3つの独立して選択されるハロ、C（ハロ）<sub>3</sub>、CH（ハロ）<sub>2</sub>、およびCH<sub>2</sub>（ハロ）で置換されている。

項目115．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は場合によって置換されている（（6から14員の）アリール）-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル-である。

項目116．項目115に記載の一実施形態において、R<sup>8</sup>は水素である。

項目117．項目115または116のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>10</sup>は-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>で置換されている。

項目118．項目117に記載の一実施形態において、R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>のうちの少なくとも1つは水素である。

項目119．項目117または118のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>の両方は水素である。

項目120．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は場合によって置換されている-C(=O)である。

項目121．項目120に記載の一実施形態において、R<sup>8</sup>は-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルである。

項目122．項目120または121のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>10</sup>は-（6から14員の）アリールで置換されている。

項目123．項目122に記載の一実施形態において、R<sup>10</sup>はフェニルまたはベンジルで置換されている。

項目124．項目120または121のいずれか一項において、R<sup>10</sup>は-（3から12員の）複素環または（5から12員の）ヘテロアリールで置換されている。

項目125．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は、（6から14員の）アリールまたは（（6から14員の）アリール）-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル-であり、これらのうちのそれぞれは場合によって置換されている。

項目126．項目125に記載の一実施形態において、R<sup>8</sup>は水素である。

項目127．項目125または126のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>10</sup>

10

20

30

40

50



<sup>0</sup> は、1、2または3つの独立して選択されるハロ、C(ハロ)<sub>3</sub>、CH(ハロ)<sub>2</sub>、またはCH<sub>2</sub>(ハロ)で置換されている。

項目128．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は場合によって置換されている-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである。

項目129．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>はNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>である。

項目130．項目129に記載の一実施形態において、R<sup>8</sup>は水素である。

項目131．項目129または130のいずれか一項において、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>のうちの少なくとも1つは水素である。

10

項目132．項目129から131のいずれか一項において、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>のうちの少なくとも1つは-COOR<sup>7</sup>である。

項目133．項目132に記載の一実施形態において、R<sup>7</sup>は-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである。

項目134．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は場合によって置換されている-SO<sub>2</sub>-(6から14員の)アリール)である。

項目135．項目134に記載の一実施形態において、R<sup>8</sup>は水素である。

項目136．項目134または135のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>10</sup>は、1、2または3つの独立して選択されるハロ、C(ハロ)<sub>3</sub>、CH(ハロ)<sub>2</sub>、またはCH<sub>2</sub>(ハロ)で置換されている。

20

項目137．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は場合によって置換されている((6から14員の)アリール)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである。

項目138．項目137に記載の一実施形態において、R<sup>8</sup>は-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである。

項目139．項目137または138のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>10</sup>は-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>で置換されている。

項目140．項目139に記載の一実施形態において、R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>のうちの少なくとも1つは水素である。

30

項目141．項目139または140のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>の両方は水素である。

項目142．一実施形態において、R<sup>2a</sup>は水素であり、R<sup>2b</sup>は-Z-G-R<sup>10</sup>であり、ここで、Zは存在せず、GはNR<sup>8</sup>であり、R<sup>10</sup>は場合によって置換されている-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>である。

項目143．項目142に記載の一実施形態において、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のうちの少なくとも1つは水素である。

項目144．項目142または143のいずれか一項に記載の一実施形態において、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>のうちの少なくとも1つは-COOR<sup>7</sup>である。

項目145．項目144に記載の一実施形態において、R<sup>7</sup>は-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである。

40

#### 【0097】

特定の本発明の化合物は、

2-(8-メトキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イリデン)アミノ)オキシ)酢酸(化合物1)；

8-メトキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-オンオキシム(化合物2)；

2-(6R,11R)-8-メトキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)オキシ)アセト

50

アミド (化合物 3) ;

2 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) オキシ ) アセトアミド (化合物 4) ;

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オン - O - ( 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ) オキシム (化合物 5) ;

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 1 - プロピリデン - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン (化合物 6) ;

4 - ( 1 1 , 1 1 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物 7) ;

( 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - N , 3 , 6 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - アミン (化合物 8) ;

( 6 R , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - N , 3 , 6 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - アミン (化合物 9) ;

3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オン O - メチルオキシム (化合物 10) ;

( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メタノール (化合物 11) ;

( Z ) - エチル 2 - ( 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イリデン ) アセテート (化合物 12) ;

( Z ) - 2 - ( 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イリデン ) 酢酸 (化合物 13) ;

エチル 2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アセテート (化合物 14) ;

2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) 酢酸 (化合物 15) ;

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルアクリルアミド (化合物 16) ;

4 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物 17) ;

8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オンオキシム (化合物 18) ;

4 - ( 1 1 - ( ヒドロキシイミノ ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物 19) ;

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルアクリルアミド (化合物 20) ;

4 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 8 , 1 1 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物 21) ;

10

20

30

40

50

4 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 , 1 1 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド ( 化合物 2 2 ) ;

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アクリルアミド ( 化合物 2 3 ) ;

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ( 化合物 2 4 ) ;

( E ) - N - エチル - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アクリルアミド ( 化合物 2 5 ) ;

4 - フルオロ - N ' - ( ( 2 S , 6 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イリデン ) ベンゾヒドラジド ( 化合物 2 6 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミド ( 化合物 2 7 ) ;

4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - オキソブタン酸 ( 化合物 2 8 ) ;

( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 1 - ( メチル ( フェネチル ) アミノ ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 2 9 ) ;

t e r t - ブチル 4 - ( ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 3 0 ) ;

t e r t - ブチル 4 - ( ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 3 1 ) ;

4 - ( 2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アセトアミド ) 安息香酸 ( 化合物 3 2 ) ;

5 - ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メトキシ ) ニコチン酸 ( 化合物 3 3 ) ;

5 - ( ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メトキシ ) ニコチン酸 ( 化合物 3 4 ) ;

2 - ( 2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アセトアミド ) 安息香酸 ( 化合物 3 5 ) ;

3 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ベンゾニトリル ( 化合物 3 6 ) ;

3 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ベンゾニトリル ( 化合物 3 7 ) ;

3 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6

10

20

30

40

50

- ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) 安息香酸 (化合物 38) ;

N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) - N - メチルベンズアミド (化合物 39) ;

3 - ( ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) メトキシ) 安息香酸 (化合物 40) ;

3 - ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) メトキシ) 安息香酸 (化合物 41) ;

( 6 S , 1 1 R ) - 1, 1 - ( 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン (化合物 42) ;

( 1 S ) - 1 - ( 5 - クロロ - 6 - ( ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) メトキシ) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオール (化合物 43) ;

4 - ( ( ( 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) メトキシ) ベンズアミド (化合物 44) ;

4 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) - 3 - メチルウレイド) 安息香酸 (化合物 45) ;

4 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) - 3 - メチルウレイド) 安息香酸 (化合物 46) ;

3 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 (化合物 47) ;

3 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 (化合物 48) ;

2 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 (化合物 49) ;

2 - ( 4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド (化合物 50) ;

2 - ( 4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) (メチル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド (化合物 51) ;

4 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - カルボキサミド) 安息香酸 (化合物 52) ;

2 - ( ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) メトキシ) イソニコチンアミド (化合物 53) ;

3 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1, 1 - イル) ベンズアミド (化合物 54) ;

10

20

30

40

50

合物 54) ;

(2S) - 1 - (2 - ((6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アセチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (化合物 55) ;

(2R, 6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - N, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - アミン (化合物 56) ;

(E) - N - ((2R, 6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド (化合物 57) ;

2 - (4 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド (化合物 58) ;

4 - ((2R, 6R, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 (化合物 59) ;

3 - ((6R, 11R) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンゾニトリル (化合物 60) ;

(6S, 11R) - 11 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン (化合物 61) ;

メチル 3 - ((6R, 11R) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンゾエート (化合物 62) ;

3 - ((6R, 11S) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンズアミド (化合物 63) ;

メチル 3 - ((6R, 11S) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンゾエート (化合物 64) ;

(6R, 11R) - 11 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - オール (化合物 65) ;

(6R, 11S) - 11 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - オール (化合物 66) ;

3 - ((6R, 11R) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンズアミド (化合物 67) ;

3 - (3 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - メチルウレイド) プロパン酸 (化合物 68) ;

(6R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 11 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン (化合物 69) ;

1 - ((6R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (化合物 70) ;

10

20

30

40

50

3 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) 安息香酸 ( 化合物 7 1 ) ;

1 - ( 2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アセチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 化合物 7 2 ) ;

2 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) アミノ ) 酢酸 ( 化合物 7 3 ) ;

1 - ( ( 6 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 化合物 7 4 ) ;

2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - N - ( ( ( 6 S , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メチル ) アセトアミド ( 化合物 7 5 ) ;

2 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - メチルウレイド ) - 4 - メチルペンタン酸 ( 化合物 7 6 ) ;

( E ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ( 化合物 7 7 ) ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 ( 化合物 7 8 ) ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 ( 化合物 7 9 ) ; および

薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を含む。

#### 【 0 0 9 8 】

好ましい本発明の化合物は、

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ( 化合物 2 4 ) ;

( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 1 - ( メチル ( フェネチル ) アミノ ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 2 9 ) ;

4 - ( 2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アセトアミド ) 安息香酸 ( 化合物 3 2 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルベンズアミド ( 化合物 3 9 ) ;

4 - ( ( ( 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メトキシ ) ベンズアミド ( 化合物 4 4 ) ;

2 - ( 4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アミノ ) フェニル ) エタンスルホンアミド ( 化合物 5 0 ) ;

2 - ( 4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2

10

20

30

40

50

, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル)  
(メチル)アミノ)フェニル)エタンスルホンアミド(化合物51);

(E) - N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ  
- 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] ア  
ゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド(化合物  
57);

2 - ( 4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2  
, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル)  
アミノ)フェニル)エタンスルホンアミド(化合物58);

3 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) - 3 - メチルウレイド)プロパン酸(化合物68);

1 - ( ( 6 R ) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサ  
ヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル)ピペリジン - 3 - カルボン  
酸(化合物74);

2 - ( 3, 4 - ジクロロフェニル) - N - ( ( ( 6 S , 11 S ) - 8 - メトキシ - 3,  
6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] ア  
ゾシン - 11 - イル)メチル)アセトアミド(化合物75);

2 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 S , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2,  
3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) - 3 - メチルウレイド) - 4 - メチルペンタン酸(化合物76);

(E) - N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキ  
シ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ]  
アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド(化合  
物77);

3 - ( 4 - シアノフェニル) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3,  
6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] ア  
ゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素(化合物78);

3 - ( 4 - シアノフェニル) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3,  
6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] ア  
ゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素(化合物79)

ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物を含む。

#### 【0099】

本発明の特定の化合物はまた、

3 - ( 4 - シアノフェニル) - 1 - ( ( 6 R , 11 R ) - 3 - (シクロプロピルメチル)  
) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メ  
タノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素(化合物80);

3 - ( 4 - シアノフェニル) - 1 - ( ( 6 R , 11 S ) - 3 - (シクロプロピルメチル)  
) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メ  
タノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素(化合物81);

4 - ( 3 - ( ( 6 R , 11 S ) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 -  
メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン  
- 11 - イル) - 3 - メチルウレイド)ベンズアミド(化合物82);

(E) - N - ( ( 6 R , 11 R ) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6  
- メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシ  
ン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド(化合物83  
);

4 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 11 - ( 3 - ( 4 - シアノフェニル) - 1 - メチルウ  
レイド) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - メ  
タノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニル

10

20

30

40

50

ブタンアミド (化合物 84) ;

(E) - N - ((2R, 6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド (化合物 85) ;

(Z) - N - ((2R, 6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド (化合物 86) ;

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 3 - フェネチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 87) ;

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ((6R, 11R) - 3 - (シクロブチルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 88) ;

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ((6R, 11R) - 3 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 89) ;

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ((2R, 6R, 11S) - 3 - (フラン - 3 - イルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 90) ;

3 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1H) - オン (化合物 91)

ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物も含む。

【0100】

本発明の特定の化合物は、

4 - (2 - ((2R, 6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) エチル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 92) ;

4 - (2 - ((2S, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) エチル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 93) ;

4 - (2 - ((2R, 6S, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) エチル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 94) ;

4 - (2 - ((2S, 6R, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) エチル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 95) ;

4 - (2 - ((2R, 6S, 11R) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) エチル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 96) ;

4 - (2 - ((2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) エチル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 97) ;

(2R, 6S, 11R) - 11 - ((3, 4 - ジクロロフェネチル) アミノ) - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8 - オール (化合物 98) ;

(2R, 6S, 11S) - 11 - ((3, 4 - ジクロロフェネチル) アミノ) - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシ

10

20

30

40

50



ン - 8 - オール (化合物 99) ;

(2R, 6S, 11R) - 11 - ((4 - メトキシフェネチル) アミノ) - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8 - オール (化合物 100) ;

(2R, 6S, 11R) - 11 - ((4 - フルオロフェネチル) アミノ) - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8 - オール (化合物 101) ;

(2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 6 - メチル - 11 - ((ピペリジン - 4 - イルメチル) アミノ) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8 - オール (化合物 102) ;

(2R, 6S, 11S) - 3, 6 - ジメチル - 11 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8 - オール (化合物 103) ;

(2R, 6S, 11R) - 3, 6 - ジメチル - 11 - ((2 - (チオフエン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8 - オール (化合物 104) ;

(2R, 6S, 11S) - 11 - ((4 - (tert - ブチル) フェネチル) アミノ) - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8 - オール (化合物 105) ;

tert - ブチル 4 - (((2R, 6S, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 106) ;

tert - ブチル 4 - (((2R, 6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 107) ;

tert - ブチル 4 - (((2R, 6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 108) ;

4 - ((2 - ((2R, 6S, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) (メチル) アミノ) エチル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 109) ;

(2R, 6S, 11S) - 11 - ((2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル) アミノ) - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8 - オール (化合物 110) ;

tert - ブチル (3 - ((2R, 6S, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) プロピル) カルバメート (化合物 111) ;

tert - ブチル (2 - ((2R, 6S, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) エチル) カルバメート (化合物 112) ;

N - ((2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) チオフエン - 3 - カルボキサミド (化合物 113) ;

N - ((2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - N - メチルチオフエン - 3 - カルボキサミド (化合物 114) ;

N - ((2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - N - メチルベンズアミド (化合物 115) ;

10

20

30

40

50

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N , 4 - ジメチルペンタンアミド ( 化合物 1 1 6 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド ( 化合物 1 1 7 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド ( 化合物 1 1 8 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルベンズアミド ( 化合物 1 1 9 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミド ( 化合物 1 2 0 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミド ( 化合物 1 2 1 ) ;

( E ) - N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ( 化合物 1 2 2 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) アセトアミド ( 化合物 1 2 3 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルチオフェン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 2 4 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルチオフェン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 2 5 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピコリンアミド ( 化合物 1 2 6 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 2 7 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 1 2 8 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 1 2 9 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 1 3 0 ) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メ

10

20

30

40

50

チル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (化合物 131) ;

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (化合物 132) ;

3 - ( 4 - ( tert - ブチル ) フェニル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 (化合物 133) ;

1 - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - ( 5 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル ) - 1 - メチル尿素 (化合物 134) ;

1 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 6 - アリル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - メチル尿素 (化合物 135) ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 (化合物 136) ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 (化合物 137) ;

3 - ( 4 - ( アミノメチル ) フェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 (化合物 138) ;

1 - ( 5 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル ) - 3 - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) 尿素 (化合物 139) ;

3 - ( 5 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 (化合物 140)

ならびに薬学的に許容されるその塩および溶媒和物をさらに含む。

#### 【 0 1 0 1 】

本明細書で使用する場合、「 - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル」という用語は、1 から 10 個の炭素原子を有する直鎖および分枝の非環式飽和炭化水素を指す。代表的な直鎖 - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル基として、メチル、 - エチル、 - n - プロピル、 - n - ブチル、 - n - ペンチル、 - n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニルおよび n - デシルが挙げられる。代表的な分枝の - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキル基として、イソプロピル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、1, 1 - ジメチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、1 - エチルブチル、2 - エチルブチル、3 - エチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、5 - メチルヘキシル、6 - メチルヘプチルなどが挙げられる。

#### 【 0 1 0 2 】

本明細書で使用する場合、「 - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル」という用語は、1 から 6 個の炭素原子を有する直鎖および分枝の非環式飽和炭化水素を指す。代表的な直鎖 - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基として、メチル、 - エチル、 - n - プロピル、 - n - ブチル、 - n - ペンチルおよび - n - ヘキシルが挙げられる。代表的な分枝鎖の - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基として、イソプロピル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、イソペンチ

ル、ネオペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、1, 1 - ジメチルプロピル、および1, 2 - ジメチルプロピル、メチルペンチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、1 - エチルブチル、2 - エチルブチル、3 - エチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメチルブチルなどが挙げられる。

【0103】

本明細書で使用する場合、「 $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル」という用語は、2から10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含む、直鎖および分枝の非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖および分枝の $(C_2 \sim C_{10})$ アルケニル基として、- ビニル、アリル、- 1 - ブテニル、- 2 - ブテニル、- イソブチルエニル、- 1 - ペンテニル、- 2 - ペンテニル、- 3 - メチル - 1 - ブテニル、- 2 - メチル - 2 - ブテニル、- 2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、- 1 - ヘキセニル、- 2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニルなどが挙げられる。

10

【0104】

本明細書で使用する場合、「 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル」という用語は、2から6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含む、直鎖および分枝の非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖および分枝の $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基として、- ビニル、アリル、- 1 - ブテニル、- 2 - ブテニル、- イソブチルエニル、- 1 - ペンテニル、- 2 - ペンテニル、- 3 - メチル - 1 - ブテニル、- 2 - メチル - 2 - ブテニルなどが挙げられる。

20

【0105】

本明細書で使用する場合、「 $(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル」という用語は、2から10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む、直鎖および分枝の非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖および分枝の $(C_2 \sim C_{10})$ アルキニル基として、- アセチレニル、- プロピニル、- 1 - ブチニル、- 2 - ブチニル、- 1 - ペンチニル、- 2 - ペンチニル、- 3 - メチル - 1 - ブチニル、- 4 - ペンチニル、- 1 - ヘキシニル、- 2 - ヘキシニル、- 5 - ヘキシニルなどが挙げられる。

【0106】

本明細書で使用する場合、「 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル」という用語は、2から6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む、直鎖および分枝の非環式炭化水素を指す。代表的な直鎖および分枝の $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル基として、- アセチレニル、- プロピニル、- 1 - ブチニル、- 2 - ブチニル、- 1 - ペンチニル、- 2 - ペンチニル、- 3 - メチル - 1 - ブチニル、- 4 - ペンチニルなどが挙げられる。

30

【0107】

本明細書で使用する場合、「 $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシ」は、1つまたは複数のエーテル基および1から10個の炭素原子を有する直鎖または分枝の非環式の炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝の $(C_1 \sim C_{10})$ アルコキシとして、- メトキシ、- エトキシ、- プロポキシ、- ブチルオキシ、- ペンチルオキシ、- ヘキシルオキシ、- ヘプチルオキシ、- メトキシメチル、- 2 - メトキシエチル、- 5 - メトキシペンチル、- 3 - エトキシブチルなどが挙げられる。

40

【0108】

本明細書で使用する場合、「 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ」は、1つまたは複数のエーテル基および1から6個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の非環式の炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝の $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシとして、- メトキシ、- エトキシ、- プロポキシ、- ブチルオキシ、- ペンチルオキシ、- ヘキシルオキシ、- メトキシメチル、- 2 - メトキシエチル、- 5 - メトキシペンチル、- 3 - エトキシブチルなどが挙げられる。

【0109】

本明細書で使用する場合、「 $(C_1 \sim C_5)$ アルコキシ」は、1つまたは複数のエー

50

テル基および1から5個の炭素原子を有する直鎖または分枝の非環式の炭化水素を意味する。代表的な直鎖および分枝の(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルコキシとして、-メトキシ、-エトキシ、-プロポキシ、-ブチルオキシ、-ペンチルオキシ、-メトキシメチル、-2-メトキシエチル、-5-メトキシペンチル、-3-エトキシブチルなどが挙げられる。

【0110】

本明細書で使用する場合、「-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルキル」という用語は、3から12個の炭素原子を有する環式飽和炭化水素を指す。代表的な(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルキルとして、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、シクロオクチルおよびシクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどが挙げられる。

10

【0111】

本明細書で使用する場合、「-(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)ビシクロアルキル」は、6から14個の炭素原子および少なくとも1つの飽和した環式アルキル環を有する二環式炭化水素環系を意味する。代表的な-(C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>)ビシクロアルキルとして、-インダニル、-ノルボルニル、-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレニル、-パーヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

【0112】

本明細書で使用する場合、「-(C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>)トリシクロアルキル」は、8から20個の炭素原子および少なくとも1つの飽和した環式アルキル環を有する三環式系炭化水素環系を意味する。代表的な-(C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>)トリシクロアルキルとして、-ピレニル、-アダマンチル、-1,2,3,4-テトラヒドロアントラセニル、-ペルヒドロアントラセニル、-アセアントレニル、-1,2,3,4-テトラヒドロペナントレニル、-5,6,7,8-テトラヒドロフェナントレニル、-ペルヒドロフェナントレニル、テトラデカヒドロ-1H-シクロヘプタ[a]ナフタレニル、テトラデカヒドロ-1H-シクロオクタ[e]インデニル、テトラデカヒドロ-1H-シクロヘプタ[e]アズレニル、ヘキサデカヒドロシクロオクタ[b]ナフタレニル、ヘキサデカヒドロシクロヘプタ[a]ヘプタレニル、トリシクロ-ペンタデカニル、トリシクロ-オクタデカニル、トリシクロ-ノナデカニル、トリシクロ-イコサニルなどが挙げられる。

20

【0113】

本明細書で使用する場合、「-(C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルケニル」という用語は、4から12個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素間二重結合を含む環式炭化水素を指す。代表的な-(C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>)シクロアルケニルとして、-シクロブテニル、-シクロペンテニル、-シクロペンタジエニル、-シクロヘキセニル、-シクロヘキサジエニル、-シクロヘプテニル、-シクロヘプタジエニル、-シクロヘプタトリエニル、-シクロオクテニル、-シクロオクタジエニル、-シクロオクタトリエニル、-シクロオクタテトラエニル、-シクロノネニル、-シクロノナジエニル、-シクロデセニル、-シクロデカジエニル、-ノルボルネニルなどが挙げられる。

30

【0114】

本明細書で使用する場合、「-(C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>)ビシクロアルケニル」は、環のうちの少なくとも1つの中に少なくとも1つの炭素間二重結合を有し、7から14個の炭素原子を有する二環式炭化水素環系を意味する。代表的な-(C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>)ビシクロアルケニルとして、-ビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンイル、-インデニル、-ペンタレニル、-ナフタレニル、-アズレニル、-ヘプタレニル、-1,2,7,8-テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

40

【0115】

本明細書で使用する場合、「-(C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>)トリシクロアルケニル」は、環の1つの中に少なくとも1つの炭素間二重結合を有し、8から20個の炭素原子を有する三環式炭化水素環系を意味する。代表的な-(C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>)トリシクロアルケニルとして、-アントラセニル、-フェナントレニル、-フェナレニル、-アセナフタレニル、a s -インダセニル、s -インダセニル、2,3,6,7,8,9,10,11-オクタヒドロ-

50

1 H - シクロオクタ [ e ] インデニル、2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11 - オクタヒドロ - 1 H - シクロヘプタ [ a ] ナフタレニル、8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 7 H - シクロヘプタ [ a ] ナフタレニル、2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 - ドデカヒドロ - 1 H - シクロヘプタ [ a ] ヘプタレニル、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 - テトラデカヒドロ - ジシクロヘプタ [ a, c ] シクロオクテニル、2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 - ドデカヒドロ - 1 H - ジベンゾ [ a, d ] シクロノネニルなどが挙げられる。

【0116】

本明細書で使用する場合、「 - (3 から 12 員の) 複素環」または「 - (3 から 12 員の) ヘテロシクロ」は、飽和もしくは部分的飽和、または非芳香族のいずれかである、3 から 12 員の単環式複素環式環を意味する。3 員の複素環は、1 個までのヘテロ原子を含有でき、4 員の複素環は、2 個までのヘテロ原子を含有でき、5 員の複素環は、4 個までのヘテロ原子を含有でき、6 員の複素環は、4 個までのヘテロ原子を含有でき、7 員の複素環は、5 個までのヘテロ原子を含有できる。各ヘテロ原子は、窒素 (四級化されていてもよい)、酸素および硫黄 (スルホキシドおよびスルホンを含む) から独立して選択される。 - (3 から 12 員の) 複素環は、窒素または炭素原子を介して結合することができる。代表的な - (3 から 12 員の) 複素環として、アジリジニル、チアゾリジニル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、2, 3 - ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、オキセパニル、チエピニル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピニル、1, 4 - チアゼピニル、アゾシニル、チオカニルなどが挙げられる。

【0117】

本明細書で使用する場合、「 - (5 から 12 員の) 複素環」または「 - (5 から 12 員の) ヘテロシクロ」は、飽和もしくは不飽和、または非芳香族のいずれかである、5 から 12 員の単環式複素環式環を意味する。5 員の複素環は、4 個までのヘテロ原子を含有することができ；6 員の複素環は、4 個までのヘテロ原子を含有することができ；7 員の複素環は、5 個までのヘテロ原子を含有することができる。代表的な (5 から 12 員の) 複素環として、チアゾリジニル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、2, 3 - ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、オキセパニル、チエピニル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピニル、1, 4 - チアゼピニル、アゾシニル、チオカニルなどが挙げられる。

【0118】

本明細書で使用する場合、「 - (4 から 8 員の) 複素環」または「 - (4 から 8 員の) ヘテロシクロ」は、飽和もしくは不飽和、または非芳香族である 4 から 8 員の単環式複素環式環を意味する。4 員の複素環は、2 個までのヘテロ原子を含有することができ、5 員の複素環は、4 個までのヘテロ原子を含有することができ、6 員の複素環は、4 個までのヘテロ原子を含有することができ、7 員の複素環は、5 個までのヘテロ原子を含有することができる。各ヘテロ原子は、独立して、窒素 (四級化していてもよい)、酸素、および硫黄 (スルホキシドおよびスルホンを含む) から選択される。 - (4 から 8 員の) 複素環は、窒素または炭素原子を介して結合していてもよい。代表的な - (4 から 8 員の) 複素環として、モルホリニル、ペペリジニル、ペペラジニル、2, 3 - ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

【0119】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、「- (7から12員の)ピシクロ複素環」または「- (7から12員の)ピシクロヘテロシクロ」は、飽和、不飽和または非芳香族のいずれかである、7から12員の二環式複素環式環を意味する。ピシクロ複素環のうちの少なくとも1つの環は、少なくとも1個のヘテロ原子を含有する。- (7から12員の)ピシクロ複素環は、窒素(四級化されていてもよい)、酸素および硫黄(スルホキシドおよびスルホンを含む)から独立して選択される1から4個のヘテロ原子を含有する。- (7から12員の)ピシクロ複素環は、窒素または炭素原子を介して結合することができる。代表的な- (7から10員の)ピシクロ複素環として、-キノリニル、-イソキノリニル、-クロモニル、-クマリニル、-インドリル、-インドリジニル、-ベンゾ[b]フラニル、-ベンゾ[b]チオフェニル、-ベンゾ[d][1,3]ジオキサニル、-インダゾリル、-プ  
10  
リニル、-4H-キノリジニル、-イソキノリル、-キノリル、-フタラジニル、-ナフチリジニル、-カルバゾリル、-カルボリニル、-インドリニル、イソインドリニル、-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、ピロロピロリルなどが挙げられる。

#### 【0120】

本明細書で使用する場合、「- (6から14員の)アリール」は、単環式および二環式の両環系を含めた、6から14個の炭素原子を含有する芳香族炭素環を意味する。代表的な- (5から14員の)アリール基として、-インデニル、-フェニル、-ナフチルなどが挙げられる。

#### 【0121】

本明細書で使用する場合、「- (7から12員の)二環式アリール」は、7から12個の炭素原子を含有する二環式芳香族炭素環を意味する。代表的な- (7から12員の)二環式アリール基として、-インデニル、-ナフチルなどが挙げられる。

#### 【0122】

本明細書で使用する場合、「- (6から14員の)アリールオキシ」は、単環式と二環式環系の両方を含めた、6から14個の炭素原子を含有する芳香族炭素環で置換されている酸素を意味する。代表的な- (6から14員の)アリールオキシ基として、フェノキシおよび4-フルオロフェノキシなどが挙げられる。

#### 【0123】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル」は、1つまたは複数のヒドロキシ基で置換された上述のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基のうちのいずれかを意味する。代表的なヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基として、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルおよびヒドロキシブチル基および特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、および1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イルが挙げられる。

#### 【0124】

本明細書で使用する場合、「ジヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル」は、2つのヒドロキシ基で置換された上述のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基のうちのいずれかを意味する。代表的なジヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基として、ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピルおよびジヒドロキシブチル基、特に1,2-ジヒドロキシエチル、1,3-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシブチル、1,4-ジヒドロキシブチル、および1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イルが挙げられる。

#### 【0125】

本明細書で使用する場合、「- (5から12員の)炭素環」は、飽和、不飽和、非芳香族または芳香族のいずれかである、5から12個の炭素原子を有する単環式または二環式炭化水素環系を意味する。代表的な- (5から12員の)炭素環として、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、-インダニル、-ノルボルニル、-1,2,3,4-  
50

テトラヒドロナフタレニル、- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレニル、- ペルヒドロナフタレニル、アダマンチル、シクロペンテニル、- シクロペンタジエニル、- シクロヘキセニル、- シクロヘキサジエニル、- シクロヘプテニル、- シクロヘプタジエニル、- シクロヘプタトリエニル、- シクロオクテニル、- シクロオクタジエニル、- シクロオクタトリエニル、- シクロオクタテトラエニル、- シクロノネニル、- シクロノナジエニル、- シクロデセニル、- シクロデカジエニル、- ノルボルネニル、ヘプタレニルなどが挙げられる。

【0126】

本明細書で使用する場合、「- (7から12員の)二環式環系」は、7から12員の炭素環式または複素環式環を意味し、不飽和、飽和、非芳香族または芳香族のいずれであってもよい。代表的な- (7から12員の)二環式環系として、アズレニル、- ノルボルニル、- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル、- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレニル、- ペルヒドロナフタレニル、ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エニル、- インデニル、ナフチル、- ペンタレニル、- ナフタレニル、- アズレニル、- ヘプタレニル、- 1, 2, 7, 8 - テトラヒドロナフタレニル、- キノリニル、- イソキノリニル、- クロモニル、- クマリニル、- インドリル、- インドリジニル、- ベンゾ[b]フラニル、- ベンゾ[b]チオフェニル、- ベンゾ[d][1,3]ジオキサソリル、- インダゾリル、- プリニル、- 4H-キノリジニル、- イソキノリル、- キノリル、- フタラジニル、- ナフチリジニル、- カルバゾリル、- カルボリニル、- インドリニル、イソインドリニル、- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、- 1, 2, 3, 4 - テトラ

10

20

【0127】

本明細書で使用する場合、「- (5から12員の)ヘテロアリール」は、単環式および二環式の両環系を含めた、5から12員の芳香族複素環式環を意味し、この中で、少なくとも1個の炭素原子(環のうちの1つまたは両方の炭素原子)は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられているか、または環のうちの1つまたは両方の、少なくとも2個の炭素原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられている。一実施形態では、二環式- (5から12員の)ヘテロアリール環のうちの1つが、少なくとも1個の炭素原子を含有する。別の実施形態では、二環式- (5から12員の)ヘテロアリール環の両方が、少なくとも1個の炭素原子を含有する。代表的な- (5から12員の)ヘテロアリールとして、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアジアゾリル、トリアジニル、チエニル、チアジアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルなどが挙げられる。

30

【0128】

本明細書で使用する場合、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを指す。

40

【0129】

本明細書で使用する場合、「-CH<sub>2</sub>(ハロ)」は、メチル基の水素のうちの1個が、ハロゲンで置き換えられているメチル基を意味する。代表的な-CH<sub>2</sub>(ハロ)基として、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Brおよび-CH<sub>2</sub>Iが挙げられる。

【0130】

本明細書で使用する場合、「-CH(ハロ)<sub>2</sub>」は、メチル基の水素のうちの2個が、ハロゲンで置き換えられているメチル基を意味する。代表的な-CH(ハロ)<sub>2</sub>基として、-CHF<sub>2</sub>、-CHCl<sub>2</sub>、-CHBr<sub>2</sub>、-CHBrCl、-CHClIおよび-CHI<sub>2</sub>が挙げられる。

【0131】

50



本明細書で使用する場合、「 $-C(\text{ハロ})_3$ 」は、メチル基の各水素が、ハロゲンで置き換えられているメチル基を意味する。代表的な $-C(\text{ハロ})_3$ 基として、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ および $-CI_3$ が挙げられる。

【0132】

本明細書で使用する場合、「場合によって置換されている」という用語は、置換されていないか、または置換されているかのいずれかである基を指す。

【0133】

場合によって置換されている基の上の、任意選択の置換基は、他に明示されていない限り、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、OH、ハロ、 $-C(\text{ハロ})_3$ 、 $-CH(\text{ハロ})_2$ 、 $-CH_2(\text{ハロ})$ 、 $NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、CN、SH、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ 炭素環、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ 複素環、フェニル、ベンジル、 $(=O)$ 、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $OR^{4a}$  (例えば $-OC(\text{ハロ})_3$ および $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルなど)、 $CONR^{5b}R^{6b}$ および $COOR^{7a}$ : (式中、 $R^{4a}$ は、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-C(\text{ハロ})_3$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル、 $-(C_6 \sim C_{14})$ ピシクロアルキル、 $-(C_8 \sim C_{20})$ トリシクロアルキル、 $-(C_4 \sim C_{12})$ シクロアルケニル、 $-(C_7 \sim C_{14})$ ピシクロアルケニル、 $-(C_8 \sim C_{20})$ トリシクロアルケニル、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ アリール、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ ヘテロアリール、 $-(3 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ 複素環および $-(7 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ ピシクロ複素環からなる群からそれぞれ独立して選択される1、2または3つの基を含み、 $R^{5b}$ および $R^{6b}$ は、それぞれ独立して、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択されるか、またはこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、両方が $(4 \text{ から } 8 \text{ 員の})$ 複素環を形成し得、 $R^{7a}$ は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル、 $-(C_4 \sim C_{12})$ シクロアルケニル、 $(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $-COOR^7$ 、 $-NH-C(=O)-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH-C(=O)-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ アリール、 $-NH-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ アリール、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-COOR^7$ 、 $-NH-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-COOR^7$ 、 $-NH-C(=O)-CH(NH_2)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-COOR^7$ 、 $-(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ アリール、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ アリールオキシ、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $-CONR^5R^6$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CONR^5R^6$ 、 $-C(O)NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $-COOR^7$ 、 $-(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_{12})$ シクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-(C_4 \sim C_{12})$ シクロアルケニル、 $(C_4 \sim C_{12})$ シクロアルケニル) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_4 \sim C_{12})$ シクロアルケニル) $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_4 \sim C_{12})$ シクロアルケニル) $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ アリール、 $(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ アリール) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ アリール) $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ アリール) $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ ヘテロアリール、 $(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ ヘテロアリール) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(5 \text{ から } 12 \text{ 員の})$ ヘテロアリール) $-(C_1 \sim C_6)$ アル

10

20

30

40

50

コキシ -、( ( 5 から 12 員の ) ヘテロアリアル ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル -、 - ( 3 から 12 員の ) 複素環、( ( 3 から 12 員の ) 複素環 ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル -、( ( 3 から 12 員の ) 複素環 ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ -、および ( ( 3 から 12 員の ) 複素環 ) - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルコキシ - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル - からなる群から選択され；式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は式 I に対して上で定義された通りである。

【 0 1 3 4 】

本明細書で使用する場合、「Z は非置換である」という用語は、Z は「 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - 」であり、m は 1、2、3、4、5、または 6 から選択されることを意味する。

【 0 1 3 5 】

本明細書で使用する場合、「Z は置換されている」という用語は、Z は、「 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - 」であり、m は 1、2、3、4、5、または 6 から選択され、水素原子のうちの 1 つまたは 2 つは、独立して - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル基で代替されていることを意味する。

【 0 1 3 6 】

本明細書で使用する場合、受容体に結合し、内因性リガンドの制御効果を模倣する化合物は、「アゴニスト」として定義される。受容体に結合し、アゴニストとして部分的にしか有効でない化合物は、「部分的アゴニスト」として定義される。受容体に結合するが、制御効果は発揮せず、むしろリガンドの受容体への結合を遮断する化合物は、「アンタゴニスト」として定義される ( Ross および Kenakin、*Ch.2: Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect*、pp. 31-32、in Goodman & Gilman's *the Pharmacological Basis of Therapeutics*、第 10 版 ( J.G. Hardman、L.E. Limbird および A. Goodman-Gilman 編、2001 年 ) )。

【 0 1 3 7 】

本発明の化合物は、式 I''、式 I A''、式 I B''、式 I C''、式 I D''；式 I'、式 I A'、式 I B'、式 I C'、または式 I D'；式 I、式 I A、式 I B、式 I C、または式 I D の化合物のプロドラッグの形態であることができる。プロドラッグは式 I''、式 I A''、式 I B''、式 I C''、式 I D''；式 I'、式 I A'、式 I B'、式 I C'、または式 I D'；式 I、式 I A、式 I B、式 I C、または式 I D の活性化化合物をインビボで放出する共有結合担体分子である。プロドラッグの非限定的例は通常、体内で酵素の作用により代謝されて活性化化合物になり得る本発明の化合物のエステルを含む。このようなプロドラッグは、式 I''、式 I A''、式 I B''、式 I C''、式 I D''；式 I'、式 I A'、式 I B'、式 I C'、または式 I D'；式 I、式 I A、式 I B、式 I C、または式 I D の化合物を、コハク酸無水物などの無水物と反応させることによって調製することができる。

【 0 1 3 8 】

本発明の化合物は、同位体標識 ( すなわち、放射標識 ) されていてもよい。開示した化合物へ取り込むことができる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ <sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F および <sup>36</sup>Cl などが挙げられ、<sup>3</sup>R、<sup>11</sup>C および <sup>14</sup>C が好ましい。同位体標識された本発明の化合物は、本開示を考慮して、当分野で知られている方法で調製することができる。例えば、トリチウム標識した本発明の化合物は、トリチウムでの触媒の脱ハロゲン化により、特定の化合物にトリチウムを導入することによって調製することができる。この方法は、塩基の存在下、Pd/C などの適切な触媒の存在下で、本発明の化合物の適切なハロゲン置換前駆体をトリチウム気体と反応させることを含み得る。トリチウム標識した化合物を調製するための他の適切な方法は、Filer、*Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*、Vol.1、*Labeled Compounds (Part A)*、第 6 章 (1987 年) に全般的に記載されている。<sup>14</sup>C 標識化合物は、<sup>14</sup>C 炭素を有する出発物質を使用することによって調製できる。

【 0 1 3 9 】

同位体により標識された本発明の化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、プロド

10

20

30

40

50

ラッグおよび溶媒和物は、化合物のオピオイドまたはORL-1受容体への結合について試験するための放射リガンドとして使用することができる。例えば、放射標識された本発明の化合物は、試験化合物または候補化合物の受容体への特異結合を特徴づけるために使用することができる。このような放射標識した化合物を利用した結合実験は、化学構造と活性の関係を評価するための動物試験の代替になり得る。非限定的な実施形態では、本発明は、オピオイドまたはORL-1受容体への結合能力について候補化合物をスクリーニングするための方法であって、a)放射標識した化合物の受容体への結合を可能にする条件下で、固定濃度の放射標識した化合物を受容体に導入することによって錯体を形成するステップと、b)候補化合物を用いてこの錯体を滴定するステップと、c)候補化合物の前記受容体への結合を測定するステップとを含む方法を提供する。

10

## 【0140】

本明細書中に開示される本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有し得るので、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび他の立体異性の形態を生じることができる。本発明は、このようなすべての可能な形態、さらにそのラセミ形態および分離形態ならびにこれらの混合物、さらにこれらの使用を包含する。本開示を考慮して、個々の鏡像異性体を、当業者に知られた方法に従って分離してもよい。本明細書中に記載されている化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、特に指定のない限り、これら化合物は、EとZの両幾何異性体を含む。すべての互変異性体もまた、本発明に包含されることを意図する。

20

## 【0141】

本明細書で使用する場合、「立体異性体」という用語は、空間においてこれらの原子の幾何学的配置のみが異なる個々の分子のすべての異性体に対する一般的用語である。立体異性体は、互いにミラーイメージではない2つ以上のキラル中心を有する化合物の鏡像異性体および異性体を含む（ジアステレオ異性体）。

## 【0142】

「キラル中心」という用語は、4つの異なる基が結合している炭素原子を指す。

## 【0143】

「鏡像異性体」および「鏡像異性の」という用語は、ミラーイメージ上に重ね合わせることができず、それ故、鏡像異性体が偏光面を一方向に回転させ、そのミラーイメージの化合物が、偏光面を反対方向に回転させるように、光学活性がある分子を指す。

30

## 【0144】

「ラセミ」という用語は、鏡像異性体の等しい部分の混合物であり、光学的に不活性である混合物を指す。ラセミ化合物は、キラルクロマトグラフィーによりそれらのエナンチオマーに分離することができる。

## 【0145】

「分割」という用語は、1つの分子の2つの鏡像異性形態のうちの1つの分離または集中または除去を指す。

## 【0146】

「a」および「an」という用語は、1つまたは複数を指す。

## 【0147】

本発明の化合物は、式I''、式IA''、式IB''、式IC''、式ID''；式I'、式IA'、式IB'、式IC'または式ID'；式I、式IA、式IB、式ICまたは式IDの開示した化合物のすべての塩を包含する。本発明は、開示した化合物の、任意のおよびすべての無毒性、薬学的に許容される塩を含むことが好ましい。薬学的に許容される塩の例として、無機酸および有機酸の付加塩ならびに塩基性の塩が挙げられる。薬学的に許容される塩として、金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など、アルカリ土類金属、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など、有機アミン塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など、無機の酸性塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩など、有機酸塩、例えばクエン酸塩、乳

40

50

酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩など、スルホン酸塩、例えばメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩など、およびアミノ酸塩、例えばアルギニン塩、グルタミン酸塩などが挙げられるが、これらに限らない。

【0148】

酸付加塩は、本発明の特定の化合物の溶液と、薬学的に許容される無毒性の酸、例えば塩酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、シュウ酸、ジクロロ酢酸などの溶液とを混合することによって形成することができる。塩基性塩は、本発明の特定の化合物の溶液と、薬学的に許容される無毒性の塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどとを混合することによって形成することができる。

10

【0149】

本発明の化合物はまた、式 I''、式 I A''、式 I B''、式 I C''、式 I D''；式 I'、式 I A'、式 I B'、式 I C' または式 I D'；式 I、式 I A、式 I B、式 I C または式 I D の開示した化合物の溶媒和物も包含する。「溶媒和物」という用語は、本明細書で使用する場合、式 I''、式 I A''、式 I B''、式 I C''、式 I D''；式 I'、式 I A'、式 I B'、式 I C' または式 I D'；式 I、式 I A、式 I B、式 I C または式 I D の化合物と、溶媒分子との組合せ、物理的結合および/または溶媒和、例えば二溶媒和物、一溶媒和物または半溶媒和物などであり、この中で、溶媒分子の式 I''、式 I A''、式 I B''、式 I C''、式 I D''；式 I'、式 I A'、式 I B'、式 I C' または式 I D'；式 I、式 I A、式 I B、式 I C または式 I D の化合物に対する割合は、それぞれ 2 : 1、1 : 1 または 1 : 2 である。この物理的結合には、水素結合を含めた、異なる程度のイオン結合および共有結合が含まれる。ある特定の例において、溶媒和物は、例えば 1 つまたは複数の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子に取り込まれる場合などに単離することができる。したがって、「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。式 I''、式 I A''、式 I B''、式 I C''、式 I D''；式 I'、式 I A'、式 I B'、式 I C' または式 I D'；式 I、式 I A、式 I B、式 I C または式 I D の化合物は、または、薬学的に許容される溶媒、例えば水、メタノール、エタノールなどとの溶媒和した形態として存在することができる。本発明は、式 I''、式 I A''、式 I B''、式 I C''、式 I D''；式 I'、式 I A'、式 I B'、式 I C' または式 I D'；式 I、式 I A、式 I B、式 I C または式 I D の化合物の溶媒和した形態および溶媒和されていない形態の両方を含むことを意図する。溶媒和物の 1 つの種類が水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物のある特定のサブグループに関する。溶媒和物は通常、薬理学的同等物として作用することができる。溶媒和物の調製は、当分野で知られている。例えば、フルコナゾールと酢酸エチルおよび水との溶媒和物の調製について記載されている、M.Cairaら、J.Pharmaceut.Sci.、93(3):601-611(2004年)を参照されたい。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製が、E.C.van Tonderら、AAPSP Pharm.Sci.Tech.、5(1):Article 12(2004年)、およびA.L.Binghamら、Chem.Commun.、603-604(2001年)に記載されている。溶媒和物を調製する、典型的、非限定的方法であれば、約 20 から約 25 を超える温度で式 I''、式 I A''、式 I B''、式 I C''、式 I D''；式 I'、式 I A'、式 I B'、式 I C' または式 I D'；式 I、式 I A、式 I B、式 I C または式 I D の化合物を所望の溶媒（有機物、水、またはこれらの混合物）に溶解するステップと、次いで結晶を形成するのに十分な速度でこの溶液を冷却するステップと、既知の方法、例えば、濾過などで結晶を単離するステップとを含むことになる。赤外分光法などの分析技術を使用することによって、溶媒和物の結晶内の溶媒の存在を確認することができる。

20

30

40

【0150】

本発明はまた、状態を治療または予防するための薬物の製造における本発明の化合物の使用を提供する。一実施形態では、状態は、疼痛、例えば急性または慢性疼痛などである。一実施形態では、本発明の化合物は、 $\mu$ 、および/または受容体においてアゴニスト活性を有する。別の実施形態において、本発明の化合物は、 $\mu$  受容体においてアゴニス

50

ト活性を有する。別の実施形態において、本発明の化合物は、ORL-1受容体においてアンタゴニスト活性を有する。別の実施形態において、本発明のある特定の化合物は、1つの受容体を刺激することができ（例えば、 $\mu$ 、および/またはアゴニスト）、異なる受容体を阻害することができる（例えば、ORL-1アンタゴニスト）。別の実施形態において、本発明の化合物は、 $\mu$ 受容体においてアゴニストであり、ORL-1受容体においてアンタゴニストである。別の実施形態では、本発明の化合物は、 $\mu$ 受容体においてアンタゴニストであり、受容体においてアゴニストである。

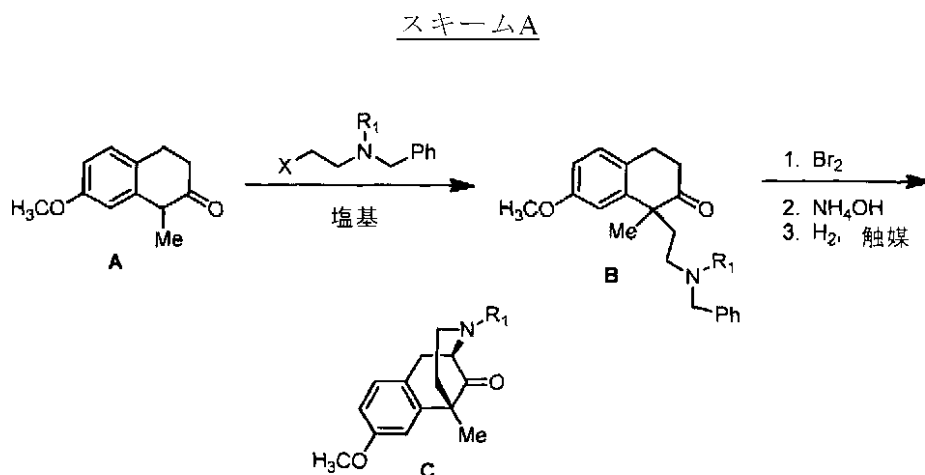
## 【0151】

略語のリスト；

ACN	アセトニトリル	10
AcOH	酢酸	
AIBN	2, 2 - アゾビスイソブチロニトリル	
All oc	アリルオキシカルボニル	
aq.	水性	
atm	大気	
Bn	ベンジル	
Boc	tert - ブトキシカルボニル	
Boc <sub>2</sub> O	二炭酸ジ - tert - ブチル	
Bz	ベンゾイル	
	摂氏度	20
CAN	硝酸セリウムアンモニウム	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CSA	10 - カンファースルホン酸	
d	日	
DABCO	1, 4 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン	
DBU	1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン	
DCM	ジクロロメタン	
DDQ	2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン	
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	30
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAC	ジメチルアセトアミド	
DMAP	4 - ジメチルアミノピリジン	
DME	1, 2 - ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMPU	N, N - ジメチルプロピレン尿素	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDCI	1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	40
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
Fmoc	9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル	
h	時間	
HATU	2 - ( 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
i - PrOH	イソ - プロパノール	
LAH	水素化リチウムアルミニウム	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	50

m C P B A	メタクロロ過安息香酸	
M E M	-メトキシエトキシメチル	
M e O H	メタノール	
m i n	分(分間)	
M O M	メトキシメチル	
M P L C	中圧液体クロマトグラフィー	
M s	メタンスルホニル	
M s C l	塩化メタンスルホニル	
N a H M D S	ヘキサメチルジシラジドナトリウム	
N B S	N - プロモスクシンイミド	10
N M O	N - メチルモルホリン N - 酸化物	
N M P	N - メチル - 2 - ピロリドン	
P C C	クロロクロム酸ピリジニウム	
P d / C	パラジウム担持炭素	
P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub>	[ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I )	
P d ( P h <sub>3</sub> P ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>	ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ジクロリド	
( P h ) <sub>3</sub> P	トリフェニルホスフィン	20
P i v	ピバロイル	
P M B	p - メトキシベンジル	
P T S A	p - トルエンスルホン酸	
P y B O P	ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
R T	室温	
T B A F	フッ化テトラブチルアンモニウム	
T B D M S	t e r t - ブチルジメチルシリル	
t - B u O H	t e r t - ブチルアルコール	
T E A	トリエチルアミン	
T f	トリフルオロメタンスルホニル	30
T F A	トリフルオロ酢酸	
T F A A	トリフルオロ酢酸無水物	
T H F	テトラヒドロフラン	
T H P	2 - テトラヒドロピラニル	
T M S	トリメチルシリル	
T M E D A	N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミン	
【 0 1 5 2 】		
化合物の合成		
式 I "、I ' および I の化合物は、本開示を考慮して、従来の有機物の合成を用いて、または以下のスキームで示された例示的方法により、生成することができる。		40
【 0 1 5 3 】		

【化33】



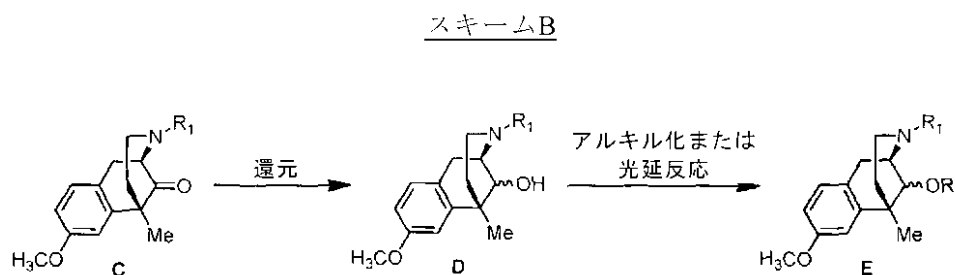
10

ケトンCを米国特許第3956336A号に全般的に記載されているように調製する。化合物A [J. Amer. Chem. Soc., 1961年、83、1492]を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、ベンゼンなどの溶媒中、ハロエチルアミンでアルキル化することによって、化合物Bを得る。化合物Bを、酢酸などの適切な溶媒中で、臭素で処理することによって、アルファ-プロモケトンを得る。これを、水酸化アンモニウムなどの適切な塩基での処理により環化することによって、第四級塩を得る。水素およびパラジウム担持炭素などの適切な触媒の存在下、酢酸などの適切な溶媒中での第四級塩の水素化分解により、アミノケトンCを得る。

20

【0154】

【化34】



30

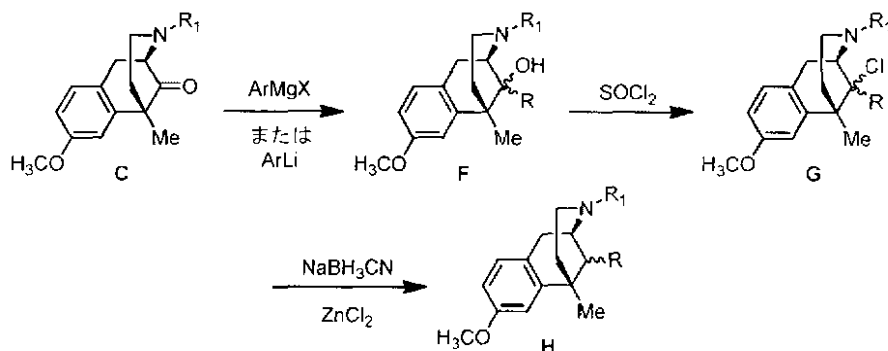
メタノール (MeOH) などの適切な溶媒中で、水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を用いてケトンCを還元することによって、アルコールDを得る。ジメチルホルムアミド (DMF) などの適切な溶媒中で、水素化ナトリウムなどの適切な塩基を使用してアルキル化することにより、化合物DをエーテルEに変換することができる。エーテル形成の交互の方法は、テトラヒドロフラン (THF) などの適切な溶媒中で、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) などの適切なフェノールおよび適切な試薬を使用する光延反応 (例えば、Hughes, D.L. Org. Prep. 1996年、28、127) を介する。

40

【0155】

## 【化35】

## スキームC



10

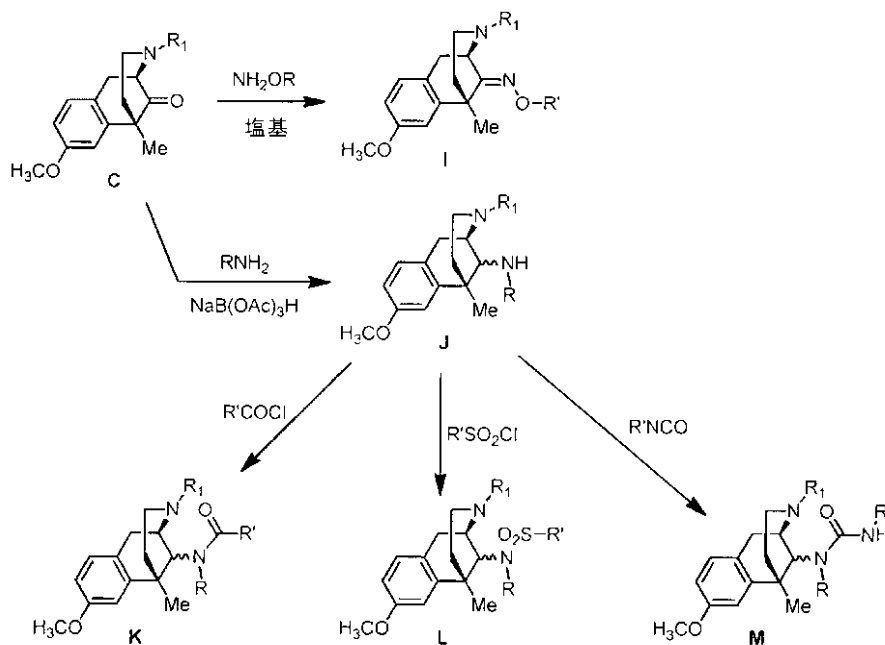
THFなどの適切な溶媒中でケトンCを有機金属試薬（オルガノマグネシウムまたは有機リチウム）と反応させることによって、アルコールFを得る。アルコールの塩化物Gへの変換は、塩化チオニルまたは他の適切な試薬を用いて達成する。化合物Hへの変換は、THFなどの適切な溶媒中での、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤および塩化亜鉛などのルイス酸による処理により達成する。

【0156】

【化36】

20

## スキームD



30

40

酢酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下、エタノール（EtOH）などの適切な溶媒中でケトンCをヒドロキシルアミンと反応させることによって、オキシムIを形成する。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を用いた還元的アミノ化条件下、アセトニトリル（AcCN）などの適切な溶媒中でケトンCをアミンと反応させることによって、アミンJを得る。これを、トリエチルアミン（TEA）などの適切な塩基の存在下、ジクロロメタン（DCM）などの適切な溶媒中、酸塩化物、塩化スルホニルおよびイソシアネートなどの適切な試薬で官能化することによって、化合物K、L、またはMを得る。

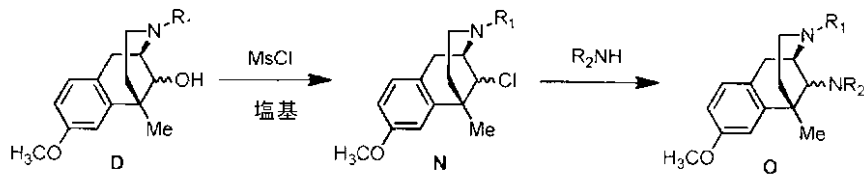
50



【 0 1 5 7 】

【 化 3 7 】

## スキームE



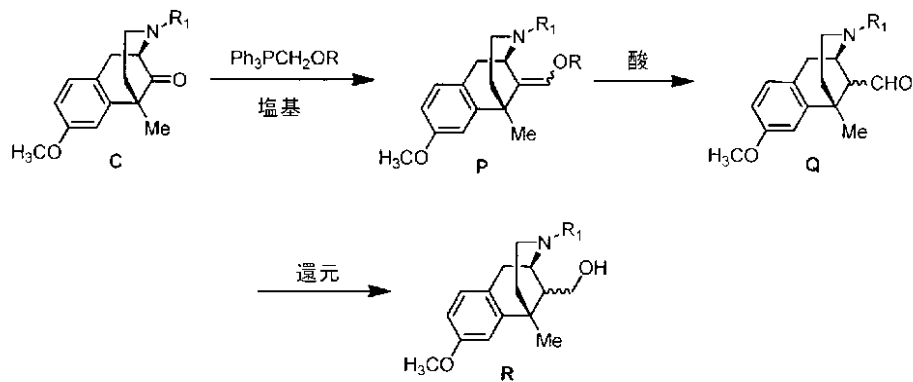
10

トリエチルアミン ( T E A ) などの適切な塩基の存在下、 D C M などの適切な溶媒中、塩化メタンスルホニルで処理することにより、アルコールを塩化物 N に変換する。 T E A などの適切な塩基の存在下、 D C M などの適切な溶媒中、化合物 N のアミンとの反応により、化合物 O を得る。

【 0 1 5 8 】

【 化 3 8 】

## スキームF



20

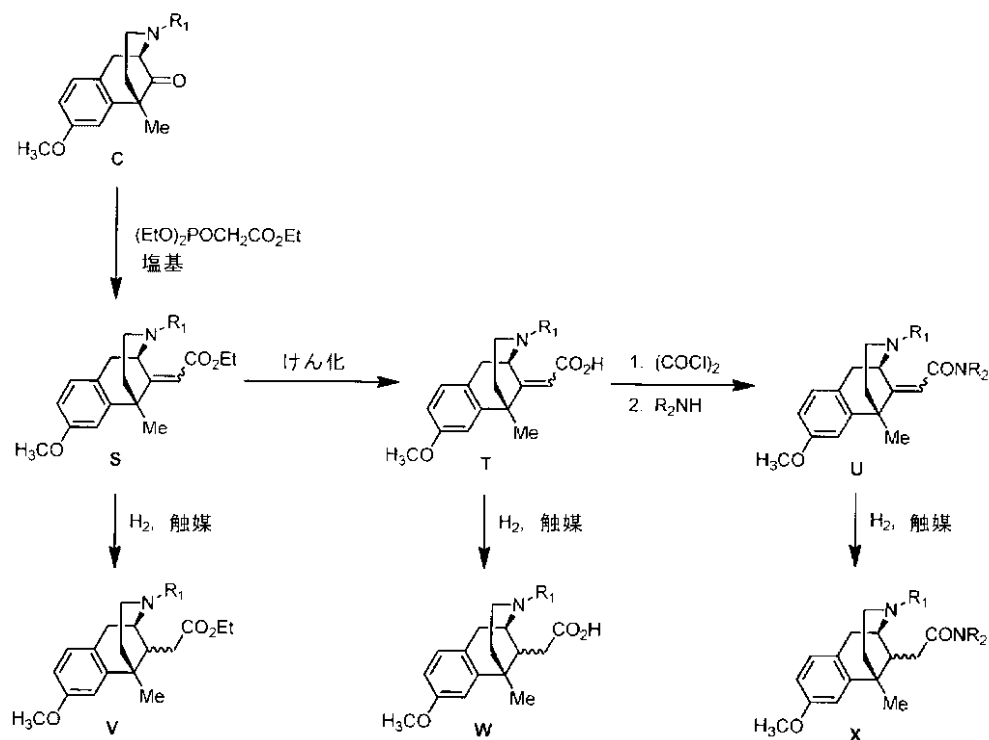
30

カリウム *tert*-ブトキシド ( K O *t* B u ) などの適切な塩基の存在下、 T H F などの適切な溶媒中、適切なホスホニウム塩との反応によりケトン C をアルデヒド P に変換する。化合物 P の酸での処理により、アルデヒド Q を得る。これを、 E *t* O H などの適切な溶媒中、 N a B H <sub>4</sub> などの適切な還元剤での処理によりアルコール R に変換することができる。

【 0 1 5 9 】

## 【化39】

## スキームG

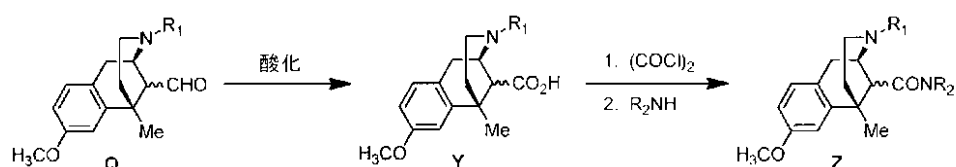


ヘキサメチルシラジドナトリウム (NaHMDS) などの適切な塩基の存在下、THF などの適切な溶媒中での適当なホスホネートエステルとの反応によりケトンCをエステルSに変換する。MeOH/水など適切な溶媒中での水酸化カリウム (KOH) などの適切な塩基との反応により、エステルSを酸Tにけん化する。塩化オキサリルなどの適切な塩素化剤での処理による酸塩化物への変換、それに続く、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) などの適切な塩基の存在下、DCMなどの適切な溶媒中での適当なアミンとの反応により酸TをアミドUに変換する。Pd/Cなどの適切な触媒の存在下、MeOHなどの適切な溶媒中での水素を用いた還元により不飽和化合物のそれぞれ (S、TおよびU) をこれらの飽和した類似体に変換することができる。

【0160】

【化40】

## スキームH

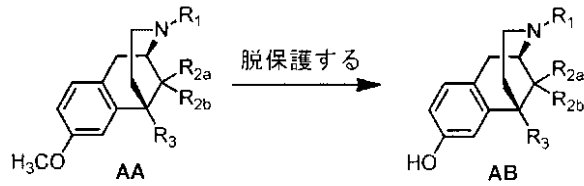


水とAcCNの混合物などの適切な溶媒中での、亜塩素酸ナトリウムおよび硫酸水素ナトリウムなどの適切な酸化剤を用いた反応によりアルデヒドQを酸Yに酸化する。塩化オキサリルなどの適切な塩素化剤を用いた処理による酸塩化物への変換およびそれに続く、DIPEAなどの適切な塩基の存在下、DCMなどの適切な溶媒中での適当なアミンを用いた反応により、酸YをアミドZに変換する。

【0161】

## 【化41】

## スキームI



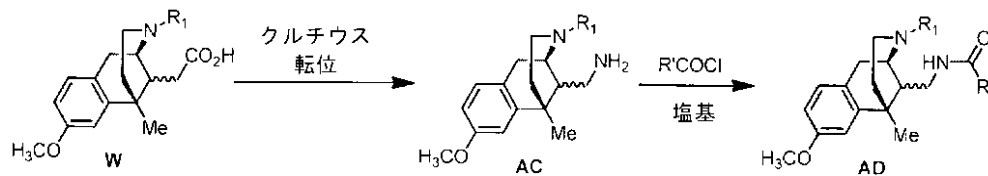
10

D C Mなどの適切な溶媒中、三臭化ホウ素 ( $B B r_3$ ) などの適切な試薬を用いた処理により、アリールエーテル A A を切断してフェノール A B にする (例えば Greene, T.W. 「Protective Groups in Organic Synthesis」、J. Wiley & Sons、NY、1981年)。

## 【0162】

## 【化42】

## スキームJ



20

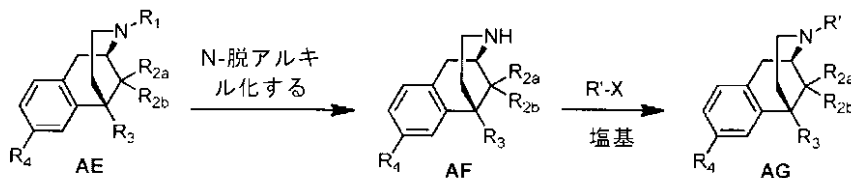
T E A などの塩基の存在下、トルエンなどの適切な溶媒中で、ジフェニルホスホリルアジド (D P P A) などの適切な試薬を使用してクルチウス転位を行い、続いて水性のワークアップを行うことにより酸 W をアミン A C に変換する。T E A などの適切な塩基の存在下、D C M などの適切な溶媒中での適切な酸塩化物とのカップリングにより、アミド A D を得る。

## 【0163】

30

## 【化43】

## スキームK



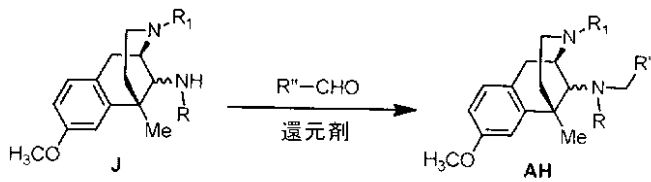
40

塩化鉄 (I I) ( $F e C l_2$ ) の存在下での m - クロロ過安息香酸 (M C P B A) での処理など、当業者に公知の任意の数の異なる方法により、アミン A E を N - 脱アルキル化することによって第二級アミン A F を得る (Monkovicら、Secondary Amines from the Iron(II) Ion-Catalyzed Reaction of Amine Oxides: A General Method for the Dealkylation of Tertiary Amines. Synthesis、1985年、770)。T E A などの適切な塩基の存在下、D C M などの適切な溶媒中での適当なハロゲン化アルキルでの処理により、アミン A F をアルキル化することによってアミン A G を得る。

## 【0164】

## 【化44】

## スキームL



10

還元的アミノ化の条件下、ACNなどの適切な溶媒中で、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を用いて、化合物Jをアルデヒドと反応させることによって、化合物AHを得る。

## 【0165】

## 化合物の試験

$\mu$ -オピオイド受容体結合実験の手順： $\mu$ -オピオイド受容体に対する放射リガンド投与置換結合実験では、最終容量500 $\mu$ lの結合緩衝液(10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA、5%DMSO、50mM HEPES、pH7.4)中の5mg膜タンパク質/穴と共に、0.3nM [<sup>3</sup>H]-ジプレノルフィン(Perkin Elmer、Shelton、CT)を使用した。反応は、非標識ナロキソンの不在下または増加濃度での非標識ナロキシンの存在下で行った。すべての反応は、96穴深底ポリプロピレンプレートの中で、室温で2時間行った。96穴組織ハーベスター(Perkin Elmer、Shelton、CT)を用いて0.5%ポリエチレンイミン中に予浸させておいた、96穴Unifilter GF/C濾過プレート(Perkin Elmer、Shelton、CT)への急速濾過により結合反応を終了させ、続いて500 $\mu$ lの氷冷した結合緩衝液で3回濾過洗浄を実施した。濾過プレートを、続いて50で2~3時間乾燥させた。BetaScintシンチレーション反応混液(Perkin Elmer、Shelton、CT)を加え(50 $\mu$ l/穴)、Packard Top-Countを用いて、1分/穴の間、プレートをカウントした。GraphPad PRISM(商標)v.3.0以上(San Diego、Calif.)の、ワンサイト競合カーブフィッティング機能を用いて、またはワンサイト競合カーブフィッティング用の自社機能を用いて、データを解析した。

20

30

## 【0166】

$\mu$ -オピオイド受容体結合データ：一般的に、Ki値が低いほど、本発明の化合物は、疼痛または別の状態を治療または予防するのに有効となる。通常は、本発明の化合物は、 $\mu$ -オピオイド受容体への結合に対して約1000以下のKi(nM)を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、 $\mu$ -オピオイド受容体への結合に対して約300以下のKi(nM)を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、約100以下のKi(nM)を有することになる。別の実施形態では、本発明の化合物は、約10以下のKi(nM)を有することになる。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、約1以下のKi(nM)を有することになる。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、約0.1以下のKi(nM)を有することになる。

40

## 【0167】

$\mu$ オピオイド受容体機能アッセイ手順：<sup>35</sup>S]GTP S機能アッセイを、HEK-293、CHOまたはU-2OS細胞バックグラウンドで組換え型 $\mu$ オピオイド受容体を発現する細胞株から自社で調製した、または販売元(Perkin Elmer、Shelton、CT;またはDiscovRx、Fremont、CA)から購入した、解凍したばかりの $\mu$ 受容体膜を用いて行った。以下の試薬：膜タンパク質(0.026mg/mL)、サポニン(10mg/mL)、GDP(3mM)および<sup>35</sup>S]GTP S(0.20nM、Perkin Elmer、Shelton、CT)を、結合緩衝液(

50

100 mM NaCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、20 mM HEPES、pH 7.4) に、氷上で逐次添加することによって、アッセイ反応物を調製した(最終濃度を示す)。調製した膜溶液(190 μl/穴)を、ジメチルスルホキシド(DMSO)中で調製したアゴニスト[D-Ala<sup>2</sup>、N-メチル-Phe<sup>4</sup>Gly-ol<sup>5</sup>]-エンケファリン(DAMGO)の20×濃縮保存液10 μlを含有する96穴浅底ポリプロピレンプレートに移した。プレートを振盪しながら約25 で30分間インキュベートした。96穴組織ハーベスター(Perkin Elmer、Shelton、CT)を用いて、96穴Unifilter GF/B濾過プレート(Perkin Elmer、Shelton、CT)への急速な濾過により反応を終了させ、続いて200 μlの氷冷洗浄緩衝液(10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH 7.4)で3回濾過洗浄した。続いて濾過プレートを50 で2~3時間乾燥させた。BetaScintシンチレーション反応混液(Perkin Elmer、Shelton、CT)を加え(50 μl/穴)、Packard Top-Countを用いて、1分/穴の間、プレートをカウントした。GraphPad PRISM v.3.0のシグモイド用量反応曲線フィッティング機能を用いて、または非線形シグモイド用量反応曲線フィッティング用の自社機能を用いて、データを解析した。

#### 【0168】

μ-オピオイド受容体機能データ：μGTP EC<sub>50</sub>は、μ-オピオイド受容体において、化合物に対して50%の最大反応をもたらす化合物の濃度である。本発明の化合物は通常は、約5000以下のμGTP EC<sub>50</sub>(nM)を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約2000以下、または約1000以下、または約100以下、または約10以下、または約1以下、または約0.1以下のμGTP EC<sub>50</sub>(nM)を有することになる。

#### 【0169】

μGTP E<sub>max</sub>(%)は、標準的なμアゴニストであるDAMGOにより誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大の効果である。一般的に、μGTP E<sub>max</sub>(%)は、疼痛または他の状態を治療または予防するための化合物の効力を測定する。通常、本発明の化合物は、約10%を超える、または約20%を超えるμGTP E<sub>max</sub>(%)を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約50%を超える、または約65%を超える、または約75%を超える、または約85%を超える、または約100%を超える、μGTP E<sub>max</sub>(%)を有することになる。

#### 【0170】

-オピオイド受容体結合実験の手順：ヒトの組換えオピオイド受容体を発現する組換え型HEK-293細胞、CHOまたはU-2 OS細胞( )からの膜を、氷冷した低浸透圧性緩衝液(2.5 mM MgCl<sub>2</sub>、50 mM HEPES、pH 7.4)(10 mL/10 cmシャーレ)に細胞を溶解することにより調製し、続いて組織粉碎機/テフロン(登録商標)乳棒で均質化した。カップオピオイド受容体を天然に発現する細胞株由来の膜もまた使用することができる。30,000×gで、4 で15分間遠心分離することにより膜を収集し、1~3 mg/mLの最終濃度へと、ペレットを低浸透圧性緩衝液中に再懸濁させた。ウシ血清卵白を有するBioRadタンパク質アッセイ試薬を標準として用いて、タンパク質濃度を測定した。受容体膜のアリコートをして-80 で保存した。

#### 【0171】

放射リガンド投与置換アッセイでは、0.4 nM [<sup>3</sup>H]-U69,593(GE Healthcare、Piscataway、NJ、40 Ci/mmol)を、最終容量200 μlの結合緩衝液(5% DMSO、50 mM Trizma塩基、pH 7.4)中の15 μgの膜タンパク質(HEK293細胞内で発現する組換え型オピオイド受容体、自社で調製)と共に使用した。10 μM非標識ナロキソンまたはU69,593の存在下で非特異的結合を測定した。すべての反応は、約25 の温度で、1時間96穴ポリプロピレンプレート内で実施した。0.5%ポリエチレンイミン(Sigma)中に予浸

10

20

30

40

50

させた96穴Unifilter GF/C濾過プレート(Perkin Elmer、Shelton、CT)上での急速濾過によって、結合反応を終了させた。96穴組織ハーベスター(Perkin Elmer、Shelton、CT)を用いて収集を実施し、続いて200 $\mu$ lの氷冷した結合緩衝液で5回濾過洗浄した。続いて濾過プレートを50で1~2時間乾燥させた。50 $\mu$ l/穴のシンチレーション反応混液(Perkin Elmer、Shelton、CT)を加え、1分/穴の間、Packard Top-Count内でプレートをカウントした。

**【0172】**

- オピオイド受容体結合データ：特定の実施形態において、本発明の化合物は、受容体に対して約10,000以上の $K_i$ (nM)を有することになる(これは、本発明の目的においては、受容体への結合はないと解釈される)。本発明のある特定の化合物は、受容体に対して約20,000以下の $K_i$ (nM)を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約10,000以下、または約5000以下、または約1000以下、または約500以下、または約450以下、または約350以下、または約200以下、または約100以下、または約50以下、または約10以下、または約1以下、または約0.1以下、の $K_i$ (nM)を有することになる。

10

**【0173】**

- オピオイド受容体機能アッセイ手順：機能的 $[^3\text{H}]\text{GTP S}$ 結合実験を以下の通り行った。最終濃度0.026 $\mu$ g/ $\mu$ lの膜タンパク質(自社で生成)、10 $\mu$ g/mLサポニン、3 $\mu$ M GDPおよび0.20nM $[^3\text{H}]\text{GTP S}$ を、氷上で、結合緩衝液(100mM NaCl、10mM  $\text{MgCl}_2$ 、20mM HEPES、pH7.4)に順次添加することにより、オピオイド受容体の膜溶液を調製した。この調製した膜溶液(190 $\mu$ l/穴)を、DMSO中で調製したアゴニストの20 $\times$ 濃縮保存液10 $\mu$ lを含有する96穴浅底ポリプロピレンプレートに移した。プレートを、振盪しながら、30分間約25の温度でインキュベートした。96穴組織ハーベスター(Packard)を用いて、96穴Unifilter GF/B濾過プレート(Perkin Elmer、Shelton、CT)上での急速濾過によって反応を終了させ、続いて200 $\mu$ lの氷冷した結合緩衝液(10mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、10mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、pH7.4)を用いて、3回濾過洗浄した。続いて濾過プレートを50で2~3時間乾燥させた。50 $\mu$ l/穴のシンチレーション反応混液(Perkin Elmer、Shelton、CT)を加え、1分/穴の間、Packard Top-Count内でプレートをカウントした。

20

30

**【0174】**

- オピオイド受容体機能データ： $\text{GTP EC}_{50}$ は、受容体において化合物に対して50%の最大反応をもたらす化合物の濃度である。本発明のある特定の化合物は、オピオイド受容体機能を刺激するために約20,000以下の $\text{GTP EC}_{50}$ (nM)を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約10,000以下、または約5000以下、または約2000以下、または約1500以下、または約1000以下、または約600以下、または約100以下、または約50以下、または約25以下、または約10以下、または約1以下、または約0.1以下の $\text{GTP EC}_{50}$ (nM)を有することになる。

40

**【0175】**

$\text{GTP E}_{\text{max}}$ (%)は、U69,593により誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大の効果である。本発明のある特定の化合物は、約1%を超える、または約5%を超える、または約10%を超える、または約20%を超える、 $\text{GTP E}_{\text{max}}$ (%)を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約50%を超える、または約75%を超える、または約90%を超える、または約100%を超える $\text{GTP E}_{\text{max}}$ (%)を有することになる。

**【0176】**

- オピオイド受容体結合実験手順： - オピオイド受容体結合実験手順を以下の通り

50

行うことができる。放射リガンド投与置換アッセイでは、 $0.3 \text{ nM}$  [ $^3\text{H}$ ]-ナルトリンドール (Perkin Elmer, Shelton, CT,  $33.0 \text{ Ci/mmole}$ ) を、最終容量  $500 \mu\text{l}$  の結合緩衝液 ( $5 \text{ mM MgCl}_2$ 、 $5\%$  DMSO、 $50 \text{ mM Trizma}$  塩基、 $\text{pH} 7.4$ ) 中の  $5 \mu\text{g}$  膜タンパク質 (Perkin Elmer, Shelton, CT) と共に使用する。 $25 \mu\text{M}$  非標識ナロキソンの存在下、非特異的結合を測定する。すべての反応は、約  $25^\circ\text{C}$  の温度で1時間、96穴深底ポリプロピレンプレート内で実施する。 $0.5\%$  ポリエチレンイミン (Sigma) 中に予浸させた96穴 Unifilter GF/C 濾過プレート (Perkin Elmer, Shelton, CT) 上での急速濾過によって、結合反応を終了させる。96穴組織ハーベスター (Perkin Elmer, Shelton, CT) を用いて収集を実施し、続いて  $500 \mu\text{l}$  の氷冷した結合緩衝液で5回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを  $50^\circ\text{C}$  で1~2時間乾燥させる。 $50 \mu\text{l}$ /穴シンチレーション反応混液 (Perkin Elmer, Shelton, CT) を加え、1分/穴の間、Packard Top-Count 内でプレートをカウントする。

10

## 【0177】

- オピオイド受容体結合データ：特定の実施形態において、本発明の化合物は、受容体に対して約  $10,000$  以上の  $K_i$  ( $\text{nM}$ ) を有することになる (これは、本発明の目的において、受容体への結合はないと解釈される)。本発明のある特定の化合物は、受容体に対して、約  $20,000$  以下の  $K_i$  ( $\text{nM}$ ) を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、約  $10,000$  以下、または約  $9000$  以下の  $K_i$  ( $\text{nM}$ ) を有することになる。別の実施形態において、本発明の化合物は、約  $7500$  以下、または約  $6500$  以下、または約  $5000$  以下、または約  $3000$  以下、または約  $2500$  以下の  $K_i$  ( $\text{nM}$ ) を有することになる。別の実施形態において、本発明の化合物は、約  $1000$  以下、または約  $500$  以下、または約  $350$  以下、または約  $250$  以下、または約  $100$  以下、または約  $10$  以下の  $K_i$  ( $\text{nM}$ ) を有することになる。

20

## 【0178】

- オピオイド受容体機能アッセイ手順：機能的 [ $^3\text{S}$ ]GTP S 結合実験を以下の通り行うことができる。最終濃度  $0.026 \mu\text{g}/\mu\text{l}$  の膜タンパク質 (Perkin Elmer, Shelton, CT)、 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  サポニン、 $3 \mu\text{M}$  GDP および  $0.20 \text{ nM}$  [ $^3\text{S}$ ]GTP S を、氷上で、結合緩衝液 ( $100 \text{ mM NaCl}$ 、 $10 \text{ mM MgCl}_2$ 、 $20 \text{ mM HEPES}$ 、 $\text{pH} 7.4$ ) に順次添加することによって、オピオイド受容体膜溶液を調製する。この調製した膜溶液 ( $190 \mu\text{l}$ /穴) を、DMSO 中で調製したアゴニストの  $20\times$  濃縮保存液  $10 \mu\text{l}$  を含有する96穴浅底ポリプロピレンプレートに移す。プレートを、振盪しながら約  $25^\circ\text{C}$  の温度で30分間、インキュベートする。96穴組織ハーベスター (Packard) を用いて、96穴 Unifilter GF/B 濾過プレート (Perkin Elmer, Shelton, CT) 上での急速濾過によって反応を終了させ、続いて、 $200 \mu\text{l}$  の氷冷した結合緩衝液 ( $10 \text{ mM NaH}_2\text{PO}_4$ 、 $10 \text{ mM Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{pH} 7.4$ ) で3回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを  $50^\circ\text{C}$  で1~2時間乾燥させる。 $50 \mu\text{l}$ /穴シンチレーション反応混液 (Perkin Elmer, Shelton, CT) を加え、プレートを、1分/穴の間、Packard Top-Count 内でプレートをカウントする。

30

40

## 【0179】

- オピオイド受容体機能データ：GTP  $\text{EC}_{50}$  は、受容体において化合物に対して  $50\%$  の最大反応をもたらす化合物の濃度である。本発明のある特定の化合物は、約  $20,000$  以下、または約  $10,000$  以下の GTP  $\text{EC}_{50}$  ( $\text{nM}$ ) を有することになる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約  $3500$  以下、または約  $1000$  以下、または約  $500$  以下、または約  $100$  以下、または約  $90$  以下、または約  $50$  以下、または約  $25$  以下、または約  $10$  以下の GTP  $\text{EC}_{50}$  ( $\text{nM}$ ) を有することになる。

## 【0180】

50

GTP  $E_{max}$  (%) は、met-エンケファリンにより誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大効果である。発明の本発明のある特定の化合物は、約1%を超える、または約5%を超える、または約10%を超える GTP  $E_{max}$  (%) を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、約30%を超える GTP  $E_{max}$  (%) を有することになる。他の実施形態では、本発明の化合物は、約50%を超える、または約75%を超える、または約90%を超える、 GTP  $E_{max}$  (%) を有することになる。別の実施形態において、本発明の化合物は、約100%以上の GTP  $E_{max}$  (%) を有することになる。

**【0181】**

ORL-1受容体結合アッセイ手順：ヒトオピオイド受容体様受容体 (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) を発現する組換え型 HEK-293 細胞からの膜を、氷冷した低浸透圧性緩衝液 (2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM HEPES, pH 7.4) (10 ml / 10 cm シャーレ) に細胞を溶解することにより調製し、続いて組織粉碎機 / テフロン (登録商標) 乳棒で均質化する。30,000 × g、4 で15分間遠心分離することにより膜を収集し、1~3 mg/ml の最終濃度へと、ペレットを低浸透圧性緩衝液中に再懸濁させる。ウシ血清卵白を有する BioRad タンパク質アッセイ試薬を標準として用いて、タンパク質濃度を測定する。ORL-1受容体のアリコートは -80 で保存する。

10

**【0182】**

放射リガンド結合実験 (スクリーニングおよび投与置換) では、0.1 nM [<sup>3</sup>H]-ノシセプチン (Perkin Elmer, Shelton, CT, 87.7 Ci/mmole) を、最終容量 500 μl の結合緩衝液 (10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 5% DMSO, 50 mM HEPES, pH 7.4) 中の 12 μg の膜タンパク質と共に使用する。10 nM 非標識ノシセプチン (American Peptide Company) の存在下、非特異的結合を測定する。すべての反応は、室温で1時間、96穴深底ポリプロピレンプレート内で実施する。0.5% ポリエチレンイミン (Sigma) 中に予浸させた 96穴 Unifilter GF/C 濾過プレート (Perkin Elmer, Shelton, CT) 上での急速濾過によって、結合反応を終了させる。96穴組織ハーベスター (Perkin Elmer, Shelton, CT) を用いて収集を実施し、続いて 500 μl の氷冷した結合緩衝液で3回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを 50 で2~3時間乾燥させる。50 μl / 穴のシンチレーション反応混液 (Perkin Elmer, Shelton, CT) を加え、1分/穴の間、Packard Top-Count 内でプレートをカウントする。Microsoft Excel および GraphPad PRISM (商標)、v. 3.0 以上、カーブフィッティング機能をそれぞれ用いて、またはワンサイト競合カーブフィッティング用の自社機能を用いて、スクリーニングおよび投与置換実験からのデータを解析する。

20

30

**【0183】**

ORL-1受容体結合データ：本発明のある特定の化合物は、約1000以下の  $K_i$  (nM) を有することになる。ある実施形態において、本発明の化合物は、約500以下の  $K_i$  (nM) を有することになる。他の実施形態では、本発明の化合物は、約300以下、または約100以下、または約50以下、または約20以下の  $K_i$  (nM) を有することになる。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、約10以下、または約1以下、または約0.1以下の  $K_i$  (nM) を有することになる。

40

**【0184】**

ORL-1受容体機能アッセイ手順：ヒトオピオイド受容体様 (ORL-1) (Perkin Elmer, Shelton, CT) を発現する組換え型 HEK-293 細胞からの膜を、氷冷した低浸透圧性緩衝液 (2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM HEPES, pH 7.4) (10 ml / 10 cm シャーレ) に細胞を溶解することにより調製し、続いて組織粉碎機 / テフロン (登録商標) 乳棒で均質化する。30,000 × g で、4 で15分間遠心分離することにより膜を収集し、1~3 mg/ml の最終濃度へと、ペレッ

50



トを低浸透圧性緩衝液中に再懸濁させる。ウシ血清卵白を有するBioRadタンパク質アッセイ試薬を標準として用いて、タンパク質濃度を測定した。ORL-1受容体膜のアリコートをして-80℃で保存する。

#### 【0185】

機能的 $[^3\text{S}]$ GTP $\gamma$ S結合実験を以下の通り行う。氷上で、最終濃度0.026  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ のORL-1膜タンパク質、10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ サポニン、3  $\mu\text{M}$  GDPおよび0.20 nM $[^3\text{S}]$ GTP $\gamma$ Sを、結合緩衝液(100 mM NaCl、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、20 mM HEPES、pH 7.4)に順次添加することによって、ORL-1膜溶液を調製する。この調製した膜溶液(190  $\mu\text{l}$ /穴)を、DMSO中で調製したアゴニスト/ノシセプチンの20x濃縮保存液10  $\mu\text{l}$ を含有する96穴浅底ポリプロピレンプレートに移す。プレートを、振盪しながら室温で30分間インキュベートする。96穴組織ハーベスター(Packard)を用いて、96穴Unifilter GF/B濾過プレート(Perkin Elmer, Shelton, CT)上での急速濾過によって反応を終了させ、続いて200  $\mu\text{l}$ の氷冷した結合緩衝液(10 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、10 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、pH 7.4)で3回濾過洗浄する。続いて濾過プレートを50℃で2~3時間乾燥させる。50  $\mu\text{l}$ /穴シンチレーション反応混液(Perkin Elmer, Shelton, CT)を加え、1分/穴の間、Packard Top-Count内でプレートをカウントする。GraphPad PRISM v. 3.0以上のシグモイド用量反応曲線フィッティング機能、または非線形シグモイド用量反応曲線フィッティング用の自社機能を用いて、データを解析する。

10

20

#### 【0186】

ORL-1受容体機能データ: ORL-1 GTP  $\text{EC}_{50}$ は、ORL-1受容体において化合物に対して50%の最大反応をもたらす化合物の濃度である。特定の実施形態において、高い結合親和性(すなわち低いKi値)を有する本発明の化合物は、約10,000を超えるORL-1 GTP  $\text{EC}_{50}$  (nM)を有することになる(すなわち、治療濃度では刺激しない)。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約20,000以下のORL-1 GTP  $\text{EC}_{50}$  (nM)を有することになる。一実施形態では、本発明の化合物は、約10,000以下の、または約5000以下の、または約1000以下のORL-1 GTP  $\text{EC}_{50}$  (nM)を有することになる。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、約100以下の、または約10以下の、または約1以下の、または約0.1以下のORL-1 GTP  $\text{EC}_{50}$  (nM)を有することになる。

30

40

#### 【0187】

ORL-1 GTP  $E_{\text{max}}$  %は、標準的ORL-1アゴニストであるノシセプチンにより誘発される効果と比較して、化合物により誘発される最大効果である。ある実施形態において、本発明の化合物は、10%未満のORL-1 GTP  $E_{\text{max}}$ を有することになる(これは、本発明の目的においては、ORL-1受容体でアンタゴニスト活性を有すると解釈される)。本発明のある特定の化合物は、1%を超える、または5%を超える、または10%を超えるORL-1 GTP  $E_{\text{max}}$  (%)を有することになる。他の実施形態において、本発明の化合物は、20%を超える、または50%を超える、または75%を超える、または88%を超える、または100%を超えるORL-1 GTP  $E_{\text{max}}$ を有することになる。

#### 【0188】

疼痛の予防または治療に関するインビボアッセイ

試験動物: 各実験では、実験の開始時に体重が200~260gのラットを用いる。これらのラットは、群で収容し、投薬より約16時間前に飼料を撤去する本発明の化合物の経口投与前を除いては、飼料および水を常時自由摂取させる。対照群は、本発明の化合物で治療したラットとの比較の役割を果たす。対照群には、本発明の化合物用の担体を投与する。対照群に投与した担体の量は、試験群に投与した担体と本発明の化合物の量と同じである。

#### 【0189】

50

急性疼痛：急性疼痛を治療または予防するための本発明の化合物の作用を評価するため、ラットテールフリック試験を使用し得る。ラットを手で穏やかに拘束し、テールフリックユニット（Model 7360、イタリアのUgo Basileより市販）を用いて、先端部から5cmの点で尾を放射熱の集束ビームに曝露する。テールフリック反応潜時とは、熱的刺激の開始から尾を振るまでの間の間隔として定義する。20秒以内に反応しない動物は、テールフリックユニットから除外され、足引っ込み反応潜時20秒が割り当てられる。テールフリック反応潜時は、本発明の化合物の投与の直前（治療前）ならびに本発明の化合物の投与から1、3および5時間後に測定する。データは、テールフリック反応潜時（複数可）として表され、最大可能な効果（%MPE）、すなわち20秒のパーセンテージを以下の通り計算する：

【0190】

【数1】

$$\% \text{MPE} = \frac{[(\text{投与後の反応潜時}) - (\text{投与前の反応潜時})]}{(20\text{秒} - \text{投与前の反応潜時})} \times 100$$

【0191】

ラットのテールフリック試験は、F.E.D'Amourら、「A Method for Determining Loss of Pain Sensation」、J.Pharmacol.Exp.Ther.72:74-79(1941年)に記載されている。

【0192】

急性疼痛の治療または予防に対する本発明の化合物の作用を評価するために、ラットのホットプレート試験も使用し得る。48～52の温度で維持された加熱した金属床を有する透明なプレキシグラスシリンダーからなるホットプレート装置（モデル7280、イタリアのUgo Basileから市販）を使用してラットを試験する。ラットをホットプレート装置上のシリンダーに置き、最大30秒が経過したら、またはラットが生体防御行動を示した時点で（挙動エンドポイント）、ホットプレートから取り出し、反応潜時を記録する。ホットプレート反応潜時は、直前に（予備処置）および本発明の化合物の投与から1、3、および5時間後に測定する。生体防御行動エンドポイントは、以下のうちのいずれかとして定義される：1）足を引っ込める、持続して持ち上げるか、または身震いしながらまたはなめながら、2）足を交互に持ち上げる、3）試験デバイスから脱出または脱出しようと試みる、または4）声を出す。データは、反応潜時（秒）として表現され、テールフリック試験に対して上に記載のように、最大可能な効果のパーセンテージを計算する。このホットプレート試験は、G. WoolfeおよびA.D. Macdonald, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80:300-307 (1944)に記載されている。

【0193】

炎症性疼痛：炎症性疼痛の治療または予防に対する、本発明の化合物の作用を評価するため、Freund's complete adjuvant（「FCA」）の炎症性疼痛モデルを使用することができる。FCA誘導による、ラット後足の炎症は、持続的な炎症性の機械的痛覚過敏の発生に伴うもので、これにより臨床的に有用な鎮痛剤の抗痛覚過敏作用の信頼できる予測が得られる（L.Barthoら、「Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation」、Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. 342:666-670(1990年)）。各動物の左後足に、50μLの50%FCAを足底内注射により投与する。FCAの注入前（ベースライン）および注射から24時間後、以下に記載の通りPWTを測定することにより、侵害性の機械的刺激に対する反応について動物を評価する。次いでラットに、1、3または10mg/kgの本発明の化合物、Celebrex、インドメタシンもしくはナプロキセンから選択される30mg/kgの対照薬剤、または担体のいずれかの単回投与を行う。侵害性の機械的刺激に対する反応を投与から1、3、5および24時間後に測定する。各動物に対する痛覚過敏の逆転のパーセントを以下のように定義する。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 4 】

【 数 2 】

$$\%逆転 = \frac{[ (投与後PWT) - (投与前PWT) ]}{[ (ベースラインPWT) - (投与前PWT) ]} \times 100$$

【 0 1 9 5 】

神経障害性疼痛：神経障害性疼痛の治療または予防のための本発明の化合物の作用を評価するため、S e l t z e rモデルまたはC h u n gモデルのいずれかを使用することができる。

10

【 0 1 9 6 】

S e l t z e rモデルにおいて、神経障害性疼痛の部分的な坐骨神経結紮モデルを使用することによって、ラットにおいて神経因性痛覚過敏を発生させる（Z.Seltzerら、「A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury」、Pain 43:205-218(1990年)）。左坐骨神経の部分的結紮をイソフルラン/ O<sub>2</sub> 吸入麻酔下で実施する。麻酔の誘導後、ラットの左大腿部を剪毛し、小さな切り込みを介して大腿部の上部に坐骨神経を露出させ、後部二頭筋半腱様筋神経が、共通の坐骨神経から分岐する点からちょうど遠位の転子付近の部位を取り囲む結合組織を慎重に除去する。7 - 0 絹縫合糸を、湾曲した、逆カッティングの3 / 8 ミニニードルで神経に挿入し、背側から神経厚さの1 / 3 から1 / 2 が結紮内に保持されるよう強く結紮する。一重の筋肉縫合糸（4 - 0 ナイロン（V i c r y l））およびv e t b o n d組織接着剤を用いてこの創傷を閉じる。術後、創傷部位に抗生物質の散剤を振りかける。偽処置のラットには、坐骨神経を操作しないこと以外は、同一の外科手術を施す。術後、動物を秤量し、麻酔から回復するまで加温パッド上に置く。次いで動物を挙動試験が開始するまでホームケージに戻す。以下に記載の通り、手術前（ベースライン）、次いで薬剤投与前、ならびに薬剤投与から1、3および5時間後のPWTを測定することにより動物の侵害性の機械的刺激に対する反応を評価する。神経因性痛覚過敏の逆転のパーセンテージは、以下の通り定義される：

20

30

【 0 1 9 7 】

【 数 3 】

$$\%逆転 = \frac{[ (投与後PWT) - (投与前PWT) ]}{[ (ベースラインPWT) - (投与前PWT) ]} \times 100$$

【 0 1 9 8 】

C h u n gモデルでは、神経障害性疼痛の脊髄神経結紮モデルを使用して、ラットにおける機械的痛覚過敏、温熱性痛覚過敏および触覚異痛症を引き起こす。イソフルラン/ O<sub>2</sub> 吸入麻酔下で手術を実施する。麻酔誘導後、3 c m切開し、L<sub>4</sub> - S<sub>2</sub>のレベルで、棘突起から左のパラ棘筋を分離する。1対の小さな骨鉗子を用いてL<sub>6</sub>横突起を慎重に取り除くことによって、L<sub>4</sub> - L<sub>6</sub>脊髄神経を視覚的に確認する。左のL<sub>5</sub>（またはL<sub>5</sub>およびL<sub>6</sub>）脊髄神経（複数可）を単離し、絹針できつく結紮する。完全にうっ血したことを確認し、非吸収性の縫合糸、例えばナイロン縫合糸など、またはステンレススチールステープルを用いて創傷を縫合する。偽処置のラットには、脊髄神経（複数可）を操作しないこと以外は、同一の外科手術を施す。術後、動物を秤量し、生理食塩水またはリンガー乳酸溶液を皮下（s . c .）注射で投与し、創傷部位に抗生物質の散剤を振りかけ、麻酔から回復するまで加温パッド上に保持する。次いで動物を挙動試験が開始するまでホームケ

40

50

ージに戻す。以下に記載の通り、手術前（ベースライン）、次いで本発明の化合物の投与直前、ならびに本発明の化合物の投与から1、3および5時間後のPWTを測定することによって、動物の侵害性の機械的刺激に対する反応を評価する。以下に記載の通り、動物の侵害性の熱的刺激または触覚異痛症に対する反応を評価することもできる。神経障害性疼痛のためのChungモデルは、S.H.Kim、「An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat」、Pain 50(3): 355-363(1992年)に記載されている。

#### 【0199】

機械的痛覚過敏の評価としての機械的刺激に対する反応：

足圧力アッセイを使用して、機械的痛覚過敏を評価することができる。このアッセイでは、C.Stein、「Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds」、Pharmacol. Biochem. and Behavior 31:451-455(1988年)に記載の通り、アナルゲシメーター（モデル7200、イタリアのUgo Basileから市販）を用いて、侵害性の機械的刺激に対する後足引っ込み閾値（PWT）を測定する。後足にかかる最大重量を250gに設定し、足の完全な引っ込みとしてエンドポイントを取る。各時間点で、各ラットに対して一度ずつPWTを測定し、影響のあった（同側、つまり傷と同じ側）後足のみを試験するか、または同側と反対側（非傷害の、つまり傷の反対側）の両方の後足を試験する。

10

#### 【0200】

温熱性痛覚過敏の評価としての熱的刺激に対する反応：足底試験を使用して、温熱性痛覚過敏を評価することができる。この試験では、K.Hargreavesら、「A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia」、Pain 32(1):77-88(1988年)に記載の技法に従い、足底試験装置（イタリアのUgo Basileから市販）を用いて、侵害性の熱的刺激に対する後足引っ込み反応潜時を測定する。最大曝露時間を32秒に設定することによって、組織の損傷を回避し、あらゆる意図された、熱源からの足の引っ込みをエンドポイントとして取る。各時間点で、3つの反応潜時を測定し、平均する。影響のあった（同側の）足のみを試験するか、または同側と反対側の（非傷害の）の両方の足を試験する。

20

#### 【0201】

触覚異痛症の評価：触覚異痛症を評価するため、ワイヤーメッシュフロアの透明なプレキシグラス隔室にラットを配置し、少なくとも15分間の慣らしを行う。慣らしした後、各ラットの影響のあった（同側の）足の足底表面に向けて、一連のvon Freyモノフィラメントを差し出す。この一連のvon Freyモノフィラメントは、直径が増加する6つのモノフィラメントからなり、一番小さい直径の繊維を最初に差し出す。各フィラメントを用いて、5回の試験を行うが、各試験は、約2分間離す。各差し出しは、4～8秒の間または侵害受容の引っ込み挙動が観察されるまで続ける。戻込みする、足を引っ込める、または足をなめることは、侵害受容の挙動反応と考えられる。

30

#### 【0202】

呼吸抑制の評価：呼吸抑制を評価するため、大腿動脈カニューレを移植することによってラットを準備することができ、カニューレを介して血液試料を取る。薬剤投与前、次いで治療から1、3、5および24時間後、血液試料を取る。動脈血液ガス分析装置（例えば、Respiratory/Blood Gas試験カートリッジ付きのIDEXX VetStat）を用いて、血液試料を処理する。同等のデバイスは、血液ガス分析の標準的装置（例えば、D.Torbatiら、2000 Intensive Care Med. (26) 585～591）である。

40

#### 【0203】

胃の運動性の評価：10mL/kgの容量のビヒクル、対照化合物または被験物質を、強制経口投与で動物に与える。投与から1時間後、10mL/kgの容量のcharcoal meal溶液（水中の1%カルボキシメチルセルロース溶液中の5%非活性炭粉末

50

)をすべての動物に与える。投与から2時間後(炭末摂取から1時間後)、二酸化炭素吸入またはイソフルランの過剰摂取により動物を屠殺し、charcoal mealの通過を確認する。胃および小腸を慎重に取り除き、生理食塩水を浸漬させた吸収剤表面上に、それぞれを置く。幽門とcharcoal mealが最も遠くに進行した位置との間の距離を測定し、幽門と回盲接合点との間の距離と比較する。charcoal mealの通過を、移動した小腸の長さのパーセンテージとして表す。

#### 【0204】

##### 医薬組成物

本発明の化合物は、その活性により、ヒトのおよび獣医薬において好都合に有用である。上述のように、本発明の化合物は、それを必要とする対象において、ある状態を治療または予防するために有用である。本発明の化合物は、オピオイドおよび/またはORL-1受容体の調節を必要とする任意の動物に投与することができる。

10

#### 【0205】

対象に投与する場合、本発明の化合物は、薬学的に許容される担体または添加剤を含む組成物の成分として投与することができる。本発明の化合物は、医者によって決定された通りの任意の適切な経路により投与することができる。投与の方法として、皮内、筋肉内、腹腔内、非経口、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、口腔内、脳内、腔内、経皮、経粘膜、直腸、吸入による投与、または局所(特に、耳、鼻、眼または皮膚)投与を挙げることができる。送達は、局部または全身のいずれかであってよい。特定の実施形態において、投与により、本発明の化合物は血流へと放出されることになる。

20

#### 【0206】

本発明の医薬組成物は、溶液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、ペレット、多重顆粒剤、カプセル剤、液体を含有するカプセル剤、粉末を含有するカプセル剤、多重顆粒剤を含有するカプセル剤、ロゼンジ、徐放性製剤、薄膜、坐剤、煙霧剤、スプレー剤の形態または使用に適した任意の他の形態を取ることができる。一実施形態では、組成物は、カプセル剤の形態である(例えば、米国特許第5,698,155号を参照)。適切な薬学的添加剤の他の例は、本明細書に参照により組み込まれているRemington's Pharmaceutical Sciences、1447-1676(Alfonso R.Gennaro編、第19版、1995年)に記載されている。

#### 【0207】

本発明の医薬組成物は、適切な量の薬学的に許容される添加剤を含むことによって、対象への適切な投与のための形態を提供することが好ましい。このような薬学的添加剤は、賦形剤、懸濁剤、可溶化剤、結合剤、崩壊剤、保存剤、着色剤、滑沢剤などであってよい。薬学的添加剤は、水または油などの液体であってよく、これには、石油、動物、植物もしくは合成由来のもの、例えばピーナツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などが含まれる。薬学的添加剤は、生理食塩水、ゴムアカシア、ゼラチン、デンプンのり、タルク、ケラチン、コロイド性シリカ、ウレアなどであってよい。加えて、助剤、安定化剤、増粘剤、滑沢剤および着色剤を使用することができる。一実施形態では、動物に投与する場合、薬学的に許容される添加剤は、無菌である。本発明の化合物が静脈内に投与される場合、水は、特に有用な添加剤である。生理食塩水溶液ならびにブドウ糖およびグリセロール水溶液も、液体の添加剤、特に注射用溶液剤に使用することができる。適切な薬学的添加剤はまた、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、イネ、粉、チョコーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなども含む。本発明の組成物は、必要に応じて、微量な量の湿潤剤または乳化剤、またはpH緩衝剤も含有することができる。経口単位剤形を配合するために使用することができる薬学的に許容される担体および添加剤の特定の例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients、American Pharmaceutical Association (1986年)に記載されている。

30

40

#### 【0208】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、経口投与用に配合される。経口的に送達される本発明の化合物は、例えば、錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ、カプレット、ロゼ

50

ンジ、水性または油性溶液剤、懸濁剤、顆粒剤、散剤、乳剤、シロップ剤またはエリキシル剤の形態であってよい。本発明の化合物が経口の錠剤に取り込まれる場合、このような錠剤は、圧縮する、錠剤粉末にする、腸溶性にする、糖コーティングする、薄膜コーティングする、多重圧縮するまたは多層状にすることができる。

#### 【0209】

本発明の経口投与された化合物は、1種または複数の追加の薬剤、例えば、甘味剤、例えばフルクトース、アスパルテームまたはサッカリンなど、香味剤、例えばハッカ、冬緑油、またはサクランボなど、着色剤および保存料、ならびに安定剤などを含有することによって、安定した、医薬として味のよい剤形を提供することができる。固体経口剤形を作製するための技法および組成物が、Marcel Dekker, Inc. から出版されている *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman および Schwartz 編、第2版) に記載されている。錠剤（圧縮および成型されたもの）、カプセル剤（硬質ゼラチンおよび軟質ゼラチン）および丸剤を作製するための技法および組成物はまた、Remington's *Pharmaceutical Sciences 1553-1593* (Arthur Osol 編、第16版、Mack Publishing, Easton, PA 1980年) にも記載されている。液体経口剤形として、水性および非水性の溶液剤、乳剤、懸濁剤および溶液剤、ならびに / または非発泡性顆粒剤から再構成された懸濁剤が挙げられ、これらは場合によって1種または複数の適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、賦形剤、甘味料、着色剤、香味剤などを含有する。液体経口剤形を作製するための技法および組成物は、Marcel Dekker, Inc. から出版されている *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*、(Lieberman, Rieger および Banker 編) に記載されている。

10

20

#### 【0210】

本発明の化合物が、注射（例えば、連続した点滴または大量瞬時投与）による非経口投与用に配合される場合、製剤は、油性または水性の媒体中の懸濁剤、溶液剤、または乳剤の形態であってよく、そのような製剤は、薬学的に必要な添加剤、例えば1種または複数の安定化剤、懸濁剤、分散剤などをさらに含むことができる。本発明の化合物が、非経口的に注射される場合、これは、例えば、等圧の無菌の溶液剤の形態であってよい。本発明の化合物はまた、注射用製剤として再構成するための散剤の形態であってよい。

#### 【0211】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、静脈内投与のための医薬組成物に配合される。通常は、このような組成物は、無菌、等圧の水性緩衝液を含む。必要な場合、この組成物は、可溶化剤も含むことができる。静脈内投与用の本発明の化合物は、ベンゾカインまたはプリロカインなどの局所麻酔薬を場合によって含むことによって、注射部位の疼痛を和らげることができる。一般的に、これら成分は、例えば、活性薬剤の含量を示したアンプルまたはサシェなどの密閉した容器内の凍結乾燥した乾燥粉末または水を含まない濃縮物として、単位剤形内に別々または一緒に混合して供給される。本発明の化合物を点滴で投与する場合、これは、例えば、無菌の医薬品グレードの水または生理食塩水を含有する点滴ビンを用いて投薬することができる。本発明の化合物を注射で投与する場合、投与前に成分が混合できるように、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルを提供することができる。

30

#### 【0212】

本発明の化合物が吸入により投与される場合、これは、乾性煙霧剤、または水性または部分的に水性の溶液剤に配合することができる。

40

#### 【0213】

別の実施形態において、本発明の化合物は、ベシクル、特にリポソームに入れて送達することができる (Langer, *Science*, 249:1527-1533(1990年)、および Treatら、*Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, 317-327 および 353-365(1989年) を参照されたい)。

#### 【0214】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、局所投与される。これは、例えば、手術中の局所注入により、局所への塗布により（例えば、手術後の創傷包帯と関連させて）、

50

注射により、カテーテルを用いて、坐剤または浣腸を用いて、またはインプラントを用いて達成することができ、前記インプラントとして、多孔性、非多孔性、またはゼラチン状物質、例えば膜、例えばシアラステック膜など、または繊維のものが挙げられる。

#### 【0215】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、即放性の形態で送達することができる。他の実施形態では、本発明の化合物は、徐放性のシステムまたは持続放出性のシステムで送達することができる。徐放性または持続放出性の医薬組成物は、これらの非徐放性または非持続放出性の対応物により達成される結果よりも、さらに良い薬物治療を達成するという共通の目的を有することができる。一実施形態では、徐放性または持続放出性の組成物は、最短の時間で、状態（またはその症状）を治療または予防するための本発明の化合物の最小量を含む。徐放性または持続放出性の組成物の利点として、薬剤活性の延長、投与回数の削減、およびコンプライアンスの増加が挙げられる。加えて、徐放性または持続放出性の組成物は、作用の開始時間または他の特徴、例えば、本発明の化合物の血中濃度に有利な影響を与えることができ、したがって、有害な副作用の発生を低下させることができる。

10

#### 【0216】

徐放性または持続放出性の組成物は、所望の治療効果または予防効果を迅速に生じる本発明の化合物の量を最初に放出し、治療効果または予防効果のレベルを長時間に亘り維持する本発明の化合物の他の量を徐々におよび継続的に放出することができる。本発明の化合物は、体内で本発明の化合物の一定の濃度を維持するよう、代謝され、体から排泄される本発明の化合物の量に取って代わるような速度で、剤形から放出されることが可能である。有効成分の徐放または持続放出は、これだけに限らないが、pHの変化、温度の変化、酵素の濃度もしくは利用可能性、水の濃度もしくは利用可能性、または他の生理的状态もしくは化合物などを含めた様々な状態により刺激される可能性がある。

20

#### 【0217】

本発明による使用のための徐放性または持続放出性的手段は、当分野で知られているものから選択し得る。例として、それぞれが本明細書に参照により組み込まれている、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号および第5,733,566号に記載のものが挙げられるがこれらに限らない。このような剤形を使用することによって、異なる割合で所望の放出プロファイルを得るために、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、浸透性膜、浸透圧系、多層コーティング、微小粒子、多重顆粒剤、リポソーム、マイクロスフェアまたはこれらの組合せを使用して、徐放性または持続放出性の、1種または複数の有効成分を提供することができる。当分野で知られている、適切な徐放性または持続放出性の製剤は、本明細書中に記載されているものを含めて、本開示を考慮して、本発明の有効成分と共に使用するために容易に選択することができる。Medical Applications of Controlled Release, Vol.2, Applications and Evaluation, R.S.LangerおよびD.L.Wise編、CRC Press(1984年)のGoodson、「Dental Applications」(pp.115-138)も参照されたい。Langer、Science 249:1527-1533(1990年)による概説で考察されている他の徐放性または持続放出性のシステムを、本発明による使用のために選択することができる。一実施形態では、ポンプを使用することができる(Langer、Science 249:1527-1533(1990年)、Sefton、CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987年)、Buchwaldら、Surgery 88:507(1980年)およびSaudekら、N.Engl.J.Med.321:574(1989年))。別の実施形態では、ポリマー性物質を使用することができる(Medical Applications of Controlled Release(LangerおよびWise編、1974年)、Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance(SmolénおよびBall編、1984年)、RangerおよびPeppas、J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.23:61(1983年)、Levyら、Science 228:190(1985年)、Duringら、Ann.Neurol.25:351(1989年)およびHowardら、J.Neurosurg.71:1

30

40

50

05(1989年))。さらに別の実施形態において、徐放性または持続放出性のシステムは、本発明の化合物の標的、例えば、脊柱、脳または消化管の近くに配置することもでき、したがって全身投与量のほんの一部しか必要としない。

【0218】

錠剤または丸剤の形態の場合、本発明の医薬組成物を、消化管での分解および吸収を遅らせるようにコーティングを行うことによって、長時間に亘る持続作用を提供することができる。浸透圧活性推進化合物(osmotically active driving compound)を包み込んでいる選択的透過膜もまた、経口投与の組成物に適切である。これら最近のプラットフォームでは、カプセル剤を取り囲む環境からの流体をこの推進化合物が吸収し、膨潤して開口から薬剤または薬剤組成物を押し出す。これらの送達プラットフォームは、即放性製剤のスパイク型プロファイルに対して、基本的に0次の送達プロファイルを提供することができる。時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセロールまたはステアリン酸グリセロールなども使用することができる。経口用の組成物は、標準的添加剤、例えばマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロースおよび炭酸マグネシウムなどを含むことができる。一実施形態では、これらの添加剤は、医薬品のグレードである。

10

【0219】

本発明の医薬組成物は、経口投与に適した単一の単位剤形、例えば、これだけに限らないが、徐放性または持続放出性に適応させた錠剤、カプセル剤、ゲルキャップおよびカプレット剤などを含む。

20

【0220】

状態の治療または予防に有効な本発明の化合物の量は、標準的な臨床上の技法により決定することができる。加えて、インピトロおよび/またはインピボのアッセイを場合によって使用することにより、最適な投与量の範囲の特定に役立つことができる。使用する正確な投与量はまた、例えば、投与経路および治療する状態の程度に応じて決まることになり、医師の判断および/または各動物の状況に従い決定することができる。典型的な要素、例えば、中でも、治療している動物の体重、年齢、性別および健康状態(例えば、肝臓および腎機能)、治療すべき苦痛、症状の重症度、投与間隔の頻度、任意の有害な副作用の存在および使用している特定の化合物などに応じて、投与は変わり得る。

30

【0221】

適切な有効投与量は、一日につき動物の体重1kgあたり約0.01mgから約3000mgの範囲とすることができるが、これらは通常、一日につき動物の体重1kgあたり約0.01mgから約2500mg、または一日につき動物の体重1kgあたり約0.01mgから約1000mgである。一実施形態では、有効投与量は、一日につき動物の体重1kgあたり約100mg以下である。別の実施形態では、有効投与量は、一日につき動物の体重1kgあたり約0.01mgから約100mgの本発明の化合物の範囲であり、別の実施形態では、一日につき動物の体重1kgあたり約0.02mgから約50mgであり、別の実施形態では、一日につき動物の体重1kgあたり約0.025mgから約20mgである。

40

【0222】

投与は、単一用量または分割した用量とすることができる。一実施形態では、状態が寛解するまで、約24時間おきに有効投与量を投与する。別の実施形態では、状態が寛解するまで約12時間おきに有効投与量を投与する。別の実施形態では、状態が寛解するまで、約8時間おきに有効投与量を投与する。別の実施形態では、状態が寛解するまで、約6時間おきに有効投与量を投与する。別の実施形態では、状態が寛解するまで、約4時間おきに有効投与量を投与する。本明細書中に記載されている有効投与量は、投与される総量を指し、すなわち、2つ以上の本発明の化合物が投与される場合、有効投与量は、投与される総量に相当する。

【0223】

ORL-1受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインピトロで接触

50



させる場合、細胞内のORL-1受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の化合物の溶液剤または懸濁剤、約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-4}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-5}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-6}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-9}$ モル/Lの範囲となる。ある実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約 $0.01\mu\text{L}$ から約 $1\text{mL}$ となる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約 $200\mu\text{L}$ となる。

#### 【0224】

$\mu$ -オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内の $\mu$ -オピオイド受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の本発明の化合物の溶液剤または懸濁剤、約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-4}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-5}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-6}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-9}$ モル/Lの範囲となる。ある実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約 $0.01\mu\text{L}$ から約 $1\text{mL}$ となる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約 $200\mu\text{L}$ となる。

10

#### 【0225】

$\delta$ -オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内の $\delta$ -オピオイド受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の本発明の化合物の溶液剤または懸濁剤、約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-4}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-5}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-6}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-9}$ モル/Lの範囲となる。ある実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約 $0.01\mu\text{L}$ から約 $1\text{mL}$ となる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約 $200\mu\text{L}$ となる。

20

#### 【0226】

$\kappa$ -オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、本発明の化合物とインビトロで接触させる場合、細胞内の $\kappa$ -オピオイド受容体機能を阻害または活性化するために有効な量は通常、薬学的に許容される担体または添加剤中の本発明の化合物の溶液剤または懸濁剤、約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-4}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-5}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-6}$ モル/L、または約 $10^{-12}$ モル/Lから約 $10^{-9}$ モル/Lの範囲となる。ある実施形態では、本発明の化合物を含む溶液剤または懸濁剤の容量は、約 $0.01\mu\text{L}$ から約 $1\text{mL}$ となる。別の実施形態では、溶液剤または懸濁剤の容量は、約 $200\mu\text{L}$ となる。

30

#### 【0227】

本発明の化合物は、ヒトで使用する前に、所望の治療または予防のための活性について、インビトロまたはインビボでアッセイすることができる。動物モデル系を使用することによって、安全性および効力を実証することができる。本発明のある特定の化合物は、約 $0.5\text{mg/kg}$ から約 $20\text{mg/kg}$ の範囲の、疼痛の治療のための $\text{ED}_{50}$ を有することになる。本発明のある特定の化合物は、呼吸抑制を誘発しない用量で、有意な鎮痛性および/または抗痛覚過敏を生じることになる。対照的に、モルヒネなどの従来のオピオイドの有効量を与えたラットからの血液試料では、酸素圧、酸素飽和およびpHが有意に減少する一方、二酸化炭素が有意に増加する。

40

#### 【0228】

本発明によると、それを必要とする動物において状態を治療または予防するための方法は、本発明の化合物(すなわち、第1の治療薬)に加えて第2の治療薬の有効量を動物に同時投与することをさらに含む。第2の治療薬の有効量は、既知であるか、または本開示および出版されている臨床研究を考慮して開業医により決定されることになる。本発明の一実施形態において、状態(例えば、疼痛)の治療のために第2治療薬が動物に投与される場合、本発明の化合物(すなわち、第1治療薬)の最小有効量は、第2の治療薬が投与

50

されない状況での最小有効量よりも少ないことになる。この実施形態では、本発明の化合物および第2の治療薬は、追加的または相乗的に作用することによって、状態を治療または予防することができる。あるいは、第2の治療薬を使用することによって、第1の治療薬の投与の対象の状態とは異なる障害を治療または予防することができ、この障害は、本明細書中の上記に定義された状態であってもなくてもよい。一実施形態では、本発明の化合物は、本発明の化合物の有効量と、第2の治療薬の有効量とを含む単一組成物として、第2の治療薬と共に同時に投与される。あるいは、本発明の化合物の有効量を含む組成物および第2の治療薬の有効量を含む第2の組成物が同時に投与される。別の実施形態では、本発明の化合物の有効量は、第2の治療薬の有効量の投与の前または後に投与される。この実施形態では、第2の治療薬がその治療効果を発揮している間に、本発明の化合物が投与され、または本発明の化合物が、状態を治療または予防するためにその治療効果を発揮している間に、第2の治療薬が投与される。

10

## 【0229】

第2の治療薬は、これらに限定されないが、オピオイドアゴニスト、非オピオイド鎮痛剤、非ステロイド性抗炎症剤、抗片頭痛剤、Cox-II阻害剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗催吐剤、 $\alpha$ -アドレナリン遮断薬、抗痙攣剤、抗うつ剤、Ca<sup>2+</sup>チャネル遮断剤、抗癌剤、UIを治療もしくは予防するための薬剤、不安を治療もしくは予防するための薬剤、記憶障害を治療もしくは予防するための薬剤、肥満を治療もしくは予防するための薬剤、便秘を治療もしくは予防するための薬剤、咳を治療もしくは予防するための薬剤、下痢を治療もしくは予防するための薬剤、高血圧を治療もしくは予防するための薬剤、てんかんを治療もしくは予防するための薬剤、食欲不振症/悪液質を治療もしくは予防するための薬剤、薬物乱用を治療もしくは予防するための薬剤、潰瘍を治療もしくは予防するための薬剤、IBDを治療もしくは予防するための薬剤、IBSを治療もしくは予防するための薬剤、嗜癮障害を治療もしくは予防するための薬剤、パーキンソン病およびパーキンソニズムを治療もしくは予防するための薬剤、脳卒中を治療もしくは予防するための薬剤、てんかんを治療もしくは予防するための薬剤、掻痒状態を治療もしくは予防するための薬剤、精神病を治療もしくは予防するための薬剤、ハンチントン舞蹈病を治療もしくは予防するための薬剤、ALSを治療もしくは予防するための薬剤、認知障害を治療もしくは予防するための薬剤、片頭痛を治療もしくは予防するための薬剤、嘔吐を治療、予防もしくは阻害するための薬剤、ジスキネジーを治療もしくは予防するための薬剤、うつ病を治療もしくは予防するための薬剤、またはこれらの任意の混合物であってよい。

20

30

## 【0230】

有用なオピオイドアゴニストの例として、これらに限らないが、アルフェントアニル、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、プレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピバノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピバノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペントゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

40

## 【0231】

特定の実施形態において、オピオイドアゴニストは、コデイン、ヒドロモルホン、ヒド

50

ロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、トラマドール、オキシモルホン、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物から選択される。

【0232】

有用な非オピオイド鎮痛剤の例として、これらに限らないが、非ステロイド性抗炎症剤、例えばアスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキス酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキスピナク、メフェナム酸、メクロフェンアミド酸、フルフェンアミド酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。他の適切な非オピオイド鎮痛剤として、以下の、非限定的な化学的種類の鎮痛性、解熱性、非ステロイド性抗炎症剤が挙げられる：サリチル酸誘導体、例えば、アスピリン、ナトリウムサリチル酸、コリンマグネシウムトリサリチル酸、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジンおよびオルサラジンなど、パラ-アミノフェノール誘導体、例えばアセトアミノフェンおよびフェナセチンなど、インドール酢酸およびインデン酢酸、例えばインドメタシン、スリンダクおよびエトドラクなど、ヘテロアール酢酸、例えばトルメチン、ジクロフェナクおよびケトロラックなど、アントラニル酸（フェナム酸）、例えばメフェナム酸およびメクロフェナム酸など、エノール酸、例えばオキシカム（ピロキシカム、テノキシカム）およびピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシフェンタタータゾン）など、アルカノン、例えばナブメトンなど、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物。NSAIDのより詳細な記述については、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる、Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. MolinoffおよびRaymond W. Ruddon編、第9版、1996年)、およびGlen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol 1A, 1196-1221 (A.R. Gennaro編、第19版、1995年)を参照されたい。

10

20

30

【0233】

有用なCox-2阻害剤および5-リポキシゲナーゼ阻害剤ならびにこれらの組合せの例が、その全体が参照により本明細書に組み込まれている米国特許第6,136,839号に記載されている。有用なCox-2阻害剤の例として、これらに限らないが、セレコキシブ、DUP-697、フロスリド、メロキシカム、6-MNA、L-745337、ロフェコキシブ、ナブメトン、ニメスリド、NS-398、SC-5766、T-614、L-768277、GR-253035、JTE-522、RS-57067-000、SC-58125、SC-078、PD-138387、NS-398、フロスリド、D-1367、SC-5766、PD-164387、エトリコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

40

【0234】

有用な抗片頭痛剤の例として、これらに限らないが、アルピロプリド、プロモクリプチン、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニニン、エルゴクリプチン、エルゴノピン、エルゴット、エルゴタミン、フルメドロキソンアセテート、ホナジン、ケタンセリン、リスリド、ロメリジン、メチルエルゴノピン、メチセルギド、メトプロロール、ナラトリプタン、オキセトロン、ピゾチリン、プロプラノロール、リスベリドン、リザトリプタン、スマトリプタン、チモロール、トラゾドン、ゾルミトリプタ

50

ン、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【0235】

有用な抗痙攣剤の例として、これらに限らないが、アセチルフェネトライド、アルブトイン、アロキシドン、アミノグルテチミド、4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸、アトロラクトアミド、ベクラミド、ブラメート、臭化カルシウム、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド、ジエタジオン、ジメタジオン、ドキセントロイン、エテロバルブ、エタジオン、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレソン、ガパペンチン、5-ヒドロキシトリプトファン、ラモトリギン、臭化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メフェニトイン、メホバルピタール、メタルピタール、メテトイン、メトスクシミド、5-メチル-5-(3-フェナントリル)-ヒダントイン、3-メチル-5-フェニルヒダントイン、ナルコバルピタール、ニメタゼパム、ニトラゼパム、オキスカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルピタール、フェネトリド、フェノバルピタール、フェンスクシミド、フェニルメチルバルピツール酸、フェニトイン、フェテニレートナトリウム、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、プロガピド、臭化ナトリウム、ソラヌム、臭化ストロンチウム、スクロフェニド、スルチアム、テトランドイン、チアガピン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロ酸、バルプロミド、ピガバトリン、ゾニサミド、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

10

【0236】

有用なCa<sup>2+</sup>-チャンネル遮断剤の例として、これらに限らないが、ベプリジル、クレンチアゼム、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、プレニラミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、アムロジピン、アラニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、エホニジピン、エルゴジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシクラン、エタフェノン、ファントファロン、ペルヘキシリン、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

20

【0237】

UIを治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、プロパンセリン、イミプラミン、ヒヨスシアミン、オキシブチニン、ジサイクロミン、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

30

【0238】

不安を治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、ベンゾジアゼピン、例えばアルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼブ酸、デモキセパム、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパムおよびトリアゾラムなど、非ベンゾジアゼピン剤、例えばブスピロン、ゲピロン、イプサピロン、チオスピロン、ゾルピコン、ゾルピデムおよびザレプロンなど、精神安定剤、例えばバルピツレート、例えば、アモバルピタール、アプロバルピタール、ブタバルピタール、ブタルピタール、メホバルピタール、メトヘキシタール、ペントバルピタール、フェノバルピタール、セコバルピタールおよびチオペンタールなど、プロパンジオールカルバメート、例えばメプロバメートおよびチバメートなど、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

40

【0239】

下痢を治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、ジフェノキシラート、ロペラミド、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【0240】

てんかんを治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、

50

カルバマゼピン、エトサクシミド、ギャバペンチン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、ピニルGABA、アセタゾラミド、フェルバメート、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【0241】

薬物乱用を治療または予防するための有用な治療薬の例として、これらに限らないが、メサドン、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、ブプレノルフィン、オピエートアゴニスト、3-フェノキシピリジン、塩酸レボメタジルアセテート、セロトニンアンタゴニスト、薬学的に許容されるこれらの誘導体、またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【0242】

非ステロイド性抗炎症剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗嘔吐剤、アドレナリン遮断剤、抗うつ剤および抗癌剤の例は、当分野で既知であり、当業者により選択できる。記憶障害、肥満、便秘、咳、高血圧、食欲不振症/悪液質、潰瘍、IBD、IBS、嗜癪障害、パーキンソン病およびパーキンソニズム、脳卒中、てんかん、掻痒状態、精神病、ハンチントン舞蹈病、ALS、認知障害、片頭痛、ジスキネジー、うつ病を治療もしくは予防するための、および/または嘔吐を治療、予防もしくは阻害するための有用な治療薬の例として、当分野で知られているものが挙げられ、当業者により選択することができる。

【0243】

本発明の組成物は、本発明の化合物（または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物）を、薬学的に許容される担体または添加剤と混和するステップを含む方法により調製される。混和は、化合物（または誘導体）と薬学的に許容される担体または添加剤を混和するための既知の方法を用いて達成することができる。一実施形態では、本発明の化合物（または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物）は、有効量で組成物中に存在する。

(実施例)

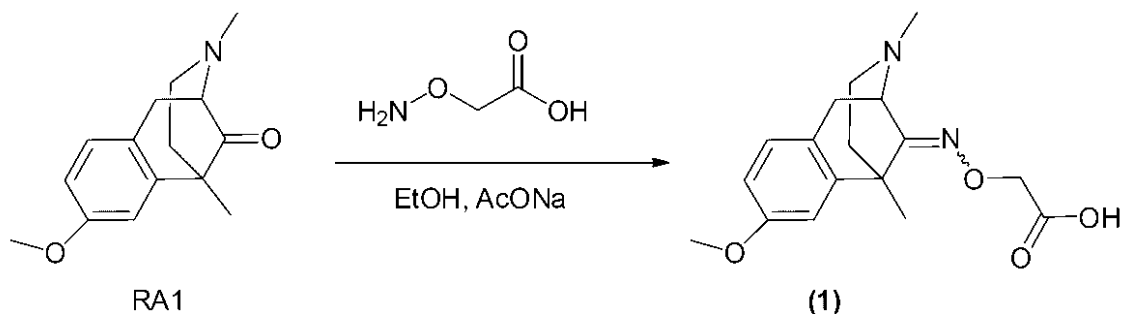
【実施例1】

【0244】

2-((8-メトキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イリデン)アミノ)オキシ)酢酸(化合物1)

【0245】

【化45】



RA1 (90 mg、0.37 mmol)、(アミノオキシ)酢酸ヘミヒドロクロリド (0.56 mmol、Aldrich)、NaOAc (1.2 mmol) および EtOH (2 mL) の混合物を 40 で 2 h 振盪させた。RT へ冷却後、反応混合物を水 (4 mL) でクエンチし、CHCl<sub>3</sub> (20 mL) で抽出した。有機層を濃縮し、逆相分取 HPLC (C18、0~100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、化合物 1 を得た (TFA 塩、85 mg、65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.6 およ

10

20

30

40

50

び8.3 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 1.1Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.35 - 3.40 (m, 2H), 2.95 (br., 4H), 2.1 - 2.2 (m, 1H), 1.78 - 1.82 (m, 2H), 1.53 (s, 3H); LC / MS、m / z = 319.2 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 318.4)。

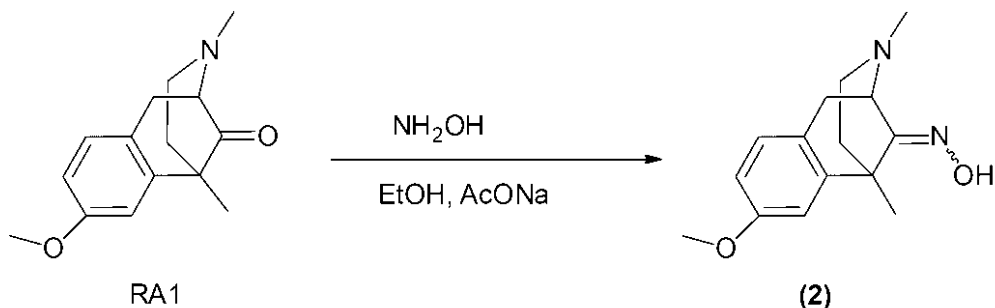
【実施例2】

【0246】

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - オンオキシム (化合物2)

【0247】

【化46】



10

化合物1に対する手順に従い、同様の方式でRA1 (0.37 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.56 mmol、Aldrich) から化合物2を調製した。白色の固体として化合物2を得た (70%)。

20

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.43 (br., 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.6および8.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.1Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 6.1および17.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.56 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 - 2.15 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.5 - 1.54 (m, 1H); LC / MS、m / z = 261.1 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 260.3)。

【実施例3】

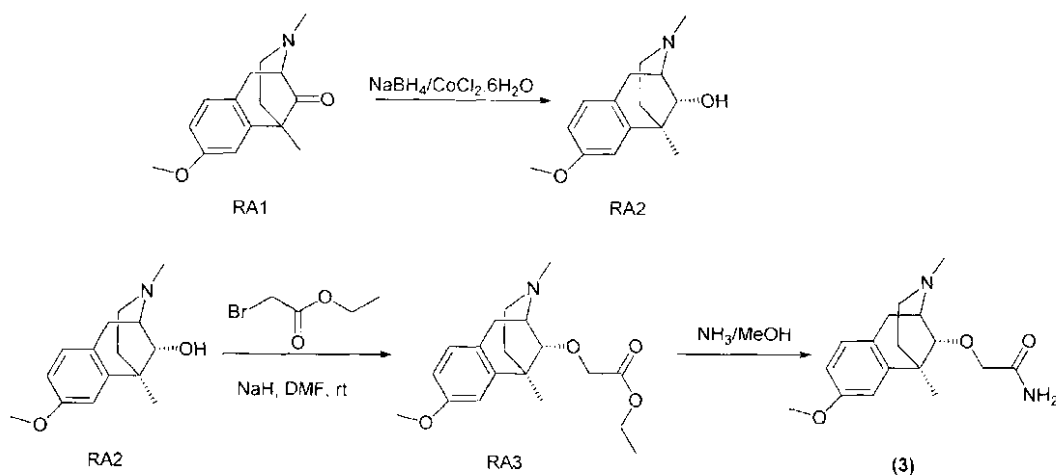
【0248】

2 - ( ( ( 6 R , 11 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) オキシ ) アセトアミド (化合物3)

30

【0249】

【化47】



40

文献の手順に従い (T. A. MontzkaおよびJ. D. Matiskella、US 3956336、1976年5月11日)、RA1からRA2を調製し (0.5 g、2.0 mmol)、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製した。

【0250】

50

RA2 (CHCl<sub>3</sub> / MeOH 10 / 0.5、白色の固体、0.35 g) :

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.6 および 8.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.78 (m, 1H), 3.19 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 5.9 および 18.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 2.04 (dt, J = 3.1 および 12.2 Hz, 1H), 1.85 (dt, J = 4.8 および 12.9 Hz, 1H), 1.74 (br., s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.41 - 1.46 (m, 1H); LC/MS、m/z = 248.3 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 247.3)。

【0251】

NaH (1 mmol、鉱油中60%)を、窒素下0℃で、RA2 (0.28 mmol)のDMF (2 mL)中溶液に添加した。反応混合物を0℃で1 h 攪拌し、次いでエチル2-ブロモアセテート (1 mLのDMF中60 mg) 溶液を添加した。反応混合物を24 h、RTに温めた。水性のワークアップ後、粗生成物RA3、LC/MS、m/z = 334.4 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 333.4)を0℃で、アンモニア (MeOH中約7 N、4 mL)で処理した。反応混合物をRTで48 h 振盪させ、次いで濃縮し、逆相分取HPLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA)で精製することによって、化合物3を生成した (TFA塩、白色の固体、30 mg、36%)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.14 - 7.18 (m, 1H), 6.89 - 6.93 (m, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 1H), 4.88 - 4.90 (m, 1H), 4.1 - 4.25 (m, 3H), 3.7 - 3.82 (m, 4H), 3.12 - 3.26 (m, 2H), 2.97 - 3.02 (m, 3H), 2.62 - 2.70 (m, 1H), 1.9 - 2.2 (m, 1H), 1.7 - 1.76 (m, 1H), 1.54 - 1.64 (m, 3H); LC/MS、m/z = 305.2 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 304.4)。

10

20

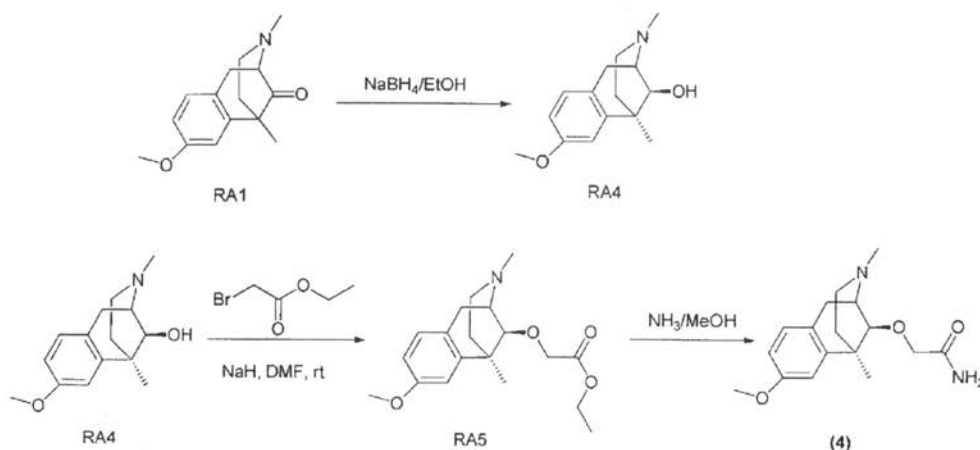
【実施例4】

【0252】

2 - ( ( (6R, 11S) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) オキシ) アセトアミド (化合物4)

【0253】

【化48】



30

40

文献手順に従い (T. A. Montzka および J. D. Matiskella、米国特許第3956336号、1976年5月11日)、RA1からRA4を調製し (0.5 g、2.0 mmol)、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル)で精製した。

【0254】

RA4 : (CHCl<sub>3</sub> / MeOH 10 / 0.3、白色の固体、0.4 g) : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.6 および 8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 - 3.59 (m, 1H), 3.4 - 3.5 (br, 1H), 3.19 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.11 - 3.14 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 6.4 および 18.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 - 2.36 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.1

50

2 - 1.16 (m, 1H); LC/MS、 $m/z = 248.6 [M+H]^+$  (計算値: 247.3)。

【0255】

化合物3に対する手順に従い、同様の方式で、RA4から化合物4を調製した(TFA塩、白色の固体、25mg、30%)。

【0256】

化合物4:  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.03 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.78 - 6.81 (m, 1H), 6.3 (dd,  $J = 2.4$ および $8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.74 - 4.75 (m, 1H), 4.06 - 4.44 (m, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 4H), 2.97 - 3.02 (m, 3H), 3.02 - 3.12 (m, 1H), 2.74 - 2.84 (m, 1H), 2.08 - 2.22 (m, 1H), 1.44 - 1.54 (m, 4H); LC/MS、 $m/z = 305.2 [M+H]^+$  (計算値: 304.4)。

10

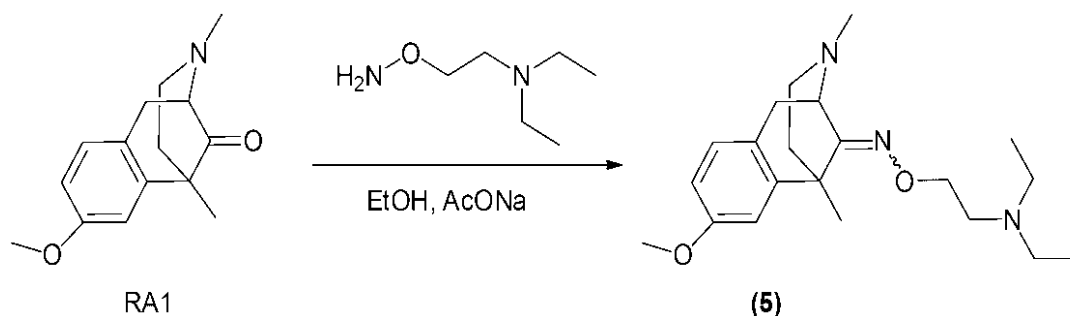
【実施例5】

【0257】

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - オン O - ( 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ) オキシム ( 化合物 5 )

【0258】

【化49】



20

化合物3に対する手順に従い、同様の方式で、RA1およびO - ( 2 - ジエチルアミノ - エチル ) ヒドロキシルアミン ( Hu l u T e c h n o l o g y ) から化合物5を調製した(TFA塩、黄色の油、57%)。

30

【0259】

化合物5:  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.07 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.79 (dd,  $J = 2.4$ および $8.6\text{ Hz}$ , 1H), 5.16 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.4 (t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.69 (s, 3H), 3.4 - 3.48 (m, 3H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 3.14 - 3.18 (m, 5H), 2.9 - 2.94 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.12 - 2.18 (m, 1H), 1.79 - 1.83 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.2 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 6H); LC/MS、 $m/z = 360.3 [M+H]^+$  (計算値: 359.5)。

【実施例6】

【0260】

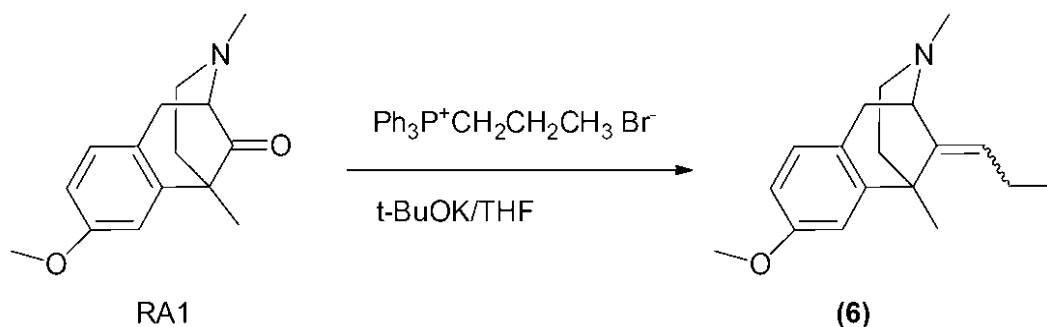
8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 11 - プロピリデン - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン ( 化合物 6 )

40

【0261】



## 【化50】



10

t-BuOK (THF中1M)を、RA1 (0.1g、0.4mmol)と臭化プロピルトリフェニルホスホニウム (0.8mmol)のTHF (5mL)中混合物にrtで添加した。RTで12h攪拌後、反応を水 (10mL)でクエンチし、EtOAc (40mL)で抽出し、濃縮し、逆相分取HPLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA)で精製することによって、黄色の油として化合物6を生成した (TFA塩、80mg、50%)。

## 【0262】

化合物6 :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.02 (dd,  $J = 8.5$ および $8.6$  Hz, 1H), 6.7 - 6.8 (m, 2H), 5.58 (dd,  $J = 7.2$ および $7.4$  Hz, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.3 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 3.14 (m, 2H), 2.7 - 2.84 (m, 4H), 1.98 - 2.4 (m, 3H), 1.74 - 1.78 (m, 3H), 1.36 - 1.56 (m, 1H); LC/MS、 $m/z = 272.2$  [M+H] $^+$  (計算値: 271.4)。

20

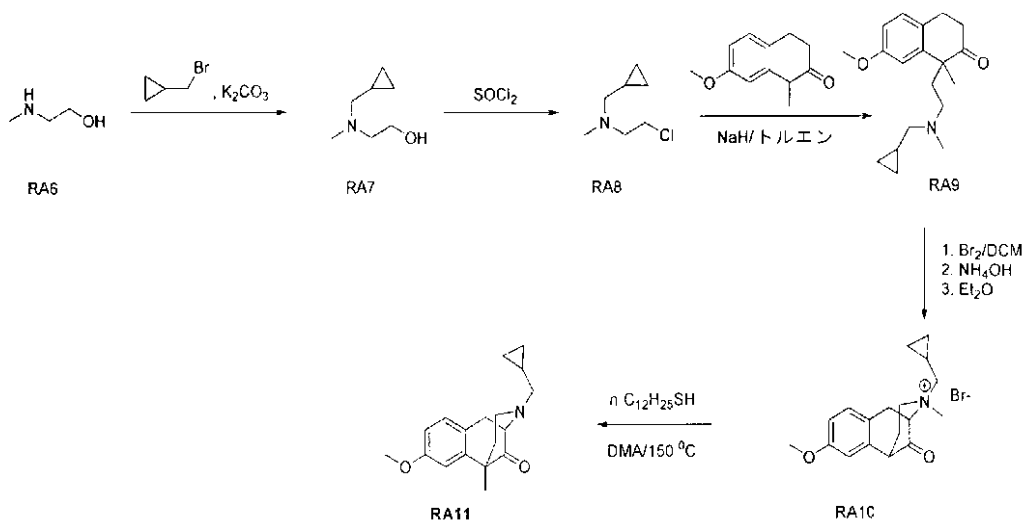
## 【実施例7】

## 【0263】

3-(シクロプロピルメチル)-8-メトキシ-6-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-オン (RA11)

## 【0264】

## 【化51】



30

40

(プロモメチル)シクロプロパン (80g、0.59mol、Combi\_Blocks)を、窒素下、RTで30minにわたり、化合物RA6 (1.1mol、Aldrich)および $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.58mol)の $\text{CH}_3\text{CN}$ /水 (400mL/1mL)中懸濁液に滴加した。反応混合物を50で24h加熱した。RTに冷却後、反応混合物を真空下で濃縮して(25 未満)、溶媒の大部分を除去し、次いで水 (400mL)でクエンチし、EtOAc (2×300mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し(100mL)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/Me

50

OH / NH<sub>4</sub>OH 10 / 1.5 / 0.1) で精製することによって、無色の油として RA7 を得た (60 g、80%) : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.19 (br., 1H), 2.44 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.2 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.73 - 0.81 (m, 1H), 0.38 - 0.43 (m, 2H), -0.08 - 0.1 (m, 2H).

【0265】

塩化チオニル (0.68 mol、100 mL の CHCl<sub>3</sub> 中 50 mL) を 0 で 2 h にわたり、RA7 (0.47 mol、400 mL の CHCl<sub>3</sub> 中 60 g) 溶液に添加した。反応混合物を RT に温め、RT で 16 h 撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮することによって、黄色の油を得た。これを、Et<sub>2</sub>O (100 mL)、およびトルエン (100 mL) で洗浄した。固体をアルゴン下で収集し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させることによって、RA8 を得た (HCl 塩、黄色の固体、75 g) : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 4.02 (dd, J = 1.1 および 6.1 Hz, 2H), 3.75 (dt, J = 6.3 および 13.8 Hz, 1H), 3.56 (dt, J = 5.7 および 13.8 Hz), 3.22 (dd, J = 7.4 および 13.5 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 7.3 および 13.4 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.15 - 1.22 (m, 1H), 0.78 - 0.82 (m, 2H), 0.46 - 0.52 (m, 2H)。HCl 塩 (50 g) を窒素下で CHCl<sub>3</sub> (200 mL) 中に懸濁させ、氷水で冷却し、NH<sub>4</sub>OH (14% 水性) で約 pH 9 に中和した。CHCl<sub>3</sub> 層を分離し、ブラインで洗浄し、真空下で濃縮することによって (15 未満)、無色の油として RA8 を得た (40 g を直ちに使用)。

10

【0266】

7-メトキシ-1-メチル-2-テトラロン (100 mL のトルエン中 0.16 mol) を、80 で 1 h にわたり NaH (60%、8 g、0.2 mol) のトルエン (300 mL) 中懸濁液に添加した。80 で 1 h 後、この反応混合物を RA8 (0.18 mol、60 mL のトルエン中 26 g) で処理し、80 で 5 h 継続した。反応混合物を RT に冷却し、氷水 (300 g) 上に注入した。水層をトルエン (2 × 200 mL) で抽出した。合わせたトルエン層をブラインで洗浄し、真空下で約 300 mL に濃縮し、氷水で 0 に冷却し、6N HCl (60 mL 水性) で処理した。反応混合物を RT で 30 min 撹拌した。水層を分離し、氷水で冷却し、NH<sub>4</sub>OH (14% 水溶液) で約 pH 9 に中和した。トルエン層を分離し、ブラインで洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、DCM / MeOH 10 / 0.8) で精製することによって、無色の油として RA9 を得た (30 g、62%) : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.6 および 8.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06 (dt, J = 7.3 および 15.5 Hz, 1H), 2.96 (dt, J = 6.1 および 15.6 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 6.1 および 7.6 Hz, 2H), 2.5 (dt, J = 8.3 および 13.8 Hz, 1H), 2.1 - 2.14 (m, 4H), 1.98 - 2.05 (m, 3H), 1.76 - 1.82 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.64 - 0.72 (m, 1H), 0.39 - 0.43 (m, 2H), -0.01 - 0.02 (m, 2H)。

20

30

【0267】

臭素 (0.11 mol、20 mL の DCM および 8 mL の AcOH 中 17 g) を、0 で 30 min にわたり、RA9 (Yao-012d) (0.1 mol、200 mL の DCM および 10 mL の AcOH 中 30 g) 溶液に添加した。反応混合物を 4 h にわたり RT に温め、RT で 24 h 撹拌した。反応混合物を氷水 (40 g) 上に注入し、NH<sub>4</sub>OH (14% 水溶液) で約 pH 9 に中和した。有機層をブラインで洗浄し、真空下で濃縮することによって (20 未満)、茶色の油を得た。エーテル (100 mL) を茶色の油に添加し、混合物を窒素下、RT で 4 h 撹拌した。固体を窒素下で収集し、Et<sub>2</sub>O で洗浄し、真空下で乾燥させることによって、黄色の固体として RA10 を得た (15 g、40%) : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.2 - 7.4 (m, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 6.89 - 6.91 (m, 1H), 4.42 (dt, J = 1.3 および 5.9 Hz, 0.3H), 4.27 (dt, J = 1.3 および 5.9 Hz, 0.7H), 3.94 - 3.98 (m, 1H), 3.78 - 3.81 (m, 1H), 3.45 - 3.65 (3H), 3.35 - 3.42 (m, 1.7H), 3.27 (m, 2.3H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 2.02 - 2.14 (m, 1H), 1.62 (s, 2.2H), 1.59 (s, 0.8H), 1.2 - 1.26 (m, 1H), 0.82 - 0.94 (m, 2H), 0.51 - 0.64 (m, 2H)

40

50

## 【0268】

1 - ドデカンチオール (25 mmol、6 mL、Aldrich) を、窒素下、150 で 2 min にわたり RA10 (32 mmol、30 mL の DMA 中 12 g) の懸濁液に添加した。30 分後、反応混合物を RT に冷却し、EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (150 mL、および 2 N NaOH、25 mL) で洗浄した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 2 / 1) で精製することによって、RA11 を生成した (黄色の固体、4.1 g、40%)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.6 および 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 6.4 および 17.8 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 1.5, 5.2 および 12.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 1.56 - 1.61 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.68 - 0.74 (m, 1H), 0.38 - 0.42 (m, 2H), -0.04 - 0.05 (m, 2H); LC/MS、m/z = 304.2 [M + H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup> (計算値: 285.4)。

10

## 【実施例 8】

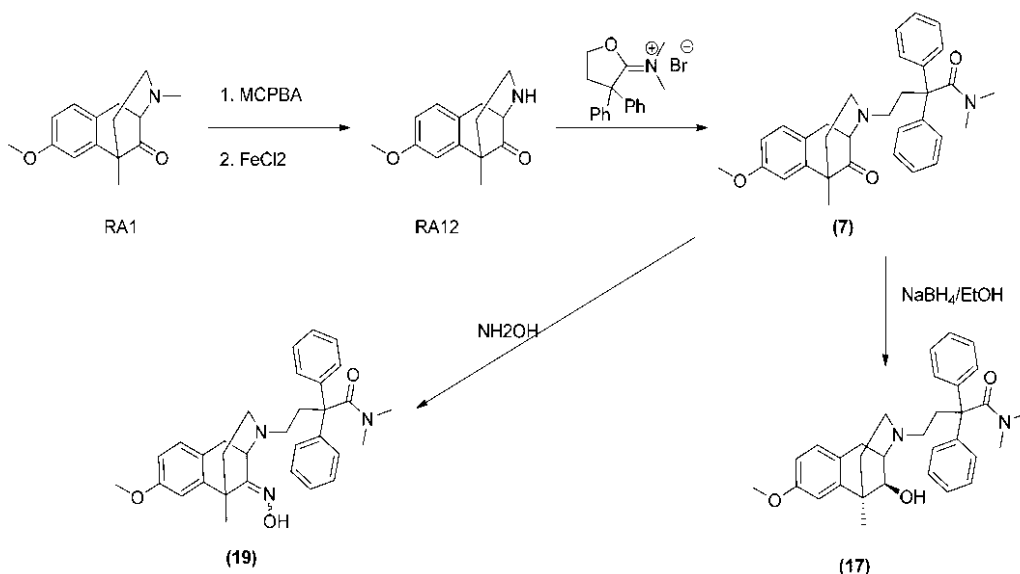
## 【0269】

4 - (11, 11 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 3 (4H) - イル) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物 7); 4 - ((6R, 11S) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 3 (4H) - イル) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物 17); および 4 - (11 - (ヒドロキシイミノ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 3 (4H) - イル) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物 19)

20

## 【0270】

## 【化 5 2】



30

40

MCPBA (2 mmol、純度 85%、5 mL の DCM 中) を、-5 ~ 0 で RA1 (0.25 g、2 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液に添加した。30 分後、FeCl<sub>2</sub> (水性 1 M、0.2 mL) 溶液を添加した。反応混合物を 0 で 1 h、および RT で 2 h 撹拌した。反応を NaOH (水性 2 N、2 mL) でクエンチした。有機層を分離し、濃縮することによって、黄色の油として粗製の RA12 を生成した {LC/MS、m/z = 232.4 [M + H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup> (計算値: 231.3)}。

## 【0271】

ジヒドロ - N, N - ジメチル - 3, 3 - ジフェニル - 2 (3H) - フランイミニウムブ

50

ロミド (0.2 g、0.58 mmol) を 0 で RA12 (0.1 g、0.43 mmol) および TEA (1 mmol) の  $\text{CHCl}_3$  (2 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を RT に温め、RT で 48 h 撹拌した。NaOH (水性 0.5 N、4 mL) で反応をクエンチした。有機層を分離し、濃縮し、HPLC で精製することによって、化合物 7 を得た (TFA 塩、白色の固体、20 mg、2 ステップで 8%)。 $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 10.2 (br., 1H), 7.24 - 7.38 (m, 10H), 6.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.2H), 6.83 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.8H), 6.62 - 6.78 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.18 - 3.05 (m, 15H), 1.3 - 1.42 (m, 4H); LC/MS、 $m/z = 515.2$  [ $\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 496.6)。

## 【0272】

10

NaBH<sub>4</sub> (0.1 g、33 mmol) を 0 で化合物 7 (0.1 g、0.2 mmol) の EtOH (4 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を RT で 1 h 撹拌し、水でクエンチし、 $\text{CHCl}_3$  で抽出し、HPLC で精製することによって、化合物 17 を生成した (TFA 塩、白色の固体、40 mg)。 $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.28 - 7.46 (m, 10H), 6.9 - 6.94 (m, 1H), 6.66 - 6.8 (m, 2H), 3.7 - 3.75 (m, 1H), 3.64 - 3.66 (m, 3H), 3.44 - 3.48 (m, 1H), 2.93 - 3.15 (m, 6H), 2.3 - 2.75 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.23 - 1.45 (m, 4H); LC/MS、 $m/z = 499.2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 498.7)。

## 【0273】

20

化合物 1 に対する手順に従い、同様の方式で、化合物 7 (0.2 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.3 mmol、Aldrich) から化合物 19 を調製した。逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で化合物 19 を精製した (白色の固体、TFA 塩、40 mg)。 $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.22 - 7.42 (m, 10H), 7.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.6H), 6.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.4H), 6.67 - 6.8 (m, 2H), 5.02 - 5.07 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22 - 3.25 (m, 1H), 3.0 - 3.05 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.4 - 2.8 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.56 - 1.96 (m, 2H), 1.52 (s, 1.2H), 1.42 (s, 1.8H); LC/MS、 $m/z = 512.3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 511.7)。

## 【実施例 9】

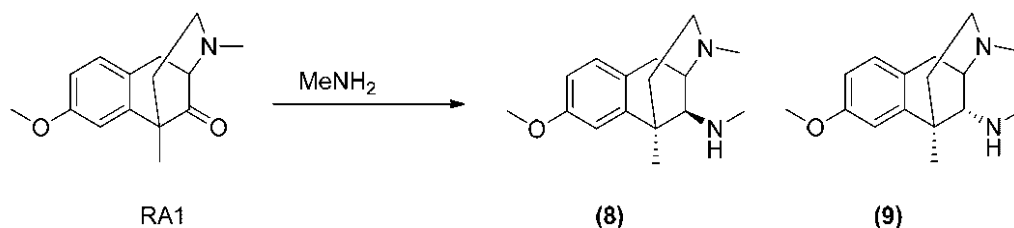
## 【0274】

30

(6R, 11S) - 8 - メトキシ - N, 3, 6 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - アミン (化合物 8); および (6R, 11R) - 8 - メトキシ - N, 3, 6 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - アミン (化合物 9)

## 【0275】

## 【化 53】



40

RA1 (0.1 g、0.4 mmol)、MeNH<sub>2</sub> (THF 中 2 N、0.5 mL、1 mmol)、および 4 Å モレキュラーシーブの  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) 中混合物を RT で振盪させた。2 h 後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.8 mmol) を添加し、反応混合物を RT で 16 h 振盪させた。反応を NaOH (水性 1 N、2 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で抽出し、濃縮し、HPLC で精製することによって、化合物 8 および化合物 9 を生成した。

50

## 【0276】

化合物8 (白色の固体、TFA塩、15%、RT 0.865 min) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.55 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.95 - 6.99 (m, 2H), 4.38 (dd,  $J = 3.7$ および $5.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.8 - 3.86 (m, 4H), 3.48 (d,  $J = 20.1\text{ Hz}$ , 1H), 3.22 - 3.3 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.72 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 2.22 (m, 1H), 1.8 - 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 3H); LC/MS、 $m/z = 261.3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 260.4)。

## 【0277】

化合物9 (白色の固体、TFA塩、40%、RT 1.717 min) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.05 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.76 (dd,  $J = 2.6$ および $8.3\text{ Hz}$ , 1H), 3.78 - 3.8 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.28 - 3.38 (m, 2H), 3.04 (dd,  $J = 5.1$ および $19.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.74 - 2.8 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.32 - 2.4 (m, 1H), 2.02 - 2.1 (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.4 - 1.43 (m, 1H); LC/MS、 $m/z = 261.3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 260.4)。

10

## 【実施例10】

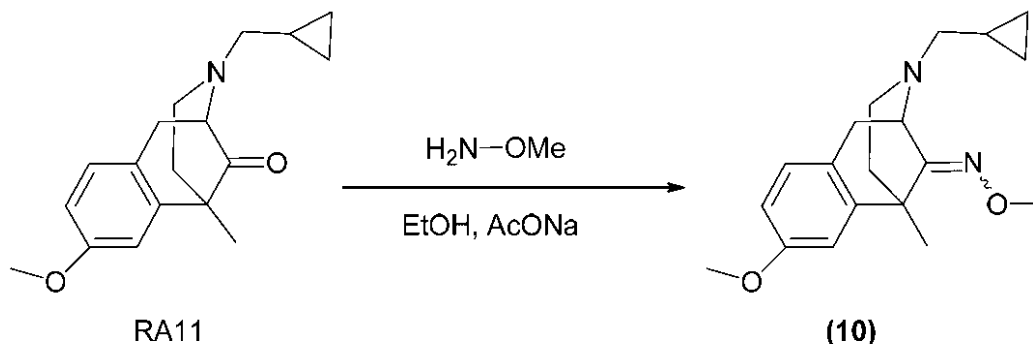
## 【0278】

3-(シクロプロピルメチル)-8-メトキシ-6-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-オンO-メチルオキシム(化合物10)

## 【0279】

20

## 【化54】



30

化合物1に対する同一の手順に従い、同様の方式でRA11 (0.1 g、0.35 mmol) およびo-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.5 mmol、Aldrich) から化合物10を調製した。化合物10を逆相分取HPLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA) で精製した (TFA塩、白色の固体、80%)。  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.05 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.78 (dd,  $J = 2.6$ および $8.3\text{ Hz}$ , 1H), 5.33 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.0 - 3.38 (m, 5H), 2.6 - 2.8 (m, 1H), 2.0 - 2.18 (m, 1H), 1.7 - 1.82 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.0 - 1.04 (m, 1H), 0.66 - 0.71 (m, 2H), 0.36 - 0.41 (m, 2H); LC/MS、 $m/z = 315.1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 314.4)。

40

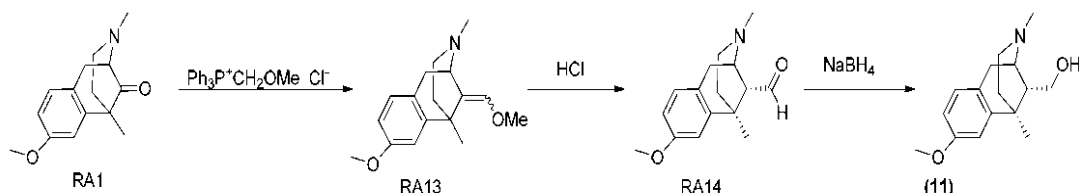
## 【実施例11】

## 【0280】

((6S, 11R)-8-メトキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)メタノール(化合物11)

## 【0281】

## 【化55】



t - BuOk (THF中1M、2.2mL、2.2mmol)を、RTでRA1(0.3g、1.2mmol)および(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(0.6g、1.7mmol、Aldrich)のTHF(10mL)中溶液に添加した。反応混合物をRTで16h撹拌した。水性のワークアップ後、生成した混合物をEtOAcで抽出し、カラム(シリカゲル、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10/0.3)で精製することによって、RA13を生成した[黄色の油、0.25g、LC/MS、 $m/z = 274.2$  [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 273.4)]。

## 【0282】

RA13(0.12g、0.4mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.15g、0.8mmol)の1,4-ジ-オキサン(5mL)中混合物をRTで2h振盪させ、次いで100で14h振盪させた。0に冷却後、反応混合物をEtOAc(15mL)で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ で中和した。有機層を濃縮して、粗製のRA14を生成し[LC/MS、 $m/z = 260.4$  [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 259.3)]、これを、EtOH(2mL)中に溶解し、RTで30min、 $\text{NaBH}_4$ (50mg)で処理した。反応を水でクエンチし、逆相分取HPLC(C18、0~100%、水中0.1% TFA/ACN中0.1% TFA)で精製することによって、化合物10を生成した(TFA塩、白色の固体、60mg、42%)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub>(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.6および8.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 5.2および13.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.2 - 3.4 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 10.5および11.8 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 5.9および18.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.0 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.95 (m, 1H), 1.72 - 1.78 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.19 - 1.24 (m, 1H); LC/MS、 $m/z = 262.4$  [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 261.4)。

## 【実施例12】

## 【0283】

(Z)-エチル2-(8-メトキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イリデン)アセテート(化合物12); (Z)-2-(8-メトキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イリデン)酢酸(化合物13); エチル2-((6S,11R)-8-メトキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)アセテート(化合物14); および2-((6S,11R)-8-メトキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)酢酸(化合物15)

## 【0284】

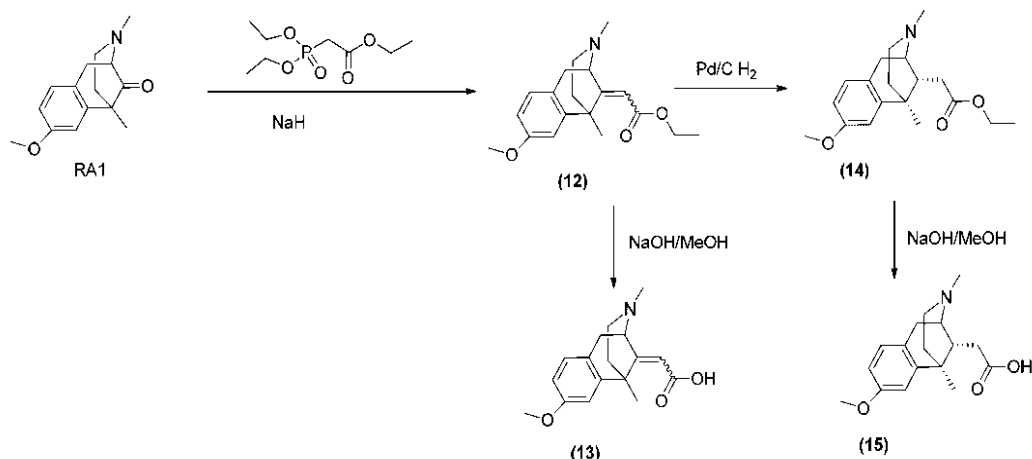
10

20

30

40

## 【化56】



10

20

30

40

50

RA1 (0.8 mmol, 0.2 g, 3 mL の THF 中) を、アルゴン下、RT でホスホノ酢酸トリエチル (triethyl phosphonoacetate) (1.3 mmol, 1.0 mL の THF 中 0.3 g) および NaH (5 mmol, 0.2 g, 鉱油中 60%) の混合物に添加した。反応混合物を RT で 16 h 撹拌した。これを 0 に冷却後、反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、化合物 12 を生成した (TFA 塩、白色の固体、0.2 g、58%)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.6 および 8.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 42.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.25 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.4 - 3.6 (m, 2H), 3.1 - 3.21 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.8 - 2.3 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.27 - 1.31 (m, 3H); LC/MS、m/z = 316.2 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 315.4)。

## 【0285】

NaOH (1 mmol, 水中 2 N, 0.5 mL) を 0 で化合物 12 (0.05 mmol, 20 mg, TFA 塩) の MeOH (2 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を RT で 5 h 振盪させた。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を CHCl<sub>3</sub> (4 mL) 中に溶解し、1 N HCl で約 pH 2 に中和した。有機層を分離し、濃縮し、逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、TFA 塩として化合物 13 を得た (白色の固体、15 mg、80%)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.2 および 8.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 35.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 - 3.5 (m, 2H), 3.0 - 3.16 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.8 - 2.2 (m, 2H), 1.58 (s, 3H); LC/MS、m/z = 288.1 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 287.4)。

## 【0286】

化合物 12 (0.1 mmol, 50 mg, TFA 塩) および Pd/C (10%、0.2 g) の EtOH/CHCl<sub>3</sub> (2 mL/6 mL) 中混合物を水素 (10 PSI) 下で 12 h 振盪させた。触媒を濾過し、生成物を逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、化合物 14 を得た (白色の固体、TFA 塩、30 mg)。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.75 - 6.77 (m, 2H), 4.04 - 4.07 (m, 2H), 3.74 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 - 3.15 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.59 - 2.66 (m, 1H), 2.41 - 2.46 (m, 2H), 1.89 - 2.07 (m, 2H), 1.58 - 1.63 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC/MS、m/z = 318.1 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 317.4)。

## 【0287】

化合物 13 に対する同一の手順に従い、同様の方式で化合物 14 (0.05 mmol) から化合物 15 を調製した (TFA 塩、白色の固体)。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.74 - 6.78 (m, 2H), 3.77 - 3.8 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 - 3.15 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 2.39 - 2.45 (m, 2H), 1.88 - 2.02 (m, 2H), 1.56 - 1.63 (m, 1H), 1.38 (s, 3H); LC/MS、 $m/z = 290.1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 289.4)。

【実施例 13】

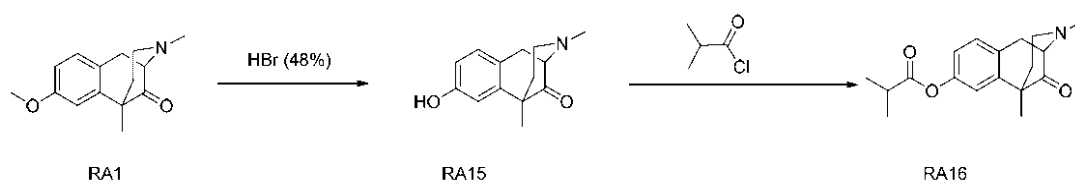
【0288】

3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8, 11, 11 - トリオール (RA15); および 11, 11 - ジヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 8 - イルイソブチレート (RA16)

10

【0289】

【化57】



20

HBr (1.5 mL、48% 水性) を、RT で RA1 (0.8 mmol、0.2 g) に添加した。混合物をアルゴン下、100 で 16 h 撹拌した。反応混合物を氷水の上に注入し、 $\text{NH}_4\text{OH}$  (14% 水性) で約 pH 9 に中和し、 $\text{CHCl}_3$  で抽出した。有機層を濃縮し、逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、RA15 を生成した (TFA 塩、120 mg、白色の固体)。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.6H), 6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.4H), 6.54 - 6.68 (m, 2H), 3.28 - 3.8 (m, 3H), 2.58 - 3.18 (m, 5H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 1.28 - 1.96 (m, 4H); LC/MS、 $m/z = 250.2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 249.3)。

30

【0290】

塩化イソブチリル (0.55 mmol、60 mg) を、0 で粗製の RA15 (0.5 mmol、120 mg) およびトリエチルアミン (1 mmol) の DCM (3 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を RT に終夜温めた。水性のワークアップ後、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン 7 / 3) で精製することによって、白色の固体として 100 mg の RA16 を生成した (53%)。  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.15 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 2.3$  および 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.56 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 6.4$  および 18.2 Hz, 1H), 2.72 - 2.83 (m, 2H), 2.52 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.2 - 2.28 (m, 1H), 1.71 - 1.76 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); LC/MS、 $m/z = 320.2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 319.4)。

40

【実施例 14】

【0291】

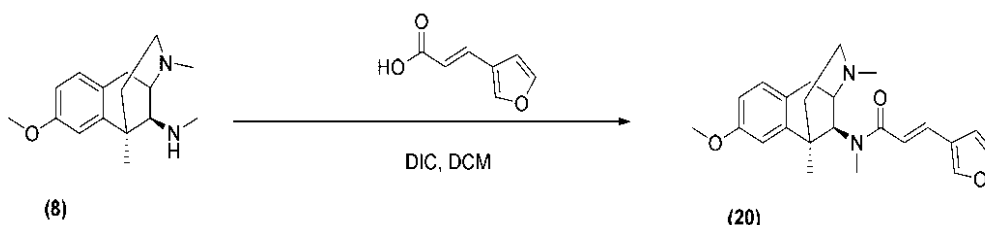
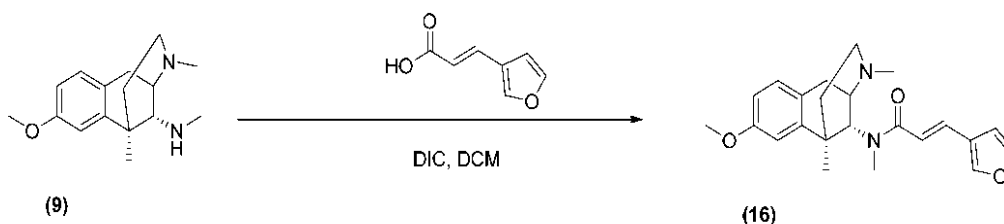
(E) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - ((6R, 11R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - N - メチルアクリルアミド (化合物 16); および (E) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - ((6R, 11S) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - N - メチルアクリルアミド (化合物 20)

50



【 0 2 9 2 】

【 化 5 8 】



10

20

30

40

1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド (DIC、0.12 mmol、Aldrich) を、0 で化合物 9 (0.1 mmol、25 mg)、3 - (3 - フリル) アクリル酸 (0.12 mmol) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.05 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を RT で 48 h 振盪させた。固体を濾過し、濾液を NaOH (1 N 1 mL) で洗浄し、逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、15 mg の化合物 16 を生成した (TFA 塩、白色の固体)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.8 (dd, J = 2.4 および 8.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 - 6.71 (m, 2H), 3.66 - 3.74 (m, 4H), 3.24 - 3.32 (m, 1H), 3.02 - 3.16 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 3H); LC / MS、m / z = 381.5 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 380.5)。

【 0 2 9 3 】

同様の方式で、化合物 8 (0.1 mmol) および 3 - (3 - フリル) アクリル酸 (0.12 mmol) から化合物 20 を調製した。逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で生成物を精製した (TFA 塩、白色の固体、10 mg)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.8 (s, 1H), 7.62 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.84 (m, 4H), 4.01 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.36 - 3.39 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.15 - 3.19 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.64 - 2.72 (m, 1H), 2.08 - 2.36 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.4 - 1.46 (m, 1H); LC / MS、m / z = 381.5 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 380.5)。

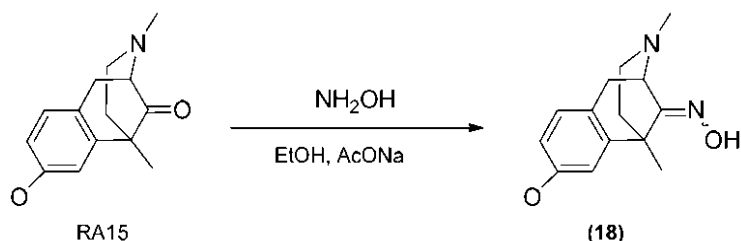
【 実施例 15 】

【 0 2 9 4 】

8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - オンオキシム (化合物 18)

【 0 2 9 5 】

## 【化59】



化合物1に対する手順に従い、同様の方式でRA15 (0.4 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.6 mmol、Aldrich) から化合物18を調製した。逆相分取HPLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA) で化合物18を精製することによって、茶色の油を得た (TFA塩、40%)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 3.04 - 3.18 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.68 - 2.08 (m, 2H), 1.52 (s, 3H); LC/MS、m/z = 247.2 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 246.3)。

10

## 【実施例16】

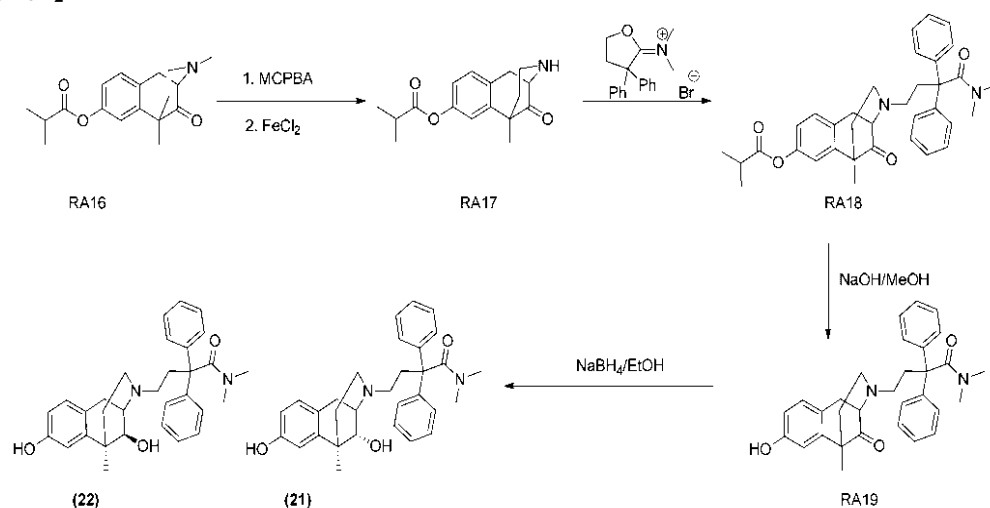
## 【0296】

4 - ((6R, 11R) - 8, 11 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 3 (4H) - イル) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物21); および 4 - ((6R, 11S) - 8, 11 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 3 (4H) - イル) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物22)

20

## 【0297】

## 【化60】



30

40

化合物7に対する手順に従い、同様の方式でRA16から化合物RA18を調製した。粗生成物RA18 {0.09 mmol、50 mg、LC/MS m/z = 571.3 [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> (計算値: 552.7)} をMeOH/水 (1 mL / 1 mL) 中に溶解し、65 で4 h、HBr (48%水性、0.1 mL) で処理した。RTに冷却後、生成物を逆相分取HPLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA) で精製することによって、RA19を生成した {TFA塩、30 mg、LC/MS m/z = 501.5 [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> (計算値: 482.6)}。

## 【0298】

NaBH<sub>4</sub> (40 mg、1 mmol) を、0 でRA19 (0.05 mmol、30 m

50

g) の  $\text{CHCl}_3 / \text{EtOH}$  (4 mL / 2 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を 0 ~ RT で 2 h 撹拌した。水性のワークアップ後、生成物を逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、化合物 21 および化合物 22 を生成した。

【0299】

化合物 21 (白色の固体、12 mg、RT 2.734 min) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.22 - 7.42 (m, 10H), 6.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.1H), 6.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.9H), 6.63 - 6.65 (m, 1H), 6.52 (dd,  $J = 2.3$  および 8.1 Hz, 1H), 3.7 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.48 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.0 - 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.62 - 2.72 (m, 3H), 2.32 - 2.48 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.8 - 1.9 (m, 2H), 1.48 - 1.54 (m, 1H), 1.4 (s, 2.7 H), 1.33 (s, 0.3H); LC / MS、 $m/z = 485.2$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 484.6)。

10

【0300】

化合物 22 (白色の固体、8 mg、RT 2.901 min) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.23 - 7.42 (m, 10H), 6.8 - 6.84 (m, 1H), 6.53 - 6.62 (m, 2H), 3.69 - 3.74 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 2.88 - 3.08 (m, 6H), 2.52 - 2.72 (m, 3H), 2.3 - 2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.5 - 1.9 (m, 2H), 1.3 - 1.4 (m, 3H), 1.18 - 1.25 (m, 1H); LC / MS、 $m/z = 485.2$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 484.6)。

【実施例 17】

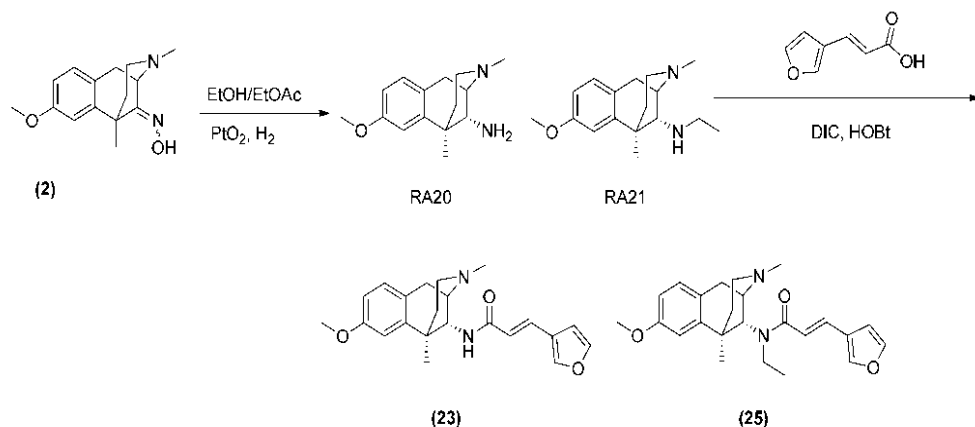
【0301】

20

(E) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - ((2R, 6R, 11S) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アクリルアミド (化合物 23); および (E) - N - エチル - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - ((2R, 6R, 11S) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アクリルアミド (化合物 25)

【0302】

【化 6 1】



30

40

化合物 2 (0.2 g、0.7 mmol) および  $\text{PtO}_2$  (25 mg、0.1 mmol) の  $\text{AcOH}$  (10 mL) 中混合物を  $\text{H}_2$  (30 PSI) 下で 30 h 振盪させた。 $\text{CHCl}_3$  (100 mL) を添加し、触媒を濾過した。濾液を  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28% 水性) で約 pH 9 に中和した。 $\text{CHCl}_3$  層を真空下で濃縮することによって、粗生成物 RA20 を生成した。LC / MS、 $m/z = 247.5$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 246.4); および RA21、LC / MS、 $m/z = 275.4$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 274.4)。

【0303】

1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド (DIC、0.12 mL、0.8 mmol) を、0 で DCM (4 mL) 中の上記粗生成物、3 - (3 - フリル) アクリル酸 (0.11 g、0.8 mmol) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.07 mmol) に

50

添加した。反応混合物をRTで14h振盪させた。固体を濾過し、濾液をNaOH(1N 1mL)で洗浄し、逆相分取HPLC(C18、0~100%、水中0.1%TF A / ACN中0.1%TF A)で精製することによって、化合物23および化合物25を生成した。

【0304】

化合物23(TFA塩、白色の固体、20mg) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.68 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 2.4$ および8.3 Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.04 - 3.18 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.56 - 2.62 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 1H), 1.64 - 1.71 (m, 1H), 1.42 (s, 3H); LC/MS、 $m/z = 367.2$  [ $M + H$ ] $^+$  (計算値: 366.4)

10

【0305】

化合物25(TFA塩、白色の固体、30mg) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.76 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.8 - 6.91 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.82 - 4.85 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.24 - 3.36 (m, 2H), 2.94 - 3.16 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.6 - 2.68 (m, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); LC/MS、 $m/z = 395.2$  [ $M + H$ ] $^+$  (計算値: 394.5)。

20

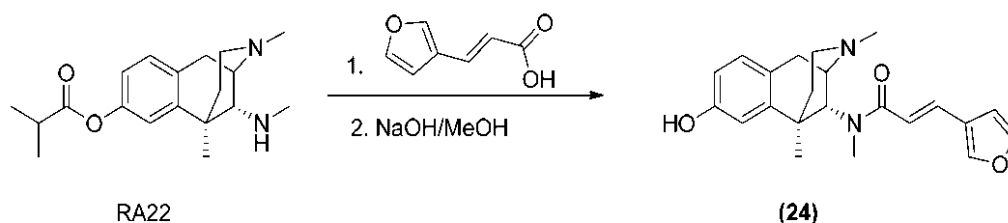
【実施例18】

【0306】

(E)-3-(フラン-3-イル)-N-((2R,6R,11S)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)-N-メチルアクリルアミド(化合物24)

【0307】

【化62】



30

1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC、0.1g、0.8mmol)を、0でRA22(0.25g、0.8mmol)、3-(3-フリル)アクリル酸(0.2g、1.4mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.14mmol)のDCM(4mL)中溶液に添加した。反応混合物をRTで14h振盪させた。固体を濾過し、濾液をNaOH(1N 1mL)で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣をMeOH(4mL)中に溶解し、RTで14h、0.5mLのNaOH(水性2N)で処理した。真空下で濃縮した後、残渣を $\text{CHCl}_3$ (10mL)中に溶解し、1N HClで約pH3に中和した。有機層を濃縮し、逆相分取HPLC(C18、0~100%、水中0.1%TF A / ACN中0.1%TF A)で精製することによって、化合物24を生成した(TFA塩、白色の固体、60mg)  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.76 (s, 0.1H), 7.74 (s, 0.9H), 7.47 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.68 - 6.76 (m, 3H), 6.64 (dd,  $J = 2.2$ および8.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.8 (m, 1H), 3.68 - 3.72 (m, 1H), 2.98 - 3.16 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.58 - 1.64 (m, 1H), 1.41 (s, 3H); LC/MS、 $m/z = 367.2$  [ $M + H$ ] $^+$  (計算値: 366.4)。

40

50

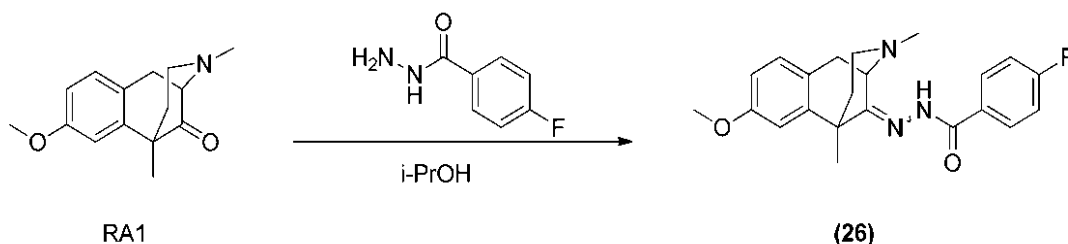
## 【実施例 19】

## 【0308】

4 - フルオロ - N' - ( ( 2 S , 6 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イリデン )  
ベンゾヒドラジド ( 化合物 26 )

## 【0309】

## 【化63】



10

RA1 ( 120 mg、0.48 mmol ) と 4 - フルオロベンズヒドラジド ( 0.52 mmol、80 mg、Oakwood ) の i - PrOH / AcOH ( 2 mL / 0.2 mL ) 中混合物を 60 °C で 3 h 振盪させた。溶媒を真空下で除去し、生成物を逆相分取 HPLC ( C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA ) で精製した。

20

## 【0310】

化合物 26 ( TFA 塩、白色の固体、30 mg ) : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 7.8 ( dd, J = 5.2 および 8.5 Hz, 2H ), 7.14 ( t, J = 7.2 Hz, 2H ), 6.97 ( d, J = 8.3 Hz, 1H ), 6.79 ( d, J = 1.9 Hz, 1H ), 6.68 ( dd, J = 2.6 および 8.3 Hz, 1H ), 4.2 ( d, J = 5.9 Hz, 1H ), 3.68 ( s, 3H ), 3.24 - 3.3 ( m, 1H ), 2.98 - 3.04 ( m, 1H ), 2.44 - 2.48 ( m, 2H ), 2.36 ( s, 3H ), 2.0 - 2.08 ( m, 1H ), 1.58 ( s, 3H ), 1.2 - 1.54 ( m, 1H ); LC / MS、m / z = 382.2 [ M + H ]<sup>+</sup> ( 計算値 : 381.4 )。

## 【実施例 20】

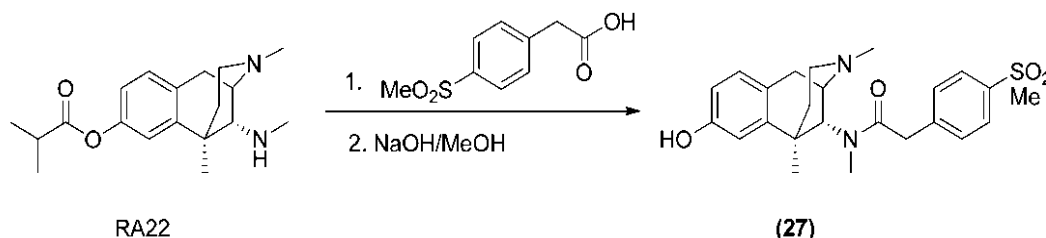
## 【0311】

N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - N - メチル - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミド ( 化合物 27 )

30

## 【0312】

## 【化64】



40

3 - ( 3 - フリル ) アクリル酸の代わりに 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル酢酸 ( Aldrich ) を使用して、化合物 24 に対する手順に従い、同様の方式で化合物 27 を調製した。逆相分取 HPLC ( C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA ) で化合物 27 を精製した ( TFA 塩、30 mg、白色の固体 )。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 7.8 - 7.86 ( m, 2H ), 7.5 ( d, J = 8.5 Hz, 0.5H ), 7.41 ( d, J = 8.5 Hz, 1.5H ), 6.96 - 7.01 ( m, 1H ), 6.68 - 6.74 ( m, 1H ), 6.6 - 6.65 ( m, 1H ), 4.6 - 4.9 ( m, 1H ), 3.64 - 3.96 ( m, 3H ), 3.24 - 3.32 ( m, 1H ), 3.0 - 3.1 ( m, 6H ), 2.6 - 2.86 ( m, 6H ), 1.94 - 2.2 ( m, 1H ), 1.58 - 1.62 ( m, 1H ), 1.38 - 1.44 ( m, 3H );

50

LC/MS、 $m/z = 443 \cdot 1 [M+H]^+$  (計算値: 442.6)。

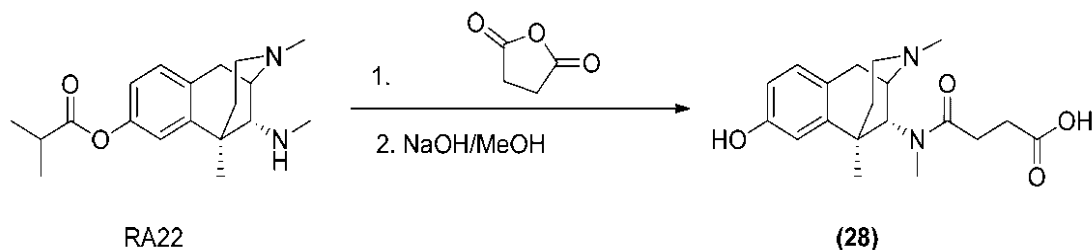
【実施例 21】

【0313】

4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - オキソブタン酸 ( 化合物 2 8 )

【0314】

【化 6 5】



10

コハク酸無水物 ( 5 0 m g 、 0 . 5 m m o l ) を、0 で R A 2 2 ( 0 . 1 g 、 0 . 3 m m o l ) の  $CHCl_3$  ( 2 m L ) 中溶液に添加した。反応混合物を R T で 2 4 h 振盪させた。水性のワークアップ後、粗生成物を MeOH ( 4 m L ) 中に溶解し、R T で 1 4 h 、 0 . 5 m L の NaOH ( 水性 2 N ) で処理した。溶媒を真空下で除去した。残渣を  $CHCl_3$  ( 1 0 m L ) 中に溶解し、1 N HCl で約 pH 3 に中和した。有機層を濃縮し、逆相分取 HPLC ( C 1 8 、 0 ~ 1 0 0 % 、 水中 0 . 1 % TFA / ACN 中 0 . 1 % TFA ) で精製することによって、TFA 塩として化合物 2 8 を生成した ( 白色の固体、3 0 m g ) 。  $^1H$  NMR  $^1H$  ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 6.98 ( d,  $J = 8.3$  Hz, 1H ), 6.73 ( d,  $J = 2.4$  Hz, 1H ), 6.63 ( dd,  $J = 2.4$  および 8.3 Hz, 1H ), 4.62 - 4.9 ( m, 1H ), 3.58 - 3.82 ( m, 1H ), 2.9 - 3.18 ( m, 4H ), 2.83 ( s, 3H ), 2.65 ( s, 3H ), 2.5 - 2.57 ( m, 4H ), 1.92 - 2.02 ( m, 1H ), 1.57 - 1.62 ( m, 1H ), 1.36 - 1.45 ( m, 3H ) ; LC/MS、 $m/z = 347 \cdot 1 [M+H]^+$  ( 計算値 : 346.4 ) 。

20

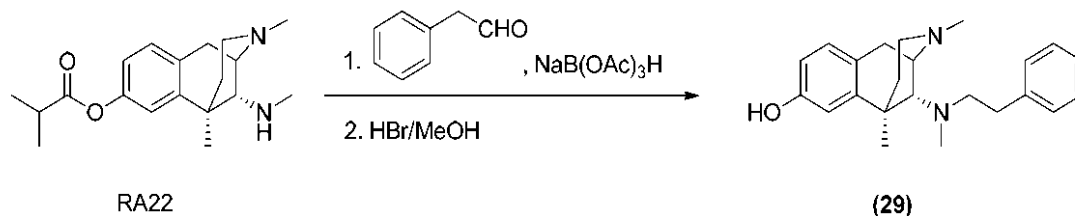
【実施例 22】

【0315】

( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 1 - ( メチル ( フェネチル ) アミノ ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 2 9 )

【0316】

【化 6 6】



40

R A 2 2 ( 0 . 1 5 g 、 0 . 4 7 m m o l ) 、 フェニルアセトアルデヒド ( 0 . 1 g 、 0 . 8 m m o l ) 、 および 4 A M S ( 0 . 2 g ) の  $CH_3CN$  ( 1 m L ) 中混合物を、R T で 2 h 振盪させた。次いで、 $NaB(OAc)_3H$  ( 0 . 2 g 、 0 . 9 m m o l ) を添加した。反応混合物を R T で 1 6 h 振盪させた。固体を濾過し、 $CHCl_3$  ( 1 0 m L ) で洗浄した。濾液を水で洗浄し、濃縮した。残渣を MeOH ( 4 m L ) / HBr ( 水性 4 8 % 、 0 . 4 m L ) 中に溶解し、混合物を 6 0 で 1 4 h 加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、逆相分取 HPLC ( C 1 8 、 0 ~ 1 0 0 % 、 水中 0 . 1 % TFA / ACN 中 0 .

50

1% TFA) で精製することによって、TFA 塩として化合物 29 を生成した (32 mg、白色の固体)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 1H), 6.99 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.6 (dd, J = 2.6 および 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.88 - 3.18 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.6 - 2.76 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.84 - 1.88 (m, 1H), 1.43 - 1.46 (m, 1H), 1.38 (s, 3H); LC/MS、m/z = 351.1 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 350.5)。

【実施例 23】

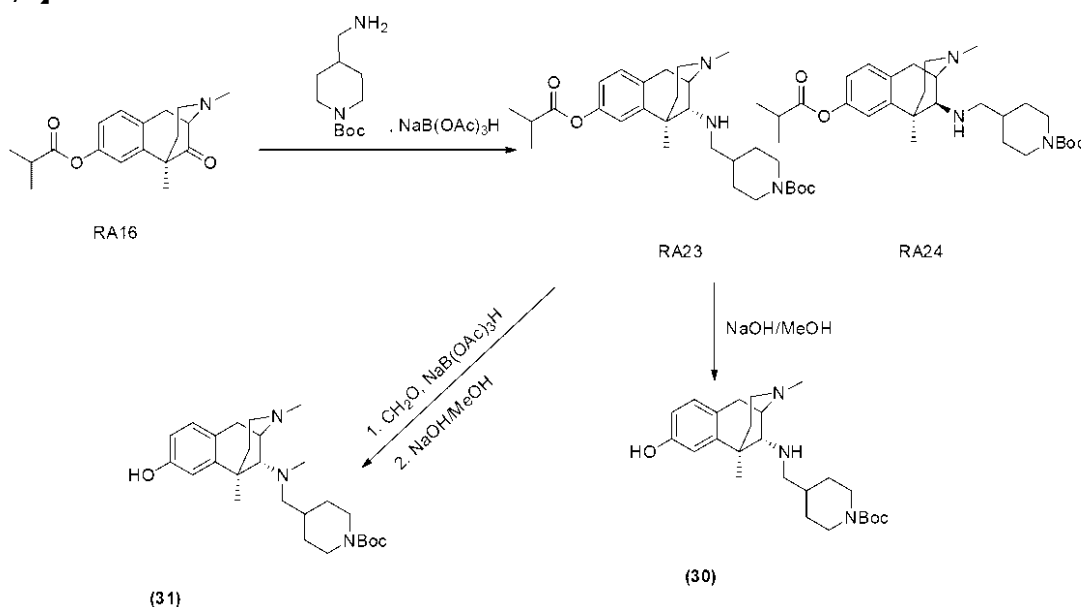
【0317】

tert-ブチル 4 - ( ( ( (2R, 6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 30); および tert-ブチル 4 - ( ( ( (2R, 6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 31)

10

【0318】

【化 67】



20

30

RA16 (0.2 g、0.6 mmol)、1-Boc-4-(アミノメチル)ピペリジン (200 mg、0.9 mmol)、および 4A MS の CH<sub>3</sub>CN (1 mL) 中混合物を RT で 2 h 振盪させ、次いで NaB(OAc)<sub>3</sub>H (0.3 g、1.4 mmol) を添加した。反応混合物を RT で 16 h 振盪させた。固体を濾過し、CHCl<sub>3</sub> (10 mL) で洗浄した。濾液を水で洗浄し、濃縮し、逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、TFA 塩として所望の生成物 RA23 を得た (100 mg、RT 0.907 min、および 90 mg の RA24、RT 1.201 min)。

40

【0319】

RA23 (20 mg、1 mL の MeOH 中 0.04 mmol) および水性 2 N の NaOH (0.1 mL) の混合物を RT で 24 h 振盪させた。反応を TFA (CH<sub>3</sub>CN、0.1 mL 中 2 N) でクエンチした後、生成物を逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、TFA 塩として化合物 30 を生成した (白色の固体、10 mg)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4 および 8.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.99 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.24 - 3.3 (m, 1H), 3.1 - 3.18 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.9 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 8.6 およ

50

び12.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.72 (m, 3H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 1.82 - 1.88 (m, 1H), 1.62 - 1.68 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.99 - 1.09 (m, 2H); LC/MS、 $m/z = 430.2 [M+H]^+$  (計算値: 429.6)。

【0320】

NaB(OAc)<sub>3</sub>H (80 mg、0.37 mmol)を、RTでRA23 (20 mg、0.04 mmol)およびホルムアルデヒド (36%水性、0.05 mL、0.6 mmol)のCH<sub>3</sub>CN (0.4 mL)中溶液に添加した。反応混合物をRTで12 h振盪させた。反応をMeOH (2 mL)およびNaOH (水性2 N、0.4 mL)でクエンチした。生成した混合物をRTで24 h振盪させた。溶媒を真空下で蒸発させた後、残渣をCHCl<sub>3</sub> (6 mL)中に溶解し、TFA (CH<sub>3</sub>CN中2 N)で約pH 2に中和した。有機層を濃縮し、逆相分取HPLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA/ACN中0.1% TFA)で精製することによって、TFA塩として化合物31を生成した (白色の固体、6 mg)。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.02 - 3.18 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.56 - 2.68 (m, 3H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.82 - 1.86 (m, 1H), 1.56 - 1.65 (m, 3H), 1.46 - 1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.76 - 0.88 (m, 2H); LC/MS、 $m/z = 444.3 [M+H]^+$  (計算値: 443.6)。

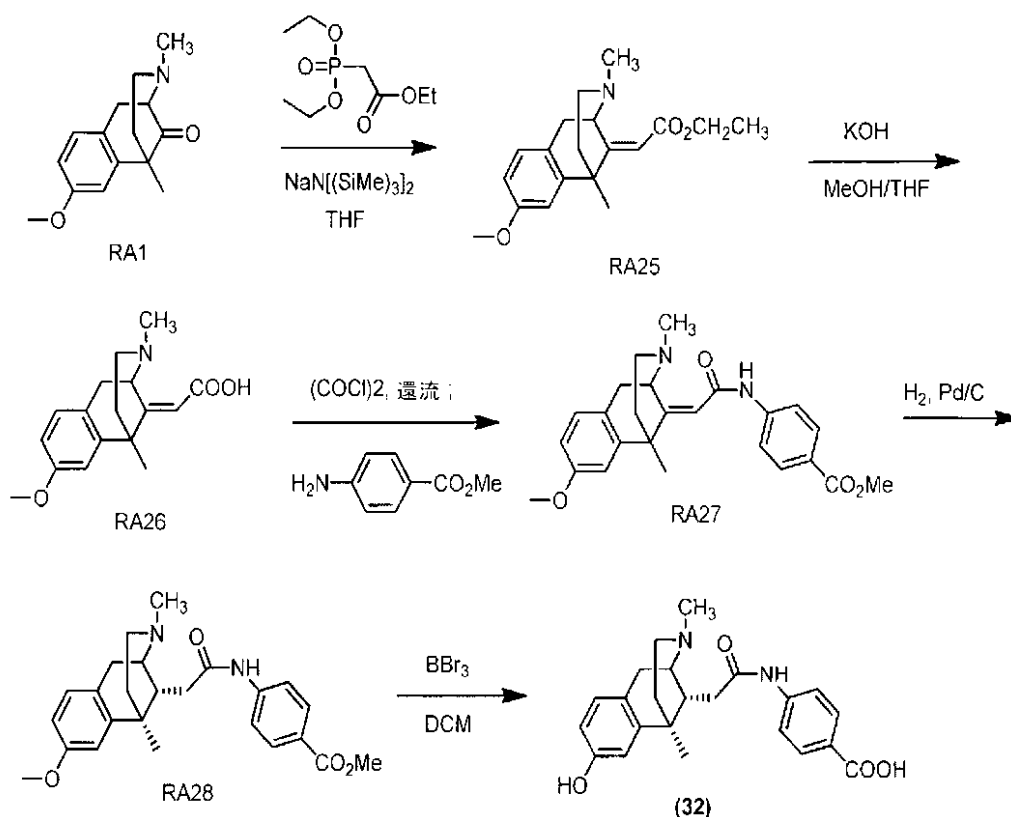
【実施例24】

【0321】

4-(2-( (6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アセトアミド)安息香酸 (化合物32); および 2-(2-( (6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アセトアミド)安息香酸 (化合物35)

【0322】

【化68】



10

20

30

40

50



トリエチルホスホノアセテート (112 mg、1.2 当量、0.54 mmol) の無水 THF (2 mL) 中氷冷溶液に、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1.0 M、0.68 mL、1.5 当量、0.68 mmol) を滴加した。15 min 攪拌後、THF (1 mL) 中化合物 RA1 (104 mg、0.42 mmol) をゆっくりと添加した。生成した混合物を RT で終夜攪拌し、水 (2 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン) で精製することによって、油として 89 mg の RA25 を得た。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.05 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.85 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.85 および 8.55 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 4.18 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 6.36 および 18.20 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.02 Hz, 3H).

10

LC / MS、m / z = 316 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 315)。

【0323】

化合物 RA25 (320 mg、1 mmol) の MeOH / THF (2 mL、1 : 1) 中溶液に、KOH (2 mL、水中 2 N) を添加した。生成した混合物を RT で 3 h 攪拌し、MeOH を蒸発させた。0 に冷却後、1 N HCl を使用して溶液を pH = 4 に中和した。沈殿物を濾過し、Et<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥させることによって、白色の固体として 244 mg の RA26 を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.90 (br s, 1H), 7.11 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.55 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 5.59 (d, J = 6.36 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.58 (s, 3H).

LC / MS、m / z = 288 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 287)。

【0324】

丸底フラスコに、RA26 (200 mg、0.70 mmol)、塩化オキサリル (2 mL) および 1 ~ 2 滴の DMF を添加した。生成した混合物を 30 min 加熱還流させ、次いで塩化オキサリルを減圧下で除去した。残渣を無水 DCM (4 mL) およびメチル 4 - アミノ安息香酸 (88 mg、1.2 当量、0.84 mmol) 中に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、1 mL) を添加した。混合物を RT で終夜攪拌し、次いで濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 5 % MeOH / DCM) で精製することによって、茶色の発泡体として、222 mg の RA27 を得た。

30

LC / MS、m / z = 421 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 420)。

【0325】

RA27 (200 mg、0.48 mmol) の MeOH (5 mL) 中溶液に、木炭 (50 mg) 中 10 % Pd を添加した。反応ボトルを密封し、脱気し、次いで H<sub>2</sub> バルーンに曝した。RT で終夜攪拌後、溶液を濾過し、濃縮することによって、RA28 を得た。粗材料を次のステップで、さらなる精製なしでそのまま使用した。

40

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.41 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 2.93-3.25 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.39-2.57 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.56 (d, J = 14.25 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H).

LC / MS、m / z = 423 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 422)。

【0326】

RA28 (200 mg、0.47 mmol) の DCM (4 mL) 中のドライアイス冷却溶液 (-78 ) に、BBr<sub>3</sub> (DCM 中 0.5 mL) を添加した。反応混合物を 3 h にわたりゆっくりと室温に温め、次いで飽和 NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) でクエンチした。DCM の蒸発後、残渣を MeOH (2 mL) 中に溶解し、逆相カラムクロマトグラフィー (C1

50

8、0.1% TFAを加えたACN/水、0~95%)で精製することによって、白色の粉末として79mgの化合物32のTFA塩を得た。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz, MeOD) 10.02 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.41および8.33 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.95 (dt, J = 4.82および14.25 Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

LC/MS、m/z = 395 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 394)。

【0327】

メチル4-アミノ安息香酸ではなく、メチル2-アミノ安息香酸を使用して、同様の方式で、RA26から2-(2-(6S, 11R)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)アセトアミド)安息香酸(化合物35)を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー(C18、0.1% TFAを加えたACN/水、0~95%)での精製により、白色粉末として化合物35のTFA塩を得た。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz, MeOD) 8.37 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.53および8.11 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 1.53および7.23 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 1.10および7.23 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.63および8.33 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.06-3.18 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.49-2.70 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.59 (d, J = 13.81 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H).

LC/MS、m/z = 395 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 394)。

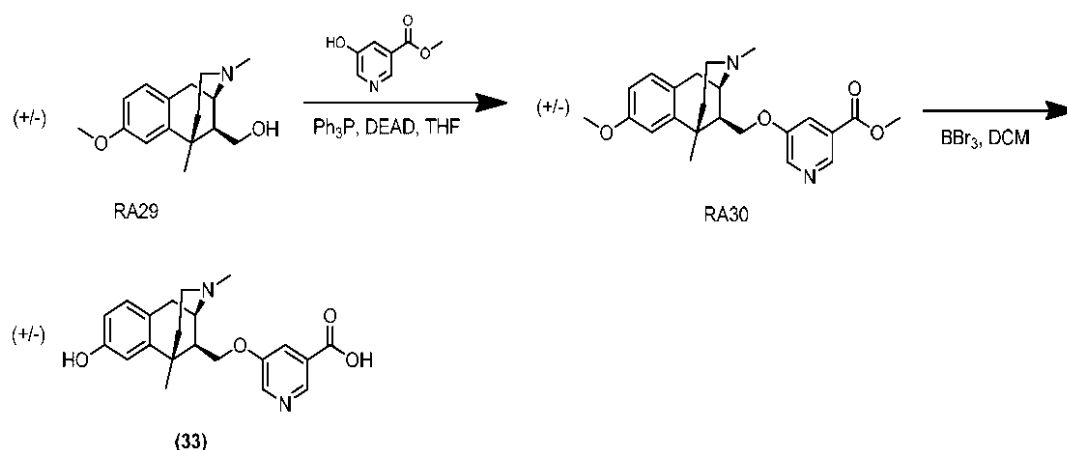
【実施例25】

【0328】

5-(2R, 6S, 11S)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)メトキシ)ニコチン酸(化合物33); 3-(2R, 6S, 11S)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)メトキシ)安息香酸(化合物41)

【0329】

【化69】



Ph<sub>3</sub>P (0.262 g、1.00 mmol、1.5当量)のTHF (5 mL)中混合物に、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) (トルエン中40%、0.45 mL、0.99 mmol、1.5当量)を添加した。これを2 min 攪拌し、次いでメチル5-ヒドロキシニコチネート (0.106 g、0.692 mmol、1.05当量)を添加した。さらに2 min 後、化合物RA29 (0.172 g、0.658 mmol、1当量)のTHF (5 mL)中溶液を添加した。終夜攪拌後、反応混合物をヘキサン中0~25% EtOAcを用いたシリカゲル上でのクロマトグラフにかけた。生成物画分を減圧下で蒸発させることによって、黄褐色固体として、生成物RA30を得た (0.141 g)。LC/

MS、 $m/z = 397 [M+H]^+$  (計算値: 396)。

【0330】

化合物 RA30 (0.141 g、0.356 mmol) を DCM (5 mL) 中に懸濁させ、氷塩槽内で冷却した。BBR3 (0.32 mL、3.3 mmol、9 当量) を添加した。10 分後氷塩槽を除去し、反応物を 3 日間攪拌した。反応混合物をさらに 10 mL の DCM で希釈し、5 mL の 5 N NaOH でクエンチした。層を分離し、水性部分をもう一度 10 mL の DCM で洗浄した。合わせた有機物を 5 mL の水で一度逆抽出し、第 2 の水性部分を第 1 の水性部分と合わせた。水性部分を 5 N HCl で約 pH 7 に調整し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣を 15 mL の ACN と共に粉碎し、濾過し、10 mL の ACN で逐次的に洗浄し、次いで 10 mL の MeOH で 2 回洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて残渣を得て、TFA で酸性化し、逆相クロマトグラフィー (C18、0.1% TFA を加えた ACN / 水、0~50%) を介して精製した。生成物画分を凍結し、凍結乾燥させることによって、クリーム色の粉末として生成物化合物 33 の TFA 塩を得た (0.046 g)。

$^1\text{H NMR}_\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.57 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.72 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.61 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 2.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.14 (br d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.86 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 2.57-2.43 (m, 2H), 2.11 (dt,  $J = 14.0, 3.9$  Hz, 1H), 1.46-1.38 (m, 4H)。

LC / MS、 $m/z = 369 [M+H]^+$  (計算値: 368)。

【0331】

メチル 5 - ヒドロキシニコチネートではなくメチル 3 - ヒドロキシベンゾエートを使用して、同様の方式で RA29 から 3 - ((2R, 6S, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) メトキシ) 安息香酸 (化合物 41) を調製した。逆相クロマトグラフィー (C18、0.1% TFA を加えた ACN / 水、0~60%) での精製により、白色粉末として化合物 41 の TFA 塩を得た。

$^1\text{H NMR}_\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.08 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.13 (br d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.87 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.09 (dt,  $J = 13.8, 4.6$  Hz, 1H), 1.46-1.37 (m, 4H)。

LC / MS、 $m/z = 368 [M+H]^+$  (計算値: 367)。

【実施例 26】

【0332】

5 - ((6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) メトキシ) ニコチン酸 (化合物 34)

【0333】

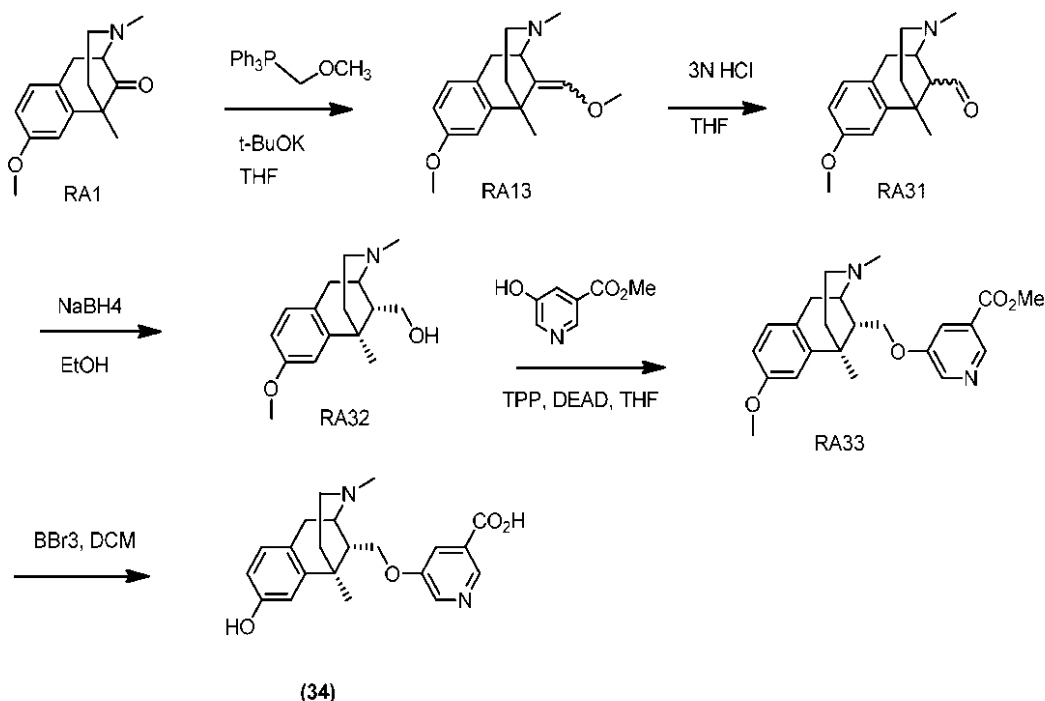
10

20

30

40

## 【化70】



10

20

氷浴中で冷却した、化合物 RA 1 ( 5 . 0 0 g、2 0 . 4 1 m m o l、1 当量 ) および ( メトキシメチル ) トリフェニルホスホニウムクロリド ( 9 . 7 9 g、2 8 . 5 7 m m o l、1 . 4 当量 ) の T H F ( 1 4 8 m L ) 中溶液に、カリウム t - ブトキシド ( T H F の 1 M 溶液、3 6 . 7 m L、3 6 . 7 m m o l ) を添加した。氷浴を除去し、混合物を室温で 5 h 撹拌した。

## 【0334】

反応混合物を冷たい H<sub>2</sub>O 上に注入し、EtOAc で 2 回抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン中 5 0 ~ 1 0 0 % EtOAc、続いて DCM 中 1 0 ~ 3 0 % の MeOH ) で精製することによってシロップとして 4 . 0 8 g の RA 1 3 を生成した。

30

LC / MS、m / z = 2 7 4 [ M + H ]<sup>+</sup> ( 計算値 : 2 7 3 )。

## 【0335】

RA 1 3 ( 2 . 7 8 g、1 0 . 1 8 m m o l、1 . 0 当量 ) の T H F ( 2 5 m L ) 中溶液に、3 N H C l ( 3 4 m L、1 0 1 . 8 m m o l、1 0 . 0 当量 ) を添加した。混合物を 5 0 °C で 6 h 撹拌し、次いでこれを冷たい H<sub>2</sub>O ( 5 0 m L ) 上に注入し、2 M N a O H ( 5 0 m L ) を添加することによって、pH を 8 に調整した。混合物を DCM で 2 回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮することによって、異性体混合物として 2 . 1 g の RA 1 4 を生成した。LC / MS、m / z = 2 6 0 [ M + H ]<sup>+</sup> ( 計算値 : 2 5 9 )。

## 【0336】

RA 1 4 ( 3 . 3 4 g、1 2 . 8 5 m m o l、1 . 0 当量 ) の EtOH ( 3 6 m L ) 中溶液に、0 °C で NaBH<sub>4</sub> ( 0 . 5 3 g、1 4 . 1 3 m m o l、1 . 1 当量 ) を添加した。混合物を 1 0 m i n 撹拌し、H<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) を添加し、EtOH を減圧下で除去し、有機部分を DCM で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、ジアステレオマー混合物としての 2 . 6 g の淡黄色の固体に濃縮した。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 ~ 2 5 % MeOH ( 1 N N H<sub>3</sub> ) / DCM ) で精製することによって、さらに極性の異性体として 1 . 4 8 g m の RA 3 2 を生成した。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 7.00 ( d, J = 7.9 Hz, 1H ), 6.69-6.65 ( m, 2H ), 4.39 ( t, J = 4.82Hz, 1H ), 3.69 ( s, 3H ), 3.56-3.50 ( m, 1H ), 3.10 ( m, 1H ), 2.98-2.92 ( m, 1H ), 2.88 ( d, J = 19.1 Hz, 1H ), 2.55-2.48 ( m, 1H ), 2.30 ( m, 1H ), 2.27 ( s, 3H ), 1.94-1.81 ( m, 2H ), 1.70 ( td, J = 4.4, 12.3 Hz, 1H ), 1.30 ( s, 3H ), 1.18 ( d, J = 1

50

3.4 Hz, 1H)

LC / MS、m / z = 262 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 261)。

【0337】

RA32 (0.319 g, 1.22 mmol, 1.0当量)、メチル-5-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボキシレート (0.46 g, 3.63 mmol, 3.0当量)、およびトリフェニルホスフィン (0.80 g, 3.63 mmol, 3.0当量) の THF (6.4 mL) 中混合物に、0 で DEAD (1.58 g, 3.63 mmol, 3.0当量) を添加した。氷浴を除去し、混合物を 16 h 撹拌した。H<sub>2</sub>O を添加し、有機部分を EtOAc で 2 回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、2.2 g の粗製の混合物に濃縮した。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中 5 ~ 25% の MeOH (1N NH<sub>3</sub>)) で精製することによって、0.090 g の RA33 を生成した。LC / MS、m / z = 397 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 396)。

10

【0338】

RA33 (0.042 g, 0.106 mmol, 1.0当量) の DCM (0.4 mL) 中溶液を、0 で三臭化ホウ素 (0.041 mL) の DCM (0.15 mL) 中溶液に添加した。5 h 後、追加の三臭化ホウ素 (0.020 mL) を DCM (0.10 mL) で希釈し、反応物に添加した。これを室温で 16 h 撹拌し、氷浴中で冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> でゆっくりと中和した。有機部分を分離し、濃縮し、DCM 中 5 ~ 25% MeOH (1N NH<sub>3</sub>) を用いてシリカゲル上で精製することによって、8.0 mg の化合物 34 を生成した。

20

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.66 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.6 および 8.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.82 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.10-2.00 (td, J = 4.6 および 15.6 Hz, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)、LC / MS、m / z = 369 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 368)。

【実施例 27】

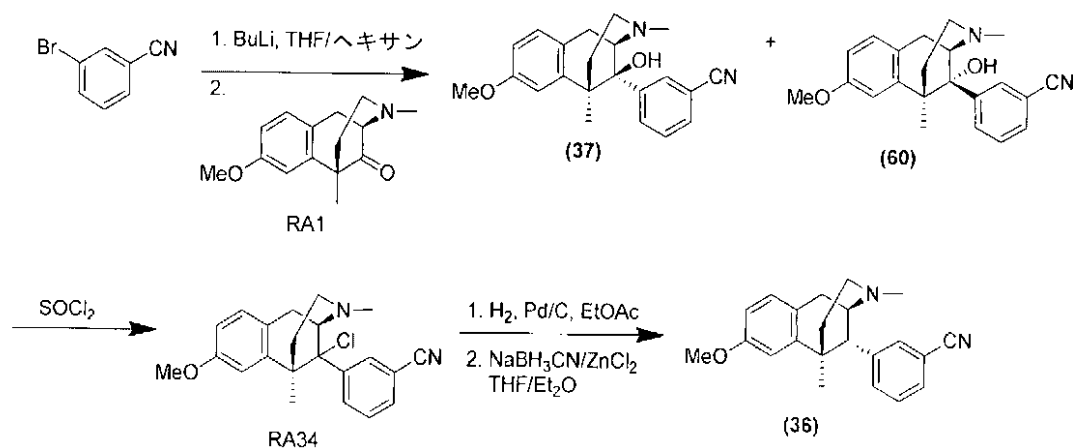
【0339】

3 - ((6R, 11S) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンゾニトリル (化合物 37); 3 - ((6R, 11R) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンゾニトリル (化合物 60); 3 - ((6S, 11R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンゾニトリル (化合物 36); および ((6S, 11R) - 11 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン (化合物 61))

30

【0340】

## 【化 7 1】



10

20

30

40

50

n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、4.2 mL、10.5 mmol、1.05 当量) を、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、THF (24 mL) 中 3-ブロモベンゾニトリル (1.82 g、10 mmol、1 当量) にゆっくりと添加し、溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 10 分間攪拌した。RA1 (1.23 g、5 mmol、0.5 当量) の THF (5 mL) 中溶液を添加し、溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  から RT まで温めた。90 分後、EtOAc を添加し、溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濃縮した。生成した物質を中圧液体クロマトグラフィー (MPLC) (0~50% EtOAc / ヘキサン、40 g) で精製することによって、黄色の油として、化合物 60、550 mg および化合物 37、1.18 g を得た。

## 【0341】

化合物 60 :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.77 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.26 (bs, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86-6.75 (m, 2H), 6.69 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.0 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (ABq,  $J = 65.8, 18.4$  Hz, 2H), 3.18-2.87 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

LC/MS、 $m/z = 349$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 348)。

## 【0342】

化合物 37 :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.36 (bs, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (d,  $J = 19.7$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.84 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 2.46-2.27 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H).

LC/MS、 $m/z = 349$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 348)。

## 【0343】

塩化チオニル (35 mL、過剰量) を、化合物 37 と化合物 60 (2.24 g、1 当量) の混合物に添加し、溶液を  $70^{\circ}\text{C}$  で 90 min 加熱した。溶液を濃縮し、EtOAc を添加した。溶液を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濃縮し、MPLC (0~50% EtOAc / ヘキサン、40 g) で精製することによって、黄色の油として、RA34、1.0 g を得た。EtOAc (50 mL) を添加し、10 パールで、1 mL/min での再循環形式で、H-Cube [ThalesNano、モデル HC-2.55] 上の Pd/C カートリッジに溶液を流した。45 分後、圧力を 30 パールに増加させ、3.5 h 後、圧力を 60 パールに増加させ、流量を 0.5 mL/min に低下させた。6 h 後反応を停止すると、極めてわずかな生成物への変換が観察された。回収した RA34 (700 mg、1 当量) を 8 mL の THF 中に溶解し、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (THF 中 1 M、1 当量) および  $\text{ZnCl}_2$  (Et $_2$ O 中 1 M、0.5 当量) の予備混合溶液を添加し

た。溶液をRTで攪拌し、3日後、8 mLのEt<sub>2</sub>Oを添加し、続いてNaBH<sub>3</sub>CN (THF中1 M、1当量)およびZnCl<sub>2</sub> (Et<sub>2</sub>O中1 M、0.5当量)の予備混合溶液を添加した。8日後、EtOAcを添加し、溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。生成した物質をMPLC (0~40% EtOAc / ヘキサン、12 g)で精製することによって、薄黄色の固体として、化合物36、235 mgを生成した。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.39 (bs, 1H), 8.56 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 7.0, 2.4 Hz, 3H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 3.49-3.30 (m, 6H), 3.29-3.09 (m, 4H), 2.93 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.66 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.62-2.38 (m, 2H), 1.91 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

10

LC / MS、m / z = 333 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 332)。

【0344】

3 - プロモベンゾニトリルではなく、3 - ベンジルオキシプロモベンゼンを使用して、同様の方式で、RA1から化合物61を合成した。物質を分取HPLC [0~60%のMeCN / H<sub>2</sub>O (0.01% TFA)]で精製することによって、化合物61のTFA塩を生成した。

20

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.21 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.39-7.33 (m, 6H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.76 (m, 5H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.93 (dd, J = 13.8, 10.5 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 23.9 Hz, 6H), 3.59 (d, J = 16.0 Hz, 3H), 3.45-3.19 (m, 6H), 3.08 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.65 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 1.8 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 0.99 (d, J = 55.4 Hz, 6H).

LC / MS、m / z = 414 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 413)。

30

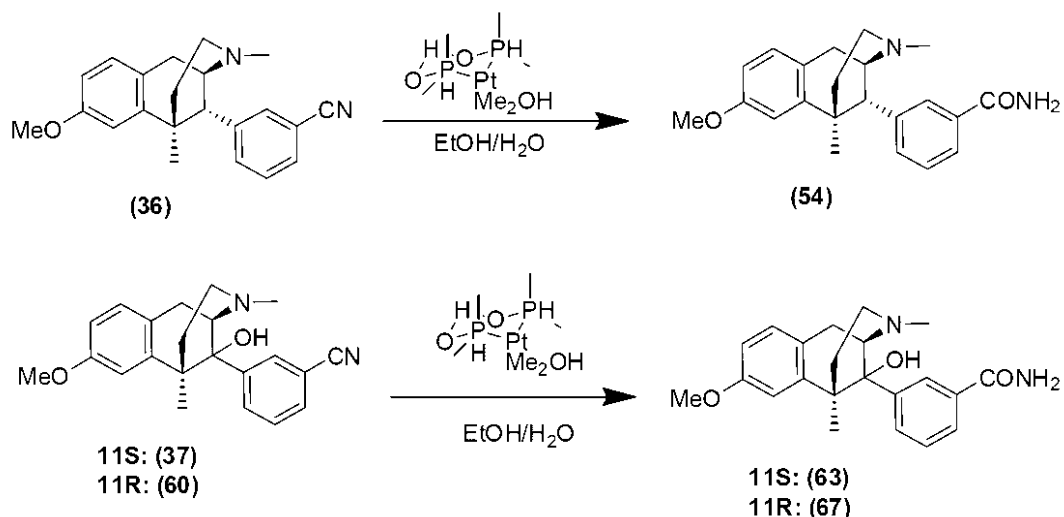
【実施例28】

【0345】

3 - ((6S, 11R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンズアミド (化合物54); 3 - ((6R, 11S) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンズアミド (化合物63); および 3 - ((6R, 11R) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンズアミド (化合物67)。

【0346】

## 【化 7 2】



10

20

30

40

50

EtOH : H<sub>2</sub>O の 4 : 1 混合物を化合物 36 (100 mg、0.3 mmol、1 当量) およびヒドリド (ジメチル亜ホスフィン酸 - kP) [水素ビス (ジメチルホスフィニト - kP)] 白金 (II) [Strem] (13 mg、0.03 mmol、10 モル%) に添加した。溶液を 80 で 16 h 加熱し、次いで濃縮した。MPLC (0 ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) での精製により白色の泡として化合物 54 を生成した。ほんの一部を分取 HPLC [0 ~ 60% の MeCN / H<sub>2</sub>O (0.01% TFA)] でさらに精製することによって、化合物 54 の TFA 塩を生成した。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.26 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 15.4, 8.3, 2.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 29.8 Hz, 6H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.48-3.26 (m, 6H), 3.16 (dd, J = 16.7, 5.0 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.84-2.66 (m, 3H), 2.65-2.57 (m, 6H), 1.89 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 32.2 Hz, 6H).

LC / MS、m / z = 351 [M + H]<sup>+</sup> (計算値 : 350)。

## 【0347】

同様の方式で、化合物 37 および化合物 60 からそれぞれ化合物 63 および化合物 67 を調製した。

## 【0348】

化合物 63 : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.32 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.24 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.48-2.43 (m, 6H), 1.75 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, J = 11.4 Hz, 1H).

LC / MS、m / z = 367 [M + H]<sup>+</sup> (計算値 : 366)。

## 【0349】

化合物 67 : <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.64-8.58 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.36-7.14 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.67-6.59 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.39 (dd, J = 19.3, 5.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.7



4 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 2.66-2.46 (m, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.61 (s, 3H).

LC / MS、 $m/z = 367$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 366)。

【実施例 29】

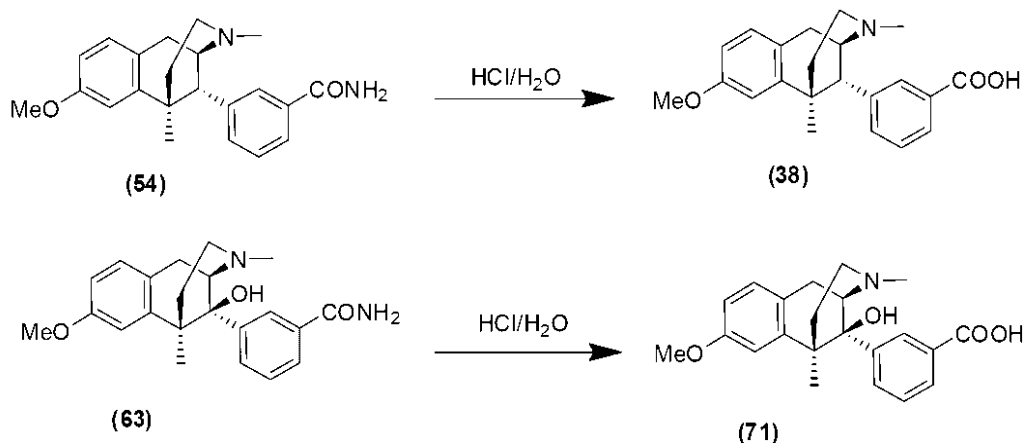
【0350】

3 - ((6S, 11R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) 安息香酸 (化合物 38) ; および 3 - ((6R, 11S) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) 安息香酸 (化合物 71)

【0351】

10

【化 73】



20

化合物 54 (50 mg、0.14 mmol) を、1.5 mL の 6 M HCl 中、70 で 21 h 加熱した。濃縮、それに続く分取 HPLC の精製 [0 ~ 60% MeCN / H<sub>2</sub>O (0.01% TFA)] により、化合物 38 の TFA 塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.13 (bs, 1H), 13.03 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 11.8, 2.2$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.02 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.73 (d,  $J = 28.9$  Hz, 6H), 3.67 (dd,  $J = 15.0, 12.2$  Hz, 2H), 3.44-3.27 (m, 6H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.96 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 2.84-2.63 (m, 4H), 1.89 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.0 (d,  $J = 28.7$  Hz, 6H).

30

LC / MS、 $m/z = 352$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 351)。

【0352】

同様の方式で、化合物 63 から化合物 71 を調製した。MPLC (0 ~ 20% (10% NH<sub>4</sub>OH / MeOH) / DCM、12 g) での精製により、透明な油として、そのカルボン酸アンモニウム塩としての化合物 71 を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.11 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38-7.08 (m, 5H), 7.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.10 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 2.39-2.08 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.23-1.07 (m, 1H).

LC / MS、 $m/z = 368$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 367)。

【実施例 30】

【0353】

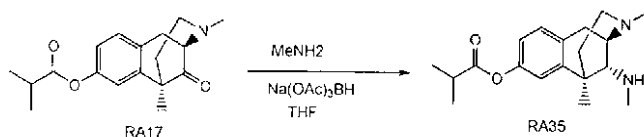
N - ((2R, 6R, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - N - メチルベンズアミド (化合物 39) ; 3 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3

50

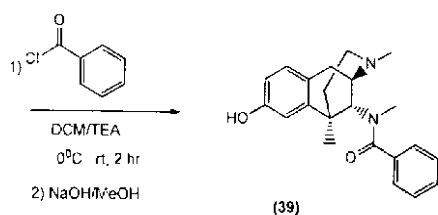
, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 (化合物 47); 3 - ( ( 2 R, 6 R, 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 (化合物 48); および 4 - ( ( 2 R, 6 R, 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 (化合物 59)

【 0 3 5 4 】

【 化 7 4 】



10



20

RA17 (500 mg、1.66 mmol)、MeNH<sub>2</sub> (THF中2 M、1 mL、2 mmol) および 4 A モレキュラーシーブ (0.1 g) の無水 ACN (5 mL) 中混合物を RT で 2 h 撈拌した。Na(OAc)<sub>3</sub>BH [704 mg、2.32 mmol] を添加し、生成した混合物を RT で終夜撈拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> を使用して、反応混合物を塩基性化し、EtOAc で抽出した。EtOAc 溶液を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製の化合物 RA35 を次のステップでさらなる精製なしに使用した。

【 0 3 5 5 】

粗製の RA35 (36 mg、0.11 mmol) を DCM (5 mL) 中に溶解し、TEA (0.2 mL、1.43 mmol) を添加した。混合物を氷浴で 0 °C に冷却し、次いでシリンジを介して塩化ベンゾイル (0.038 mL、0.12 mmol) を滴加した。添加完了後、反応混合物を 2 h にわたりゆっくりと RT まで温めた。ヘキサン/アセトン (5 : 1) を溶離液として使用するシリカゲルカラムに反応混合物を充填して、エステル中間体を得た。これを、2 N NaOH / MeOH (2 mL / 2 mL) の混合物中で、50 °C で 1 h 撈拌した。生成した混合物を氷浴で冷却し、1 N HCl を使用して、pH を 7 に調整し、次いで EtOAc で抽出した。EtOAc 溶液を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させた。溶離液として DCM / MeOH (95 : 5) を使用するフラッシュカラムに粗材料をかけることによって、白色の固体として 20 mg の化合物 39 を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.30-7.60 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.50-3.50 (m, 10H), 1.70-2.10 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

40

LC / MS、m / z = 351 [ M + H ]<sup>+</sup> (計算値 : 350)。

【 0 3 5 6 】

塩化ベンゾイルではなく、メチル 3 - (クロロカルボニル) ベンゾエートを使用して、同様の方式で、RA35 から化合物 47 を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー (C18、0.1% TFA を加えた ACN / 水、0 ~ 95%) での精製により、白色の固体として化合物 47 の TFA 塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.10 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.30-3.30 (m, 8H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (m, 1H).

50

LC / MS、 $m/z = 395 [M + H]^+$  (計算値: 394)。

【0357】

塩化ベンゾイルではなく、メチル 3 - (クロロカルボニル) ベンゾエートを使用して、同様の方式で、RA35 から化合物 48 を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー (C18、0.1% TFA を加えた ACN / 水、0 ~ 95%) での精製により、白色の固体として化合物 48 の TFA 塩を得た。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.90-8.00 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.30-3.30 (m, 9H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (s, 3H)。

LC / MS、 $m/z = 395 [M + H]^+$  (計算値: 394)。

10

【0358】

塩化ベンゾイルではなく、メチル 4 - (クロロカルボニル) ベンゾエートを使用して、同様の方式で、RA35 から化合物 59 を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー (C18、0.1% TFA を加えた ACN / 水、0 ~ 95%) での精製により、白色の固体として化合物 59 の TFA 塩を得た。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.95 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.30-3.30 (m, 9H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (s, 3H)。

LC / MS、 $m/z = 395 [M + H]^+$  (計算値: 394)。

20

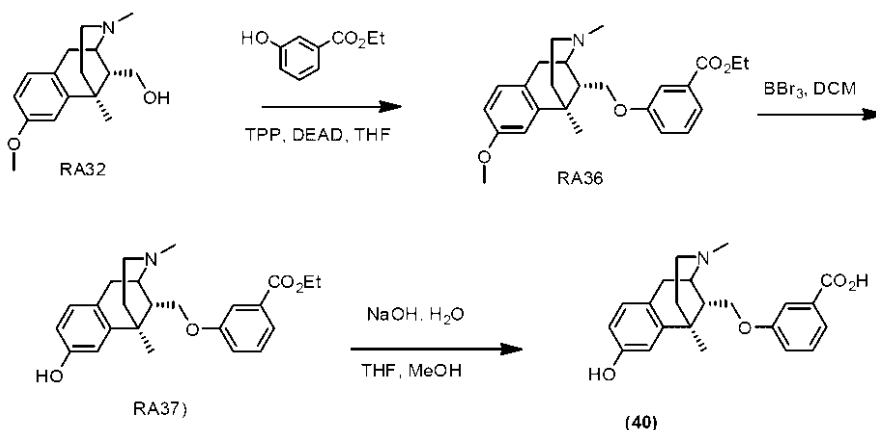
【実施例 31】

【0359】

3 - ((6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) メトキシ) 安息香酸 (化合物 40)

【0360】

【化 75】



30

RA32 (0.316 g, 1.21 mmol, 1.0 当量)、エチル - 3 - ヒドロキシベンゾエート (0.50 g, 3.02 mmol, 2.5 当量)、およびトリフェニルホスフィン (0.79 g, 3.02 mmol, 2.5 当量) の THF (5.1 mL) 中混合物に、0 で DEAD (1.40 mL, 3.02 mmol, 2.5 当量) を添加した。氷浴を除去し、混合物を 16 h 撹拌した。H<sub>2</sub>O を添加し、有機部分を EtOAc で 2 回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 90% EtOAc および DCM 中 0 ~ 15% の MeOH) で精製することによって、46 mg の RA36 を生成した。LC / MS、 $m/z = 410 [M + H]^+$  (計算値: 409)。

40

【0361】

RA36 (0.046 g, 0.112 mmol, 1.0 当量) の DCM (0.5 mL) 中溶液に、0 で三臭化ホウ素 (0.043 mL) の DCM (0.10 mL) 中溶液を添

50

加した。氷浴を除去し、混合物を室温で16h攪拌した。これを氷浴中で冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>でゆっくりと中和し、濃縮乾燥させて、粗製のRA37を生成し、これを、「そのまま」次のステップにおいて反応させた。LC/MS、m/z = 396 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 395)。

【0362】

以前のステップからの粗製RA37のTHF(0.5mL)中混合物を、NaOH(0.18g、0.448mmol、4.0当量)のH<sub>2</sub>O(0.5mL)中溶液に添加した。MeOH(0.5mL)を添加し、混合物を室温で16h攪拌した。追加のNaOH(0.18g、0.448mmol、4.0当量)を添加し、混合物を室温で6h攪拌した。これを希釈塩酸で中和し、シリカゲル上で濃縮乾燥させ、DCM中0~20%のMeOH(1N NH<sub>3</sub>)を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、固体を生成した。これを、MeOHと共に粉碎し、乾燥することによって、白色の固体として、14.7mgの化合物40のアンモニウム塩を生成した。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.32-7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64 (d, 8.3 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.59-3.52 (t, 10.1 Hz, 1H), 3.04-2.95 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.91 (t, J = 16.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H)、LC/MS、m/z = 368 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 367)。

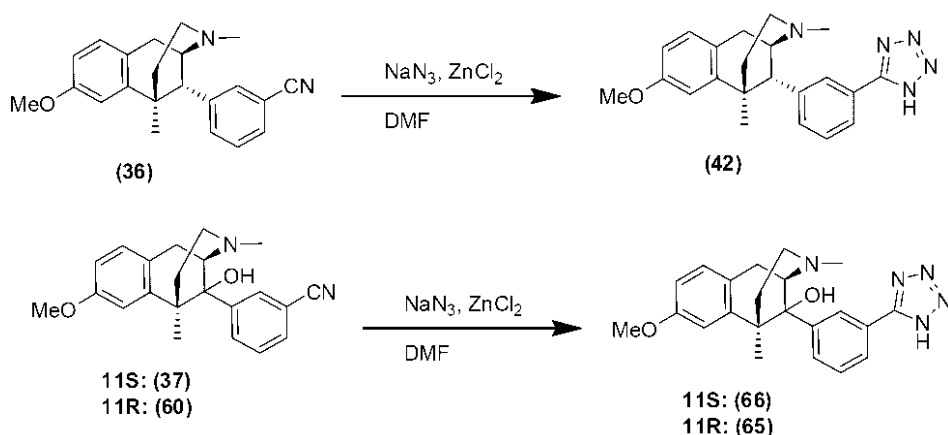
【実施例32】

【0363】

(6S, 11R) - 11 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン (化合物42); (6R, 11R) - 11 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - オール (化合物65); および (6R, 11S) - 11 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - オール (化合物66)

【0364】

【化76】



化合物36(33mg、0.1mmol、1当量)、NaN<sub>3</sub>(10mg、0.15mmol、1.5当量)、およびZnCl<sub>2</sub>(20mg、0.15mmol、1.5当量)のDMF(0.4mL)中溶液を140℃で18h加熱した。溶液をRTに冷却し、2mLの水を添加した。生成した固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥することによって、白色の固体として化合物42を生成した。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, ACN-d<sub>3</sub>) 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J

= 8.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (td, J = 14.5, 3.8 Hz, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 0.99 (s, 3H).

LC / MS、m / z = 376 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 375)。

【0365】

同様の方式で、化合物37および化合物60からそれぞれ化合物66および化合物65を調製した。

【0366】

化合物66

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, ACN-d<sub>3</sub>) 8.45 (s, 1H), 7.98-7.67 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.19 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.79-2.49 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H).

LC / MS、m / z = 392 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 391)。

【0367】

化合物65

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, ACN-d<sub>3</sub>) 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.95 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 21.0, 6.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.78-2.67 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

LC / MS、m / z = 392 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 391)。

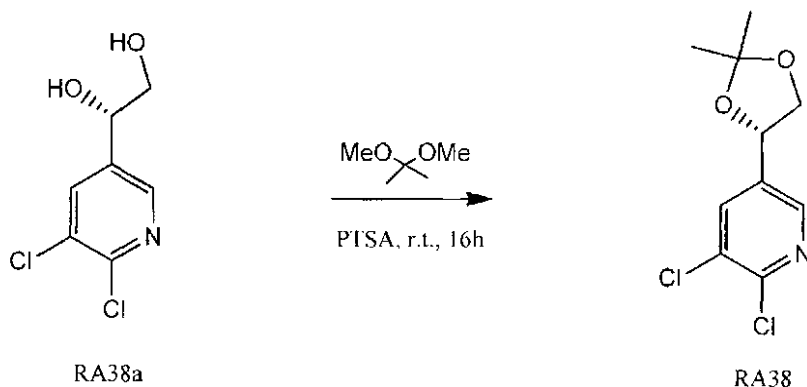
【実施例33】

【0368】

(1S)-1-(5-クロロ-6-((6S,11R)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール(化合物43)

【0369】

【化77】



RA38a (1.00 g, 4.81 mmol) の 2,2-ジメトキシプロパン (9.8 ml) 中混合物を含有するフラスコに、室温でパラトルエンスルホン酸一水和物 (0.09 g, 0.481 mmol) を添加した。溶液を室温で16時間攪拌し、次いで氷浴を用いて冷却し、重炭酸ナトリウム飽和水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮することによって、油と

10

20

30

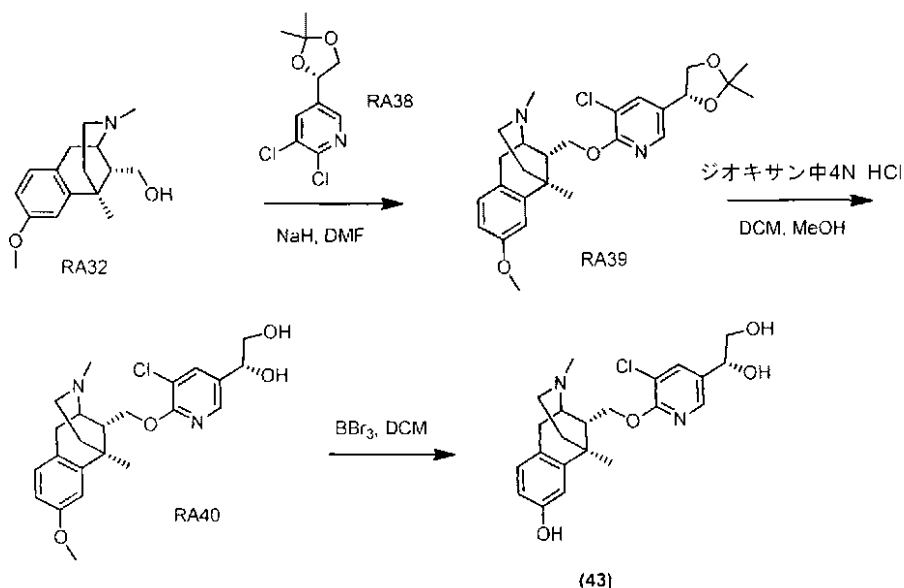
40

50

してRA38を生成した(99%収率、1.18gm)。

【0370】

【化78】



10

20

RA32(0.05g、0.192mmol、1.0当量)のDMF(0.4mL)中溶液に、室温で鉱油中60%水素化ナトリウム(0.011g、0.287mmol、1.5当量)を添加した。混合物を室温で45min攪拌し、次いでこれを氷浴で冷却し、RA38(0.095g、0.384mmol、2.0当量)のDMF(0.5mL)中溶液を添加し、混合物を室温で16h攪拌した。H<sub>2</sub>Oを添加し、有機部分をEtOAcで2回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中0~7%のMeOH)で精製することによって、70mgのRA39を生成した。LC/MS、m/z = 473 [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 472)。

【0371】

RA39(0.025g、0.0529mmol、1.0当量)のDCM(0.12mL)およびMeOH(0.02mL)中溶液に、ジオキサン(0.07mL、0.265mmol、5.0当量)中4N HClを添加した。溶液を室温で16h攪拌し、次いで濃縮乾燥させて、RA40を生成した。これを、「そのまま」次のステップで使用した。LC/MS、m/z = 433 [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 432)。

30

【0372】

RA40(0.023gm、0.045mmol、1.0当量)溶液をDCM(0.2mL)中に溶解し、氷浴で冷却し、三臭化ホウ素(0.018mL、0.182mmol、4.0当量)で処理した。氷浴を除去し、混合物を室温で16h攪拌した。これをH<sub>2</sub>Oでクエンチし、固体NaHCO<sub>3</sub>で中和し、濃縮乾燥させて、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中0~10%のMeOH(1N NH<sub>3</sub>))で精製することによって、4.3mgの化合物43を生成した:<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub>(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 3.92 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.97 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 5.9, 18.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 5.3, 12.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.09 (td, J = 3.1, 12.5 Hz, 1H), 1.80 (td, J = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (d, 14.2 Hz, 1H) LC/MS、m/z = 419 [M+H]<sup>+</sup>(計算値: 418)。

40

【実施例34】

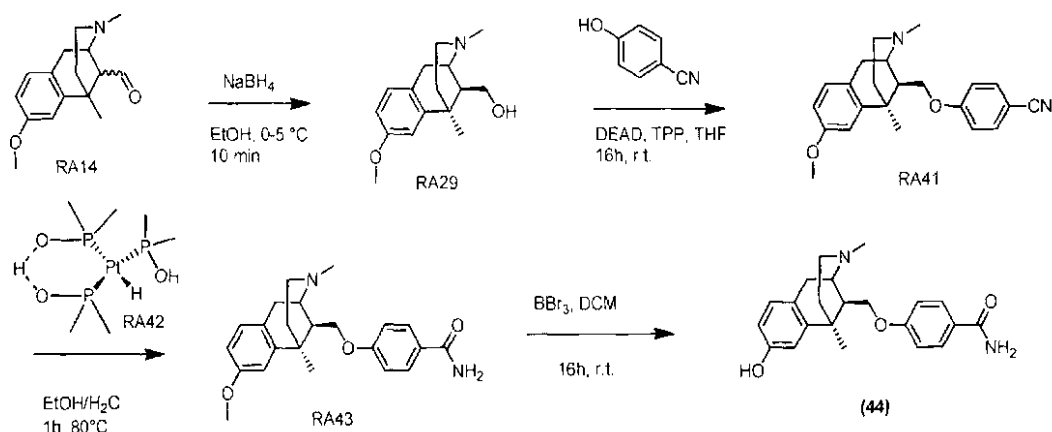
【0373】

50

4 - ( ( ( 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メトキシ ) ベンズアミド ( 化合物 4 4 )

【 0 3 7 4 】

【 化 7 9 】



10

RA14 ( 3 . 3 4 g 、 1 2 . 8 5 m m o l 、 1 . 0 当量 ) の EtOH ( 3 6 m L ) 中溶液に、0 で NaBH<sub>4</sub> ( 0 . 5 3 g 、 1 4 . 1 3 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を添加した。混合物を 1 0 m i n 攪拌し、H<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) を添加し、EtOH を減圧下で除去し、有機部分を DCM で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、ジアステレオマー混合物として 2 . 6 g の淡黄色の固体に濃縮した。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 ~ 2 5 % MeOH ( 1 N NH<sub>3</sub> ) / DCM ) で精製することによって、あまり極性のない異性体として 0 . 8 g の RA29 を生成した。

20

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> ( 300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO ) 7.02 ( d, J = 8.3 Hz, 1H ), 6.82 ( d, J = 2.6 Hz, 1H ), 6.70 ( dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H ), 4.63 ( brs, 1H ), 3.87-3.82 ( m, 1H ), 3.74 ( d, J = 4.6 Hz, 1H ), 3.70 ( s, 3H ), 3.22-3.16 ( m, 1H ), 3.09 ( d, J = 18.0 Hz, 1H ), 2.57-2.49 ( m, 1H ), 2.32-2.26 ( m, 1H ), 2.25 ( s, 3H ), 1.92-1.77 ( m, 1H ), 1.62-1.56 ( m, 1H ), 1.33 ( s, 3H ), 1.08 ( d, J = 11.2 Hz, 1H )、LC / MS、m / z = 2 6 2 [ M + H ]<sup>+</sup> ( 計算値 : 2 6 1 )。

30

【 0 3 7 5 】

RA29 ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 8 3 m m o l 、 1 . 0 当量 )、4 - シアノフェノール ( 0 . 1 1 4 g 、 0 . 9 5 8 m m o l 、 2 . 5 当量 )、およびトリフェニルホスフィン ( 0 . 2 5 1 g 、 0 . 9 5 8 m m o l 、 2 . 5 当量 ) の THF ( 1 . 3 m L ) 中混合物に、0 で DEAD ( 0 . 1 7 g 、 0 . 9 5 8 m m o l 、 2 . 5 当量 ) を添加した。氷浴を除去し、混合物を 1 6 h 攪拌した。H<sub>2</sub>O を添加し、有機部分を EtOAc で 2 回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、0 . 7 2 g の粗製の混合物に濃縮した。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン中 5 ~ 6 0 % の EtOAc ) で精製することによって、0 . 0 3 8 g の RA41 を生成した。

LC / MS、m / z = 3 6 3 [ M + H ]<sup>+</sup> ( 計算値 : 3 6 2 )。

40

【 0 3 7 6 】

RA41 ( 0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 4 1 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) のエタノール ( 0 . 4 m L ) 中懸濁液に、RA42 ( 0 . 0 0 2 g 、 0 . 0 0 4 1 m m o l 、 0 . 1 0 当量 ) および H<sub>2</sub>O ( 0 . 1 m L ) を添加した。混合物を 8 0 で 1 h 攪拌し、濃縮乾燥させて、RA43 を生成した。LC / MS、m / z = 3 8 1 [ M + H ]<sup>+</sup> ( 計算値 : 3 8 0 )。

【 0 3 7 7 】

氷浴で冷却した RA43 ( 0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 3 9 m m o l 、 1 . 0 当量 ) の DCM ( 0 . 1 6 m L ) 中溶液を、三臭化ホウ素 ( 0 . 0 1 5 m L 、 0 . 1 5 6 m m o l 、 4 . 0 当量 ) で処理した。氷浴を除去し、混合物を室温で 1 6 h 攪拌した。これを、H<sub>2</sub>O でクエンチし、固体 NaHCO<sub>3</sub> を用いて中和し、濃縮乾燥させて、フラッシュクロマトグ

50

ラフィー（シリカゲル、DCM中0～10%のMeOH（1N NH<sub>3</sub>））で精製することによって、4.0 mgの化合物44を生成した。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub>（300 MHz, CD<sub>3</sub>OD）7.76（d, J = 9.0 Hz, 2H）, 6.95（d, J = 9.0 Hz, 2H）, 6.86（d, J = 8.3 Hz, 1H）, 6.71（d, J = 2.6 Hz, 1H）, 6.51（dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H）, 4.38-4.28（m, 2H）, 3.38（m, 1H）, 3.14（d, J = 17.8 Hz, 1H）, 2.68（dd, J = 6.1, 18.8 Hz, 1H）, 2.40（m, 1H）, 2.32（s, 3H）, 2.15（m, 1H）, 2.18（m, 1H）, 1.91（td, J = 4.6, 13.2 Hz, 1H）, 1.33（s, 3H）, 1.18（d, J = 12.1 Hz, 1H）、LC/MS、m/z = 367 [M + H]<sup>+</sup>（計算値：366）。

## 【実施例35】

## 【0378】

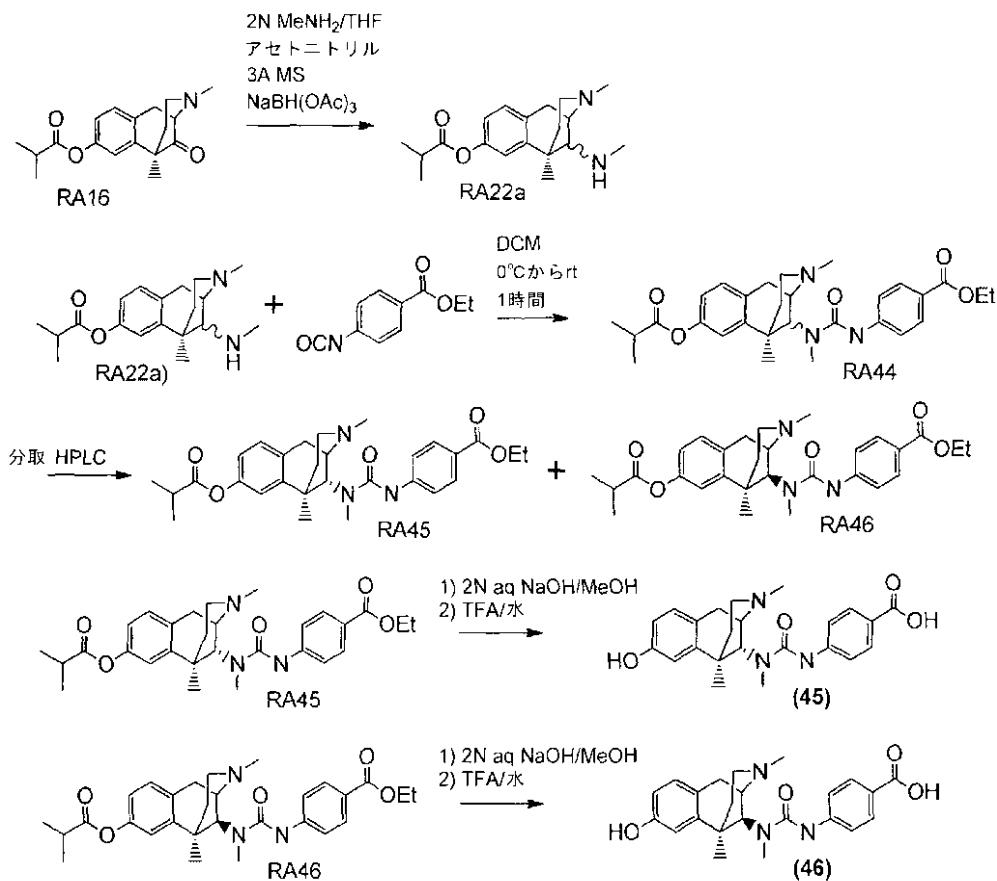
10

4-（3-（（2R, 6R, 11S）-8-ヒドロキシ-3, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル）-3-メチルウレイド）安息香酸（化合物45）；4-（3-（（2R, 6R, 11R）-8-ヒドロキシ-3, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル）-3-メチルウレイド）安息香酸（化合物46）；および3-（3-（（2R, 6R, 11S）-8-ヒドロキシ-3, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル）-3-メチルウレイド）プロパン酸（化合物68）

## 【0379】

## 【化80】

20



30

40

11, 11-ジヒドロキシ-3, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-8-イルイソブチレート（RA16）（0.300 g、0.940 mmol、1当量）を乾燥ACN（3 mL）中に溶解し、THF（1.41 mL、2.82 mmol、3当量）中2Nメチルアミンを室温で溶液に滴加した。3 モレキュラーシーブを用いて混合物を室温で2 h 振盪させた。次いで、固体トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.837 g、3.95 mmol）を一度に添加した

50



。混合物を室温で16h振盪させた。反応混合物を1mLの水でクエンチし、2×6mLのDCMで抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、減圧下で濃縮することによって、暗色のガムとして270mgの粗製のRA22aを得た。

LC/MS、m/z = 317 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 316)。

【0380】

RA22a (50mg、0.157mmol)をDCM (3mL)中に溶解し、ブライン/氷浴中で冷却した。エチル4-イソシアナトベンゾエート (30mg、0.157mmol)をDCM (1mL)中に溶解し、冷却溶液に滴加した。槽を除去し、反応混合物を1h攪拌した。混合物を水 (1mL)でクエンチし、DCM (3mL)で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮することによって、52mgのRA44を得た。粗残渣を分取HPLCでクロマトグラフにかけることによって、RA45およびR46を得た。RA45およびRA46をMeOH (3mL)中にそれぞれ溶解し、2Nのaq NaOH (0.5mL)を溶液に添加することによって加水分解し、室温で16h攪拌した。反応混合物を濃縮乾燥させ、2mLの水中に再溶解した。溶液を氷浴中で冷却し、滴加したTFA (2mL)で酸性化した。酸溶液を分取HPLCでクロマトグラフにかけることによって、茶色の油として、化合物45のTFA塩および化合物46のTFA塩を得た。

10

【0381】

化合物45のTFA塩

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98-7.90 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).

20

LC/MS、m/z = 410 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 409) ;

【0382】

化合物46のTFA塩

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.01-7.93 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.38-3.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 1H).

30

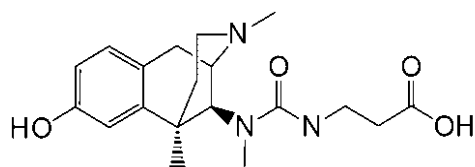
LC/MS、m/z = 410 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 409)。

【0383】

3-(3-(2R,6R,11S)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)-3-メチルウレイド)プロパン酸(化合物68)

【0384】

【化81】



(68)

40

エチル4-イソシアナトベンゾエートではなく、エチル3-イソシアナトプロピオネート (39mg、0.272mmol)を使用して、同様の方式で、RA22a (86mg、0.272mmol)から3-(3-(2R,6R,11S)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)-3-メチルウレイド)プロパン酸(化合物68)を調製した。分取HPLCでの精製により、茶色の油として化合物68のTFA塩を得た。

50

## 【 0 3 8 5 】

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.12-7.03 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.29-2.99 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 5H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 3H)

LC / MS、 $m/z = 362$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 361)。

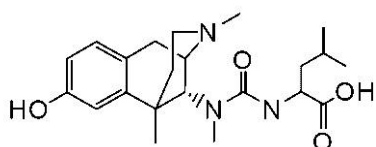
## 【 0 3 8 6 】

2 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - メチルウレイド ) - 4 - メチルペンタン酸 ( 化合物 7 6 )

10

## 【 0 3 8 7 】

## 【 化 8 2 】



(76)

20

エチル 4 - イソシアナト - ベンゾエートではなく、エチル 2 - イソシアナト - 4 - メチルパレレート ( 2 7 8 m g 、 1 . 5 m m o l ) を使用して、同様の方式で、RA 2 2 a ( 3 9 6 m g s 、 1 . 2 5 m m o l ) から化合物 7 6 を調製した。分取 H P L C での精製により、茶色の油として、化合物 7 6 の T F A 塩を得た。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.04-6.95 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 3H), 2.86-2.81 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.71-1.50 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 3H), 0.92-0.81 (m, 6H)。

LC / MS、 $m/z = 404$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 403)。

## 【 実施例 3 6 】

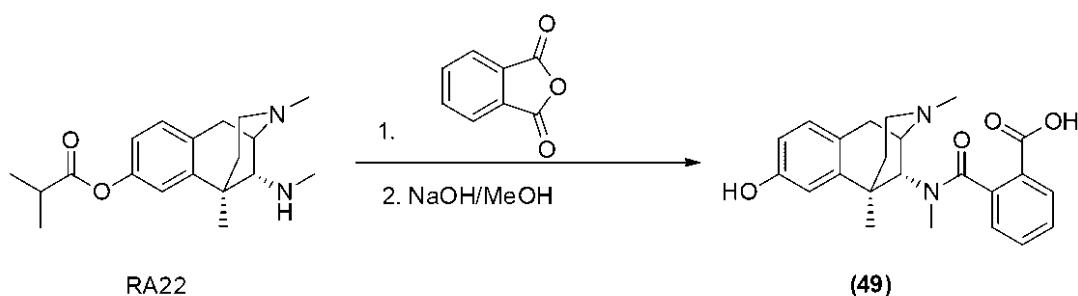
30

## 【 0 3 8 8 】

2 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) カルバモイル ) 安息香酸 ( 化合物 4 9 )

## 【 0 3 8 9 】

## 【 化 8 3 】



RA22

(49)

40

コハク酸無水物の代わりにフタル酸無水物 ( Aldrich ) を使用して、化合物 2 4 に対する手順に従い、同様の方式で化合物 4 9 を調製した。逆相分取 H P L C ( C 1 8 、 0 ~ 1 0 0 % 、 水中 0 . 1 % T F A / A C N 中 0 . 1 % T F A ) により、T F A 塩として化合物 4 9 を精製した ( 2 0 m g 、 白色の固体 ) 。 $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.99 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.59 (dt,  $J = 1.3$  および 7.9 Hz, 1H), 7.45 (dt,  $J = 1.3$  および 7

50

.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 3.96 - 4.01 (m, 1H), 3.23 - 3.31 (m, 1H), 2.98 - 3.18 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.64 - 2.72 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02 - 2.08 (m, 1H), 1.64 - 1.68 (m, 1H), 1.52 (s, 3H); LC / MS、m / z = 395 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> (計算値: 394 . 5)。

【実施例 37】

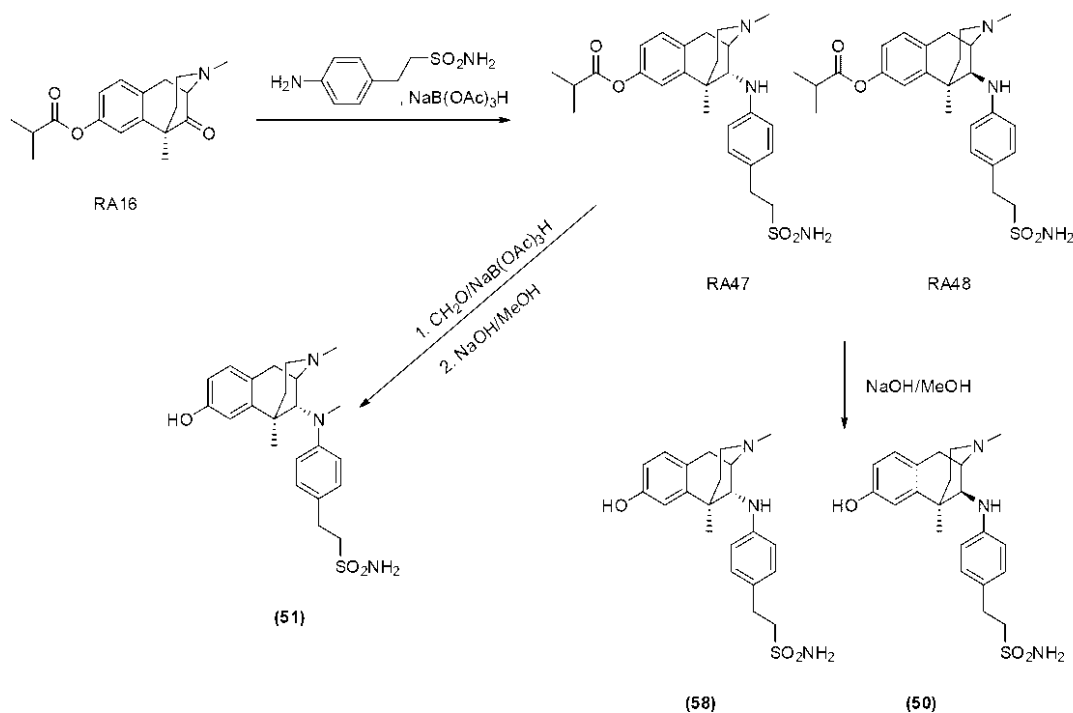
【0390】

2 - (4 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド (化合物 58); 2 - (4 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド (化合物 50); および 2 - (4 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) (メチル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド (化合物 51)

10

【0391】

【化 84】



20

30

1 - Boc - 4 - (アミノメチル) ピペリジンの代わりに 4 - (2 - アミノエチル) ベンゼンスルホンアミド (0.9 mmol、Aldrich) を使用して、化合物 30 に対する手順に従い、同様の方式で化合物 58 および化合物 50 を調製した。

40

【0392】

化合物 58 (白色の固体、15 mg、RT 0.845 min): <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub>(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.7 (dd, J = 2.4および8.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 3H), 3.0 - 3.16 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.64 - 2.72 (m, 1H), 2.02 - 2.08 (m, 1H), 1.65 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H); LC / MS、m / z = 416 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> (計算値: 415 . 6)。

【0393】

化合物 50 (白色の固体、12 mg、RT 2.081 min): <sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub>(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz

50

, 1H), 6.73 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 2.4$ および8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 2.88 - 3.16 (m, 7H), 2.69 (s, 3H), 2.52 - 2.56 (m, 1H), 2.08 - 2.36 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H); LC/MS、 $m/z = 416.2$  [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 415.6)。

## 【0394】

化合物31に対する手順に従い、同様の方式で化合物51を調製した。逆相分取HPLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA) で化合物51を精製し、TFA塩として白色の固体10mgを得た。

## 【0395】

化合物51: <sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 2.4$ および8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 2.88 - 3.16 (m, 7H), 2.69 (s, 3H), 2.52 - 2.56 (m, 1H), 2.08 - 2.36 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H); LC/MS、 $m/z = 430.2$  [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 429.6)。

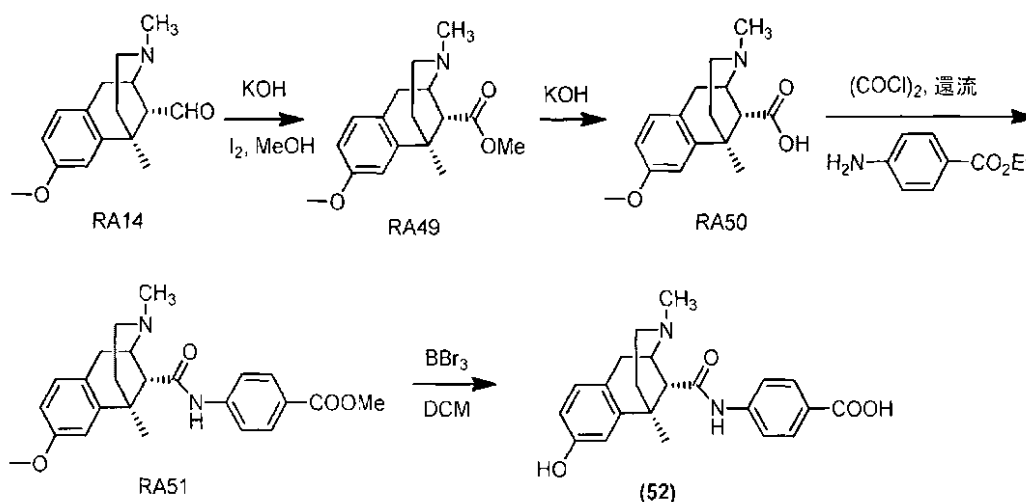
## 【実施例38】

## 【0396】

4-((6S, 11R)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-カルボキサミド)安息香酸 (化合物52)

## 【0397】

## 【化85】



化合物RA14 (600mg、2.32mmol)をMeOH (10mL)中に溶解し、KOH (2.6当量、336mg、6.0mmol)およびヨウ素 (1.3当量、766mg、3.0mmol)のMeOH (それぞれ2mL)中溶液をRTで逐次的に添加した。2h後、AcOHを使用して溶液をpH = 7に中和した。混合物をDCM (50mL)で希釈し、10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20mL)およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0~50% EtOAc / ヘキサン) で精製することによって、油として536mgのRA49を得た。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, MeOD) 7.04 (d,  $J = 8.33$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.63$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 2.63$ および8.33 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (dd,  $J = 3.73$ および12.28 Hz, 1H), 2.44 (dt,  $J = 3.51$ および12.93 Hz, 1H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (m, 1H)。

LC/MS、 $m/z = 290$  [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 289)。

## 【0398】

10

20

30

40

50

化合物 RA 49 (200 mg、0.69 mmol) を MeOH (4 mL) 中に溶解し、次いで aq. KOH (2 N、2 mL) を添加した。生成した混合物を RT で 2 h 攪拌し、aq. HCl (1 N) で pH = 3 に中和し、DCM (50 mL) で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮することによって、RA 50 を得た。残渣を次のステップでそのまま使用した。

LC/MS、m/z = 276 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 275)。

【0399】

RA 26 ではなく RA 50 を使用して、化合物 32 と同様の方式で化合物 52 を調製した。逆相カラムクロマトグラフィーでの精製 (C18、0.1% TFA を加えた ACN / 水、0 ~ 95%) により、白色の粉末として化合物 52 の TFA 塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, MeOD) 7.85 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.69 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.41 および 8.55 Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.91-3.17 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.57 (d, J = 14.25 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H)。

LC/MS、m/z = 381 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 380)。

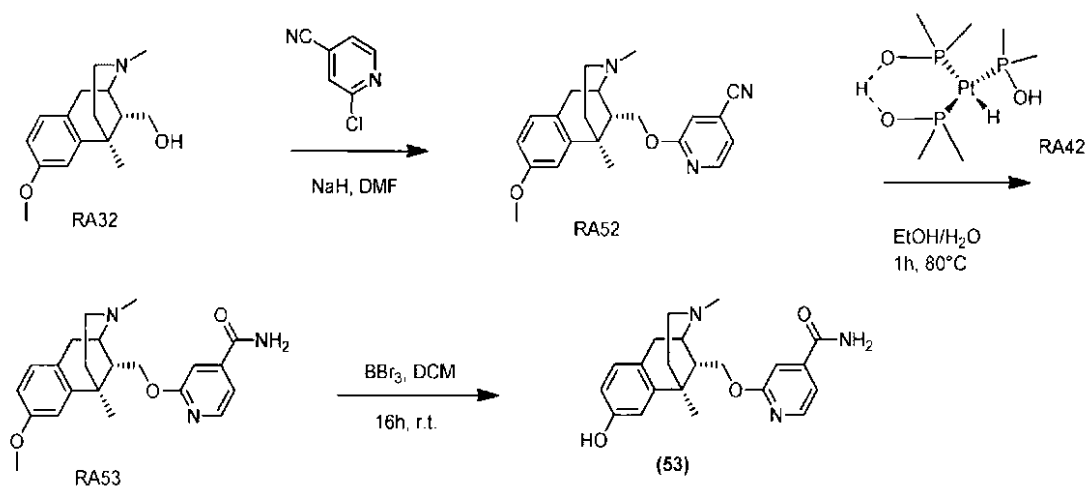
【実施例 39】

【0400】

2 - ((6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) メトキシ) イソニコチンアミド (化合物 53)

【0401】

【化 86】



RA 32 (0.05 g、0.192 mmol、1.0 当量) の DMF (0.4 mL) 中溶液に、室温で、鉱油中 60% 水素化ナトリウム (0.011 g、0.287 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を室温で 45 min 攪拌し、次いでこれを氷浴で冷却し、2 - クロロイソニコチノニトリル (0.053 g、0.384 mmol、2.0 当量) の DMF (0.4 mL) 中溶液を添加し、混合物を室温で 1 h 攪拌した。H<sub>2</sub>O を添加し、有機部分を EtOAc で 2 回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中 0 ~ 10% の MeOH) で精製することによって、58 mg の RA 52 を生成した。LC/MS、m/z = 364 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 363)。

【0402】

RA 52 (0.042 g、0.116 mmol、1.0 当量) のエタノール (1.1 mL) 中懸濁液に、RA 42 (0.005 g、0.012 mmol、0.10 当量) および H<sub>2</sub>O (0.3 mL) を添加した。混合物を 80 °C で 1.5 h 攪拌し、濃縮乾燥させて、RA 53 を生成した。LC/MS、m/z = 382 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 381)。

## 【0403】

氷浴中で冷却したRA53 (0.044 g、0.115 mmol、1.0当量)のDCM (0.80 mL)中溶液を三臭化ホウ素 (0.045 mL、0.461 mmol、4.0当量)で処理した。氷浴を除去し、混合物を室温で16 h 攪拌した。これを、H<sub>2</sub>Oでクエンチし、固体NaHCO<sub>3</sub>で中和し、濃縮乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM中0~10%のMeOH (1N NH<sub>3</sub>))で精製することによって、15 mgの化合物53を生成した。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 1.3, 5.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.89 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 5.9, 18.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.09 (td, J = 3.1, 12.5 Hz, 1H), 1.79 (td, J = 5.9, 14.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、LC/MS、m/z = 368 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 367)。

10

## 【実施例40】

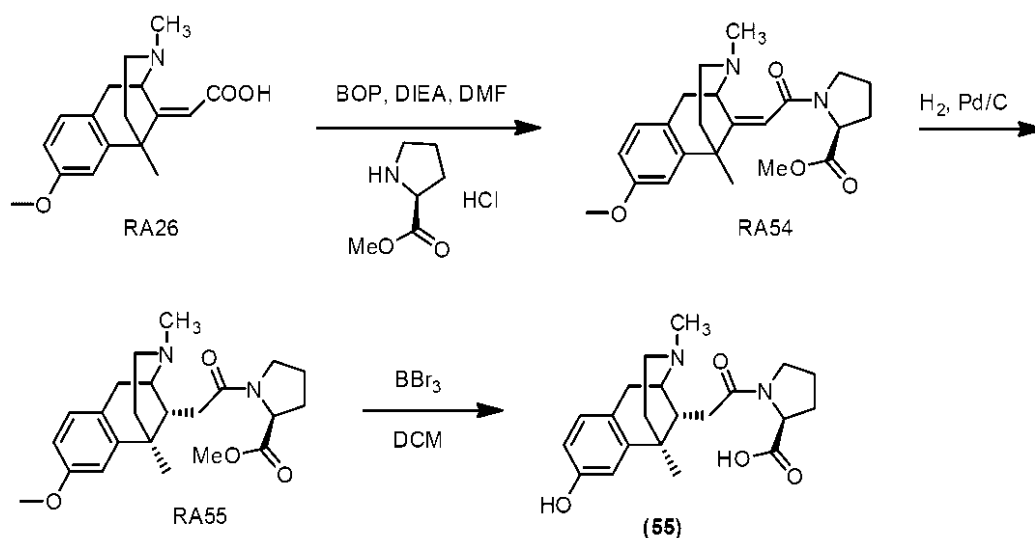
## 【0404】

(2S)-1-(2-((6S,11R)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボン酸 (化合物55); および 1-(2-((6S,11R)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物72)

20

## 【0405】

## 【化87】



30

RA26 (200 mg、0.70 mmol)のDMF (4 mL)中溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP、354 mg、1.2当量、0.84 mmol)、DIEA (1 mL) および (S)-メチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩 (116 mg、0.7 mmol)を添加した。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、次いでEtOAc (50 mL)で希釈した。有機層を水 (20 mL x 2)、ブライン (20 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮させた。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0-5% MeOH / DCM)で精製することによって、薄黄色の発泡体として167 mgのRA54を得た。これを次のステップでそのまま使用した。

40

LC/MS、m/z = 399 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 398)。

## 【0406】

50

RA54 (150 mg、0.38 mmol) の MeOH (5 mL) 中溶液に、木炭 (50 mg) 中 10% Pd を添加した。反応ボトルを密封し、脱気し、次いで H<sub>2</sub> バルーンに曝した。RT で終夜攪拌後、溶液を濾過し、濃縮することによって、RA55 を得た。粗材料 RA55 を次のステップで、さらなる精製なしでそのまま使用した。

【0407】

RA55 (150 mg、0.37 mmol) の DCM (4 mL) 中ドライアイス冷却溶液 (-78 °C) に、BBr<sub>3</sub> (DCM 中 0.5 mL) を添加した。反応混合物を 3 h にわたりゆっくりと室温に温め、次いで、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) でクエンチした。DCM の蒸発後、残渣を MeOH (2 mL) 中に溶解し、逆相カラムクロマトグラフィー (C18、0.1% TFA を加えた ACN / 水、0 ~ 95%) で精製することによって、白色の粉末として、21 mg の化合物 55 の TFA 塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, MeOD) 6.97 (t, J = 8.55 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.19 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.29-3.44 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.40-2.71 (m, 3H), 1.77-2.21 (m, 6H), 1.57 (m, 1H), 1.35 (d, J = 8.77 Hz, 3H).

LC/MS、m/z = 373 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 372)。

【0408】

(S)-メチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩ではなくエチルピペリジン-4-カルボキシレートを使用して、同様の方式で、RA26 から 1-(2-(6S, 11R)-8-ヒドロキシ-3,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物 72) を調製した。逆相カラムクロマトグラフィー (C18、0.1% TFA を加えた ACN / 水、0 ~ 95%) での精製により、白色粉末として化合物 72 の TFA 塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, MeOD) 6.97 (dd, J = 3.51 および 8.33 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 2.41 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.41 および 8.33 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.91-3.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41-2.78 (m, 5H), 1.75-2.08 (m, 4H), 1.38-1.60 (m, 3H), 1.35 (d, J = 9.43 Hz, 1H).

LC/MS、m/z = 387 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 386)。

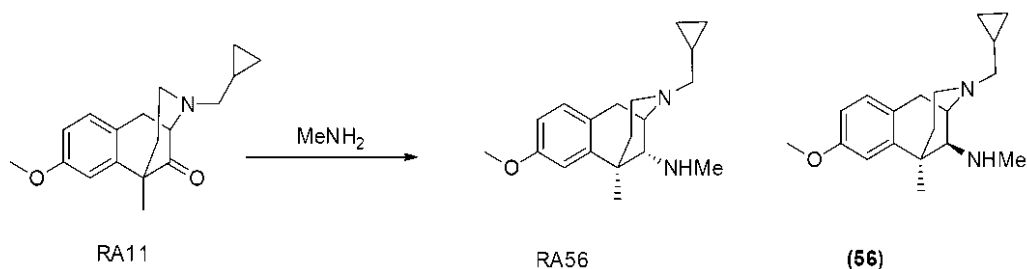
【実施例 41】

【0409】

(2R, 6R, 11S)-3-(シクロプロピルメチル)-8-メトキシ-N,6-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-アミン (化合物 56)

【0410】

【化 88】



RA11 (0.1 g、0.4 mmol)、MeNH<sub>2</sub> (THF 中 2 N、2 mL、4 mmol) および 4A MS の混合物を RT で 24 h 振盪させた。溶媒を真空下で蒸発させ、次いで CH<sub>3</sub>CN (1 mL) および NaB(OAc)<sub>3</sub>H (0.2 g、0.9 mmol) を添加した。反応混合物を RT で 24 h 振盪させた。固体を濾過し、CHCl<sub>3</sub> (6 mL) で洗浄した。濾液を水性 0.2 N の NaOH (1 mL) で洗浄し、濃縮し、逆相分取 H

PLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA) で精製することによって、RA56および化合物56を生成した。

【0411】

RA56 (TFA塩、20mg、10%、RT 1.101min) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.5 (br., 1H), 9.0 (br., 1H), 8.6 (br., 1H), 6.96 - 7.0 (m, 1H), 6.88 - 6.96 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 - 3.75 (m, 1H), 3.2 - 3.2 (m, 5H), 2.7 (s, 3H), 2.38 - 2.46 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 1.7 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.06 - 1.12 (m, 1H), 0.632 - 0.68 (m, 2H), 0.36 - 0.42 (m, 2H); LC/MS、 $m/z = 301.4$  [M+H] $^+$  (計算値: 300.4)。

【0412】

化合物56 (TFA塩、70mg、40%、1.363min) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,) 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 2.6$  および  $8.5$  Hz, 1H), 4.2 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.0 - 3.22 (m, 4H), 2.69 - 2.72 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36 - 2.43 (m, 1H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 0.98 - 1.03 (m, 1H), 0.54 - 0.66 (m, 2H), 0.28 - 0.34 (m, 2H); LC/MS、 $m/z = 301.4$  [M+H] $^+$  (計算値: 300.4)。

10

【実施例42】

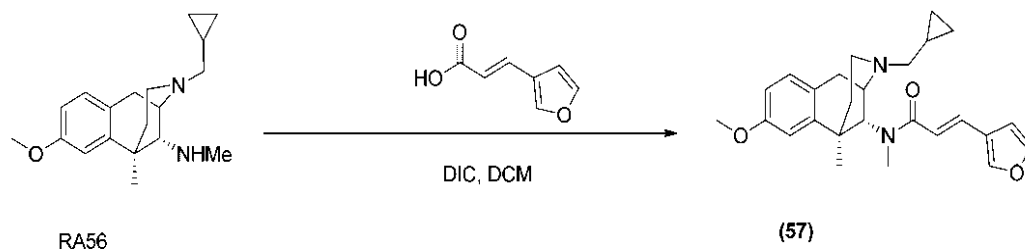
【0413】

(E)-N-((2R,6R,11S)-3-(シクロプロピルメチル)-8-メトキシ-6-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)-3-(フラン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド(化合物57)

20

【0414】

【化89】



30

化合物16に対する手順に従い、同様の方式で化合物57を調製した。生成物を逆相分取HPLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA) で精製することによって、TFA塩、白色の固体として化合物57を得た。 $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.74 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.8 (dd,  $J = 2.4$  および  $8.3$  Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 2H), 4.96 (s, 0.2H), 4.84 (s, 0.8H), 3.96 (s, 1H), 7.72 (s, 3H), 3.2 - 3.34 (m, 3H), 2.94 - 3.12 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.52 - 2.6 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 1.64 - 1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.0 - 1.08 (m, 1H), 0.67 - 0.72 (m, 2H), 0.36 - 0.4 (m, 2H); LC/MS、 $m/z = 421.2$  [M+H] $^+$  (計算値: 420.5)。

40

【0415】

同様の方式で、(E)-N-((2R,6R,11S)-3-(シクロプロピルメチル)-8-メトキシ-6-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)-3-(フラン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド(化合物85)を調製した。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.87 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.75 - 6.84 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.

50



69 (s, 3H), 3.32 - 3.66 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.98 - 3.12 (m, 2H), 2.61 - 2.68 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.01 - 1.13 (m, 1H), 0.62 - 0.73 (m, 2H), 0.35 - 0.45 (m, 2H).

LC/MS、m/z = 421.2 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 420.5)。

【実施例 43】

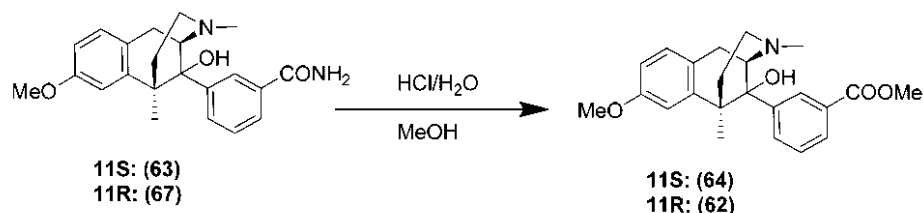
【0416】

メチル 3 - ((6R, 11S) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンゾエート (化合物 64) ; およびメチル 3 - ((6R, 11R) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンゾエート (化合物 62)

10

【0417】

【化90】



化合物 63 (70 mg、0.19 mmol) に、1 mL の 6 M HCl を添加し、生成した懸濁液を 80 °C で撹拌した。90 分後、数滴の MeOH を添加することによって、化合物 63 の可溶化を助けた。3 h 後、1 mL の H<sub>2</sub>O を添加した。6 h 後、溶液を RT に冷却し、濃縮した。生成した残渣に、0.5 mL の MeOH および 0.5 mL の 1 M NaOH (0.5 mmol、2.5 当量) を添加した。溶液を RT で 16 h 撹拌し、3 h 還流させた。過剰の HCl / Et<sub>2</sub>O を添加し、溶液を濃縮した。生成した物質を分取 HPLC [0 ~ 60 % MeCN / H<sub>2</sub>O (0.01 % TFA)] で精製することによって、化合物 64 の TFA 塩を生成した。

20

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, ACN-d<sub>3</sub>) 8.38 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.72-2.47 (m, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.40 (dd, J = 15.1, 3.0 Hz, 1H).

30

LC/MS、m/z = 382 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 381)。

【0418】

同様の方式で、化合物 67 から化合物 62 の TFA 塩を同様に合成した。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.91 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23-8.12 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 1.5H), 3.85 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.45 (dd, J = 20.2, 6.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.81 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.10 (td, J = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08-1.01 (m, 1H).

40

LC/MS、m/z = 382 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 381)。

【実施例 44】

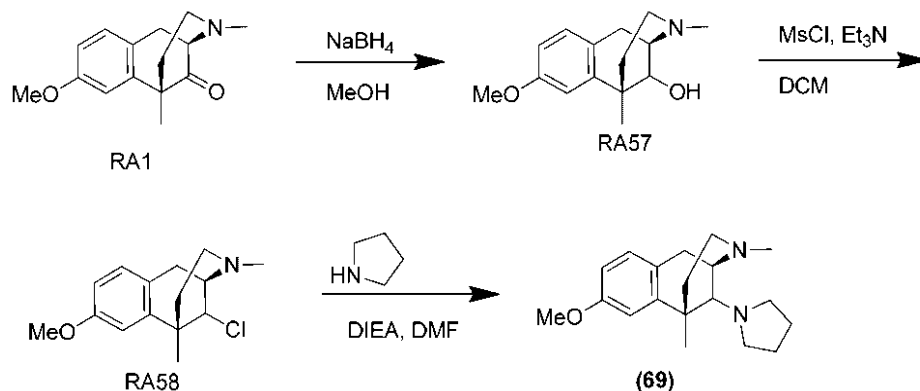
【0419】

(6R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 11 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン (化合物 69)

【0420】

50

## 【化 9 1】



10

NaBH<sub>4</sub> (83 mg、2.2 mmol、1.2 当量) を、MeOH (10 mL) 中の RA1 (450 mg、1.8 mmol、1 当量) に添加し、溶液を RT で 90 min 搅拌した。EtOAc を添加し、溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮することによって、透明な油として RA57 を生成した。

## 【0421】

DCM (12 mL) 中 RA57 (630 mg、2.6 mmol、1 当量) および Et<sub>3</sub>N (1.1 mL、7.9 mmol、3 当量) に、MsCl (0.24 mL、3.1 mmol、1.2 当量) を添加し、溶液を RT で搅拌した。90 分後、追加の MsCl (0.24 mL、3.1 mmol、1.2 当量) を添加した。3 h 後、追加の MsCl (0.24 mL、3.1 mmol、1.2 当量) を添加した。19 h 後、DCM を添加し、溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。生成した残渣を MPLC (0 ~ 20% MeOH / DCM、12 g) で精製することによって、黄色の油として、RA58、260 mg を生成した。

20

## 【0422】

ピロリジン (13 μL、0.16 mmol、1.2 当量) を、RA58 (35 mg、0.13 mmol、1 当量) および DMF (0.5 mL) 中 DIEA (69 μL、0.39 mmol、3 当量) に添加し、溶液を 60 °C で 2 h 加熱した。温度を 1 h 120 °C に上昇させ、次いで再度 60 °C に低下させた。46 h 後、反応を濃縮し、MPLC (0 ~ 20% の MeOH / DCM、12 g) で精製し、分取 HPLC [0 ~ 60% の MeCN / H<sub>2</sub>O (0.01% TFA)] でさらに精製することによって、化合物 69 の TFA 塩を生成した。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 5H), 3.11-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 4H), 1.57 (s, 3H).

LC / MS、m / z = 301 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 300)。

## 【実施例 45】

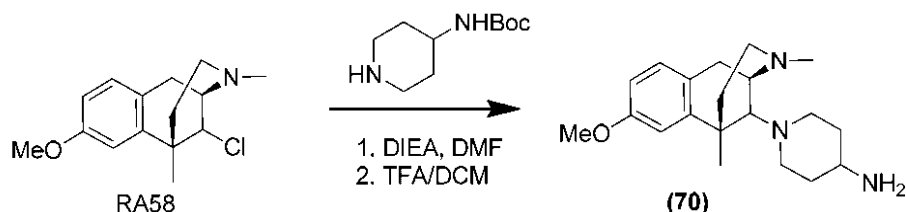
40

## 【0423】

1 - ((6R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (化合物 70)

## 【0424】

## 【化 9 2】



4 - B o c - アミノピペリジン ( 4 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l 、 1 . 2 当量 ) を、 R A 5 8 ( 4 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l 、 1 当量 ) および D M F ( 0 . 5 m L ) 中 D I E A ( 7 9  $\mu$  L 、 0 . 4 5 m m o l 、 3 当量 ) に添加し、溶液を 6 0  $^{\circ}$  C で 4 0 h 加熱した。反応物を濃縮し、M P L C ( 0 ~ 2 0 % M e O H / D C M 、 1 2 g ) で精製した。精製した残渣を 0 . 5 m L の 1 : 1 T F A : D C M に添加した。反応物を R T で 1 h 攪拌し、濃縮した。生成した物質を分取 H P L C [ 0 ~ 6 0 % M e C N / H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 1 % T F A ) ] で精製することにより、化合物 7 0 の T F A 塩を生成した。

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.33 (td, J = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 3.13-3.02 (m, 5H), 2.82-2.67 (m, 4H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.27 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.65 (qd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 1.49 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H).

L C / M S 、 m / z = 3 3 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 3 2 9 ) 。

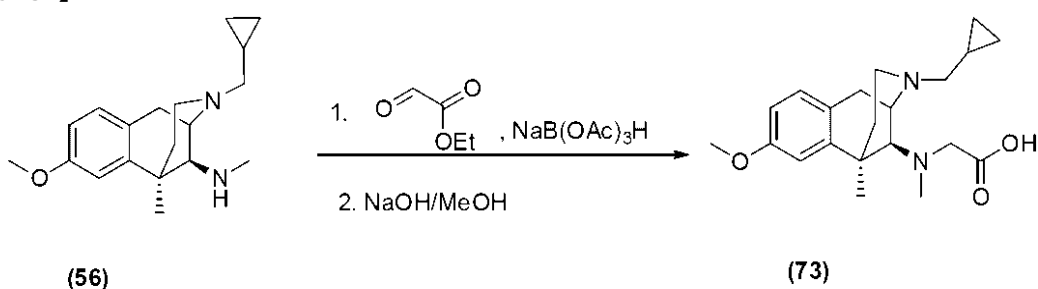
## 【実施例 4 6】

## 【 0 4 2 5】

2 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) アミノ ) 酢酸 ( 化合物 7 3 )

## 【 0 4 2 6】

## 【化 9 3】



化合物 5 6 ( T F A 塩、 5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) 、 グリオキシル酸エチルエステル ( 0 . 1 g 、 1 m m o l ) 、 T E A ( 0 . 0 5 m L 、 0 . 4 m m o l ) および 4 A M S の C H <sub>3</sub> C N ( 0 . 5 m L ) 中混合物を 2 h 振盪させ、次いで N a B ( O A c ) <sub>3</sub> H ( 0 . 3 g 、 1 . 4 m m o l ) を添加した。反応混合物を R T で 1 6 h 振盪させた。固体を濾過し、C H C l <sub>3</sub> ( 1 0 m L ) で洗浄した。濾液を水で洗浄し、濃縮した。残渣を M e O H ( 1 m L ) 中に溶解し、R T で 2 4 h 、 0 . 2 m L の N a O H ( 水性 2 N ) で処理した。水性のワークアップ後、生成物を逆相分取 H P L C ( C 1 8 、 0 ~ 1 0 0 % 、 水中 0 . 1 % T F A / A C N 中 0 . 1 % T F A ) で精製することによって、T F A 塩として化合物 7 3 を生成した ( 1 5 m g 、 白色の固体 ) 。

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.6 および 8.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.45 (m, 4H), 3.19 - 3.2

4 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 7.8および13.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (dt, J = 3.5および13.2 Hz, 1H), 2.4 (dt, J = 4.6および14.5 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (d, J = 14.7 Hz), 1.16 - 1.23 (m, 1H), 0.75 - 0.84 (m, 2H), 0.49 - 0.53 (m, 2H); LC / MS、m / z = 359.2 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 358.5)。

【実施例47】

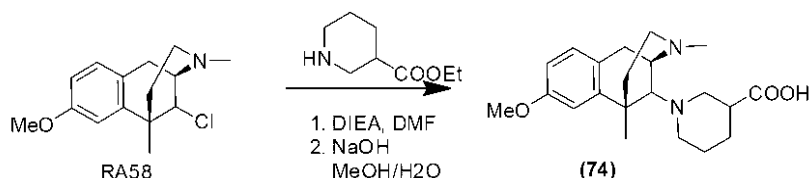
【0427】

1 - ((6R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸 (化合物74)

【0428】

10

【化94】



ニペコチン酸エチル (ethyl nipecolate) (35 μL、0.18 mmol、1.2当量) を RA58 (40 mg、0.15 mmol、1当量) および DMF (0.5 mL) 中 DIEA (79 μL、0.45 mmol、3当量) に添加し、溶液を 60 で 40 h 加熱した。反応物を濃縮し、MPLC (0 ~ 20% MeOH / DCM、12 g) で精製した。精製した残渣に、0.4 mL の MeOH および 0.2 mL の 10% NaOH を添加した。反応物を 80 で 1 h 攪拌し、濃縮した。生成した物質を分取 HPLC [0 ~ 60% MeCN / H<sub>2</sub>O (0.01% TFA)] で精製することによって、化合物74のTFA塩を生成した。

20

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (dt, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14.5, 2.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 11.1, 3.0, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.53 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 13.4, 5.5 Hz, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.07 (td, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.97-01.82 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.56 (q, J = 11.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H)。

30

LC / MS、m / z = 359 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 358)。

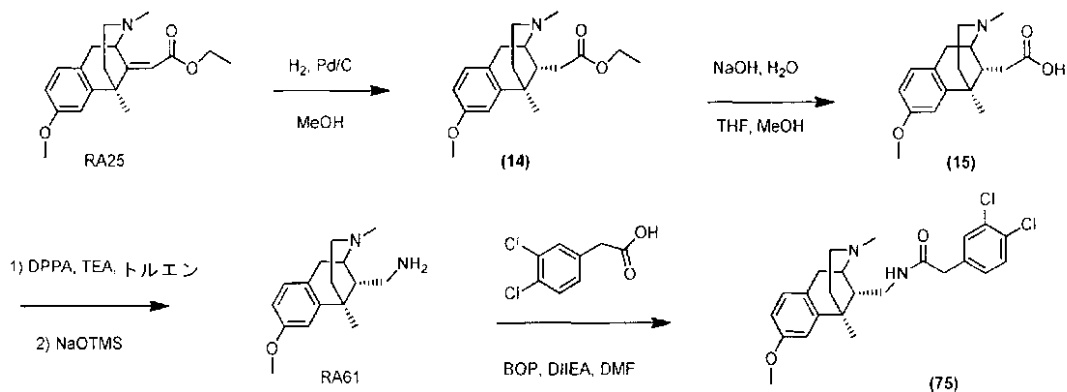
【実施例48】

【0429】

2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - ((6S, 11S) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) メチル) アセトアミド (化合物75)

【0430】

## 【化 9 5】



10

RA25 (3.0 g、9.51 mmol、1.0 当量) の MeOH (30 mL) 中溶液に、湿式 10% パラジウム担持炭素 (0.50 g) を添加した。水素のバルーン下で混合物を室温で 16 h 攪拌し、セライトを介して濾過し、濃縮乾燥させて、化合物 14 を生成した。LC/MS、 $m/z = 318 [M+H]^+$  (計算値: 317)。

## 【0431】

化合物 14 の THF (30 mL) 中溶液に、室温で、水酸化ナトリウム (1.06 g、26.5 mmol、3.0 当量) の H<sub>2</sub>O (20 mL) 中溶液を添加し、続いて MeOH (13 mL) を添加した。溶液を 2 h 攪拌し、THF および MeOH を減圧下で除去し、pH を 7.0 に調整し、水溶液を濃縮乾燥させた。固体の残渣を MeOH と共に攪拌し、固体を濾過で除去し、廃棄した。濾液を濃縮することによって化合物 15 を生成した。LC/MS、 $m/z = 290 [M+H]^+$  (計算値: 289)。

20

## 【0432】

化合物 15 (0.25 g、0.865 mmol、1.0 当量) のトルエン (10 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (0.12 mL、0.865 mmol、1.0 当量) およびジフェニルホスホリルアジド (0.186 mL、0.865 mmol、1.0 当量) を添加した。混合物を 2 h 加熱還流し、氷浴で冷却し、THF 中 1.0 M ナトリウムトリメチルシラノレート (1.75 mL、1.73 mmol、2.0 当量) を添加した。混合物を室温で 30 min 攪拌し、氷浴で冷却し、10% クエン酸でクエンチし、NaHCO<sub>3</sub> で中和し、EtOAc および DCM で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮乾燥させて、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc 次いで DCM 中 0~25% の MeOH (1N NH<sub>3</sub>)) で精製することによって、0.042 g の RA61 を生成した。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.95 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 4.4, 12.9 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 5.9, 18.2 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25-2.17 (t, J = 12.7, 1H), 2.06-1.98 (td, J = 3.3, 12.5 Hz, 1H), 1.84-1.76 (td, J = 4.8, 12.7 Hz, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.24 (m, 1H)、LC/MS、 $m/z = 261 [M+H]^+$  (計算値: 260)。

30

40

## 【0433】

RA61 (0.42 g、0.162 mmol、1.0 当量) の DMF (0.9 mL) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.063 g、0.485 mmol、3.0 当量)、3,4-ジクロロフェニル酢酸 (0.040 g、0.194 mmol、1.2 当量)、およびベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.086 g、0.194 mmol、1.2 当量) を添加した。混合物を室温で 16 h 攪拌し、ブラインを添加し、混合物を DCM で抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中 0~25% の MeOH) で精製することによって、0.018 g の化合物 75 を生成した。<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.40-7.36 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d,

50

J = 8.5 Hz, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (m, 3H), 3.29 (dd, J = 4.8, 14.0 Hz 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.85-2.78 (dd, J = 10.1, 14.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.54 (d, J = 9.4, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.89-1.79 (td, J = 5.0, 13.8 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H)、LC/MS、m/z = 447 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 446)。

## 【実施例49】

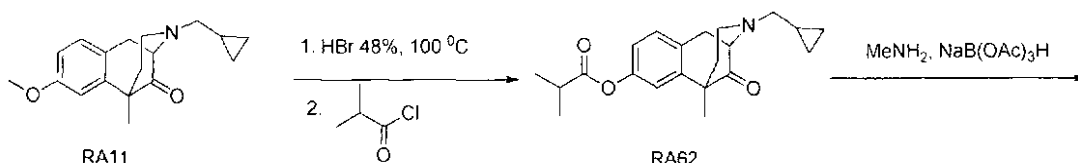
## 【0434】

(E)-N-((2R, 6R, 11S)-3-(シクロプロピルメチル)-8-ヒドロキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)-3-(フラン-3-イル)-N-メチルアクリルアミド(化合物77)

10

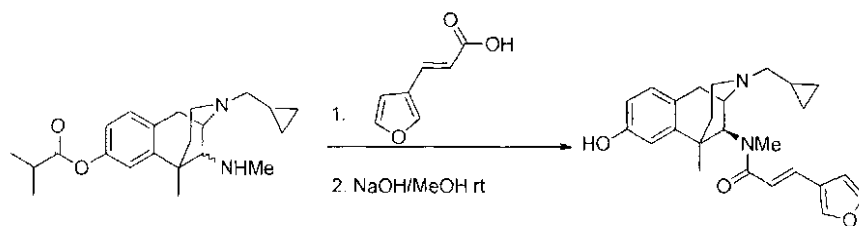
## 【0435】

## 【化96】



RA11

RA62



RA63

(77)

20

RA16に対する手順に従い、同様の方式で化合物RA62を調製した。生成物をカラム(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン2/1)で精製することによって、無色の油としてRA62、150mg、40%を生成した:<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.0 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.6および5.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 7.0および18.8 Hz), 2.58 - 2.68 (m, 3H), 2.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 1.56 - 1.62 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.68 - 0.73 (m, 1H), 0.39 - 0.42 (m, 2H), -0.08 - 0.02 (m, 2H)。

30

## 【0436】

RA62 (0.15g、0.44mmol)、メチルアミン(THF中2N、2mL、4mmol)および4A MSのCH<sub>3</sub>CN中混合物を12h振盪させ、次いでNaB(OAc)<sub>3</sub>H (0.4g、1.8mmol)を添加した。反応混合物をRTで24h振盪させた。固体を濾過し、CHCl<sub>3</sub> (10mL)で洗浄した。濾液を2N NaOH (2mL、水性)で洗浄した。有機層を濃縮することによって、0.2gの粗製RA63を生成した{(LC/MS、m/z = 357.5 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 356.5)}。

40

## 【0437】

O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU、Applied Bio、0.22g、0.6mmol)を、RTでRA63 (0.2g、0.56mmol)、3-(3-フリル)アクリル酸(100mg、0.7mmol)およびTEA (0.1mL、0.8mmol)のDMF (1mL)中溶液に添加した。反応混合物をRTで24h振盪させた。水性のワークアップ後、生成物をMeOH (1mL)中に溶解し、RTで24h、0.2mLのNaOH (水性2N)で処理した。水性のワークアップ後、生成物を逆相分取H

50

PLC (C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN 中0.1% TFA) で精製することによって、TFA 塩として化合物 77 (主要な異性体) を生成した (30 mg、黄色の固体) :  $^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.8 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 2.6$  および  $8.3$  Hz, 1H), 4.2 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.3 - 3.36 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.98 - 3.08 (m, 2H), 2.62 - 2.7 (m, 1H), 2.28 - 2.36 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 - 1.43 (m, 1H), 1.04 - 1.12 (m, 1H), 0.65 - 0.7 (m, 2H), 0.38 - 0.42 (m, 2H); LC/MS、 $m/z = 407.3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 406.5)。

## 【0438】

10

同様の方式で、(E)-N-( (6R, 11R) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド (化合物 83) を調製した。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.74 (s, 1H) 7.48 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.62 - 6.74 (m, 4H), 4.82 - 4.93 (m, 1H), 3.85 - 3.97 (m, 1H), 3.16 - 3.23 (m, 1H), 2.91 - 3.12 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.53 - 2.63 (m, 1H), 2.02 - 2.31 (m, 1H), 1.64 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.96 - 1.13 (m, 1H), 0.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 0.38 - 0.51 (m, 2H)。

LC/MS、 $m/z = 406.5$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 407.3)。

20

## 【実施例 50】

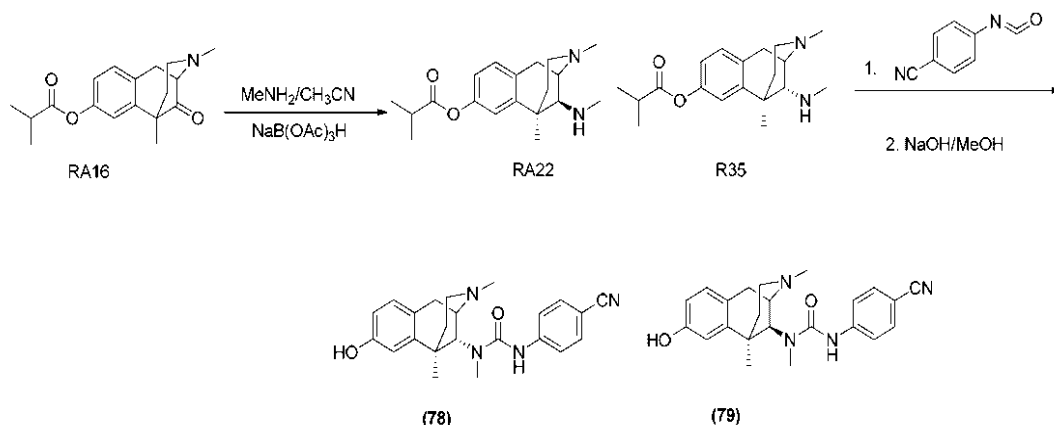
## 【0439】

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチルウレア (化合物 78); および 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ( (2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチルウレア (化合物 79)

## 【0440】

30

## 【化 97】



40

RA16 (0.85 g, 2.7 mmol)、 $\text{MeNH}_2$  (EtOH 中 33%、1 mL、Aldrich、10 mmol) および 4A MS (0.4 g) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) 中混合物を RT で 4 h 振盪させた。溶媒を真空下で除去した。残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 mL) および  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  (3.4 mmol) で処理した。反応混合物を RT で 14 h 攪拌した。固体を濾過した。濾液を水 (2 mL および 2N NaOH、2 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、濃縮することによって、0.5 g の粗製 RA22 / RA35 を生成した {  $m/z = 317.4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 316.4) }。

## 【0441】

50

4 - イソシアナトベンゾニトリル ( 1 . 4 m m o l 、 0 . 2 g 、 A l d r i c h ) を、  
0 で R A 2 2 / R A 3 5 ( 0 . 5 g 、 1 . 6 m m o l ) の C H C l <sub>3</sub> ( 4 m L ) 中溶液  
に添加した。反応混合物を 4 h にわたり R T に温め、R T で 2 日間振盪させた。反応混合  
物を水 ( 1 m L ) でクエンチし、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を M e O H ( 6 m L )  
中に溶解し、N a O H ( 水中 2 N 、 0 . 5 m L ) で処理した。反応混合物を R T で 1 4 h  
振盪させた。真空下で濃縮した後、残渣を C H C l <sub>3</sub> ( 1 0 m L ) 中に溶解し、1 N H  
C l で約 p H 3 に中和した。有機層を濃縮し、カラム ( C H C l <sub>3</sub> / M e O H 1 0 / 1  
) で精製することによって、化合物 7 8 および化合物 7 9 を生成した。

## 【 0 4 4 2 】

化合物 7 8 ( 白色の固体、1 1 0 m g 、 2 2 % 、 R T 1 . 6 5 0 m i n ) : <sup>1</sup>H NMR  
<sub>H</sub>(400 MHz, C D C l <sub>3</sub>) 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d,  
J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.4 および 8.1 Hz, 1H),  
3.8 - 4.1 (m, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 2H), 2.64 - 2.72 (m, 4H), 2.5 - 2.56 (m, 1H),  
2.46 (s, 3H), 2.04 - 2.22 (m, 1H), 1.94 - 2.02 (m, 1H), 1.48 - 1.52 (m, 1H), 1.  
47 (s, 3H); L C / M S、m / z = 3 9 1 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 3 9 0 . 5 ) 。

10

## 【 0 4 4 3 】

化合物 7 9 ( 白色の固体、8 0 m g 、 1 6 % 、 R T 1 . 8 0 5 m i n ) : <sup>1</sup>H NMR  
<sub>H</sub>(400 MHz, C D C l <sub>3</sub>) 7.57 (dd, J = 1.9 および 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.0  
(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4 および 8.1 Hz, 1  
H), 3.64 - 3.69 (m, 1H), 3.52 - 3.56 (m, 1H), 3.24 - 3.26 (m, 1H), 3.14 (s, 3H),  
2.96 - 3.04 (m, 1H), 2.6 - 2.66 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36 - 2.44 (m, 1H), 2.1  
6 - 2.22 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.24 - 1.32 (m, 1H); L C / M S、m / z = 3 9 1  
. 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 3 9 0 . 5 ) 。

20

## 【 0 4 4 4 】

同様の方式で、以下の化合物を調製した。

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル )  
- 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタ  
ノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 ( 化合物 8 1 )

<sup>1</sup>H NMR  
<sub>H</sub> (400 MHz, C D <sub>3</sub> O D ) 7.58 (s, 4H) 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J =  
2.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.8 および 7.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.27  
- 3.40 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 2.62 - 2.70 (m, 1H), 2.28 - 2  
.37 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.04 - 1.13 (m, 1H), 0.66  
- 0.71 (m, 2H), 0.38 - 0.44 (m, 2H) .

30

L C / M S、m / z = 4 3 1 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 3 0 . 5 ) 。

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 3 - ( シクロプロピルメチル )  
- 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタ  
ノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 ( 化合物 8 0 )

<sup>1</sup>H NMR  
<sub>H</sub> (400 MHz, C D <sub>3</sub> O D ) 7.52 - 7.59 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75  
(s, 1H), 6.63 - 6.67 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.91 - 3.98 (m, 1H), 2.94 - 3.13 (m,  
3H), 2.69 (s, 3H), 2.52 - 2.66 (m, 1H), 2.02 - 2.29 (m, 1H), 1.62 (d, J = 14.0  
Hz), 1.45 (s, 3H), 0.97 - 1.23 (m, 1H), 0.68 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 0.37 - 0.44 (m,  
2H) .

40

L C / M S、m / z = 4 3 1 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 4 3 0 . 5 ) 。

## 【 実施例 5 1 】

## 【 0 4 4 5 】

以下の表は、化合物構造、ならびに O R L 1、μ -、および - オピオイド受容体にお  
ける、例示された本発明の化合物の結合および活性応答の効果についての結果を提供する  
。

## 【 0 4 4 6 】

表 1 では、O R L - 1、μ -、および - オピオイド受容体に対する本発明のある化合

50



物の結合親和力を、上に記載の通り H E K - 2 9 3 または C H O 細胞において測定した。

【 0 4 4 7 】

表 2 では、H E K - 2 9 3 細胞を使用して、 $\mu$  - および  $\delta$  - オピオイド受容体に対する本発明のある化合物の活性応答を機能アッセイに対して上に記載の通り測定した。

【 0 4 4 8 】

表 2 A では、U - 2 O S 細胞を使用して、 $\mu$  - および  $\delta$  - オピオイド受容体に対する本発明のある化合物の活性応答を機能アッセイに対して上に記載の通り測定した。

【 0 4 4 9 】

表 3 では、例示された化合物の構造が示されている。

【 0 4 5 0 】

【表 1】

表1: ベンゾモルファン類似体化合物の結合親和力

参照番号	Ki (nM)		
	ORL-1	オピオイド受容体	
		$\mu$	$\kappa$
1		> 20 $\mu$ M	12098.38
2		> 20 $\mu$ M	2581.00 $\pm$ 121.72
3		> 20 $\mu$ M	> 20 $\mu$ M
4		> 20 $\mu$ M	> 20 $\mu$ M
5		> 20 $\mu$ M	10692.95 $\pm$
6		> 20 $\mu$ M	3163.34 $\pm$ 1240.16
7			278.94 $\pm$ 39.80
8			> 20 $\mu$ M
9			18852.90 $\pm$ 3125.86
10			2140.72 $\pm$ 150.62
11			> 20 $\mu$ M
12			> 20 $\mu$ M
13			> 20 $\mu$ M
14			14295.63
15			> 20 $\mu$ M
16			186.49 $\pm$ 33.99
17			89.91 $\pm$ 14.68
18			5576.32 $\pm$ 1014.93
19			8516.26 $\pm$ 604.62
20			1946.74 $\pm$ 537.74
21			1220.02 $\pm$ 331.89
22			25.71 $\pm$ 8.74
23			13246.68
24			1.17 $\pm$ 0.09
25			147.19 $\pm$ 18.37
26			> 20 $\mu$ M
27			35.22 $\pm$ 9.38
28			18223.59
29			30.07 $\pm$ 11.75
30			7.66 $\pm$ 1.96
31			0.34 $\pm$ 0.09
32			12741.18 $\pm$ 2092.19
33			2835.01 $\pm$ 341.97
34			5985.04 $\pm$ 603.94

10

20

30

40

参照番号	Ki (nM)	
	ORL-1	オピオイド受容体
		$\mu$
35		> 20 $\mu$ M
36		4187.46 $\pm$ 1054.00
37		> 20 $\mu$ M
38		17400.63 $\pm$ 5983.60
39		81.98 $\pm$ 10.36
40		3121.28 $\pm$ 482.94
41		1884.11 $\pm$ 279.98
42		> 20 $\mu$ M
43		515.84 $\pm$ 126.06
44		166.02 $\pm$ 62.34
45		> 20 $\mu$ M
46		> 20 $\mu$ M
47		19990.58
48		> 20 $\mu$ M
49		> 20 $\mu$ M
50		58.34 $\pm$ 10.09
51		7.83 $\pm$ 0.95
52		> 20 $\mu$ M
53		700.52 $\pm$ 57.96
54		258.53 $\pm$ 33.55
55		> 20 $\mu$ M
56		169.98 $\pm$ 51.94
57		235.73 $\pm$ 70.22
58		4.61 $\pm$ 1.43
59		336.27 $\pm$ 87.49
60		> 20 $\mu$ M
61		> 20 $\mu$ M
62		2774.49 $\pm$ 850.38
63		> 20 $\mu$ M
64		340.14 $\pm$ 90.93
65		12412.96
66		> 20 $\mu$ M
67		> 20 $\mu$ M
68		> 20 $\mu$ M
69		799.12 $\pm$ 98.16
70		19844.43
70		4716.93 $\pm$ 29.55

10

20

30

参照番号	Ki (nM)		
	ORL-1	オピオイド受容体	
		$\mu$	$\kappa$
71			> 20 $\mu$ M
72			14756.49
73			> 20 $\mu$ M
74		229.98 $\pm$ 43.79	24.14 $\pm$ 5.93
75			184.78 $\pm$ 51.34
76			106.69 $\pm$ 1.33
77			4.30 $\pm$ 0.91
78			17.88 $\pm$ 4.33
79			3138.90 $\pm$ 804.72
80			1.19 $\pm$ 0.32
81			36.57 $\pm$ 4.94
82			10157.61
83		1.78 $\pm$ 0.38	0.15 $\pm$ 0.02
84			269.27 $\pm$ 27.74
85			701.28 $\pm$ 94.11
86			978.95 $\pm$ 146.23
87			1.21 $\pm$ 0.24
88			4.74 $\pm$ 1.55
89			9.20 $\pm$ 0.90
90			1.74 $\pm$ 0.45
91			174.45 $\pm$ 25.67
92	> 20 $\mu$ M	54.50 $\pm$ 17.3	163.50 $\pm$ 3.83
93	> 20 $\mu$ M	3702.00 $\pm$ 91.40	5353.00 $\pm$ 540.70
94	> 20 $\mu$ M	36.80 $\pm$ 12.10	16.80 $\pm$ 2.51
95	> 20 $\mu$ M	1759.00 $\pm$ 324.20	4602.00 $\pm$ 764.20

10

20

30

【 0 4 5 1 】

【表 2】

表2: HEK-293またはCHO細胞におけるベンゾモルファン類似体化合物の活性応答

参照番号	GTP $\gamma$ S (EC <sub>50</sub> : nM, E <sub>max</sub> : %)			
	$\mu$		$\kappa$	
	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
7			> 20 $\mu$ M	-0.33 $\pm$ 0.67
16			1052.05 $\pm$ 262.24	15.00 $\pm$ 1.53
17			> 20 $\mu$ M	
22			> 20 $\mu$ M	
24			178.37 $\pm$ 25.08	30.67 $\pm$ 2.60
25			> 20 $\mu$ M	-1.00 $\pm$ 0.00
27			> 20 $\mu$ M	
29			233.45 $\pm$ 74.94	28.25 $\pm$ 4.66
30	270.32 $\pm$ 33.89	49.67 $\pm$ 3.67	> 20 $\mu$ M	0.33 $\pm$ 0.67
31	12.33 $\pm$ 0.95	61.00 $\pm$ 3.00	> 20 $\mu$ M	1.00 $\pm$ 0.00
32	335.55 $\pm$ 92.84	23.00 $\pm$ 1.53		
33	2451.89 $\pm$ 166.69	49.00 $\pm$ 3.67		
34	3640.47 $\pm$ 372.93	16.00 $\pm$ 3.46		
35	2568.62 $\pm$ 783.31	23.00 $\pm$ 0.58		
36	> 20 $\mu$ M			
37	> 20 $\mu$ M			
38	> 20 $\mu$ M			
39	321.13 $\pm$ 22.21	89.75 $\pm$ 5.39	> 20 $\mu$ M	-1.00 $\pm$ 0.00
40	3068.01 $\pm$ 468.81	25.67 $\pm$ 3.76		
41	1224.96 $\pm$ 234.71	46.00 $\pm$ 3.79		
42	> 20 $\mu$ M			
43	3389.03 $\pm$ 63.44	24.67 $\pm$ 3.28	> 20 $\mu$ M	
44	718.03 $\pm$ 249.07	65.00 $\pm$ 2.52	393.84 $\pm$ 88.38	17.67 $\pm$ 1.20
45	3845.14 $\pm$ 838.61	17.00 $\pm$ 3.06		
46	13356.09 $\pm$ 2991.11	36.67 $\pm$ 3.18		
47	8893.34 $\pm$ 654.64	58.67 $\pm$ 5.24		
48	5187.29 $\pm$ 549.08	26.00 $\pm$ 4.16		
49	> 20 $\mu$ M	31.33 $\pm$ 5.36		
50	189.38 $\pm$ 13.68	93.75 $\pm$ 2.17	> 20 $\mu$ M	
51	1.44 $\pm$ 0.44	100.40 $\pm$ 7.22	> 20 $\mu$ M	
52	1029.16 $\pm$ 73.07	72.33 $\pm$ 3.48		
53	1109.86 $\pm$ 209.60	82.67 $\pm$ 1.20		
54	> 20 $\mu$ M		> 20 $\mu$ M	

10

20

30

40

参照番号	GTP $\gamma$ S (EC <sub>50</sub> : nM, E <sub>max</sub> : %)			
	$\mu$		$\kappa$	
	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
55	5911.18 ± 422.16	71.00 ± 8.08		
56	3811.28 ± 725.51	36.67 ± 7.22	2583.28 ± 721.00	25.67 ± 1.67
57	314.67 ± 47.88	111.67 ± 7.22	351.43 ± 115.38	85.67 ± 3.93
58	750.70 ± 43.35	110.00 ± 7.55		
59	3443.33 ± 183.49	76.33 ± 10.17		
60	6093.08 ± 528.96	38.33 ± 0.88		
61	5758.65 ± 1554.16	26.67 ± 0.88		
62	7450.91 ± 470.09	24.00 ± 2.97		
63	> 20 $\mu$ M		> 20 $\mu$ M	
64	> 20 $\mu$ M			
65	5062.97 ± 1146.61	21.67 ± 2.85		
66	6605.36 ± 198.95	20.67 ± 1.33		
67	> 20 $\mu$ M			
68	549.95 ± 31.63	98.00 ± 1.73		
69	> 20 $\mu$ M	24.33 ± 2.96		
70	9380.74 ± 500.59	24.67 ± 0.88		
71	13019.30 ± 1144.67	23.00 ± 4.58		
72	4893.25 ± 508.01	70.33 ± 8.33		
73	18050.23 ± 2716.99	25.00 ± 2.52		
74	639.16 ± 147.03	31.67 ± 0.67	636.58 ± 65.05	53.00 ± 2.31
75	62.33 ± 13.71	111.50 ± 2.40	> 20 $\mu$ M	0.33 ± 0.67
76	810.87 ± 52.98	79.33 ± 3.48	> 20 $\mu$ M	-0.33 ± 0.67
77	144.40 ± 11.00	56.50 ± 2.02	> 20 $\mu$ M	-1.00 ± 0.00
78			> 20 $\mu$ M	
80	216.09 ± 38.74	92.40 ± 3.23	>20 $\mu$ M	
81	1225.90 ± 172.97	31.20 ± 2.87	>20 $\mu$ M	
82				
83	10.55 ± 1.18	92.67 ± 5.21	2.67 ± 0.84	77.67 ± 1.76
87	5.29 ± 1.10	96.33 ± 2.96	24.02 ± 1.94	10.75 ± 1.49
88	7.58 ± 1.06	74.67 ± 1.86	24.67 ± 5.35	18.50 ± 2.84
89	>20 $\mu$ M		>20 $\mu$ M	
90	5.92 ± 1.82	32.67 ± 5.78	>20 $\mu$ M	1.00 ± 0.00

10

20

30

40

参照番号	GTP $\gamma$ S (EC <sub>50</sub> : nM, E <sub>max</sub> : %)			
	$\mu$		$\kappa$	
	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
91	408.78 $\pm$ 19.46	89.67 $\pm$ 5.90	2811.03 $\pm$ 128.63	34.67 $\pm$ 5.93
92	68.90 $\pm$ 16.00	100.50 $\pm$ 3.12	> 20 $\mu$ M	3.50 $\pm$ 1.71
93	3137.00 $\pm$ 790.20	92.00 $\pm$ 4.30		
94	40.80 $\pm$ 2.76	85.30 $\pm$ 4.98	> 20 $\mu$ M	4.60 $\pm$ 0.40
95	2120.00 $\pm$ 204.30	78.00 $\pm$ 3.06		
128	7.67 $\pm$ 0.79	53.50 $\pm$ 3.52	0.35 $\pm$ 0.15	40.30 $\pm$ 2.19

10

【 0 4 5 2 】

【表 3】

表2A: U-2OS細胞におけるベンゾモルファン類似体化合物の活性応答

参照番号	GTPγS (EC <sub>50</sub> : nM, E <sub>max</sub> : %)			
	μ		κ	
	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
22	299.80 ± 45.80	71.00 ± 3.46		
25	49.80 ± 12.10	101.70 ± 1.67		
26	1194.00 ± 93.90	91.00 ± 7.09		
27	1.51 ± 0.24	102.70 ± 2.33		
28	1562.00 ± 106.10	74.70 ± 4.63		
29	0.044 ± 0.00	100.30 ± 1.45		
30	33.60 ± 8.17	91.70 ± 4.33		
31	0.41 ± 0.38	94.30 ± 3.18		
32	232.90 ± 58.20	39.80 ± 2.46		
39	18.30 ± 1.22	100.70 ± 3.76		
50	42.00 ± 10.90	86.50 ± 4.14	> 20 μM	9.78 ± 2.97
51	0.21 ± 0.021	113.00 ± 2.65		
75	12.70 ± 1.52	103.70 ± 2.67		
77	29.00 ± 0.86	77.70 ± 0.88		
78	6.09 ± 0.45	109.30 ± 3.28		
79	2198.00 ± 668.50	49.00 ± 3.46		
80	0.20 ± 0.013	112.70 ± 3.53		
82	> 20 μM	31.70 ± 5.36		
84	83.90 ± 13.30	90.70 ± 1.86		
85	3238.00 ± 770.50	19.30 ± 2.33		
86	2152.00 ± 210.50	14.70 ± 0.88		
87	2.08 ± 0.12	99.30 ± 2.03		
88	1.67 ± 0.16	85.70 ± 2.33		
89	> 20 μM	1.17 ± 1.01		
90	7.02 ± 1.89	14.00 ± 1.00		
91	377.80 ± 61.90	71.30 ± 3.53		
92	149.30 ± 25.50	97.30 ± 3.53	> 20 μM	1.00 ± 0.00
93	4559.00 ± 743.20	80.70 ± 4.48	> 20 μM	2.00 ± 0.00
94	27.40 ± 4.20	85.30 ± 5.93	> 20 μM	0.00
95	1437.00 ± 44.70	79.70 ± 8.41	> 20 μM	-1.00
96	6.01 ± 0.51	32.30 ± 0.88	6.41 ± 1.67	
97	> 20 μM	2.50 ± 0.00	> 20 μM	0.00
98	0.30 ± 0.027	103.70 ± 3.76	28.60 ± 3.21	95.30 ± 3.84
99	0.13 ± 0.01	71.00 ± 2.00	1.44 ± 0.053	72.30 ± 4.67

10

20

30

40



参照番号	GTPγS (EC <sub>50</sub> : nM, E <sub>max</sub> : %)			
	μ		κ	
	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
100	40.00 ± 3.25	102.30 ± 1.45	1757.00 ± 364.50	45.00 ± 2.08
101	3.73 ± 0.21	104.00 ± 2.08	1083.00 ± 112.90	66.70 ± 1.20
102	> 20 μM	2.50 ± 0.00	> 20 μM	-1.00
103	116.80 ± 2.82	77.50 ± 1.26	287.10 ± 62.00	83.00 ± 8.02
104	51.30 ± 5.26	105.30 ± 0.88	1260.00 ± 229.00	79.70 ± 5.90
105	0.22 ± 0.052	32.70 ± 1.76	> 20 μM	1.00
106	> 20 μM	2.50	> 20 μ	1.00
107	46.20 ± 0.35	58.30 ± 0.33	> 20 μM	1.00
108	0.39 ± 0.11	80.80 ± 2.50	3.27 ± 0.69	18.80 ± 1.25
109	29.00 ± 1.36	100.30 ± 3.18	191.50 ± 41.60	36.70 ± 0.67
110	11.60 ± 1.55	92.30 ± 2.03	25.40 ± 3.38	37.70 ± 2.03
111	2.23 ± 0.12	64.00 ± 4.00	42.60 ± 7.64	22.70 ± 2.33
112	7.56 ± 0.45	83.70 ± 1.45	23.40 ± 7.81	26.30 ± 0.88
113	0.45 ± 0.036	68.70 ± 3.71	0.052 ± 0.013	99.20 ± 1.65
114	152.10 ± 16.80	20.70 ± 0.67	18.90 ± 2.01	107.00 ± 4.36
115	159.30 ± 15.40	37.70 ± 1.67	53.40 ± 7.28	76.00 ± 6.66
116	3.12 ± 0.15	104.30 ± 2.96	69.40 ± 5.37	56.30 ± 3.93
117	822.40 ± 93.90	93.70 ± 5.36	3394.00 ± 439.20	79.70 ± 5.46
118	1.32 ± 0.04	101.00 ± 2.52	90.80 ± 7.63	75.20 ± 4.33
119	32.20 ± 3.26	100.30 ± 2.73	382.80 ± 21.90	96.70 ± 5.36
120	2938.00 ± 481.00	76.30 ± 3.48	2865.00 ± 231.10	62.30 ± 4.91
121	126.00 ± 15.40	91.70 ± 4.18	604.50 ± 68.10	18.30 ± 0.88
122	0.36 ± 0.01	101.70 ± 1.20	15.20 ± 2.63	94.50 ± 0.65
123	1.85.00 ± 0.16	104.00 ± 3.06	112.50 ± 5.80	74.00 ± 3.06
124	14.10 ± 0.48	98.00 ± 3.06	679.70 ± 67.70	77.30 ± 4.63
125	2620.00 ± 396.50	70.70 ± 2.33	443.40 ± 73.20	102.00 ± 5.69
126	146.90 ± 9.47	103.30 ± 2.40	1465.00 ± 91.30	63.70 ± 3.93
127	> 20 μ	3.67 ± 1.20	947.10 ± 68.00	93.00 ± 3.51
128	0.18 ± 0.069	47.80 ± 1.25	0.74 ± 0.13	90.70 ± 1.45
129	9.14 ± 1.19	20.00 ± 1.15	0.78 ± 0.070	97.30 ± 1.86
130	373.00 ± 104.60	29.00 ± 2.00	22.80 ± 3.38	71.00 ± 3.11
131	290.00 ± 5.32	69.00 ± 1.00	> 20 μM	0.00
132	3.03 ± 0.17	95.30 ± 2.60	11.40 ± 1.58	89.00 ± 5.69
133	3.90 ± 0.74	22.30 ± 1.20	21.70 ± 3.16	42.00 ± 4.02
134	1.47 ± 0.58	16.00 ± 0.71	> 20 μM	90.00
135	1700.00 ± 112.20	92.00 ± 2.65	2810.00 ± 397.20	22.00 ± 2.52

10

20

30

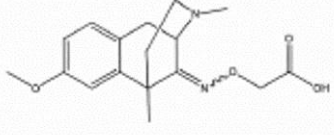
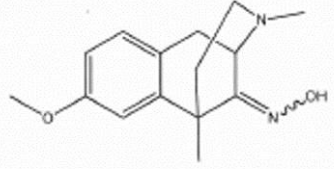
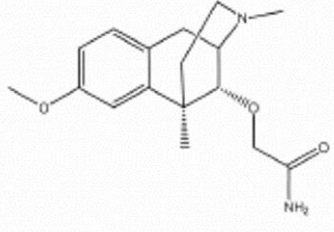
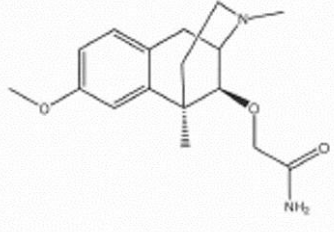
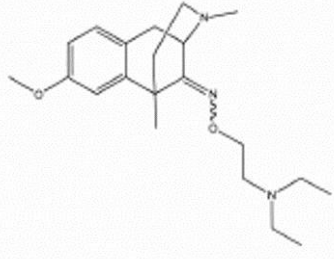
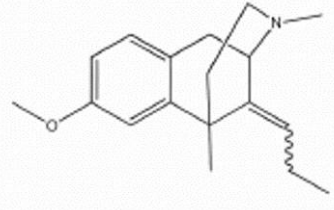
40

参照番号	GTP $\gamma$ S (EC <sub>50</sub> : nM, E <sub>max</sub> : %)			
	$\mu$		$\kappa$	
	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>	EC <sub>50</sub>	E <sub>max</sub>
136	2332.00 $\pm$ 236.30	62.30 $\pm$ 3.84	3835.00 $\pm$ 540.80	22.30 $\pm$ 3.71
137	1322.00 $\pm$ 177.50	50.30 $\pm$ 1.76	3373.00 $\pm$ 753.00	30.00 $\pm$ 2.31
138	> 20 $\mu$ M	45.30 $\pm$ 2.33	> 20 $\mu$ M	35.50 $\pm$ 2.06
139	12.50 $\pm$ 2.18	87.00 $\pm$ 3.08	91.80 $\pm$ 4.88	48.00 $\pm$ 5.13
140	0.10 $\pm$ 0.01	82.00 $\pm$ 0.91	4.68 $\pm$ 0.40	107.20 $\pm$ 4.40

【 0 4 5 3 】

【表 4】

表3: 例示された化合物の構造

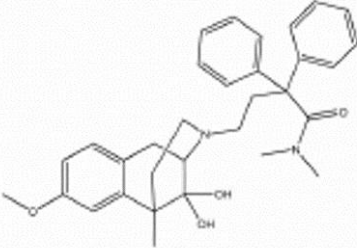
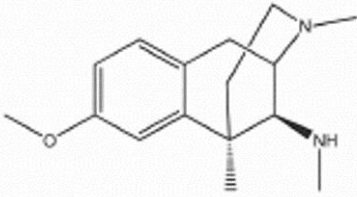
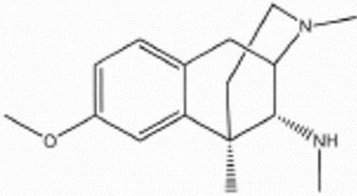
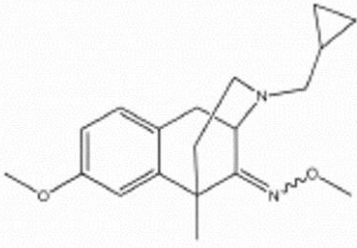
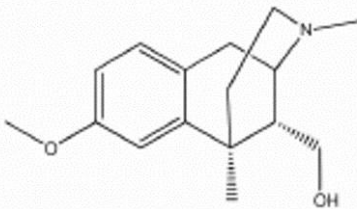
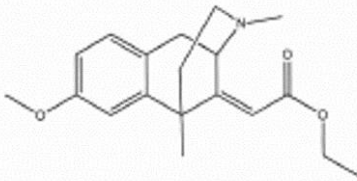
参照番号	化合物
1	
2	
3	
4	
5	
6	

10

20

30

40

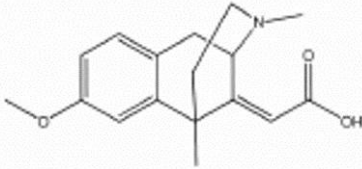
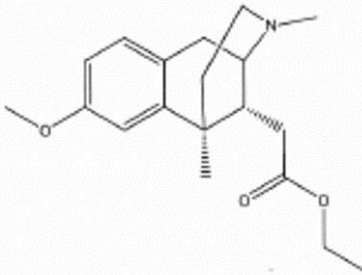
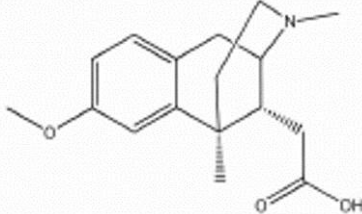
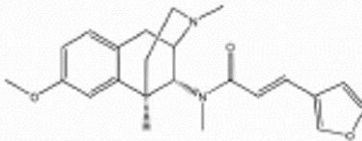
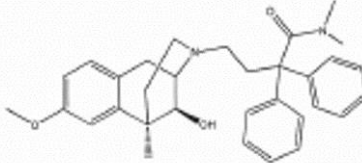
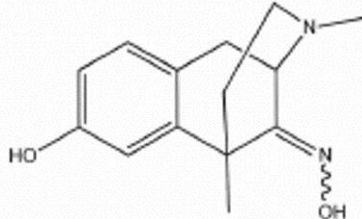
参照番号	化合物
7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

20

30

40

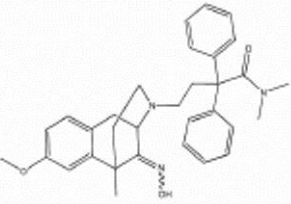
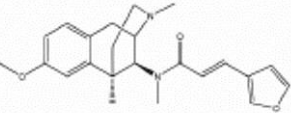
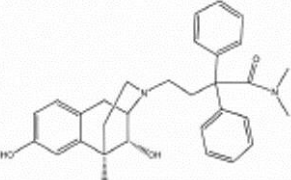
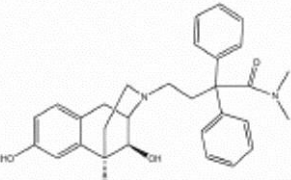
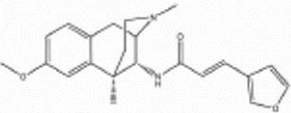
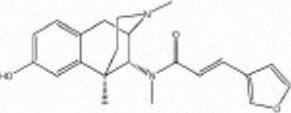
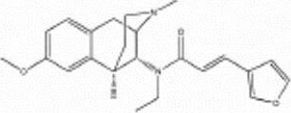
参照番号	化合物
13	
14	
15	
16	
17	
18	

10

20

30

40

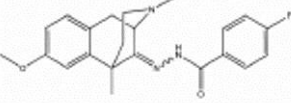
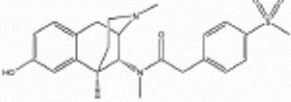
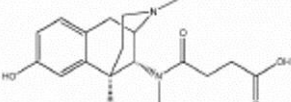
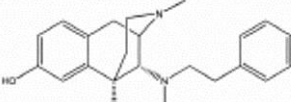
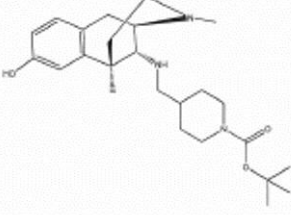
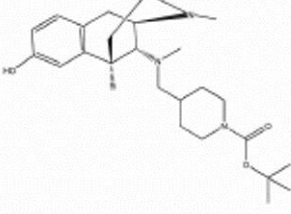
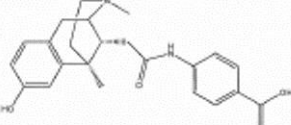
参照番号	化合物
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

10

20

30

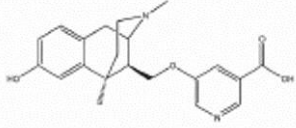
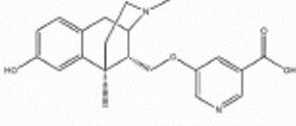
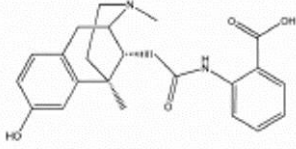
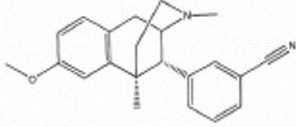
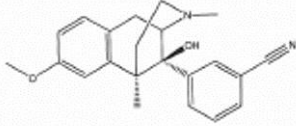
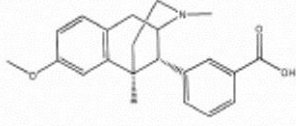
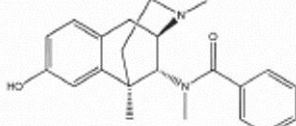
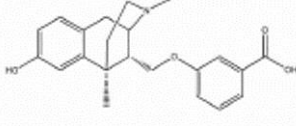
40

参照番号	化合物
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

10

20

30

参照番号	化合物
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

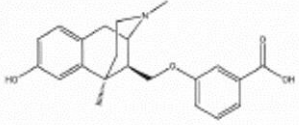
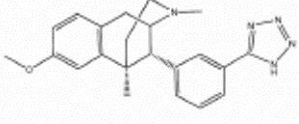
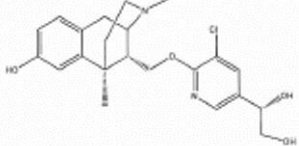
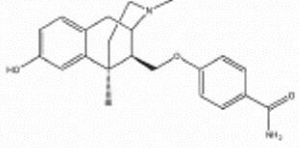
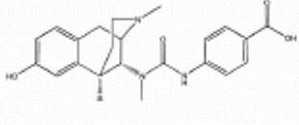
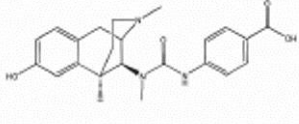
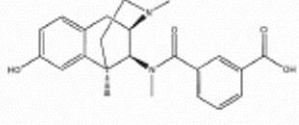
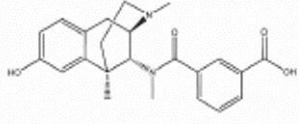
10

20

30

40

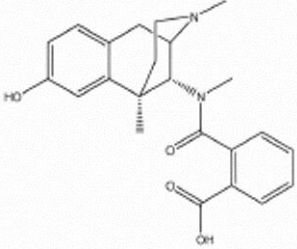
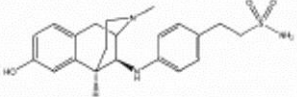
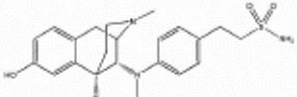
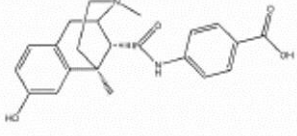
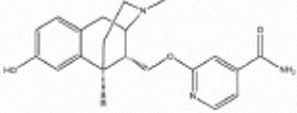
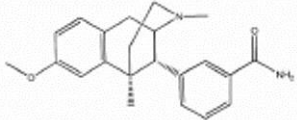
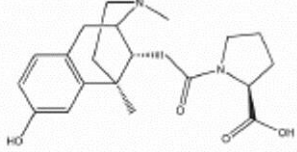


参照番号	化合物
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

10

20

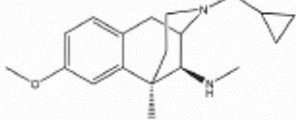
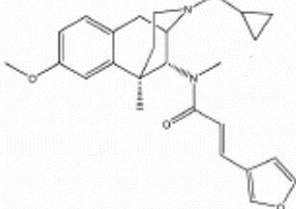
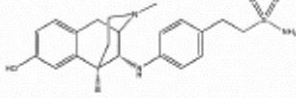
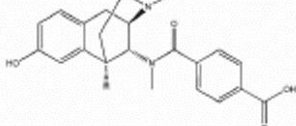
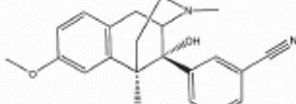
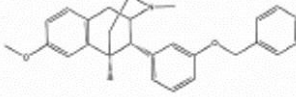
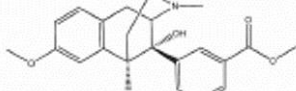
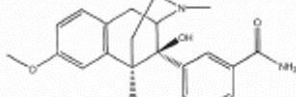
30

参照番号	化合物
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

10

20

30

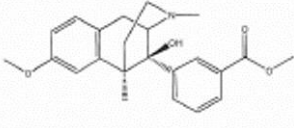
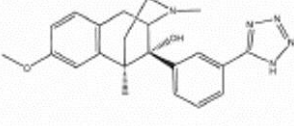
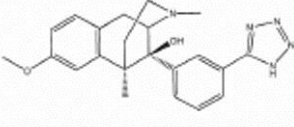
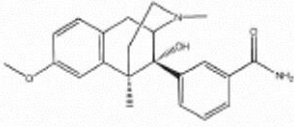
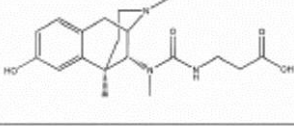
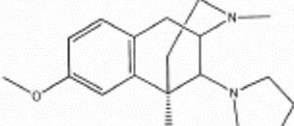
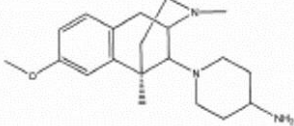
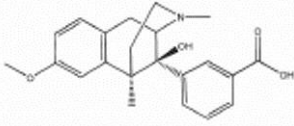
参照番号	化合物
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

10

20

30

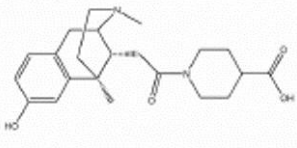
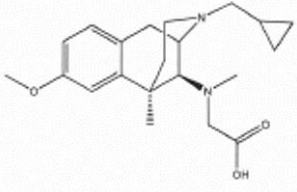
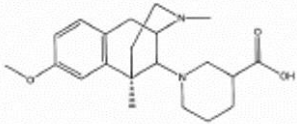
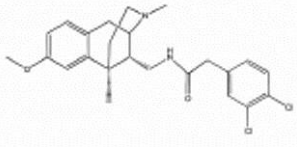
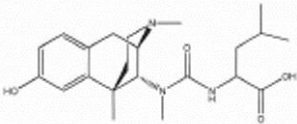
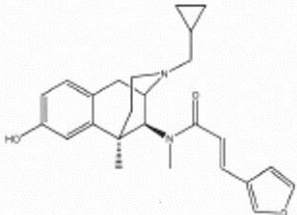
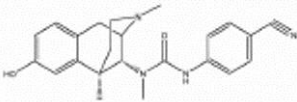
40

参照番号	化合物
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

10

20

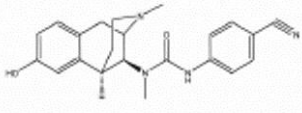
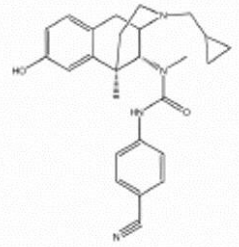
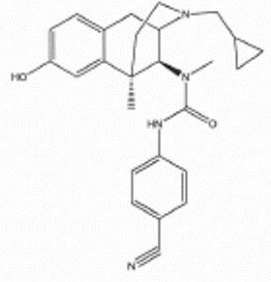
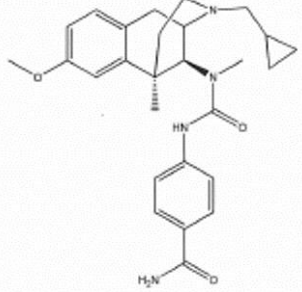
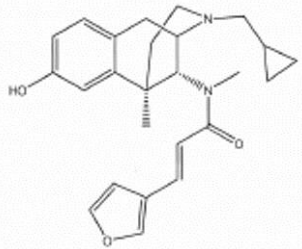
30

参照番号	化合物
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

10

20

30

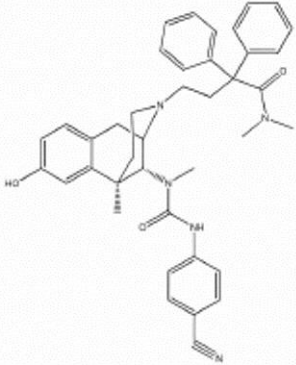
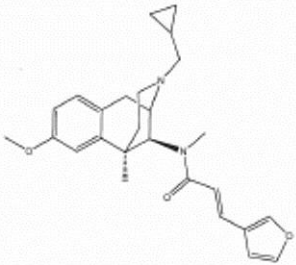
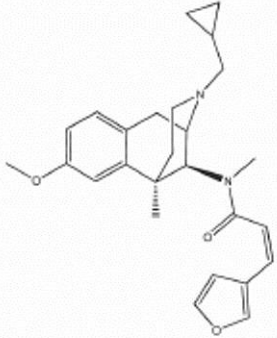
参照番号	化合物
79	
80	
81	
82	
83	

10

20

30

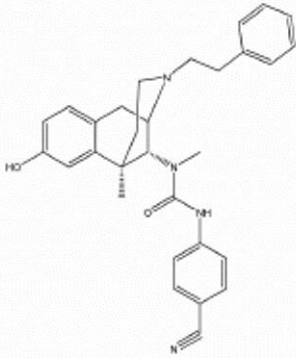
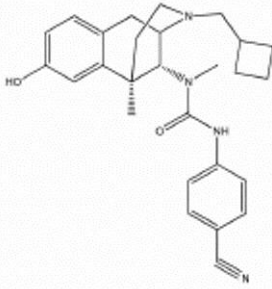
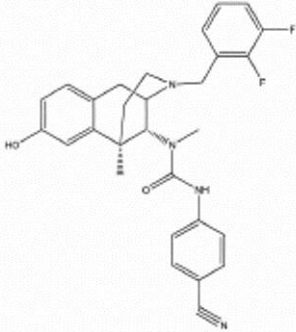
40

参照番号	化合物
84	
85	
86	

10

20

30

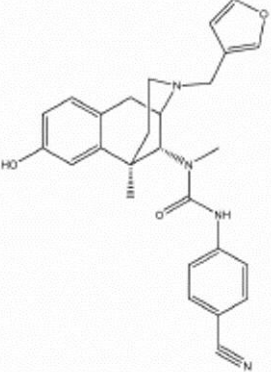
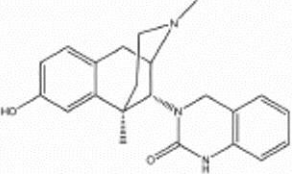
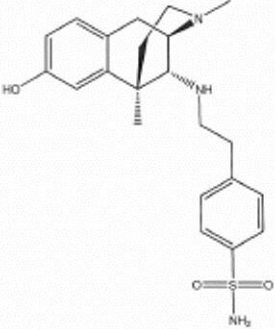
参照番号	化合物
87	
88	
89	

10

20

30

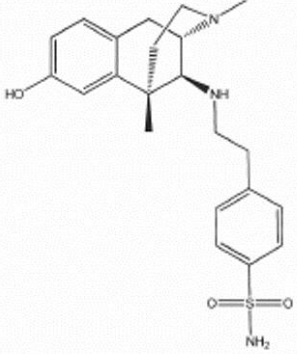
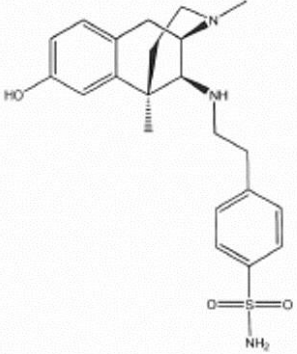
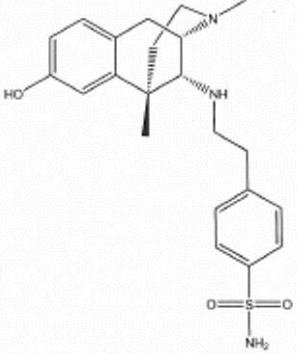


参照番号	化合物
90	
91	
92	

10

20

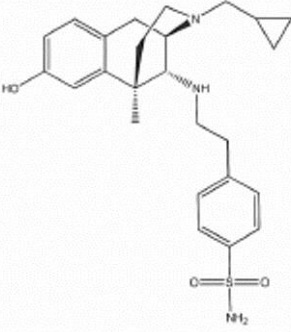
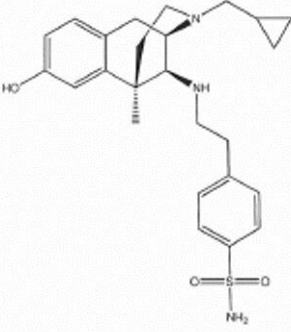
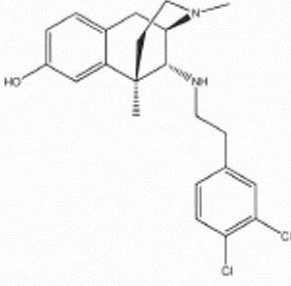
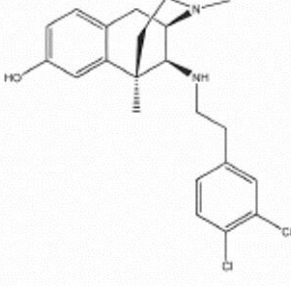
30

参照番号	化合物
93	
94	
95	

10

20

30

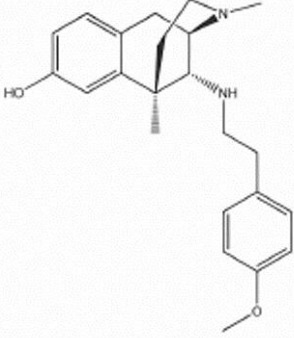
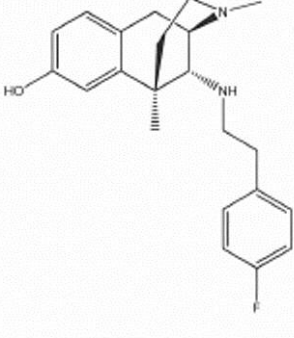
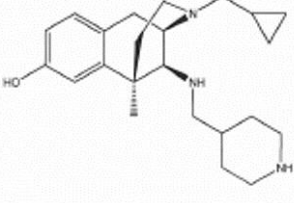
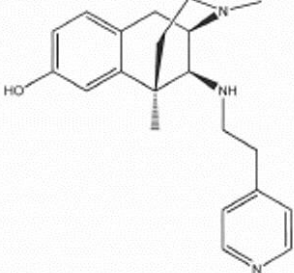
参照番号	化合物
96	 <chem>CC12CC3C(C1)N(C2)CC4=CC=C(C=C4)NS(=O)(=O)N</chem>
97	 <chem>CC12CC3C(C1)N(C2)CC4=CC=C(C=C4)NS(=O)(=O)N</chem>
98	 <chem>CN1C2CC3C(C1)N(C2)CC4=CC=C(C=C4)NS(=O)(=O)N</chem>
99	 <chem>CN1C2CC3C(C1)N(C2)CC4=CC=C(C=C4)NS(=O)(=O)N</chem>

10

20

30

40

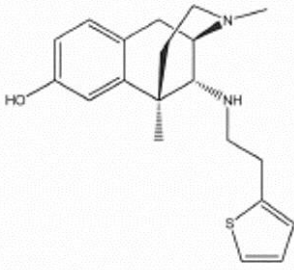
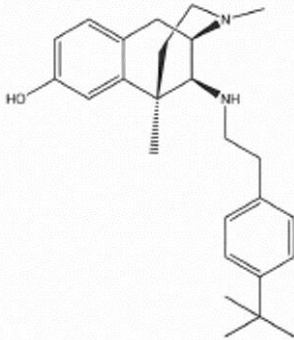
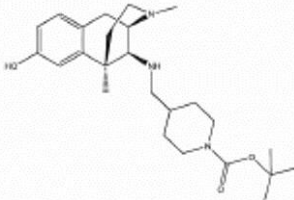
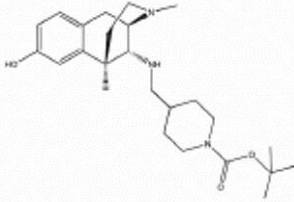
参照番号	化合物
100	
101	
102	
103	

10

20

30

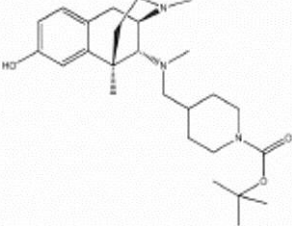
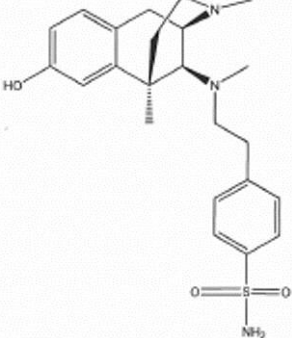
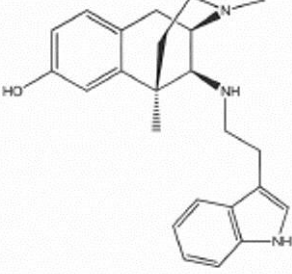
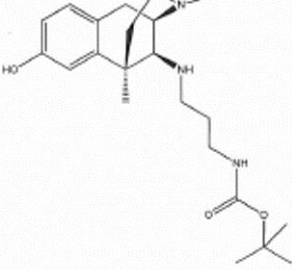
40

参照番号	化合物
104	
105	
106	
107	

10

20

30

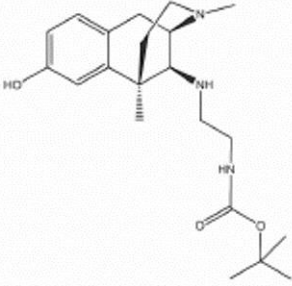
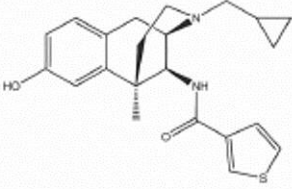
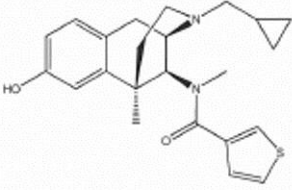
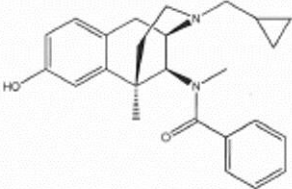
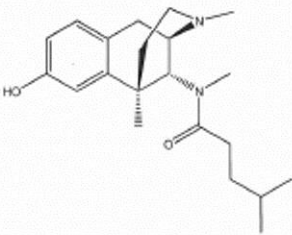
参照番号	化合物
108	
109	
110	
111	

10

20

30

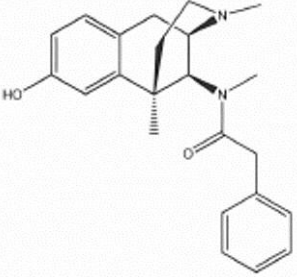
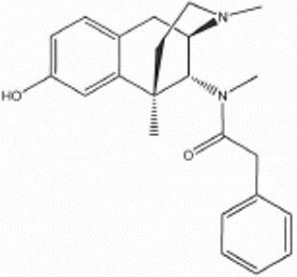
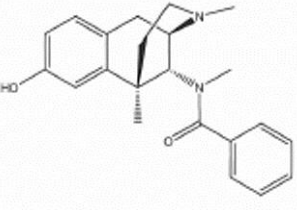
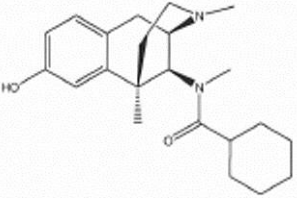
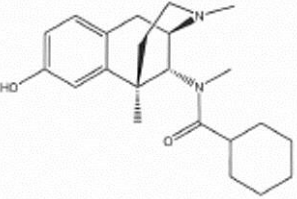
40

参照番号	化合物
112	
113	
114	
115	
116	

10

20

30

参照番号	化合物
117	
118	
119	
120	
121	

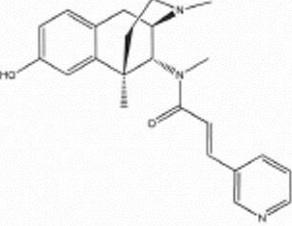
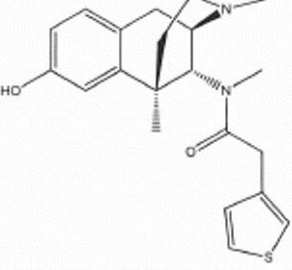
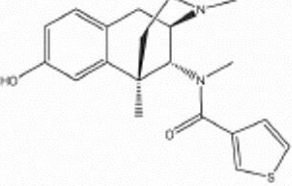
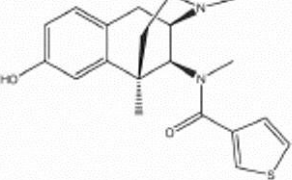
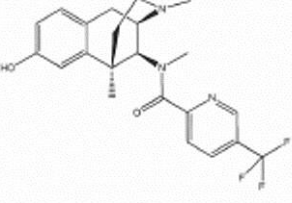
10

20

30

40

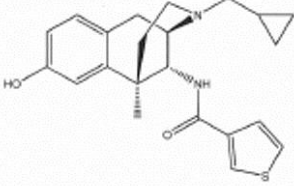
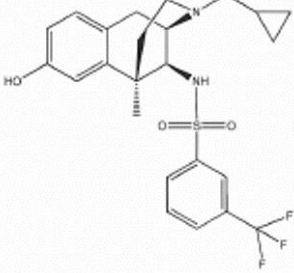
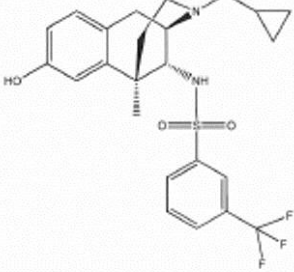
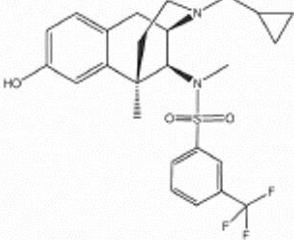


参照番号	化合物
122	 <chem>CN1[C@H]2[C@@H]3[C@H]1[C@@H](C)C[C@H]2[C@@H](C)C4=CC=C(O)C=C4C(=O)N(C)C/C=C/c5ccncc5</chem>
123	 <chem>CN1[C@H]2[C@@H]3[C@H]1[C@@H](C)C[C@H]2[C@@H](C)C4=CC=C(O)C=C4C(=O)N(C)CCc5ccsc5</chem>
124	 <chem>CN1[C@H]2[C@@H]3[C@H]1[C@@H](C)C[C@H]2[C@@H](C)C4=CC=C(O)C=C4C(=O)N(C)c5ccsc5</chem>
125	 <chem>CN1[C@H]2[C@@H]3[C@H]1[C@@H](C)C[C@H]2[C@@H](C)C4=CC=C(O)C=C4C(=O)N(C)c5ccsc5</chem>
126	 <chem>CN1[C@H]2[C@@H]3[C@H]1[C@@H](C)C[C@H]2[C@@H](C)C4=CC=C(O)C=C4C(=O)N(C)c5ccncc5C(F)(F)F</chem>

10

20

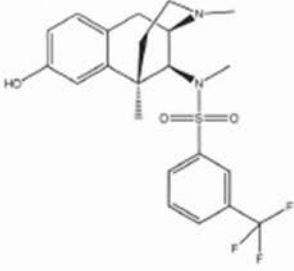
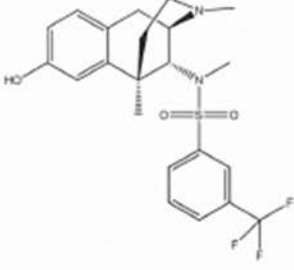
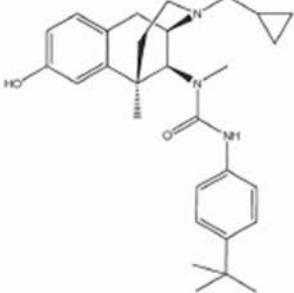
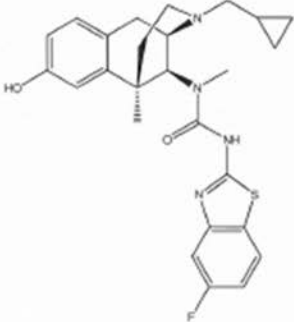
30

参照番号	化合物
127	
128	
129	
130	

10

20

30

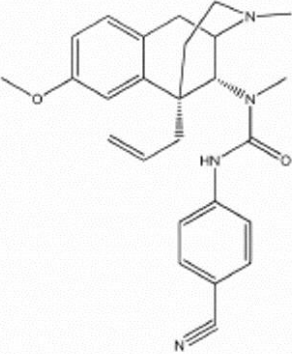
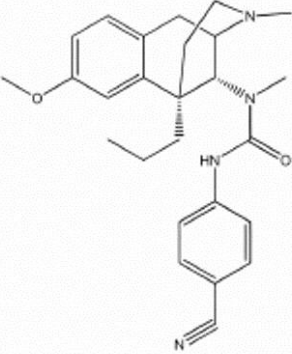
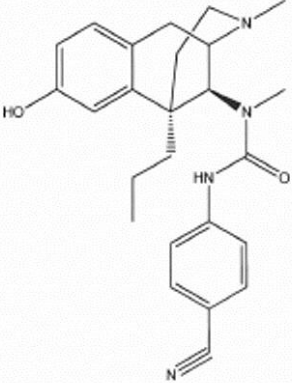
参照番号	化合物
131	
132	
133	
134	

10

20

30

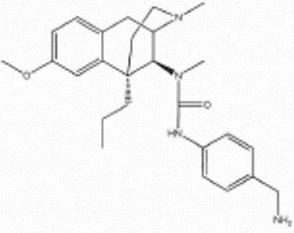
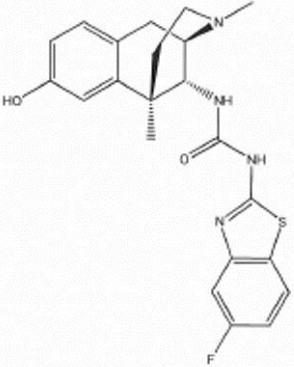
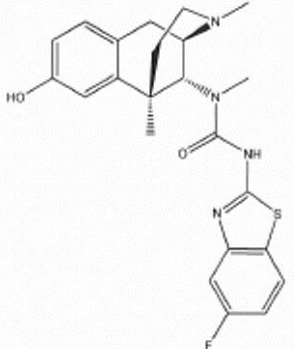
40

参照番号	化合物
135	
136	
137	

10

20

30

参照番号	化合物
138	
139	
140	

10

20

30

## 【0454】

表1、2、および2Aのインビトロの試験結果は、代表的な本発明の化合物がオピオイド受容体に対して全般的に高い結合親和力を有し、これらの化合物は部分的アルゴニストからフルアゴニストとしてこれらの受容体を活性化することを示している。したがって、本発明の化合物は、1種または複数のオピオイド受容体の活性化に応答する状態、特に疼痛を治療するのに有用であることが予想される。

40

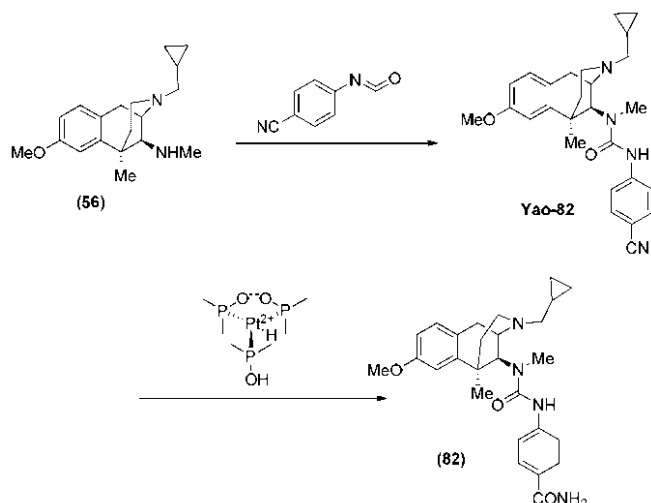
## 【実施例52】

## 【0455】

4-(3-( (6R, 11S) - 3-(シクロプロピルメチル) - 8-メトキシ - 6-メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ - 2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン - 11-イル) - 3-メチルウレイド)ベンズアミド(化合物82)

## 【0456】

## 【化 9 8】



10

4 - イソシアナトベンゾニトリル (0.4 g、1.67 mmol、Aldrich) を、0 で化合物 56 (0.5 g、1.67 mmol) の  $\text{CHCl}_3$  (4 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を RT に温め、RT で 24 h 撹拌した。反応物を 2 mL の水および 0.2 mL の濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  でクエンチし、 $\text{CHCl}_3$  で抽出した。 $\text{CHCl}_3$  層を分離し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、10%  $\text{CHCl}_3$  / ヘキサン) で精製することによって、無色の油として化合物 Yao-82 を得た (0.6 g、81%)。LC/MS、 $m/z = 445.4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (計算値: 444.6)。

20

## 【0457】

化合物 Yao-82 (50 mg、0.09 mmol) およびビス(ジメチルオキシドホスホラニル)(ヒドロキシジメチルホスホラニル)白金(VI)水素化物 (5 mg、STREM CHEM. Inc.) の EtOH / 水 (3 / 1) (1 mL) 中混合物を 85 で 3 h 振盪させた。反応物を水でクエンチし、 $\text{CHCl}_3$  で抽出した。 $\text{CHCl}_3$  層を分離し、濃縮し、逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、TFA 塩として化合物 82 を生成した (白色の固体、15 mg、36%)。

30

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H) 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 2.8$  および 7.6 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.27 - 3.40 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 2.62 - 2.70 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 1.04 - 1.13 (m, 1H), 0.66 - 0.71 (m, 2H), 0.38 - 0.44 (m, 2H)。

LC/MS、 $m/z = 431.3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (計算値: 430.5)。

## 【実施例 53】

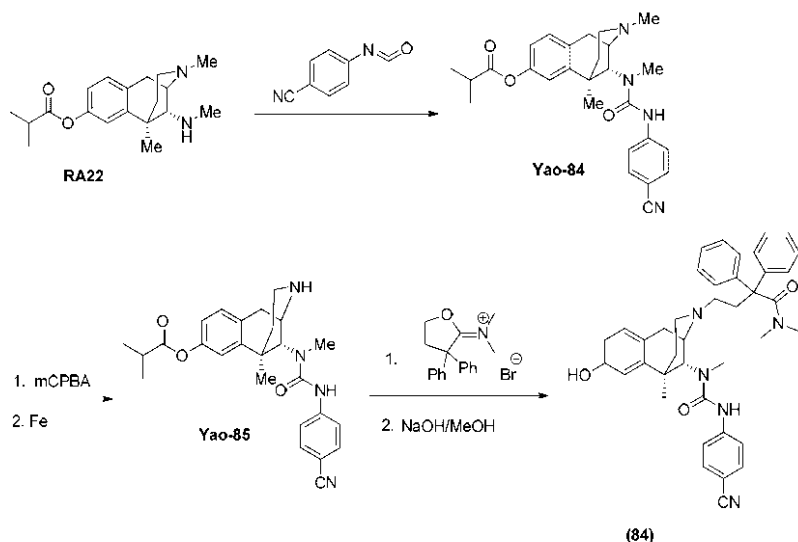
## 【0458】

4 - ((2R, 6R, 11S) - 11 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - メチルウレイド) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ[d]アゾシン - 3(4H) - イル) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド (化合物 84)

40

## 【0459】

## 【化 9 9】



10

4 - イソシアナトベンゾニトリル (0.40 g、2.8 mmol) を、0 で化合物 R A 2 2 (0.8 g、2.53 mmol) の  $\text{CHCl}_3$  (4 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を RT に温め、RT で 24 h 撹拌した。反応物を水 (2 mL) および濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0.2 mL) でクエンチし、 $\text{CHCl}_3$  で抽出した。 $\text{CHCl}_3$  層を分離し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、10%  $\text{CHCl}_3$  / ヘキサン) で精製することによって、オレンジ色の固体として化合物 Y a o - 8 4 を得た (0.85 g、73%)

20

LC / MS、 $m/z = 461.3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (計算値: 460.5)。

## 【0460】

mCPBA (80 mg、85%) を、0 で化合物 Y a o - 0 8 4 (0.20 g、0.43 mmol) の  $\text{CHCl}_3$  (4 mL) 中溶液に添加した。10 分後、30  $\mu\text{L}$  の HCl (5 N) および 100 mg の鉄粉末を添加した。反応混合物を RT に温め、RT で 16 h 撹拌した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  の層を介して反応物を濾過し、次いで水でクエンチし、 $\text{CHCl}_3$  で抽出した。 $\text{CHCl}_3$  層を飽和 aq. 亜硫酸ナトリウム (1 mL) で洗浄し、濃縮することによって、粗生成物化合物 Y a o - 8 5 を得た (0.20 g)。LC / MS、 $m/z = 447.2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (計算値: 446.5)。

30

## 【0461】

ジヒドロ - N, N - ジメチル - 3, 3 - ジフェニル - 2 (3 H) - フランイミニウムプロミド (60 mg、0.17 mmol) を、0 で化合物 Y a o - 0 8 5 (0.15 g、0.34 mmol) の DCM (15 mL) および TEA (30  $\mu\text{L}$ ) 中溶液に添加した。反応混合物を 36 に温め、36 で 2 h 振盪させた。反応物を、水 (1 mL) および飽和  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) でクエンチした。有機層を分離し、真空下で濃縮した。残渣を MeOH (2 mL) 中に再溶解し、次いで 0.1 mL の NaOH (2 N) を添加した。混合物を 36 で 2 h 振盪させた。反応混合物を真空下で濃縮し、逆相分取 HPLC (C18、0 ~ 100%、水中 0.1% TFA / ACN 中 0.1% TFA) で精製することによって、TFA 塩として化合物 8 4 を生成した (白色の固体、15 mg)。

40

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.52 - 7.60 (m, 4H), 7.28 - 7.42 (m, 10H), 6.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.52 (s, 0.8H), 4.34 (s, 0.2H, TFA 塩のジアステレオ異性体), 3.49 (br, 1H), 2.90 - 3.10 (m, 6H), 2.82 - 2.84 (m, 2H), 2.58 - 2.71 (m, 4H), 2.35 - 2.48 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00 - 2.08 (m, 1H), 1.58 (d,  $J = 15.6$  Hz), 1.41 (s, 2.4H), 1.36 (3, 0.6H)。

LC / MS、 $m/z = 642.3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (計算値: 641.8)。

## 【0462】

50

同様の方式で以下の化合物を調製した。

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 3 - フェネチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 ( 化合物 8 7 )

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.55 - 7.60 (m, 4H), 7.18 - 7.28 (m, 5H), 7.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.75 (s, 0.2H), 4.59 (s, 0.8H, TFA塩のジアステレオ異性体), 3.94 (s, 1H), 3.23 - 3.59 (m, 3H), 2.92 - 3.14 (m, 4H), 2.62 - 2.73 (m, 4H), 1.91 - 2.08 (m, 1H), 1.64 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.46 (s, 3H).

LC / MS、 $m/z = 481.2 [M + H]^+$  (計算値: 480.6)。

10

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 3 - ( シクロブチルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 ( 化合物 8 8 )

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.52 - 7.60 (m, 4H), 6.95 - 7.02 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 2.8$ および $8.8$  Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.47 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 1H), 3.05 - 3.13 (m, 1H), 2.92 - 3.04 (m, 2H), 2.58 - 2.73 (m, 5H), 1.73 - 2.18 (m, 7H), 1.43 - 1.61 (m, 4H).

LC / MS、 $m/z = 445.2 [M + H]^+$  (計算値: 444.6)。

20

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 ( 化合物 8 9 )

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.50 - 7.57 (m, 4H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.16 - 7.24 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 6.77 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 2.4$ および $8.8$  Hz, 1H), 4.50 - 4.56 (m, 2H), 3.84 - 3.91 (m, 1H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 3.44 - 3.47 (m, 1H), 3.05 - 3.19 (m, 2H), 2.76 - 2.85 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 1.62 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

LC / MS、 $m/z = 503.3 [M + H]^+$  (計算値: 502.6)。

30

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 - ( フラン - 3 - イルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 1 - メチル尿素 ( 化合物 9 0 )

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.67 - 7.73 (m, 4H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 2.8$ および $8.4$  Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.23 (br, 1H), 3.46 - 3.56 (m, 3H), 3.05 - 3.12 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.46 - 2.52 (m, 1H), 1.85 - 2.05 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H).

LC / MS、 $m/z = 457.2 [M + H]^+$  (計算値: 456.5)。

【実施例 5 4】

【0 4 6 3】

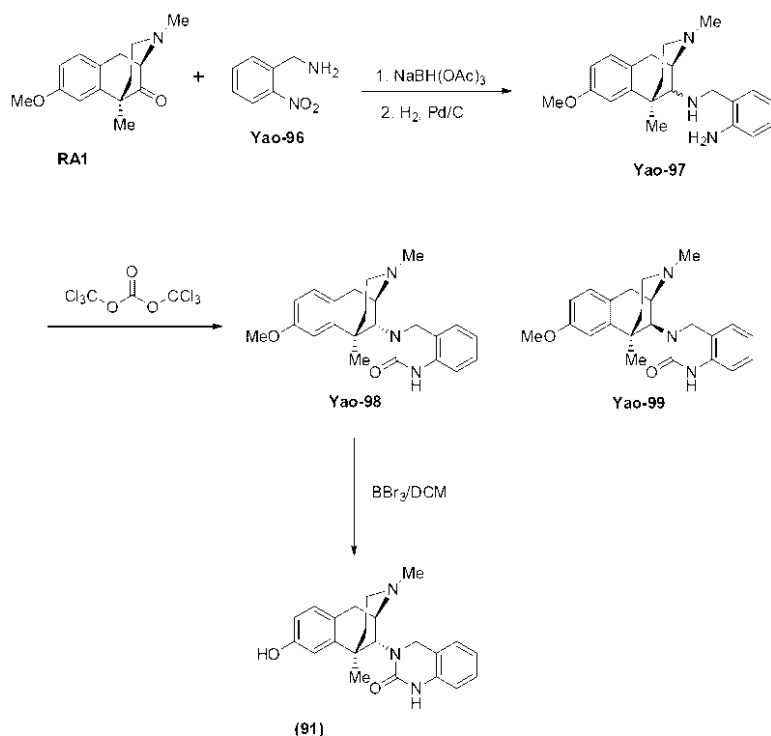
3 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 ( 1 H ) - オン ( 化合物 9 1 )

40

【0 4 6 4】



## 【化 1 0 0】



10

20

化合物 RA 1 (0.36 g、1.47 mmol)、(2-ニトロフェニル)メタンアミン、HCl (化合物 Yao-96、0.48 g、2.5 mmol)、TEA (0.4 g、4 mmol) および Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5 g) の ACN (4 mL) 中混合物を 40 °C で 16 h 振盪させ、次いで NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.6 g、2.9 mmol) を添加した。反応混合物を RT で 2 h 振盪させた。反応を水 (3 mL) でクエンチし、CHCl<sub>3</sub> (20 mL) で抽出した。有機層を 1 N NaOH (6 mL) で洗浄し、濃縮することによって、油を得た。これを、MeOH (50 mL) および AcOH (2 mL) 中に溶解した。RT で 1 h、MeOH/AcOH 溶液を H-cube (5 atm、7.5 mL/min、Pd/C 10%) に通した。溶媒を真空下で除去した。残渣を CHCl<sub>3</sub> (50 mL) 中に溶解し、氷水で冷却し、2 N NaOH で約 pH 9 に中和した。CHCl<sub>3</sub> 層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過することによって、クロロホルム中で粗製の化合物 Yao-97 を生成した (約 50 mL)。

30

LC/MS、m/z = 352.4 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 351.5)。

## 【0465】

トリホスゲン (5 mL の CHCl<sub>3</sub> 中 0.75 g) を、40 °C で粗製の化合物 Yao-97 の CHCl<sub>3</sub> (50 mL) および TEA (0.5 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を 2 h にわたり RT に温めた。反応物を 40 °C で、水でクエンチし、1 N NaOH で中和した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、5% MeOH/DCM) で精製することによって、化合物 Yao-98 (120 mg) および化合物 Yao-99 (55 mg) を得た。化合物 Yao-98 および化合物 Yao-99 の構造を 2D NMR で確認した。

40

## 【0466】

化合物 Yao-098 :

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.0 および 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.8 および 8.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.78 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.86 - 3.98 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.44 - 3.58 (m, 1H), 3.30 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 3.10 - 3.15 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.60 - 2.66 (m, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 1.66 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H)。

50

## 【 0 4 6 7 】

BBr<sub>3</sub> (DCM中1 M、2 mL、2 mmol)を、-78 で化合物 Y a o - 0 9 8 (0.10 g、0.26 mmol)のDCM(4 mL)中溶液に添加した。-78 で2 h後、反応混合物を0 で30 min温めた。反応物を水(2 mL)でクエンチし、飽和 a q . NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機層を分離し、逆相分取HPLC(C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA)で精製することによって、TFA塩として化合物 9 1 を生成した(白色の固体、25 mg)。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.03 - 7.07 (m, 2H), 6.75 - 6.79 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.82 - 4.00 (m, 4H), 3.04 - 3.14 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.60 - 2.66 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 1H), 1.63 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H).

LC / MS、m / z = 364 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup> (計算値 : 363 . 4)。

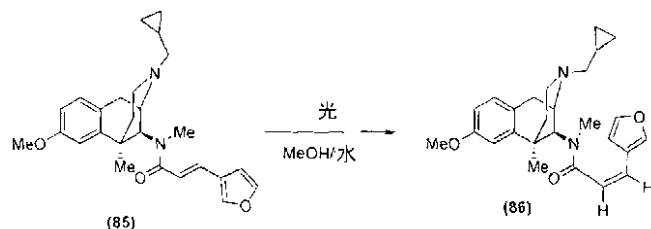
## 【 実施例 5 5 】

## 【 0 4 6 8 】

(Z) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ( 化合物 8 6 )

## 【 0 4 6 9 】

## 【 化 1 0 1 】



化合物 8 5 ( 5 0 m g , 0 . 1 2 m m o l ) の M e O H / 水 ( 7 / 1 ) ( 1 6 m L ) 中溶液を、周囲の蛍光灯の下、石英フラスコ内で、RTで24 h 攪拌した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を逆相分取HPLC(C18、0~100%、水中0.1% TFA / ACN中0.1% TFA)で精製することによって、TFA塩として化合物 8 6 を生成した(白色の固体、25 mg)。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.79 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.2および9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.07 - 3.18 (m, 5H), 2.61 - 2.68 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.54 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.01 - 1.13 (m, 1H), 0.62 - 0.73 (m, 2H), 0.35 - 0.41 (m, 2H).

LC / MS、m / z = 421 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup> (計算値 : 420 . 5)。

## 【 実施例 5 6 】

## 【 0 4 7 0 】

キラルカラムクロマトグラフィーによるラセミ中間体の分割。

## 【 0 4 7 1 】

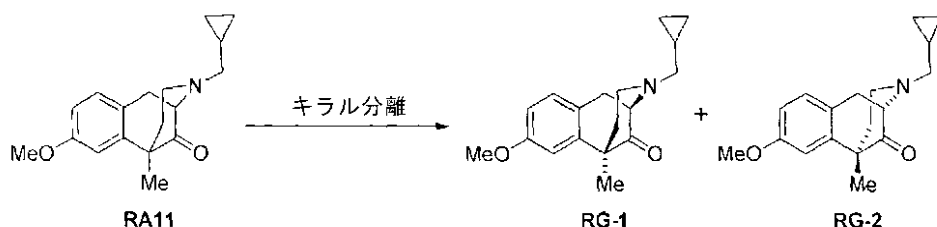
10

20

30

40

## 【化 1 0 2】



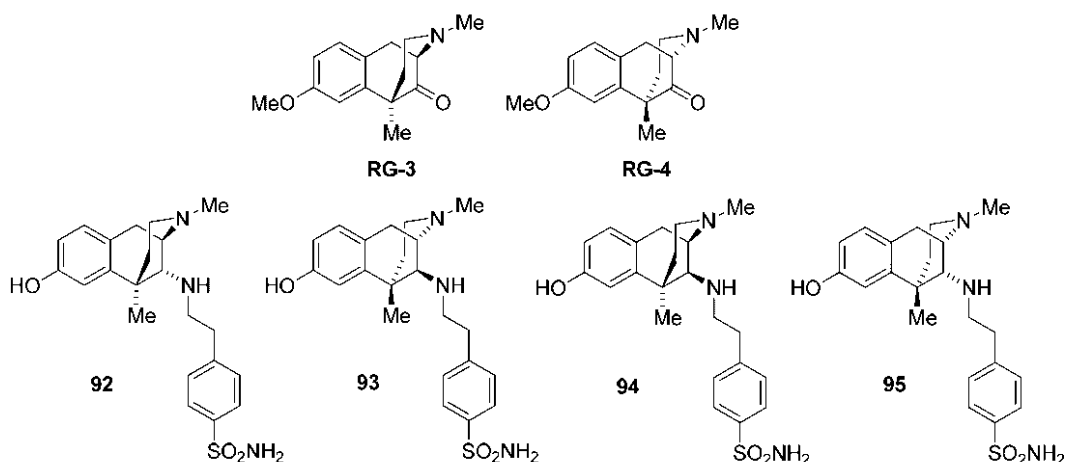
20 : 80 EtOH / CO<sub>2</sub> で溶出する Regis Pack 5 カラム (250 mm x 50 mm x 5 μm) を使用して、ラセミ化合物 RA 11 に対してキラルクロマトグラフィーを実施することによって、光学的に純粋な化合物 RG - 1 および化合物 RG - 2 を生成した。

## 【 0 4 7 2】

同様の方式で以下の化合物をキラルカラムクロマトグラフィーにより単離した。

## 【 0 4 7 3】

## 【化 1 0 3】



(2R, 6S) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - オン (化合物 RG - 3)

LC / MS、m / z = 246 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 245 . 3 )。

(2S, 6R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - オン (化合物 RG - 4)

LC / MS、m / z = 246 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 245 . 3 )。

4 - ( 2 - ( ( 2R, 6S, 11R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル ) アミノ ) エチル ) ベンゼンスルホンアミド (化合物 92)

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.85 (s, 1H, -OH), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 6.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.56-2.76 (m, 4H), 2.44-2.54 (m, 2H), 2.09-2.32 (m, 4H), 1.82 (td, J=11.9, 2.8 Hz, 1H), 1.64 (td, J=12.5, 4.7 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (d, J=12.1 Hz, 1H), 0.99 (br. s., 1H)。

LC / MS、m / z = 416 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 415 . 6 )。

4 - ( 2 - ( ( 2S, 6R, 11S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル ) アミノ ) エチル ) ベンゼンスルホンアミド (化合物 93)

50

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.86 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.76 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J=8.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.76-2.90 (m, 1H), 2.46-2.75 (m, 6H), 2.21 (br. s., 4H), 1.83 (t,  $J=10.8$  Hz, 1H), 1.64 (td,  $J=12.5, 4.4$  Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.13 (d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 0.99 (br. s., 1H).

LC / MS、 $m/z = 416.2$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 415.6)。

4 - (2 - ((2R, 6S, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) エチル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 94)

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.88 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.79 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.38-6.50 (m, 1H), 2.86-3.16 (m, 3H), 2.73 (d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.31 (br. s., 1H), 2.09-2.20 (m, 4H), 1.61-1.98 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.84 (d,  $J=11.7$  Hz, 1H).

10

LC / MS、 $m/z = 416.2$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 415.6)。

4 - (2 - ((2S, 6R, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) エチル) ベンゼンスルホンアミド (化合物 95)

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.96 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.86 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J=8.1, 2.4$  Hz, 1H), 2.95-3.21 (m, 3H), 2.66-2.89 (m, 3H), 2.58 (dd,  $J=17.8, 5.7$  Hz, 1H), 2.38 (br. s., 1H), 2.11-2.27 (m, 4H), 1.69-2.01 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.92 (d,  $J=11.9$  Hz, 1H).

20

LC / MS、 $m/z = 416.2$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 415.6)。

#### 【実施例 57】

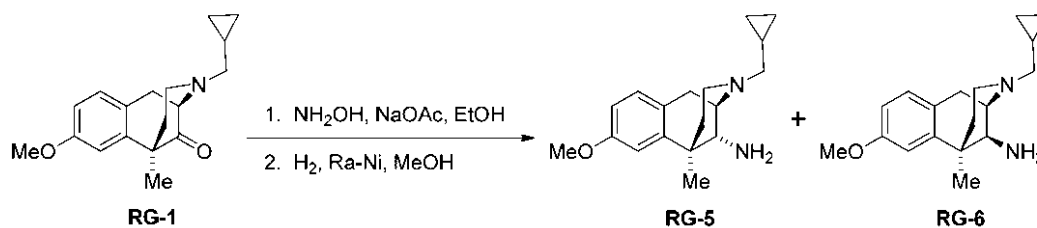
#### 【0474】

(2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - アミン (化合物 RG - 5) および (2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - アミン (化合物 RG - 6)

30

#### 【0475】

#### 【化104】



40

化合物 RG - 1 (0.942 g、3.30 mmol)、酢酸ナトリウム (0.54 g、6.59 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.46 g、6.59 mmol) の EtOH (10 mL) 中混合物を 45 °C で 16 h 加熱した。混合物を濃縮し、次いで水 (15 mL) の添加によりクエンチした。混合物を EtOAc (40 mL) で抽出し、有機抽出物を濃縮することによって、粘着性の固体として粗製のオキシムを得た。これを次のステップでそのまま使用した。

#### 【0476】

粗製のオキシムを MeOH (200 mL) 中に溶解し、40 atm および 40 °C で 4 h、Ra - Ni 上で水素化した。混合物を濾過し、濾液を濃縮することによって、残渣を得

50

た。これを、フラッシュクロマトグラフィー（ $\text{SiO}_2$ 、DCM中10%（MeOH中10%の $\text{NH}_4\text{OH}$ ））で精製することによって、無色の油として化合物RG-5（0.30g、32%）および無色の油として化合物RG-6（0.25g、27%）を得た（2R, 6S, 11S）-3-（シクロプロピルメチル）-8-メトキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-アミン（化合物RG-5）

LC/MS、 $m/z = 287.4$  [M+H]<sup>+</sup>（計算値：286.4）。

（2R, 6S, 11S）-3-（シクロプロピルメチル）-8-メトキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-アミン（2R, 6S, 11S）-3-（シクロプロピルメチル）-8-メトキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-アミン（化合物RG-6）

LC/MS、 $m/z = 287.4$  [M+H]<sup>+</sup>（計算値：286.4）。

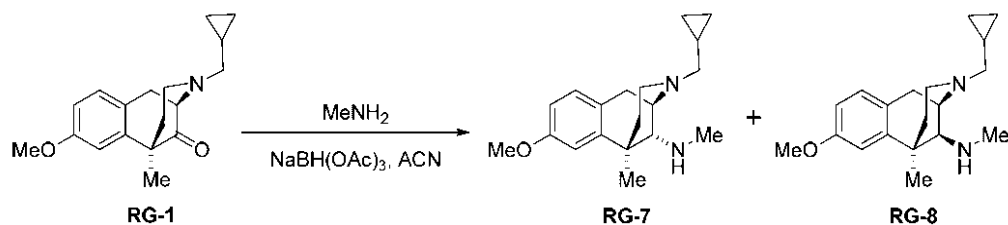
【実施例58】

【0477】

（2R, 6S, 11S）-3-（シクロプロピルメチル）-8-メトキシ-N, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-アミン（化合物RG-7）および（2R, 6S, 11S）-3-（シクロプロピルメチル）-8-メトキシ-N, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-アミン（化合物RG-8）

【0478】

【化105】



ラセミ化合物RA11に対して実施例41に記載されている同一の手順に従い、キラルケトン化合物RG-1を、キラルアミン化合物RG-7および化合物RG-8に変換する

（2R, 6S, 11S）-3-（シクロプロピルメチル）-8-メトキシ-N, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-アミン（化合物RG-7）

LC/MS、 $m/z = 301.4$  [M+H]<sup>+</sup>（計算値：300.4）。

（2R, 6S, 11S）-3-（シクロプロピルメチル）-8-メトキシ-N, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-アミン（化合物RG-8）

LC/MS、 $m/z = 301.4$  [M+H]<sup>+</sup>（計算値：300.4）。

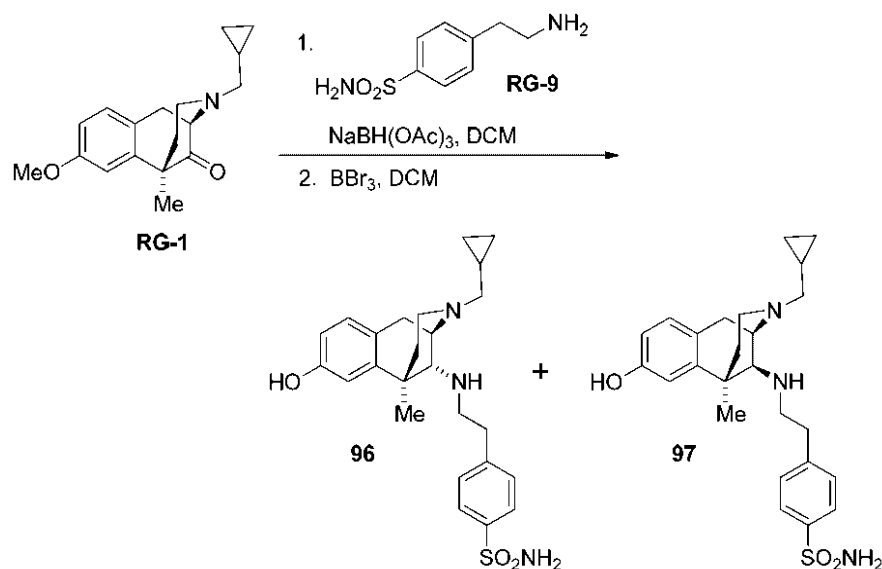
【実施例59】

【0479】

4-（2-（（（2R, 6S, 11R）-3-（シクロプロピルメチル）-8-ヒドロキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物96）および4-（2-（（（2R, 6S, 11S）-3-（シクロプロピルメチル）-8-ヒドロキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル）アミノ）エチル）ベンゼンスルホンアミド（化合物97）

【0480】

## 【化 1 0 6】



10

化合物 RG - 1 ( 0 . 5 0 g 、 1 . 6 5 m m o l ) 、 化合物 RG - 9 ( 0 . 5 0 g 、 2 . 4 7 m m o l ) および p T S A ( 0 . 0 3 g ) のトルエン ( 4 0 m L ) 中混合物を 4 h 加熱還流し、濃縮することによって、茶色の油を得た。この油に、ACN ( 2 0 m L ) を添加し、続いて  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  ( 1 . 0 5 g 、 4 . 9 4 m m o l ) を添加した。反応混合物を RT で 2 4 h 攪拌し、MeOH ( 1 m L ) を添加し、混合物を濃縮した。水 ( 1 0 m L ) および EtOAc ( 1 0 0 m L ) を添加し、pH を、濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  で約 9 に調整した。層を分離し、有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  、 DCM 中 1 0 % ( MeOH 中 1 0 % の  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) ) で精製することによって、異性体混合物として生成物を得た。

20

## 【 0 4 8 1】

この物質を DCM ( 4 m L ) 中に溶解し、- 7 8 に冷却し、DCM 中 1 M  $\text{BBr}_3$  ( 2 . 0 m L 、 2 . 0 m m o l ) を添加した。混合物を - 7 8 で 1 h 攪拌し、0 に温めておき、さらに 3 0 m i n 攪拌した。水 ( 2 m L ) の添加により反応をクエンチし、濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  で pH を約 8 に調整した。層を分離し、有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  、 DCM 中 1 0 % ( MeOH 中 1 0 % の  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) ) で精製することによって、白色の固体として化合物 9 6 ( 0 . 0 2 0 g 、 3 % ) および白色の固体として化合物 9 7 ( 0 . 0 5 0 g 、 7 % ) を得た。

30

4 - ( 2 - ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アミノ ) エチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 9 6 )

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 7.77 ( d,  $J = 8.36$  Hz, 2H ), 7.40 ( d,  $J = 7.92$  Hz, 2H ), 7.01 ( d,  $J = 7.92$  Hz, 1H ), 6.70 - 6.76 ( m, 2H ), 3.18 - 3.52 ( m, 6H ), 2.84 - 3.04 ( m, 4H ), 1.98 - 2.03 ( m, 1H ), 1.60 - 1.64 ( m, 1H ), 1.53 ( s, 3H ), 1.04 - 1.12 ( m, 1H ), 0.62 - 0.69 ( m, 2H ), 0.36 - 0.41 ( m, 2H ).

40

LC / MS、 $m/z = 456.1$  [ M + H ]  $^+$  ( 計算値 : 455.6 )。

4 - ( 2 - ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アミノ ) エチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 9 7 )

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) 8.90 ( s, 1H ), 7.67 ( d,  $J=8.1$  Hz, 2H ), 7.39 ( d,  $J=8.4$  Hz, 2H ), 7.21 ( s, 2H ), 6.79 ( d,  $J=8.4$  Hz, 1H ), 6.61 ( d,  $J=2.4$  Hz, 1H ), 6.45 ( dd,  $J=8.1, 2.4$  Hz, 1H ), 2.88-3.08 ( m, 2H ), 2.62-2.84 ( m, 3H ), 2.53 ( dd,  $J=17.9, 5.8$  Hz, 1H ), 2.29-2.40 ( m, 2H ), 2.21 ( ddt,  $J=19.5, 12.8, 6.4$  Hz, 2H ), 1.91-2.05 ( m, 1H ), 1.66-1.89 ( m, 2H ), 1.25 ( s, 3H ), 0.87 ( d,  $J=12.1$  Hz, 1H ), 0.52-0.69 ( m,

50

1H), 0.28-0.47 (m, 2H), -0.15-0.10 (m, 2H).

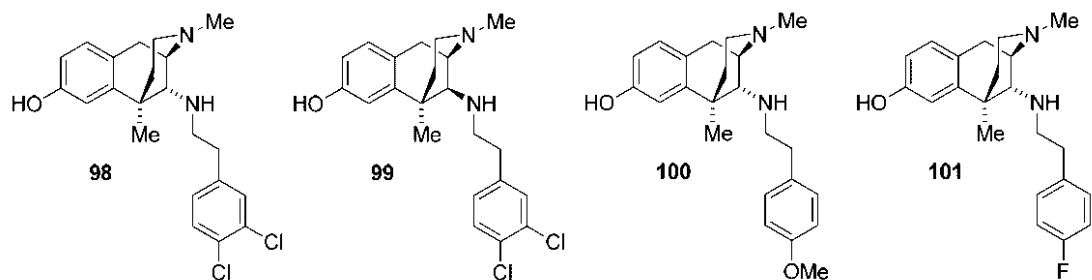
LC / MS、m / z = 456.1 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 455.6)。

【0482】

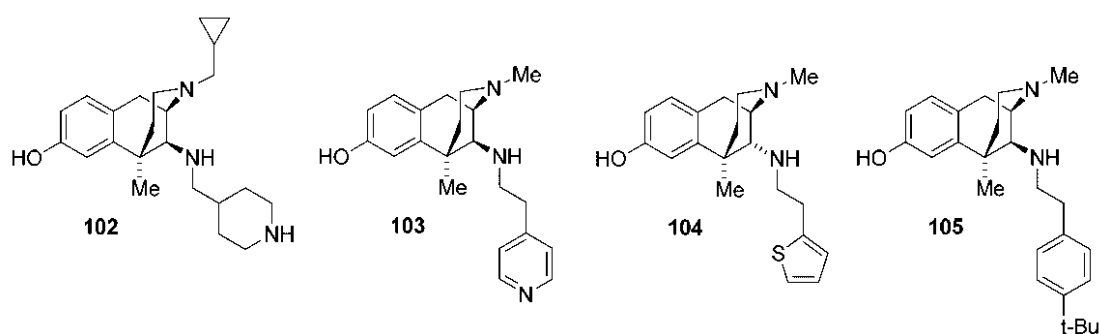
同様の方式で、適当なキラルケトンから以下のキラル化合物を調製した。

【0483】

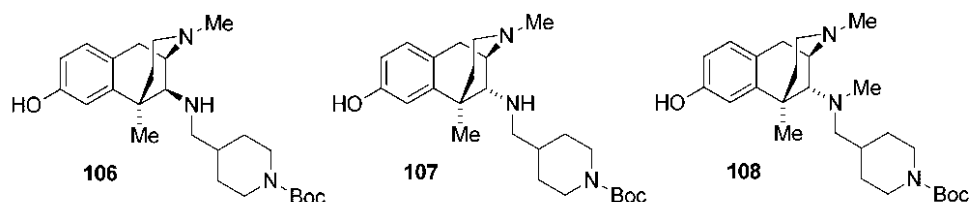
【化107】



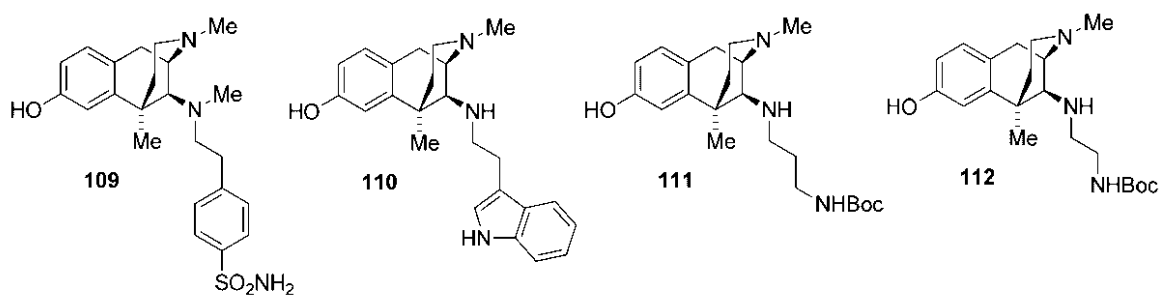
10



20



30



40

(2R, 6S, 11R) - 11 - ((3,4-ジクロロフェネチル)アミノ) - 3,6-ジメチル - 1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ - 2,6-メタノベンゾ[d]アゾシン - 8-オール (化合物98)

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.22-7.33 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.79-2.93 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.62 (d, J=3.5 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 1.96-2.08 (m, 1H), 1.73 (td, J=12.9, 4.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.18-1.26 (m, 1H).

LC / MS、m / z = 405.1 / 407.1 [M / M + 2]<sup>+</sup> (計算値: 405.4)

50

。

( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 1 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロフェネチル ) アミノ ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 9 9 )

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.36 (s, 1H), 7.31 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J=8.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J=8.3, 2.5$  Hz, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.54-2.75 (m, 4H), 2.42 (br. s., 1H), 2.19-2.27 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.81 (td,  $J=12.9, 4.6$  Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.97 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H).

LC / MS、 $m/z = 405.1 / 407.1$  [ M / M + 2 ]  $^+$  ( 計算値 : 405.4 )

10

。

( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 1 1 - ( ( 4 - メトキシフェネチル ) アミノ ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 1 0 0 )

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6.96 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 6.43-6.50 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.99-3.16 (m, 1H), 2.39-2.92 (m, 7H), 2.22 - 2.35 (m, 4H), 1.89-2.11 (m, 1H), 1.72 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 1.10-1.33 (m, 4H).

LC / MS、 $m/z = 367.2$  [ M + H ]  $^+$  ( 計算値 : 366.5 )。

( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 1 1 - ( ( 4 - フルオロフェネチル ) アミノ ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 1 0 1 )

20

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.17 (dd,  $J=8.6, 5.5$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.94 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.47 (br. s., 1H), 3.05-3.20 (m, 5H), 2.85-2.97 (m, 4H), 2.65 - 2.8 (m, 2H), 1.94-2.11 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.52 (s, 3H).

LC / MS、 $m/z = 355.2$  [ M + H ]  $^+$  ( 計算値 : 354.5 )。

( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 6 - メチル - 1 1 - ( ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) アミノ ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 1 0 2 )

30

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.04 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.32-3.51 (m, 3H), 3.27 (br. s., 1H), 2.93-3.11 (m, 4H), 2.85 (dd,  $J=13.4, 8.1$  Hz, 1H), 2.75 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 2.56-2.71 (m, 2H), 2.24 (br., 2H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 3H), 1.34-1.48 (m, 3H), 1.05-1.19 (m, 1H), 0.81 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H), 0.72 (br. s., 1H), 0.40-0.58 (m, 2H).

LC / MS、 $m/z = 370.4$  [ M + H ]  $^+$  ( 計算値 : 369.5 )。

( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 1 - ( ( 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) エチル ) アミノ ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 1 0 3 )

40

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.78 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J=8.3, 2.3$  Hz, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.25 (m, 4H), 3.07-3.16 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H).

LC / MS、 $m/z = 338.3$  [ M + H ]  $^+$  ( 計算値 : 337.5 )。

( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 1 - ( ( 2 - ( チオフエン - 2 - イル ) エチル ) アミノ ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 1 0 4 )

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.15 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.84

50



(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J=2.9 Hz, 1H), 3.35 (br. s., 1H), 2.98-3.17 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (br. s., 1H), 1.89-2.10 (m, 1H), 1.61 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H).

LC / MS、m / z = 343 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 342 . 5 )。

( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 1 1 - ( ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェネチル ) アミノ ) - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール ( 化合物 1 0 5 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.20-7.24 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.05-7.09 (m, J=8.1 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.07 (d, J=18.0 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.63-2.77 (m, 3H), 2.56 (dd, J=17.9, 5.4 Hz, 1H), 2.43 (br. s., 1H), 2.15-2.26 (m, 4H), 1.79-2.01 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.97 (d, J=12.5 Hz, 1H).

10

LC / MS、m / z = 393 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 392 . 6 )。

t e r t - ブチル 4 - ( ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 1 0 6 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J=13.4 Hz, 2H), 3.66 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.13 (d, J=6.2 Hz, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.49-2.71 (m, 5H), 2.14 (td, J=13.9, 5.1 Hz, 1H), 1.60-1.88 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (d, J=13.0 Hz, 1H), 0.96-1.13 (m, 2H).

20

LC / MS、m / z = 430 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 429 . 6 )。

t e r t - ブチル 4 - ( ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 1 0 7 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.00 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91-4.07 (m, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 3.18 (br. s., 1H), 3.10 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.58-2.84 (m, 5H), 1.95-2.11 (m, 1H), 1.58-1.79 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.3 - 1.36 (m, 10H), 0.92-1.10 (m, 2H).

30

LC / MS、m / z = 430 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 429 . 6 )。

t e r t - ブチル 4 - ( ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 1 0 8 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (br. s., 2H), 3.08 (dd, J=5.4, 2.3 Hz, 1H), 3.00 (d, J=18.5 Hz, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.45-2.64 (m, 3H), 2.24 -2.37 (m, 6H), 1.90-2.06 (m, 4H), 1.79 (td, J=12.7, 5.1 Hz, 2H), 1.44 - 1.67 (m, 1H), 1.34-1.39 (m, 12H), 1.06-1.29 (m, 2H), 0.75-0.94 (m, 2H).

40

LC / MS、m / z = 444 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 443 . 6 )。

4 - ( 2 - ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 1 0 9 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.75-7.79 (m, J=8.4 Hz, 2H), 7.36-7.40 (m, J=8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.23-3.44 (m, 4H), 3.03-3.11 (m, 5H), 2.86 (dd, J=18.4, 5.8 Hz, 1H), 2.60 (dd, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11-2.32 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (d, J=13.9 Hz, 1H).

LC / MS、m / z = 430 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 429 . 6 )。

( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 1 1 - ( ( 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ) アミ

50

ノ) - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オール (化合物 110)

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.54 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.86 - 7.10 (m, 4H), 6.68 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.62 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 2.26-2.36 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 4H).

LC / MS、 $m/z = 376.2$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  (計算値: 375.5)。

tert - ブチル ( 3 - ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アミノ ) プロピル ) カルバメート (化合物 111)

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.39 (s, 1H), 3.12-3.29 (m, 4H), 2.87-3.05 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.58 (td,  $J=12.7, 3.4$  Hz, 1H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.82 (五重線,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.52-1.59 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.42-1.45 (m, 1H).

LC / MS、 $m/z = 390.3$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  (計算値: 389.5)。

tert - ブチル ( 2 - ( ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アミノ ) エチル ) カルバメート (化合物 112)

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J=8.3, 2.5$  Hz, 1H), 3.77-3.82 (m, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.61 - 2.71 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (d,  $J=14.3$  Hz, 1H).

LC / MS、 $m/z = 376.2$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  (計算値: 375.5)。

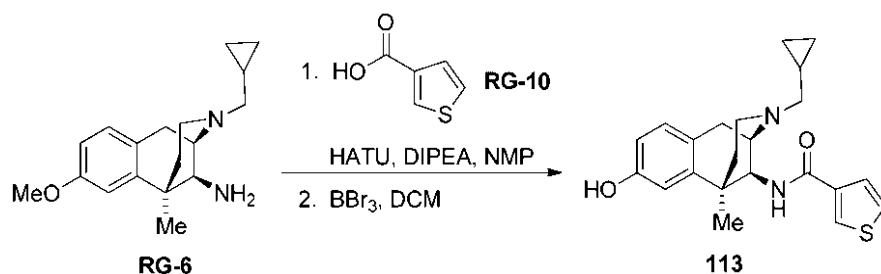
#### 【実施例 60】

##### 【0484】

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) チオフェン - 3 - カルボキサミド (化合物 113)

##### 【0485】

##### 【化108】



40

化合物 RG - 6 ( 0 . 1 0 g 、 0 . 3 5 m m o l ) 、 化合物 RG - 1 0 ( 0 . 0 5 4 g 、 0 . 4 2 m m o l ) および DIPEA ( 0 . 0 4 5 g 、 0 . 3 5 m m o l ) の NMP ( 1 m L ) 中混合物に、RTでHATU ( 0 . 1 6 g 、 0 . 4 2 m m o l ) を添加した。反応混合物をRTで16h攪拌し、水の添加によりクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  、DCM中10% ( MeOH中10%の  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) ) で精製することによって、所望の生成物を得た。

##### 【0486】

この物質をDCM ( 8 m L ) 中に溶解し、-78 に冷却し、DCM中1M  $\text{BBr}_3$  ( 2 . 0 m L 、 2 . 0 m m o l ) を添加した。混合物を-78 で2h攪拌し、0 に温

50

めておき、さらに30min 攪拌した。水(2mL)の添加により反応をクエンチし、濃NH<sub>4</sub>OHでpHを約8に調整した。層を分離し、有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、DCM中10%(MeOH中7%のNH<sub>4</sub>OH))で精製することによって、白色の固体として化合物113を得た(0.040g、29%)。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.95 (s, 1H), 8.13 (dd, J=2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.38 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.91 (d, J=18.0 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=18.0, 6.2 Hz, 1H), 2.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 1.86-2.01 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (d, J=10.1 Hz, 1H), 0.73 (t, J=6.2 Hz, 1H), 0.27-0.39 (m, 2H), 0.01 (d, J=4.6 Hz, 2H).

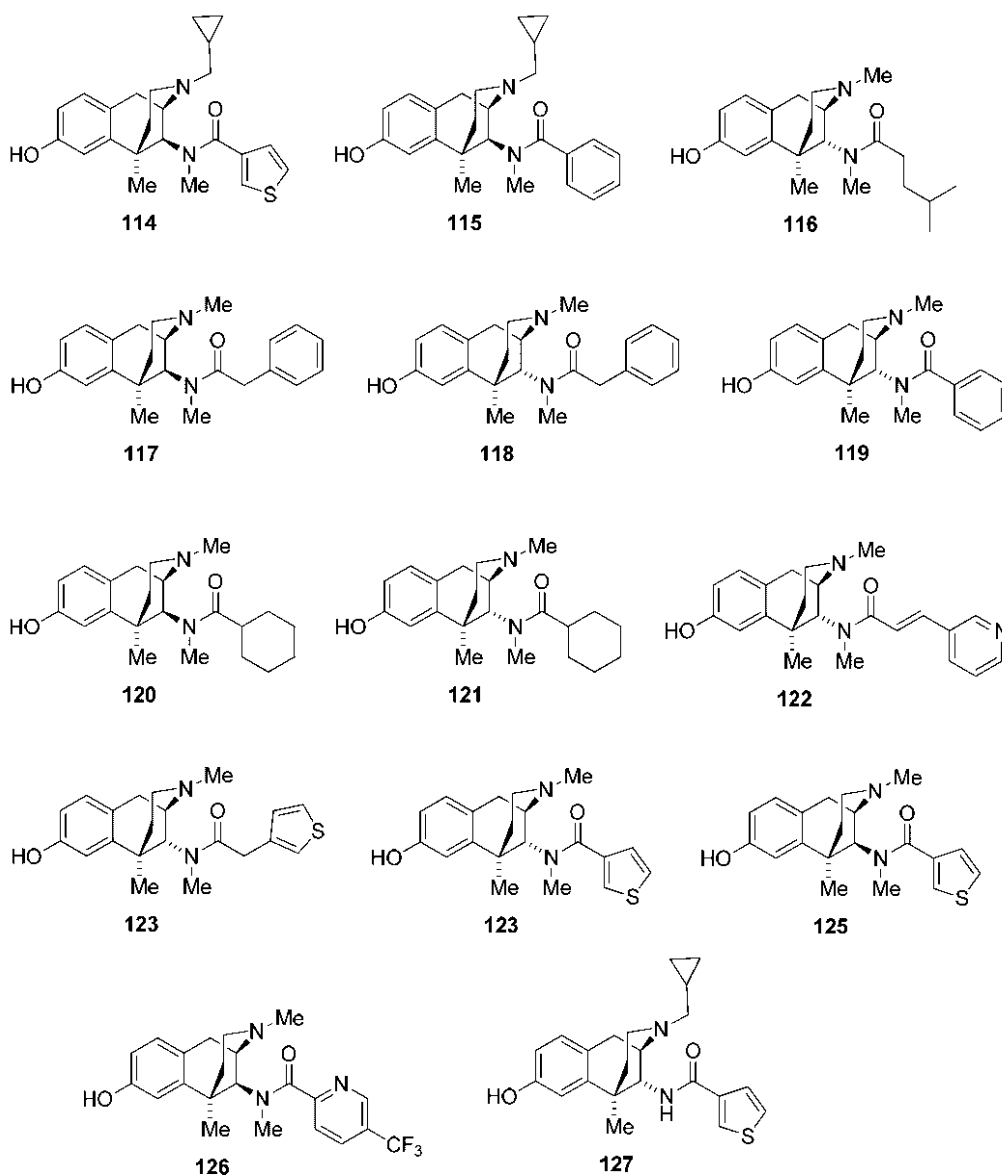
LC/MS、m/z = 383.1 [M+H]<sup>+</sup> (計算値: 382.5)。

【0487】

同様の方式で、適当なキラルアミンから以下のキラル化合物を調製した。

【0488】

【化109】



N - ((2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ[d]アゾシン - 11 - イル) - N - メチルチオフエン - 3 - カルボキサミド (化合物114)

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.90 - 7.70 (m, 3H), 6.37 - 6.82 (m, 3H), 4.88 (s, 0

10

20

30

40

50

.6H), 3.99 (s, 0.4H), 3.58 - 3.60 (m, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 2.95 - 3.1 (m, 1H), 2.34 - 2.72 (m, 3H), 2.08 - 2.22 (m, 3H), 1.09 - 1.29 (m, 4H), 0.72 - 0.82 (m, 1H), 0.35 - 0.42 (m, 2H), -0.04 - 0.04 (m, 2H).

LC / MS、m / z = 397 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 396 . 6 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルベンズアミド ( 化合物 1 1 5 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.16 - 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 0.6H), 6.63 - 6.65 (m, 1H), 6.33 - 6.49 (m, 1.4H), 4.9 (s, 0.6H), 3.85 (s, 0.4H), 3.45 - 3.65 (m, 4H), 2.92 - 3.1 (m, 1H), 2.63 - 2.74 (m, 1.6H), 2.34 - 2.42 (m, 1.4H), 2.0 - 2.22 (m, 3H), 1.08 - 1.34 (m, 4H), 0.65 - 0.8 (m, 1H), 0.35 - 0.43 (m, 2H), -0.04 - 0.04 (m, 2H).

10

LC / MS、m / z = 391 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 390 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N , 4 - ジメチルペンタンアミド ( 化合物 1 1 6 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.54 (m, 1H), 4.65 (d, J = 2.6 Hz, 0.6H), 3.85 (d, J = 2.6Hz, 0.4H), 2.93-3.11 (m, 2H), 2.39-2.64 (m, 4H), 2.23-2.40 (m, 6H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.34-1.56 (m, 3H), 1.24-1.32 (m, 4H), 0.79-0.89 (m, 6H).

20

LC / MS、m / z = 345 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 344 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド ( 化合物 1 1 7 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.97 (s, 1H), 6.92-7.32 (m, 5H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.40-6.62 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.70 (d, J=2.9 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.69-3.10 (m, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 3H), 1.82-2.07 (m, 2H), 0.92-1.16 (m, 4H).

LC / MS、m / z = 365 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 364 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド ( 化合物 1 1 8 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.00-7.39 (m, 5H), 6.76-6.90 (m, 1H), 6.36-6.63 (m, 2H), 4.52 (d, J=2.6 Hz, 0.6H), 3.86 (d, J = 2.6Hz, 0.4H), 3.57-3.74 (m, 2H), 2.87 - 2.92 (m, 1H), 2.76 - 2.78 (m, 1H), 2.52 (s, 1.8H), 2.38 (s, 1.2H), 2.30 - 2.35 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.55-1.91 (m, 2H), 1.18 (s, 1.8H), 1.03-1.15 (m, 1H), 0.94 (s, 1.2H).

30

LC / MS、m / z = 365 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 364 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルベンズアミド ( 化合物 1 1 9 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.94-9.19 (m, 1H), 7.15-7.54 (m, 5H), 6.86 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.55-6.69 (m, 1H), 6.36-6.53 (m, 1H), 4.70 (br. 0.5H), 3.68 (br., 0.5H), 2.88-3.09 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.39 (s, 1.5H), 2.24 (br., 2H), 2.05 (br., 2H), 1.80 - 1.87 (m, 1.5H), 1.06-1.43 (m, 4.5H).

40

LC / MS、m / z = 351 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 350 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルシクロヘキサンカルボキサミド ( 化合物 1 2 0 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.96 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2

50

.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.05 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.50-2.69 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.15-2.28 (m, 3H), 1.90 - 2.05 (m, 2H), 1.55 - 1.85 (m, 5H), 1.06-1.36 (m, 6H), 1.03 (s, 3H).

LC / MS、m / z = 357 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 356 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルシクロヘキサカルボキサミド ( 化合物 1 2 1 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.87-7.08 (m, 1H), 6.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.87 (br. s., 0.3H), 4.66 (br., 0.7H), 3.58 (br. s., 1H), 2.90-3.14 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.43-2.74 (m, 5H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 1.49-1.79 (m, 6H), 1.06-1.45 (m, 8H).

10

LC / MS、m / z = 357 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 356 . 5 )。

( E ) - N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) アクリルアミド ( 化合物 1 2 2 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.94-9.31 (m, 1H), 8.69-8.87 (m, 1H), 8.47 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.10-7.55 (m, 3H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J=2.6 Hz, 0.7H), 4.11 (d, J = 2.4 Hz, 0.3H), 2.79-3.11 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.18-2.30 (m, 4H), 1.72-1.95 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 3H), 1.19 (d, J=11.7 Hz, 1H)

20

LC / MS、m / z = 378 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 377 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチル - 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) アセトアミド ( 化合物 1 2 3 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.05 (s, 1H), 7.39 (dd, J=5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.87-6.98 (m, 1H), 6.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.51 (br. s., 0.6H), 3.88 (br. s., 0.4H), 3.62-3.81 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.89 - 2.95 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.15-2.29 (m, 4H), 1.63-1.93 (m, 2H), 0.94-1.26 (m, 4H).

30

LC / MS、m / z = 371 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 370 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルチオフェン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 2 4 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.07 (s, 1H), 7.41-7.80 (m, 2H), 7.13 (dd, J=5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.36-6.68 (m, 2H), 4.66 (br. s., 0.5H), 3.84 (br. s., 0.5H), 2.90 - 2.95 (m, 2H), 2.56-2.6 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.05-2.35 (m, 4H), 1.69-1.96 (m, 1.5H), 1.34-1.48 (m, 0.5H), 1.03-1.33 (m, 4H).

40

LC / MS、m / z = 357 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 356 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - N - メチルチオフェン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 2 5 )

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.78-7.93 (m, 1H), 7.48 (dd, J=5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.07-4.27 (m, 1H), 3.92 (br. s., 1H), 3.38 (d, J=3.5 Hz, 2H), 3.21-3.21 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.74 (td, J=13.0, 3.4 Hz, 1H), 2.38 (td, J=13.9, 4.7 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (d, J=14.3 Hz, 1H).

LC / MS、m / z = 357 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ( 計算値 : 356 . 5 )。

N - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 ,

50

5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド(化合物126)

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.92 (s, 1H), 8.25 (dd,  $J=8.3, 1.9$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J=8.1, 2.4$  Hz, 1H), 4.21 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.41 (d,  $J=3.5$  Hz, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.76 (td,  $J=13.0, 3.5$  Hz, 1H), 2.40 (td,  $J=13.9, 4.6$  Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.51 (d,  $J=14.5$  Hz, 1H).

LC/MS、 $m/z = 420.1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 419.4)。

N-(2R, 6S, 11R)-3-(シクロプロピルメチル)-8-ヒドロキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)チオフェン-3-カルボキサミド(化合物127)

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.96 (t,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=2.0$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.25-3.70 (m, 2H), 3.07-3.21 (m, 2H), 2.81-3.06 (m, 1H), 2.60 (td,  $J=13.3, 3.4$  Hz, 1H), 2.07 (td,  $J=13.9, 4.5$  Hz, 1H), 1.70 (dd,  $J=14.5, 1.5$  Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 0.96-1.26 (m, 1H), 0.64-0.78 (m, 2H), 0.28-0.62 (m, 2H).

LC/MS、 $m/z = 383.3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (計算値: 382.5)。

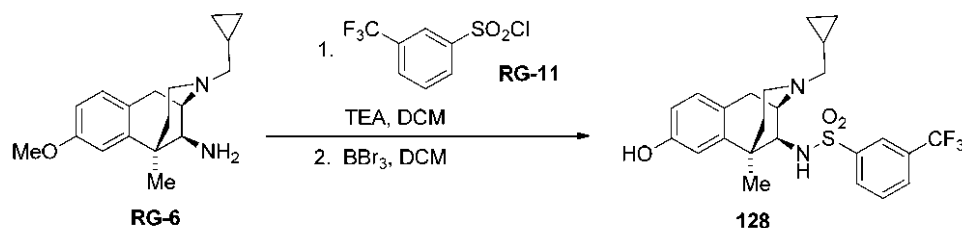
### 【実施例61】

#### 【0489】

N-(2R, 6S, 11S)-3-(シクロプロピルメチル)-8-ヒドロキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-11-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物128)

#### 【0490】

#### 【化110】



化合物RG-6(0.10g、0.35mmol)およびTEA(0.035g、0.35mmol)のDCM(2mL)中混合物に、0で化合物RG-11(0.102g、0.42mmol)を添加した。反応混合物をRTで16h攪拌し、水の添加によりクエンチし、混合物を $\text{CHCl}_3$ で抽出した。有機層を濃縮することによって、粗生成物を得た。これを次のステップでそのまま使用した。

#### 【0491】

この物質をDCM(8mL)中に溶解し、 $-78$ に冷却し、DCM中1M  $\text{BBr}_3$ (2.0mL、2.0mmol)を添加した。混合物を $-78$ で2h攪拌し、0に温めておき、さらに30min攪拌した。水(2mL)の添加により、反応をクエンチし、pHを濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ で約8に調整した。層を分離し、有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、DCM中10%(MeOH中10%の $\text{NH}_4\text{OH}$ ))で精製することによって、白色の固体として化合物128を得た(0.100g、60%)。

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.12 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.79-7.95 (m, 1H), 7.56-7.80 (m, 1H), 6.89 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J=8.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.46 (br. s., 1H), 2.87 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J=5.5, 2.9$  Hz, 1H), 2.45 (td,  $J=17.0, 5.4$  Hz, 3H), 1.86-2.03 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.09 (d,  $J=9.7$  Hz, 1H), 0.44-0.63 (

m, 1H), 0.25-0.39 (m, 1H), -0.15-0.16 (m, 3H).

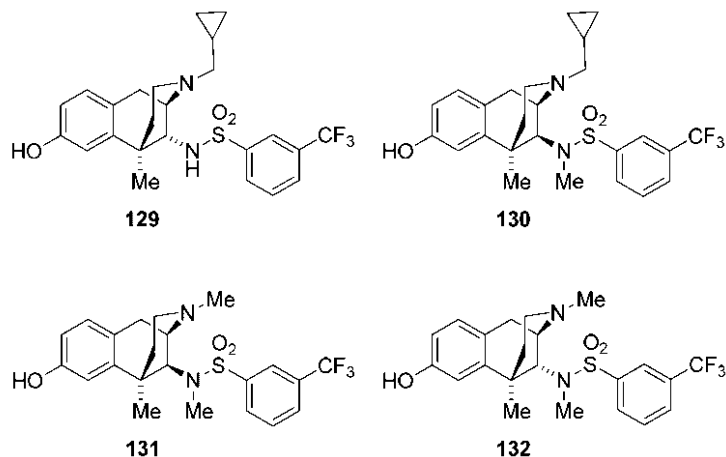
LC / MS、m / z = 481.2 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 480.5)。

【0492】

同様の方式で、適当なキラルアミンから以下のキラル化合物を調製した。

【0493】

【化111】



10

N - ( ( 2R , 6S , 11R ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 -  
メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン  
- 11 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 129 )

20

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.75-7.93 (m, 1H), 7.01-7.21 (m, 1H), 6.65-6.87 (m, 2H), 3.88-4.18 (m, 1H), 3.54-3.85 (m, 2H), 3.38 (d, J=6.8 Hz, 1H), 2.99-3.31 (m, 3H), 2.36-2.73 (m, 1H), 1.93 (td, J=14.0, 4.6 Hz, 1H), 1.43-1.73 (m, 1H), 0.93-1.26 (m, 5H), 0.67-0.87 (m, 2H), 0.34-0.62 (m, 2H).

LC / MS、m / z = 481.2 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 480.5)。

N - ( ( 2R , 6S , 11S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 -  
メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン  
- 11 - イル ) - N - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化  
合物 130 )

30

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.86-7.96 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.09 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.53-2.70 (m, 2H), 2.08-2.41 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.27-1.41 (m, 1H), 0.58 (br. s., 1H), 0.18-0.42 (m, 2H), -0.10 - 0.10 (m, 2H).

LC / MS、m / z = 495.1 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 494.6)。

N - ( ( 2R , 6S , 11S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 ,  
5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - N - メチ  
ル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 131 )

40

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.93-8.11 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.72 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.32-7.55 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.62 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.46-2.71 (m, 2H), 2.39 (d, J=9.9 Hz, 1H), 1.97-2.24 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (d, J=10.6 Hz, 1H).

LC / MS、m / z = 455.1 [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 454.5)。

N - ( ( 2R , 6S , 11R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 ,  
5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - N - メチ  
ル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 132 )

50

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.99-8.16 (m, 2H), 7.90 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.64-7.80 (m, 1H), 6.84 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.34-6.59 (m, 2H), 3.90 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 2.86-3.08 (m, 2H), 2.57 (dd,  $J=18.9, 5.9$  Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.19-2.38 (m, 4H), 1.97 (td,  $J=12.5, 3.4$  Hz, 1H), 1.70 (td,  $J=12.8, 4.7$  Hz, 1H), 1.20 (d,  $J=11.7$  Hz, 1H), 0.87 (s, 3H).

LC / MS、 $m/z = 455.1$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 454.5)。

【実施例 6 2】

【0494】

上記実施例に記載されていると同様の方法を使用して、以下の化合物も作製した。

3 - (4 - (tert - ブチル) フェニル) - 1 - ((2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 133) ;

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 8.93 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.26 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J=8.1, 1.8$  Hz, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 3H), 3.34 (br. s., 1H), 2.97 (d,  $J=17.4$  Hz, 1H), 2.53 - 2.59 (m, 2H), 2.33 (dd,  $J=12.2, 6.5$  Hz, 1H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 1.94 - 2.07 (m, 2H), 1.00-1.22 (m, 13H), 0.64-0.87 (m, 1H), 0.26-0.49 (m, 2H), -0.09-0.11 (m, 2H).

LC / MS、 $m/z = 462.3$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 461.64)

1 - ((2R, 6S, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (5 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 134) ;

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, メタノール- $\text{d}_4$ ) : 7.73 (dd,  $J=8.6, 5.5$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J=10.1, 2.4$  Hz, 1H), 6.90-7.07 (m, 2H), 6.77 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 2H), 2.77 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.28-2.52 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.3 - 1.35 (m, 2H), 1.17-1.29 (m, 1H), 0.42-0.71 (m, 2H), 0.11-0.33 (m, 2H).

LC / MS、 $m/z = 481.2$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 480.6)

1 - ((6R, 11R) - 6 - アリル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - メチル尿素 (化合物 135) ;

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, メタノール- $\text{d}_4$ , TFA塩) : 7.45-7.65 (m, 4H), 7.13 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.74-5.94 (m, 1H), 5.20 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.67-3.81 (m, 4H), 3.24-3.35 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.47-2.66 (m, 2H), 2.27 (td,  $J=13.9, 4.6$  Hz, 1H), 1.50 (d,  $J=14.3$  Hz, 1H).

LC / MS、 $m/z = 431.3$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 430.54)

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ((6R, 11R) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 136) ;

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, メタノール- $\text{d}_4$ , TFA塩) : 7.44-7.65 (m, 4H), 7.11 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 3.65-3.81 (m, 4H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (td,  $J=13.2, 3.5$  Hz, 1H), 2.28 (td,  $J=13.8, 4.6$  Hz, 1H), 2.08 (td,  $J=13.1, 3.9$  Hz, 1H), 1.75 (td,  $J=13.3, 4.4$  Hz, 1H), 1.35-1.56 (m, 2H), 1.17-1.33 (m, 1H), 0.92-1.03 (m, 3H).

LC / MS、 $m/z = 433.2$  [M + H]<sup>+</sup> (計算値: 432.56)

3 - (4 - シアノフェニル) - 1 - ((6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル -

10

20

30

40

50



6 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 137) ;

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>, TFA塩) : 7.47-7.68 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.52-6.70 (m, 2H), 4.05 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.29-3.45 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (dd, J=12.3, 4.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.63 (td, J=12.9, 3.7 Hz, 1H), 2.40 (td, J=13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.85-2.01 (m, 1H), 1.58-1.73 (m, 1H), 1.12-1.49 (m, 3H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H).

LC / MS、m / z = 419 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> (計算値 : 418 . 53)

3 - ( 4 - ( アミノメチル ) フェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 11 S ) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 6 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 138) ;

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>, TFA塩) : 7.48 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.28-3.45 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.11 (dd, J=12.4, 4.3 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.60 (td, J=12.9, 3.5 Hz, 1H), 2.40 (td, J=13.6, 4.7 Hz, 1H), 1.89-2.10 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 1H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.15-1.29 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H).

LC / MS、m / z = 437 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> (計算値 : 436 . 59)

1 - ( 5 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル ) - 3 - ( ( 2 R , 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) 尿素 (化合物 139) ;

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>, TFA塩) : 7.66 (dd, J=8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.8, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (td, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.12 (d, J=18.0 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.70 (dd, J=17.9, 5.8 Hz, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (td, J=12.1, 3.1 Hz, 1H), 1.86 (td, J=12.9, 4.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.13 (d, J=13.2 Hz, 1H).

LC / MS、m / z = 427 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> (計算値 : 426 . 51)

3 - ( 5 - フルオロベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) - 1 - メチル尿素 (化合物 140)

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.60 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.47 (br, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.43-2.33 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 4H) ppm

LC / MS、m / z = 441 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> (計算値 : 440 . 53)

【 0 4 9 5 】

本発明の他の実施形態は、本明細書中に開示されている本発明の明細および実施を考察することによって、当業者には明白となろう。本明細書および実施例は、例示的なものにすぎないとみなし、本発明の実際の範囲および趣旨は、以下の特許請求の範囲により示されるものとする。

【 0 4 9 6 】

本明細書中に引用されたすべての特許および出版物は、その全体が参照により完全に組み込まれている。

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成27年6月30日(2015.6.30)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

10

20

30

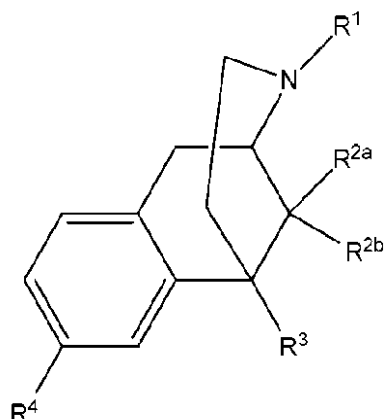
40

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式I”の化合物：

## 【化112】



(式中、

$R^1$  は、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルキニル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(6$  から  $14$  員の) アリール、 $(6$  から  $14$  員の) アリール)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ジフェニル  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(3$  から  $12$  員の) 複素環、 $(3$  から  $12$  員の) 複素環)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(OCH_2CH_2)_s - O - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_s - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $C$  (八口)<sub>3</sub>、 $CH$  (八口)<sub>2</sub>、 $CH_2$  (八口)、 $C(O)R^5$ 、 $-C(O)O - (C_1 \sim C_{10})$  アルキル、および  $-(CH_2)_n - N(R^6)_2$  からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2 または 3 つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、

$R^{2a}$  は水素、OH であるか、または存在せず、

$R^{2b}$  は、

a)  $(6$  から  $14$  員の) アリール)、 $-(5$  から  $12$  員の) ヘテロアリール)、もしくは  $(3$  から  $12$  員の) 複素環) (これらのうちのそれぞれは、1、2、または 3 つの独立して選択される  $R^{30}$  基で場合によって置換されている)、または

b)  $-Z-G-R^{10}$  (ただし、 $-Z-G-R^{10}$  は水素以外である)

であるか、

または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は一緒になって、 $=O$  を形成し、

$Z$  は、存在しないか、または  $-(CH_2)_m - (1$  または  $2$  つの  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルで場合によって置換されている) であり、

$G$  は、

a) 結合、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキレン、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニレン、

b)  $O$ 、 $-OCO-$ 、 $-C(=O)$ 、 $=CH$ 、

c)  $NR^8$ 、 $=N-O$ 、 $=N-NH$ 、

d)  $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、および

e)  $-NH-SO_2$

からなる群から選択され、

$Z$  が存在せず、 $G$  が  $=CH$ 、 $=N-O$ 、または  $=N-NH$  である場合、 $R^{2a}$  は存在せず、

、

$R^{10}$  は、水素、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{12})$  アルケニル、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O) - (C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-C(=O) - (6$  から  $14$  員の) アリール、 $-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アル

キル - (6 から 14 員の) アリール、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>)  
 ) アルコキシ、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
 O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH<sub>2</sub>、 - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 CN、 N  
 R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - CONR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 ) アルキル - CO - NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR  
<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - COOR<sup>7</sup>、 -  
 CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CO - NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub>  
 ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロア  
 ルケニル、 ( (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C  
<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル、 ( (C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 ) アルキル -、 - (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルキル、 ( (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロ  
 アルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル、 ( (C  
<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>)  
 トリシクロアルケニル、 ( (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ア  
 ルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 ( (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~  
 C<sub>6</sub>) アルキル -、 - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>)  
 シクロアルキル)、 - SO<sub>2</sub> - ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ア  
 ルキル、 - SO<sub>2</sub> - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール)、 - SO<sub>2</sub> - ( (5 から 12  
 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C (=O) - NH - ( (5 から 12  
 員の) ヘテロアリール)、 - C (=O) - NH - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール)  
 ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C (=O) - NH - ( (3 から 12 員の) 複素環)、 -  
 C (=O) - NH - ( (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 SO<sub>2</sub> -  
 ( (6 から 14 員の) アリール)、 SO<sub>2</sub> - ( (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~  
 C<sub>6</sub>) アルキル、 - (7 から 12 員の) 二環式環系、 ( (7 から 12 員の) 二環式環系)  
 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 から 12 員の) 二環式アリール、 ( (7 から 12 員  
 の) 二環式アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (5 から 12 員の) ヘテロア  
 リール、 ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3 から 1  
 2 員の) 複素環、 ( (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (7 か  
 ら 12 員の) ビシクロ複素環、 ( (7 から 12 員の) ビシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 アルキル -、 フェニル、 ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうち  
 のそれぞれは、 - OH、 (=O)、 ハロ、 - C (ハロ)<sub>3</sub>、 - CH (ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>  
 (ハロ)、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 ハロ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 ) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、 ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 ジ  
 ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、 ( (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 アルコキシ) CO (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ -、 フェニル、 ベンジル、 - NH<sub>2</sub>、 - NH  
 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - R  
<sup>14</sup>、 - CN、 - SH、 - OR<sup>11</sup>、 - CONR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - C  
 O - NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup>、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~  
 C<sub>6</sub>) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、  
 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - NR<sup>5a</sup> R<sup>6a</sup>、 (C<sub>1</sub>  
 ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル、 ( (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル) スルホニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)  
 アルキル -、 - NH - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 NH<sub>2</sub> - SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) ア  
 ルキル -、 - N (SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル)<sub>2</sub>、 - C (=NH) NH<sub>2</sub>、 - NH -  
 CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - CO - NH<sub>2</sub>、 - NH - C (=O) - NH - (C  
<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH - C (=O) - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - C  
 (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - (6 から 14 員の) アリール、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C  
<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - O  
 R<sup>7</sup>、 - NH - C (=O) - CH (NH<sub>2</sub>) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、  
 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C  
<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 - (6 から 14 員の) アリールオキシ

、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - C(O) - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - C(O)NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 ( (6 から 14 員の) アリール ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、 - (5 から 12 員の) ヘテロアリール、 ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、 - (3 から 12 員の) 複素環、 ( (3 から 12 員の) 複素環 ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、 - (7 から 12 員の) ピシクロ複素環、 および ( (7 から 12 員の) ピシクロ複素環 ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - からなる群から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup> は、

a) - H、または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、もしくは - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル

から選択され、

R<sup>4</sup> は、

a) - H、 - OH、ハロ、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>(ハロ)、COOH、もしくは CONH<sub>2</sub>、または

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、もしくは - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、1、2、または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、ハロ、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>(ハロ)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 - OH、ハロ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - CHO、 - C(O)OH、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、フェニル、または CONR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>

から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で場合によって置換されている)、

c) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、 ( (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル ) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup>、 - CONH<sub>2</sub>、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CONH - ;

d) 1、2、もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている ( (6 から 14 員の) アリール )、

e) 1、2、もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている - ( (5 から 12 員の) ヘテロアリール )

から選択されるか、または

f) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている (3 から 12 員の) 複素環を形成し、

R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> は、それぞれ独立して、

a) 水素、 - OH、ハロ、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(ハロ)<sub>2</sub>、および - CH<sub>2</sub>(ハロ)、

b) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキニル、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub>、および - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (これらのうちのそれぞれは、 - OH、ハロ、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルケニル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 - CHO、 - COOH、 - C(ハロ)<sub>3</sub>、 - CH(

八口)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(八口)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)

c) -(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル、((C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、および(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CONH-

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>3 0</sup>基で場合によって置換されている-(6から14員の)アリアル、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>3 0</sup>基で場合によって置換されている-(5から12員の)ヘテロアリアル)

からなる群から選択されるか、または

f) R<sup>5 a</sup>およびR<sup>6 a</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>3 0</sup>基で場合によって置換されている(3から12員の)複素環を形成し、

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、および((C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-からなる群から選択され、

各R<sup>8</sup>は、独立して、H、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、-C(=O)(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルまたはSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、

各R<sup>9</sup>は、独立して、-OH、八口、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(八口)<sub>3</sub>、-CH(八口)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(八口)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、またはCONR<sup>5 a</sup>R<sup>6 a</sup>から選択され、

各R<sup>1 1</sup>は、独立して、-C(八口)<sub>3</sub>、-CH(八口)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(八口)、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、(6から14員の)アリアル、((6から14員の)アリアル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、または(5から12員の)ヘテロアリアル、((5から12員の)ヘテロアリアル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-から選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合によって置換されており、

各R<sup>1 4</sup>は、独立して、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、CONH<sub>2</sub>、または-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CONHから選択され、

各R<sup>3 0</sup>は、独立して、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>5 a</sup>R<sup>6 a</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-C(=O)、CN、-(3から12員の)ヘテロアリアル、((3から12員の)ヘテロアリアル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、NH<sub>2</sub>、八口、および((6から14員の)アリアル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ-から選択され、

mは、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

nは、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

sは、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

ただし、R<sup>4</sup>が-(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキシである場合、

a) R<sup>2 a</sup>およびR<sup>2 b</sup>は、一緒になって、=Oを形成することができない、または

b) R<sup>2 b</sup>が-Z-G-R<sup>1 0</sup>である場合、R<sup>2 a</sup>はOHであることができず、-Z-G

- R<sup>1 0</sup> は、
- OH、もしくは
  - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、
  - 2 - プロペニル、
  - 2 - プロピニル
- のいずれかである、または
- c) 組合せ - Z - G - R<sup>1 0</sup> が、
- OH、
  - O - C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、もしくは
  - O - C(=O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル
- のいずれかである場合、R<sup>2 a</sup> はHであることができず、
- ただし、R<sup>4</sup> がOHである場合、
- a) R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> である場合、R<sup>2 a</sup> はOHであることができず、- Z - G - R<sup>1 0</sup> は、
- メチル、
  - エチル、
  - 2 - プロペニル、または
  - 2 - プロピニルである、
- b) R<sup>2 b</sup> が - Z - G - R<sup>1 0</sup> である場合、R<sup>2 a</sup> はHであることができず、- Z - G - R<sup>1 0</sup> は、
- OH、
  - O - C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、または
  - O - C(=O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル
- のいずれかであり、
- ただし、R<sup>3</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルまたは (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルであり、R<sup>4</sup> が H、OH、または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシである場合、R<sup>2 b</sup> は、
- 場合によって置換されている (5 から 12 員の) ヘテロアリール、
  - 場合によって置換されている (3 から 12 員の) 複素環、または
  - 非置換のフェニルまたは F もしくは Cl で置換されているフェニル、メチル、CF<sub>3</sub>、ヒドロキシ、メトキシ、(3 から 12 員の) 複素環、もしくは NH<sub>2</sub>、
- ではなく、
- ただし、R<sup>4</sup> がOHであり、R<sup>1</sup> が (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルである場合、R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> は、一緒になって、選択された = O であることはできず、
- ただし、R<sup>4</sup> が水素であり、R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> が両方ともメチルである場合、
- a) R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> は一緒になって、= O もしくは = N - OH を形成することはできない、または
- b) R<sup>2 a</sup> が水素である場合、R<sup>2 b</sup> は、NH<sub>2</sub> または NHC(O)CH<sub>3</sub> となり得ず、
- ただし、R<sup>2 a</sup> がHである場合、R<sup>2 b</sup> は - Z - G - R<sup>1 0</sup> となり得ず、ここで - Z - G - R<sup>1 0</sup> は、
- CH<sub>2</sub> - CHR<sup>2 0</sup> - C(=O)R<sup>2 1</sup> (式中、R<sup>2 0</sup> はH、または - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルであり、R<sup>2 1</sup> は、H、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、フェニル、およびフェニル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択される)、または
  - CH<sub>2</sub> - CHR<sup>2 0</sup> - CR<sup>2 2</sup>R<sup>2 3</sup>OH (式中、R<sup>2 0</sup> は上で定義された通りであり、R<sup>2 2</sup> および R<sup>2 3</sup> は、それぞれ独立して、H、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - 、フェニル、およびフェニル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択される)、または
  - CH<sub>2</sub> - CR<sup>2 0</sup> = CR<sup>2 3</sup>R<sup>2 4</sup> (式中、

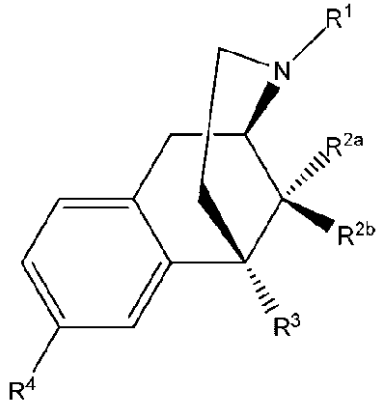
$R^{20}$  および  $R^{23}$  は上で定義された通りであり、  
 $R^{24}$  は、H、および - (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルからなる群から選択される )  
 である )

または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

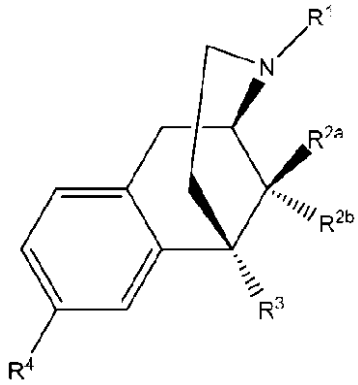
式 I A''、I B''、I C'' または I D'' :

【化 1 1 3】



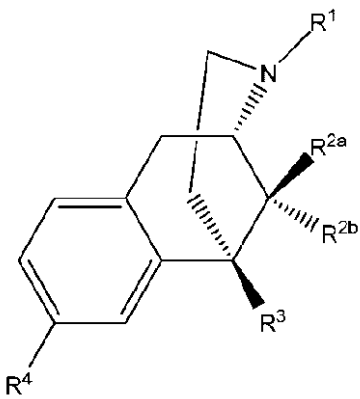
IA'',

【化 1 1 4】



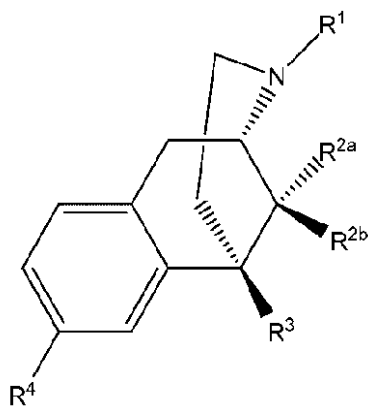
IB'',

【化 1 1 5】



IC'',

## 【化 1 1 6】



ID'',

(式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は請求項1で定義された通りである)を有する請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項3】

i)  $R^{2a}$ が水素もしくはOHであるか、または $R^{2a}$ が存在しないかもしくはOHである、

ii)  $R^{2a}$ および $R^{2b}$ が一緒になって、=Oを形成する、

iii)  $R^{2b}$ が、((6から14員の)アリール)または((3から12員の)複素環)であり、これらのうちのそれぞれが1つまたは複数の $R^{30}$ で場合によって置換されている、または、

iv)  $R^{2b}$ が-Z-G- $R^{10}$ であるが、ただし、-Z-G- $R^{10}$ は水素以外とする、請求項1または2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項4】

Zが存在しない、または、Zが $CH_2$ である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項5】

Gが $NR^8$ であり、好ましくは、i)  $R^8$ が水素である、または、ii)  $R^8$ が( $C_1 \sim C_6$ )アルキルである、好ましくは、メチルまたはエチルである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項6】

Gが結合、O、-OCO-、-C(=O)、=CH、=N-O、S、SO、SO<sub>2</sub>、または-NH-SO<sub>2</sub>である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項7】

$R^{10}$ が、i) - ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、- ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-CO-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-、または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>からなる群から独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている、好ましくは- ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルまたは-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>で置換されている- ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルまたは((6から14員の)アリール)または((6から14員の)アリール)- ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-である、好ましくは、 $R^{5a}$ または $R^{6a}$ のうちの少なくとも1つが水素である、または、 $R^{5a}$ および $R^{6a}$ の両方が水素である、好ましくは、 $R^{10}$ が、場合によって置換されているフェニルまたはベンジルである、

$R^{10}$ が、ii) - (5から12員の)ヘテロアリール、((5から12員の)ヘテロアリール)- ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-、- (3から12員の)複素環、((3から12員の)



) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、(7 から 12 員の) ビシクロ複素環、または (7 から 12 員の) ビシクロ複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、好ましくは、 a) R<sup>1 0</sup> が、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub>) シクロアルキル、- (6 から 14 員の) アリール、および - (5 から 12 員の) ヘテロアリールからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの置換基で場合によって置換されている、または、  
 b) R<sup>1 0</sup> が COOR<sup>7</sup> で置換されている、好ましくは、 R<sup>7</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、  
 c) R<sup>1 0</sup> が、COOR<sup>7</sup> または NH<sub>2</sub> で場合によって置換されているピペリジニルである、または、  
 d) R<sup>1 0</sup> がピロリジニル、または、 - (5 から 12 員の) ヘテロアリールである、  
 R<sup>1 0</sup> が、iii) 場合によって置換されているピリジニル、またはフラニルである、  
 R<sup>1 0</sup> が、iv) 場合によって置換されている - C(=O) - ((6 から 14 員の) アリール) または場合によって置換されている - C(=O) - NH - (4 から 12 員の) ヘテロアリールである、  
 R<sup>1 0</sup> が、v) - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>1 2</sub>) シクロアルキル、- (6 から 14 員の) アリールまたは - (5 から 12 員の) ヘテロアリールで場合によって置換されている、好ましくは - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>1 2</sub>) シクロアルキルで置換されている - C(=O) または - C(=O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルである、  
 R<sup>1 0</sup> が、vi) ハロで場合によって置換されている、- C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - (6 から 14 員の) アリールである、  
 R<sup>1 0</sup> が、vii) NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> または - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>5</sup> NR<sup>6</sup> であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、好ましくは、  
 a) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが水素である、  
 b) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、  
 c) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが - (6 から 14 員の) アリールである、  
 d) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが - (5 から 12 員の) ヘテロアリールである、  
 e) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが水素であり、他方が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - COOR<sup>7</sup> である、好ましくは、 R<sup>7</sup> が水素または - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、または、  
 R<sup>1 0</sup> が、viii) CONR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> である、  
好ましくは、 a) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが場合によって置換されている - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、  
 b) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つがフェニルで置換されている、  
 c) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが、1、2 または 3 つの独立して選択される R<sup>3 0</sup> 基で場合によって置換されている - (6 から 14 員の) アリールである、または、  
 d) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが、1 つの R<sup>3 0</sup> 基で置換されている - (6 から 14 員の) アリールである、好ましくは、 R<sup>3 0</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルまたは COOR<sup>7</sup> である、好ましくは、 R<sup>7</sup> が水素である、  
 e) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが、- (5 から 12 員の) ヘテロアリールまたは - (3 から 12 員の) 複素環である、または、  
 f) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、これらが結合している窒素と一緒にあって、場合によって置換されている - (3 から 12 員の) 複素環を形成する、好ましくは、 - (3 から 12 員の) 複素環が、1、2 または 3 つの独立して選択されるハロ、C(ハロ)<sub>3</sub>、CH(ハロ)<sub>2</sub>、または CH<sub>2</sub>(ハロ) で置換されている、  
 R<sup>1 0</sup> が、ix) 場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - (5 から 12 員の) ヘテロアリール、場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - ((6 から 14 員の) アリール)、または場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - ((6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、

R<sup>10</sup> が、x) 場合によって置換されている - SO<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキルである、好ましくは、R<sup>10</sup> が、1、2 または 3 つの独立して選択される八口、C (八口)<sub>3</sub>、CH (八口)<sub>2</sub>、または CH<sub>2</sub> (八口) で置換されている、

R<sup>10</sup> が、xi) 場合によって置換されている - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> である、好ましくは、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが水素である、及び / 又は、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のうちの少なくとも 1 つが COOR<sup>7</sup> である、好ましくは、R<sup>7</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

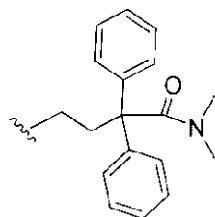
R<sup>1</sup> が、i) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルであり、好ましくはメチルである、

R<sup>1</sup> が、ii) (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - であり、好ましくはシクロプロピルメチルまたはシクロブチルメチルであり、好ましくはシクロプロピルメチルである、

R<sup>1</sup> が、iii) ((6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - であり、好ましくはジフルオロ - ベンジルもしくはフェニルエチルであるか、または ((3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - であり、好ましくはフラニルメチルである、または、

R<sup>1</sup> が、iv)

【化 117】



である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

R<sup>3</sup> が i) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルであり、好ましくはメチルまたはプロペニルであり、さらに好ましくはメチルである、または、

R<sup>3</sup> が、ii) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルであり、好ましくは 2 - プロペニルである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

R<sup>4</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>) アルコキシであり、好ましくはメトキシである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

R<sup>4</sup> が OH である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

i) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が - Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は NR<sup>8</sup> であり (式中、R<sup>8</sup> は水素である)、R<sup>10</sup> は - (5 から 12 員の) ヘテロアリールで置換されている - C (=O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニルである、

ii) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が - Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は NR<sup>8</sup> であり (式中、R<sup>8</sup> は (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである)、R<sup>10</sup> は ((6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - である、

iii) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が - Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は CH<sub>2</sub> であり、G は結合であり、R<sup>10</sup> は CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> であり、R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの 1 つは水素であり、他方は 1 つの R<sup>30</sup> で置換されている (6 から 14 員の) アリールであり、R<sup>30</sup> は COOR<sup>7</sup> であり、R<sup>7</sup> は水素である、

iv)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は（6 から 14 員の）アリールで置換されている  $-C(=O)$  である、

v)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は  $CH_2$  であり、 $G$  は  $O$  であり、 $R^{10}$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-CO-NR^5R^6$  で置換されている（6 から 14 員の）アリールであり、 $R^5$  および  $R^6$  は両方とも水素である、

vi)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は  $NH_2-SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル - で置換されている（6 から 14 員の）アリールである、

vii)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $NH_2-SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル - で置換されている - （6 から 14 員の）アリールである、

viii)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は - （5 から 12 員の）ヘテロアリールまたは - （3 から 12 員の）複素環で置換されている  $-C(=O) - (C_2 \sim C_6)$  アルケニルである、

ix)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は  $NH_2-SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキル - で置換されている - （6 から 14 員の）アリールである、

x)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $CONR^5R^6$  であり、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの 1 つは水素であり、他方は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-COOR^7$  である、

xi)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は結合であり、 $R^{10}$  は  $-COOR^7$  で置換されている - （3 から 12 員の）複素環であり、 $R^7$  は水素である、

xii)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は  $CH_2$  であり、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は 2 つの八口で置換されている  $-C(=O) - (C_1 \sim C_6)$  アルキル - （6 から 14 員の）アリールである、

xiii)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $CONR^5R^6$  であり、 $R^5$  または  $R^6$  のうちの 1 つは水素であり、他方は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル  $-COOR^7$  である、

xiv)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は - （3 から 12 員の）複素環で置換されている  $-C(=O) - (C_2 \sim C_6)$  アルケニルである、

xv)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $COOR^7$  で置換されている（（3 から 12 員の）複素環） -  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル - である、  
好ましくは  $R^7$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、

xvi)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は、場合によって置換されている  $-SO_2 - ((6 \text{ から } 14 \text{ 員の}) \text{ アリール})$  である、

xvii)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $-N-SO_2$  であり、 $R^{10}$  は、 - （6 から 14 員の）アリールまたは（（6 から 14 員の）アリール） -  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル - であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、

xviii)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $-SO_2-NR^5R^6$  で置換されている - （6 から 14 員の）アリールである、

xix)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $NR^5R^6$  である、好ましくは、

a)  $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも1つが水素である、及び/又は、

b)  $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも1つが  $-COOR^7$  である、好ましくは、  $R^7$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、

xx)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである）、 $R^{10}$  は  $CONR^5R^6$  である、好ましくは、  $R^5$  および  $R^6$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合によって置換されている  $-(3から12員の)$  複素環を形成する、より好ましくは、  $-(3から12員の)$  複素環が1つの  $R^{30}$  基で置換されている、更により好ましくは、  $R^{30}$  が、 $H$ 、 $C(H)_3$ 、 $CH(H)_2$ 、および  $CH_2(H)$  からなる群から選択される、

xxi)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり（式中、 $R^8$  は水素である）、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-SO_2-(6から14員の)$  アリールである、好ましくは、  $R^{10}$  が、 $H$ 、 $C(H)_3$ 、 $CH(H)_2$ 、および  $CH_2(H)$  からなる群から独立して選択される1、2または3つの置換基で置換されている、

xxii)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $-N-SO_2$  であり、 $R^{10}$  は、場合によって置換されている  $-(6から14員の)$  アリールである、好ましくは、  $R^{10}$  が、 $H$ 、 $C(H)_3$ 、 $CH(H)_2$ 、および  $CH_2(H)$  からなる群から独立して選択される1、2または3つの置換基で場合によって置換されている、

xxiii)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は  $CONR^5R^6$  である、好ましくは、

a)  $R^8$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、

b)  $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも1つが水素である、及び/又は、

c)  $R^5$  および  $R^6$  のうちの少なくとも1つが、場合によって置換されている  $-(6から14員の)$  アリールである、好ましくは、  $-(6から14員の)$  アリールが1つの  $R^{30}$  基で置換されている、好ましくは、  $R^{30}$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、

xxiv)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-(6から14員の)$  アリール  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル - である、好ましくは、  $R^8$  が水素である、及び/又は、  $R^{10}$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルで置換されている、

xxv)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は、 $-(3から12員の)$  複素環、 $-(3から12員の)$  複素環  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -、 $-(7から12員の)$  ピシクロ複素環、または  $-(7から12員の)$  ピシクロ複素環  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル - であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、好ましくは、  $R^8$  が水素である、及び/又は、 好ましくは、  $R^{10}$  が  $-COOR^7$  で置換されている、好ましくは、  $R^7$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、

xxvi)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-C(=O)-NH-(3から12員の)$  複素環である、好ましくは、

a)  $R^8$  が  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルである、及び/又は、

b)  $R^{10}$  が、1、2または3つの独立して選択される  $H$ 、 $C(H)_3$ 、 $CH(H)_2$ 、および  $CH_2(H)$  で置換されている、

xxvii)  $R^{2a}$  が水素であり、 $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  であり、ここで、 $Z$  は存在せず、 $G$  は  $NR^8$  であり、 $R^{10}$  は場合によって置換されている  $-(6から14員の)$  アリール  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル - である、好ましくは、

- a) R<sup>8</sup> が水素である、及び / 又は、  
b) R<sup>10</sup> が -SO<sub>2</sub> - NR<sup>5a</sup> R<sup>6a</sup> で置換されている、好ましくは、R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> のうちの少なくとも1つが水素である、または R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> の両方が水素である、  
 xxviii) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が -Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は NR<sup>8</sup> であり、R<sup>10</sup> は場合によって置換されている -C(=O) である、好ましくは、  
a) R<sup>8</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、及び / 又は、  
b) R<sup>10</sup> が - (6 から 14 員の) アリールで置換されている、好ましくは、R<sup>10</sup> がフェニルまたはベンジルで置換されている、または、  
c) R<sup>10</sup> が - (3 から 12 員の) 複素環または (5 から 12 員の) ヘテロアリールで置換されている、  
 xxix) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が -Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は NR<sup>8</sup> であり、R<sup>10</sup> は、(6 から 14 員の) アリールまたは ((6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - であり、これらのうちのそれぞれが場合によって置換されている、好ましくは、  
a) R<sup>8</sup> が水素である、及び / 又は、  
b) R<sup>10</sup> が、1、2 または 3 つの独立して選択されるハロ、C(ハロ)<sub>3</sub>、CH(ハロ)<sub>2</sub>、または CH<sub>2</sub>(ハロ) で置換されている、  
 xxx) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が -Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は NR<sup>8</sup> であり、R<sup>10</sup> は場合によって置換されている -C(=O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、  
 xxxi) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が -Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は NR<sup>8</sup> であり、R<sup>10</sup> は NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> である、好ましくは、  
a) R<sup>8</sup> が水素である、  
b) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも1つが水素である、及び / 又は、  
c) R<sup>5</sup> または R<sup>6</sup> のうちの少なくとも1つが -COOR<sup>7</sup> であり、R<sup>7</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、  
 xxxii) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が -Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は NR<sup>8</sup> であり、R<sup>10</sup> は場合によって置換されている -SO<sub>2</sub> - ((6 から 14 員の) アリール) である、好ましくは、  
a) R<sup>8</sup> が水素である、及び / 又は、  
b) R<sup>10</sup> が、1、2 または 3 つの独立して選択されるハロ、C(ハロ)<sub>3</sub>、CH(ハロ)<sub>2</sub>、または CH<sub>2</sub>(ハロ) で置換されている、  
 xxxiii) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が -Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は NR<sup>8</sup> であり、R<sup>10</sup> は場合によって置換されている ((6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、好ましくは、  
a) R<sup>8</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、及び / 又は、  
b) R<sup>10</sup> が -SO<sub>2</sub> - NR<sup>5a</sup> R<sup>6a</sup> で置換されている、好ましくは、R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> のうちの少なくとも1つまたは両方が水素である、  
 xxxiv) R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が -Z - G - R<sup>10</sup> であり、ここで、Z は存在せず、G は NR<sup>8</sup> であり、R<sup>10</sup> は場合によって置換されている - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>5</sup> R<sup>6</sup> である、好ましくは、  
a) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のうちの少なくとも1つが水素である、及び / 又は、  
b) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のうちの少なくとも1つが -COOR<sup>7</sup> である、好ましくは、R<sup>7</sup> が - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである、請求項 1 から 3 及び 8 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 13】

R<sup>1</sup> が、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルケニル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキニル、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキ

ル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、 (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 (6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 ジフェニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (3 から 12 員の) 複素環、 (3 から 12 員の) 複素環) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 C (八口)<sub>3</sub>、 CH (八口)<sub>2</sub>、 CH<sub>2</sub> (八口)、 C (O)R<sup>5</sup>、 - C (O)O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 および - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - N (R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> からなる群から選択され、これらのうちのそれぞれが 1、2 または 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基で場合によって置換されており、

R<sup>2a</sup> が水素、OH であるか、または存在せず、

R<sup>2b</sup> が、

a) (6 から 14 員の) アリール)、 - ((5 から 12 員の) ヘテロアリール)、もしくは (3 から 12 員の) 複素環) (これらのうちのそれぞれは、1、2、または 3 つの独立して選択される R<sup>30</sup> 基で場合によって置換されている)、または

b) - Z - G - R<sup>10</sup> (ただし、- Z - G - R<sup>10</sup> は水素以外である)

であるか、

または R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> が一緒になって、= O を形成し、

Z が、存在しないか、または - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - (1 または 2 つの - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルで場合によって置換されている) であり、

G が、

a) 結合、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキレン、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニレン、

b) O、 - OCO -、 - C (= O)、 = CH、

c) NR<sup>8</sup>、 = N - O、 = N - NH、

d) S、SO、SO<sub>2</sub>、および

e) - NH - SO<sub>2</sub>

からなる群から選択され、

Z が存在せず、G が = CH、 = N - O、または = N - NH である場合、R<sup>2a</sup> が存在せず、

R<sup>10</sup> が、水素、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキル、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルケニル、 - C (= O)、 - C (= O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C (= O) - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルケニル、 - C (= O) - (6 から 14 員の) アリール、 - C (= O) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - (6 から 14 員の) アリール、 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルキニル、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルコキシ、 - (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - NH<sub>2</sub>、 - NH (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 CN、 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - COOR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル - CO - OR<sup>7</sup>、 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ - COOR<sup>7</sup>、 - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - COOR<sup>7</sup>、 - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CO - NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル、 ((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル、 ((C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル、 ((C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルキル、 ((C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル、 ((C<sub>7</sub> ~ C<sub>14</sub>) ビシクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルケニル、 ((C<sub>8</sub> ~ C<sub>20</sub>) トリシクロアルケニル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - (6 から 14 員の) アリール、 ((6 から 14 員の) アリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル -、 - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - ((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル)、 - SO<sub>2</sub> - ((C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルキル) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - SO<sub>2</sub> - ((5 から 12 員の) ヘテロアリール)、 - SO<sub>2</sub> - ((5 から 12 員の) ヘテロアリール) - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 - C (= O) - NH - ((5 から 1

2員の)ヘテロアリール)、-C(=O)-NH-(5から12員の)ヘテロアリール)  
 )-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-C(=O)-NH-(3から12員の)複素環)、-  
 C(=O)-NH-(3から12員の)複素環)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、SO<sub>2</sub>-  
 (6から14員の)アリール)、SO<sub>2</sub>-(6から14員の)アリール)-(C<sub>1</sub>~  
 C<sub>6</sub>)アルキル、-(7から12員の)二環式環系、(7から12員の)二環式環系)  
 -(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(7から12員の)二環式アリール、(7から12員  
 の)二環式アリール)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(5から12員の)ヘテロアリー  
 ル、(5から12員の)ヘテロアリール)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(3から1  
 2員の)複素環、(3から12員の)複素環)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(7か  
 ら12員の)ピシクロ複素環、(7から12員の)ピシクロ複素環)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)  
 アルキル、フェニル、ベンジルおよびナフチルからなる群から選択され、これらのうち  
 のそれぞれが、-OH、(=O)、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>  
 (ハロ)、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)  
 アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ジ  
 ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)  
 アルコキシ)CO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、フェニル、ベンジル、-NH<sub>2</sub>、-NH  
 (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-R<sup>14</sup>、  
 -CN、-SH、-OR<sup>11</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)-C  
 O-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CO-OR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~  
 C<sub>6</sub>)アルコキシ-COOR<sup>7</sup>、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、  
 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>、(C<sub>1</sub>  
 ~C<sub>6</sub>)アルキル)スルホニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)スルホニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)  
 アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アル  
 キル、-N(SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH-  
 CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-NH-(  
 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-NH-C(=O)-(6から14員の)アリール、-NH-C  
 (=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-(6から14員の)アリール、-NH-(C<sub>1</sub>~C  
 6)アルキル-CO-OR<sup>7</sup>、-NH-C(=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CO-O  
 R<sup>7</sup>、-NH-C(=O)-CH(NH<sub>2</sub>)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CO-OR<sup>7</sup>、  
 -(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C  
 6)アルキル、-(6から14員の)アリール、-(6から14員の)アリールオキシ  
 、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル  
 -C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-C(O)NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、(6  
 から14員の)アリール)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(5から12員の)ヘテロ  
 アリール、(5から12員の)ヘテロアリール)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(3  
 から12員の)複素環、(3から12員の)複素環)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-  
 (7から12員の)ピシクロ複素環、および(7から12員の)ピシクロ複素環)-(  
 C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-からなる群から独立して選択される1、2、または3つの置換基  
 で場合によって置換されており、

R<sup>3</sup>が、

a) -H、または

b) -(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、もしくは-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)  
 アルキニル

から選択され、

R<sup>4</sup>が、

a) -H、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、CO  
 OH、もしくはCONH<sub>2</sub>、または

b) -(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルキ  
 ニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、もしくは-(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルコキ  
 シ(これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基で場合

によって置換されている)

から選択され、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、

a) 水素、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(ハロ)、

b) -(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(これらのうちのそれぞれは、-OH、ハロ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-C(O)OH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、フェニル、または CONR<sup>5a</sup> R<sup>6a</sup>

から独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)、

c) -(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル、((C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、または(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CONH-;

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている((6から14員の)アリアル)、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている-(5から12員の)ヘテロアリアル)

から選択されるか、または

f) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている(3から12員の)複素環を形成し、

R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> が、それぞれ独立して、

a) 水素、-OH、ハロ、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、および-CH<sub>2</sub>(ハロ)、

b) -(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、および-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ(これらのうちのそれぞれは、-OH、ハロ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)アルコキシ、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-CHO、-COOH、-C(ハロ)<sub>3</sub>、-CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>、およびフェニルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で場合によって置換されている)

c) -(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル、((C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、-COOR<sup>7</sup>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-COOR<sup>7</sup>、-CONH<sub>2</sub>、および(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-CONH-;

d) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている-(6から14員の)アリアル、

e) 1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている-(5から12員の)ヘテロアリアル)

からなる群から選択されるか、または

f) R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1、2、もしくは3つの独立して選択されるR<sup>30</sup>基で場合によって置換されている(3から12員の)複素環を形成し、

各R<sup>7</sup>が、独立して、水素、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル、-(C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル、((C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルキル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-、および((C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>)シクロアルケニル)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-からなる群から選択され、



各  $R^8$  が、独立して、H、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$  アルキニル、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $((C_3 \sim C_{12})$  シクロアルケニル) $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O)(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは  $SO_2(C_1 \sim C_6)$  アルキルから選択され、

各  $R^9$  が、独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_{10})$  アルキニル、 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルコキシ、 $-(C_3 \sim C_{12})$  シクロアルキル、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $CH_2(ハロ)$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CH_3$ 、フェニル、または  $CONR^5 R^6$  から選択され、

各  $R^{11}$  が、独立して、 $-C(ハロ)_3$ 、 $-CH(ハロ)_2$ 、 $-CH_2(ハロ)$ 、 $-(C_2 \sim C_5)$  アルケニル、 $-(C_2 \sim C_5)$  アルキニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-CH_3$ 、(6から14員の)アリアル、 $((6から14員の)アリアル)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、または(5から12員の)ヘテロアリアル、 $((5から12員の)ヘテロアリアル)-(C_1 \sim C_6)$  アルキルから選択され、これらのうちのそれぞれは、1、2、または3つの独立して選択される  $R^9$  基で場合によって置換されており、

各  $R^{14}$  が、独立して、 $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-COOR^7$ 、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-COOR^7$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-COOR^7$ 、 $CONH_2$ 、または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル $-CONH$  から選択され、

各  $R^{30}$  が、独立して、 $COOR^7$ 、 $CONR^5 R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(=O)$ 、 $CN$ 、(3から12員の)ヘテロアリアル、 $((3から12員の)ヘテロアリアル)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $NH_2$ 、ハロ、および  $((6から14員の)アリアル)-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシから選択され、

$m$  が、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

$n$  が、0、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

$s$  が、1、2、3、4、5、または6の整数であり、

ただし、 $R^4$  が  $-(C_1 \sim C_5)$  アルコキシである場合、

a)  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、 $=O$  を形成することができない、または

b)  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は  $OH$  であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

a.  $OH$ 、

b.  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、

c.  $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、もしくは

d.  $-(C_2 \sim C_6)$  アルキニル、

のいずれかである、または

c) 組合せ  $-Z-G-R^{10}$  が、

a.  $OH$ 、

b.  $-O-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、もしくは

c.  $-O-C(=O)-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル

のいずれかである場合、 $R^{2a}$  は  $H$  であることができず、

ただし、 $R^4$  が  $OH$  である場合、

a)  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は  $OH$  であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

a.  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、

b.  $-(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、

c. または  $-(C_2 \sim C_6)$  アルキニルである、

b)  $R^{2b}$  が  $-Z-G-R^{10}$  である場合、 $R^{2a}$  は  $H$  であることができず、 $-Z-G-R^{10}$  は、

- a . O H、  
 b . - O - C ( = O ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル、または  
 c . - O - C ( = O ) - ( C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルケニル

のいずれかであり、

ただし、R<sup>3</sup> が ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキルまたは ( C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルケニルであり、R<sup>4</sup> が H、OH、または ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>5</sub> ) アルコキシである場合、R<sup>2 b</sup> は、

- a ) 場合によって置換されている ( 5 から 12 員の ) ヘテロアリール、  
 b ) 場合によって置換されている ( 3 から 12 員の ) 複素環、または  
 c ) 非置換のフェニルまたはハロ、( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル、C ( ハロ )<sub>3</sub>、ヒドロキシ、( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルコキシ、( 3 から 12 員の ) 複素環、もしくは NH<sub>2</sub> で置換されているフェニル

ではなく、

ただし、R<sup>4</sup> が OH であり、R<sup>1</sup> が ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> ) アルキルである場合、R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> は、一緒になって、選択された = O であることはできず、

ただし、R<sup>4</sup> が水素であり、R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> が両方ともメチルである場合、

- a ) R<sup>2 a</sup> および R<sup>2 b</sup> は一緒になって、= O もしくは = N - OH を形成することはできない、または

- b ) R<sup>2 a</sup> が水素である場合、R<sup>2 b</sup> は、NH<sub>2</sub> もしくは NHC ( O ) CH<sub>3</sub> となり得ず、

ただし、R<sup>2 a</sup> が H である場合、R<sup>2 b</sup> は - Z - G - R<sup>10</sup> となり得ず、ここで - Z - G - R<sup>10</sup> は、

- a ) - CH<sub>2</sub> - CHR<sup>20</sup> - C ( = O ) R<sup>21</sup> ( 式中、R<sup>20</sup> は H、または - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキルであり、R<sup>21</sup> は、H、- ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> ) アルキル、- ( C <sub>3</sub> ~ C <sub>12</sub> ) シクロアルキル、( ( C <sub>3</sub> ~ C <sub>12</sub> ) シクロアルキル ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル -、- ( 6 から 14 員の ) アリール、および ( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル - からなる群から選択される )、または

- b ) - CH<sub>2</sub> - CHR<sup>20</sup> - CR<sup>22</sup> R<sup>23</sup> OH ( 式中、R<sup>20</sup> は上で定義された通りであり、R<sup>22</sup> および R<sup>23</sup> は、それぞれ独立して、H、- ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> ) アルキル、( ( C <sub>3</sub> ~ C <sub>12</sub> ) シクロアルキル ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル -、- ( 6 から 14 員の ) アリール、および ( ( 6 から 14 員の ) アリール ) - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキル - からなる群から選択される )、または

- c ) - CH<sub>2</sub> - CR<sup>20</sup> = CR<sup>23</sup> R<sup>24</sup> ( 式中、R<sup>20</sup> および R<sup>23</sup> は上で定義された通りであり、R<sup>24</sup> は、H、および - ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルキルからなる群から選択される )

である

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 14】

2 - ( ( ( 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イリデン ) アミノ ) オキシ ) 酢酸 ;

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - オンオキシム ;

2 - ( ( ( 6 R , 11 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) オキシ ) アセトアミド ;

2 - ( ( ( 6 R , 11 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) オキシ ) アセトアミド ;

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 -  
メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オン - O - ( 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ) オキ  
シム ;

8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 1 - プロピリデン - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘ  
キサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン ;

4 - ( 1 1 , 1 1 - ジヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テト  
ラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメチ  
ル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド ;

( 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - N , 3 , 6 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 -  
ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - アミン ;

( 6 R , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - N , 3 , 6 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 -  
ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - アミン ;

3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6  
- ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オン O - メチルオキシム  
;

( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキ  
サヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メタノール ;

( Z ) - エチル 2 - ( 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキ  
サヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イリデン ) アセタート ;

( Z ) - 2 - ( 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒド  
ロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イリデン ) 酢酸 ;

エチル 2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5  
 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アセテート ;

2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6  
 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) 酢酸 ;

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 -  
ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシ  
ン - 1 1 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ;

4 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5  
 , 6 - テトラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N ,  
N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド ;

8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6  
 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オンオキシム ;

4 - ( 1 1 - ( ヒドロキシイミノ ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テ  
トラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド ;

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 -  
ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシ  
ン - 1 1 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ;

4 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 8 , 1 1 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テ  
トラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド ;

4 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 8 , 1 1 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 5 , 6 - テ  
トラヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 , 2 - ジフェニルブタンアミド ;

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3  
 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ]  
アゾシン - 1 1 - イル ) アクリルアミド ;

( E ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ -  
3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d

]アゾシン - 11 - イル) - N - メチルアクリルアミド ;  
 ( E ) - N - エチル - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 -  
 メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノ  
 ベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) アクリルアミド ;  
 4 - フルオロ - N ' - ( ( 2 S , 6 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 ,  
 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イリデン  
 ) ベンゾヒドラジド ;  
 N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4  
 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - N - メ  
 チル - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミド ) ;  
 4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 ,  
 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) ( メチ  
 ル ) アミノ ) - 4 - オキソブタン酸 ;  
 ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 3 , 6 - ジメチル - 11 - ( メチル ( フェネチル ) アミノ ) -  
 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 8 - オ  
 ール ;  
 tert - ブチル 4 - ( ( ( 2 R , 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメ  
 チル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン -  
 11 - イル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;  
 tert - ブチル 4 - ( ( ( 2 R , 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメ  
 チル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン -  
 11 - イル ) ( メチル ) アミノ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;  
 4 - ( 2 - ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4  
 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) アセトア  
 ミド ) 安息香酸 ;  
 5 - ( ( ( 2 R , 6 S , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 ,  
 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) メトキ  
 シ ) ニコチン酸 ;  
 5 - ( ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5  
 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) メトキシ ) ニ  
 コチン酸 ;  
 2 - ( 2 - ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4  
 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) アセトア  
 ミド ) 安息香酸 ;  
 3 - ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6  
 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) ベンゾニトリル ;  
 3 - ( ( 6 R , 11 S ) - 11 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 ,  
 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル  
 ) ベンゾニトリル ;  
 3 - ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6  
 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) 安息香酸 ;  
 N - ( ( 2 R , 6 R , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4  
 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - N - メ  
 チルベンズアミド ;  
 3 - ( ( ( 6 S , 11 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5  
 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) メトキシ ) 安  
 息香酸 ;  
 3 - ( ( ( 2 R , 6 S , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 ,  
 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) メトキ  
 シ ) 安息香酸 ;

(6S, 11R) - 11 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン ;

(1S) - 1 - (5 - クロロ - 6 - ((6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) メトキシ) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール ;

4 - ((6S, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) メトキシ) ベンズアミド ;

4 - (3 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - メチルウレイド) 安息香酸 ;

4 - (3 - ((2R, 6R, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - メチルウレイド) 安息香酸 ;

3 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 ;

3 - ((2R, 6R, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 ;

2 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) (メチル) カルバモイル) 安息香酸 ;

2 - (4 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド ;

2 - (4 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) (メチル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド ;

4 - ((6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - カルボキサミド) 安息香酸 ;

2 - ((6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) メトキシ) イソニコチンアミド ;

3 - ((6S, 11R) - 8 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) ベンズアミド ;

(2S) - 1 - (2 - ((6S, 11R) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アセチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2R, 6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - N, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - アミン ;

(E) - N - ((2R, 6R, 11S) - 3 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) - 3 - (フラン - 3 - イル) - N - メチルアクリルアミド ;

2 - (4 - ((2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [d] アゾシン - 11 - イル) アミノ) フェニル) エタンスルホンアミド ;

4 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) カルバモイル ) 安息香酸 ;

3 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ベンゾニトリル ;

( 6 S , 1 1 R ) - 1 1 - ( 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン ;

メチル 3 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ベンゾエート ;

3 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ベンズアミド ;

メチル 3 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ベンゾエート ;

( 6 R , 1 1 R ) - 1 1 - ( 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オール ;

( 6 R , 1 1 S ) - 1 1 - ( 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - オール ;

3 - ( ( 6 R , 1 1 R ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ベンズアミド ;

3 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) - 3 - メチルウレイド ) プロパン酸 ;

( 6 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 1 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン ;

1 - ( ( 6 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ピペリジン - 4 - アミン ;

3 - ( ( 6 R , 1 1 S ) - 1 1 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) 安息香酸 ;

1 - ( 2 - ( ( 6 S , 1 1 R ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) アセチル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

2 - ( ( ( 2 R , 6 R , 1 1 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ( メチル ) アミノ ) 酢酸 ;

1 - ( ( 6 R ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ;

2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - N - ( ( ( 6 S , 1 1 S ) - 8 - メトキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 2 , 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 1 1 - イル ) メチル ) アセトアミド ;

2 - ( 3 - ( ( 2 R , 6 S , 1 1 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジメチル - 1 , 2 ,

3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル) - 3 - メチルウレイド) - 4 - メチルペンタン酸 ;

( E ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 1 - メチル尿素 ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 1 - メチル尿素 ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 11 R ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 1 - メチル尿素 ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 11 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 1 - メチル尿素 ;

4 - ( 3 - ( ( 6 R , 11 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 3 - メチルウレイド ) ベンズアミド ;

( E ) - N - ( ( 6 R , 11 R ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ;

4 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 11 - ( 3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - メチルウレイド ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N, N - ジメチル - 2, 2 - ジフェニルブタンアミド ;

( E ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ;

( Z ) - N - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 3 - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - メトキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 3 - ( フラン - 3 - イル ) - N - メチルアクリルアミド ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 3 - フェネチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 1 - メチル尿素 ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 11 R ) - 3 - ( シクロブチルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 1 - メチル尿素 ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 6 R , 11 R ) - 3 - ( 2, 3 - ジフルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 1 - メチル尿素 ;

3 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 3 - ( フラン - 3 - イルメチル ) - 8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 1 - メチル尿素 ; 及び

3 - ( ( 2 R , 6 R , 11 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノベンゾ [ d ] アゾシン - 11 - イル ) - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 ( 1 H ) - オンからなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物の有効量と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

細胞におけるオピオイド受容体機能を調節するための方法であって、オピオイド受容体を発現することが可能な細胞を、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物の有効量、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と接触させる、好ましくは、

i) 前記化合物が、 $\mu$  - オピオイド受容体機能を調節する、より好ましくは、アゴニストとして作用する、または、 $\mu$  - オピオイド受容体においてアンタゴニストとして作用する、

ii) 前記化合物が  $\mu$  - オピオイド受容体においてアゴニストとして作用する、及び / 又は、

iii) 前記化合物が、ORL - 1 受容体機能を調節する、好ましくは、前記化合物が、ORL - 1 受容体においてアンタゴニストとして作用する、前記方法。

【請求項 1 7】

組成物を調製する方法であって、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を、薬学的に許容される担体または添加剤と混和するステップを含む方法。

【請求項 1 8】

状態を治療または予防するために有用な薬物の製造における、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の使用。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2013/002511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D221/26 A61K31/485 C07D401/04 C07D401/12 C07D405/12		
ADD. A61P25/00 A61P1/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 288 444 A (AKKERMAN ANTONY M ET AL) 8 September 1981 (1981-09-08)  claims 1-8; examples 1-105; table A -----	1-8,10, 77-80, 159-171, 173-175, 177,178
X	EP 0 028 717 A1 (ACF CHEMIEFARMA NV [NL]) 20 May 1981 (1981-05-20)  page 34; claims 1-10 -----  -/--	1,6,7, 159, 162-171, 173-175, 177,178
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		*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
*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date		*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
*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)		*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
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
14 July 2014	28/07/2014	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Rufet, Jacques	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2013/002511
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 956 336 A (MONTZKA THOMAS ALFRED ET AL) 11 May 1976 (1976-05-11) cited in the application  claims 1-32; examples 1-90 -----	1-3,6,8, 159, 162-171, 173-175, 177,178
X	WO 98/54168 A1 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; OZAKI SATOSHI [JP]; KAWAMOTO HIROSHI [JP]; I) 3 December 1998 (1998-12-03) cited in the application claims 1-8 -----	1,159, 162-171, 173-175, 177,178
X	CHIGNELL C F ET AL: "Structures Related to Morphine. XXVIII. Alternative Syntheses of alfa- and beta-2,9-Dimethyl-2'-hydroxy-5-propyl-6,7-benzomorphan", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 8, 1 January 1965 (1965-01-01), pages 235-238, XP002522125, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00326A020 Scheme I; abstract -----	1,6-8, 159, 162-171, 173-175, 177,178
X	GB 1 431 705 A (BRISTOL MYERS CO) 14 April 1976 (1976-04-14) page 15 - page 21; claims 1-40; examples 9-40,44-74,78,85-124 -----	1
X	US 4 016 167 A (MONTZKA THOMAS ALFRED ET AL) 5 April 1977 (1977-04-05)  concrete compound with R2a = H; R1 = -CH2-cyPropyl; R2b = Z-G-R10 wherein Z = CH2, G = O, R10 = H; example 38 -----	1,6,7, 11,13, 19,159, 162-171, 173-175, 177,178
X	KUGITA, HIROSHI ET AL: "Synthesis of morphine-like structures. II. 2'-Methoxy-9-hydroxymethyl-2,5-dimethyl-6,7-benzomorphan", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, [Online] vol. 12, no. 10, 1964, pages 1163-1166, XP002726789, the whole document -----	1,6,7, 11,13, 19,159, 162-171, 173-175, 177,178

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2013/002511
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUGITA, HIROSHI ET AL: "Synthesis of morphine-like structures. III. Stereochemical control of addition of borane to 9-methylenebenzomorphan", CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, [Online] vol. 12, no. 10, 1964, pages 1166-1171, XP002726790, abstract -----	1-7,11, 13,19, 159, 162-171, 173-175, 177,178
X	US 4 100 164 A (MICHNE WILLIAM F) 11 July 1978 (1978-07-11)  Compounds wherein R3 = R2a is Hydrogen; column 61, line 1 - column 63, line 25; claims 1-39; tables 1-37 -----	1-7,11, 13,19, 159, 162-171, 173-175, 177,178
X	BRIAN IDDON ET AL.: "Acetamides of 1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-3-benzazocine (Benzomorphan),....", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., vol. 4, 1990, pages 1091-1095, XP002726791, GB CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH. ISSN: 0300-922X the whole document -----	1-7,11, 13,19, 159, 162-171, 173-175, 177,178
X	US 4 119 628 A (LEWIS THOMAS R ET AL) 10 October 1978 (1978-10-10)  column 1; claim 1; tables 3,5 -----	1,7,11, 13,19, 159, 162-171, 173-175, 177,178
X	US 4 214 085 A (LEWIS THOMAS R [US] ET AL) 22 July 1980 (1980-07-22)  column 1; claim 1 -----	1,7,11, 21,33, 41,159, 162-171, 173-175, 177,178
X	US 3 966 747 A (MONKOVIC IVO ET AL) 29 June 1976 (1976-06-29)  column 1; claims 1-17 -----	1-3,6,8, 159, 162-171, 173-175, 177,178

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2013/002511**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:
  
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:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, 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.:  
1-8, 10-179
  
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/ 1B2013/ 002511

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

1. claims: 10(completely); 1-8, 76-80, 159-179(partially)

Benzomorphan analogs of formula (1) wherein R2b is possibility a), i.e. a cyclic substituent (aryl, heteroaryl or heterocycle) useful for treating pain  
---

2. claims: 11-75, 81-158(completely); 1-8, 76-80, 159-179(partially)

Benzomorphan analogs of formula (1) wherein R2b is possibility b) namely -Z-G-R10 useful for treating pain  
---

3. claims: 9(completely); 1-8, 76-80, 159-179(partially)

Benzomorphan analogs of formula (1) wherein R2a and R2b together form =O useful for treating pain  
---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/002511

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
US 4288444	A	08-09-1981	BE 855938 A2	21-12-1977			
			CH 634562 A5	15-02-1983			
			DE 2726836 A1	29-12-1977			
			DK 270077 A	22-12-1977			
			FR 2355830 A1	20-01-1978			
			GB 1575009 A	17-09-1980			
			IE 44938 B1	19-05-1982			
			JP S52156869 A	27-12-1977			
			LU 77585 A1	29-09-1977			
			NL 7706328 A	23-12-1977			
			US 4234591 A	18-11-1980			
			US 4288444 A	08-09-1981			
			EP 0028717	A1	20-05-1981	AU 539310 B2	20-09-1984
AU 6354080 A	30-04-1981						
CA 1155840 A1	25-10-1983						
DE 3068961 D1	20-09-1984						
DK 435380 A	24-04-1981						
EP 0028717 A1	20-05-1981						
ES 8106894 A1	01-12-1981						
FI 803237 A	24-04-1981						
IE 50667 B1	11-06-1986						
IL 61324 A	31-03-1985						
JP S5686164 A	13-07-1981						
MY 8700184 A	31-12-1987						
NL 7907800 A	27-04-1981						
NZ 195329 A	31-05-1984						
PT 71949 A	19-08-1981						
US 4406904 A	27-09-1983						
US 4425353 A	10-01-1984						
ZA 8006528 A	30-06-1982						
US 3956336	A	11-05-1976				NONE	
WO 9854168	A1	03-12-1998				AT 276242 T	15-10-2004
			AU 732329 B2	12-04-2001			
			CA 2291094 A1	03-12-1998			
			CN 1258294 A	28-06-2000			
			DE 69826278 D1	21-10-2004			
			DE 69826278 T2	10-11-2005			
			EP 0990653 A1	05-04-2000			
			ES 2226129 T3	16-03-2005			
			JP 4366532 B2	18-11-2009			
			US 6258825 B1	10-07-2001			
			WO 9854168 A1	03-12-1998			
			GB 1431705	A	14-04-1976	AU 6165373 A	24-04-1975
						BE 806613 A1	26-04-1974
CH 601249 A5	30-06-1978						
CH 602656 A5	31-07-1978						
DD 107684 A5	12-08-1974						
DE 2353794 A1	09-05-1974						
FR 2204417 A1	24-05-1974						
GB 1431705 A	14-04-1976						
HU 168484 B	28-05-1976						
IE 38421 B1	15-03-1978						
JP S4993369 A	05-09-1974						
NL 7314758 A	01-05-1974						

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/002511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		ZA 7308049 A	25-09-1974
US 4016167	A 05-04-1977	BE 847767 A1	28-04-1977
		DE 2649172 A1	18-05-1977
		FR 2329281 A1	27-05-1977
		GB 1559979 A	30-01-1980
		GB 1559980 A	30-01-1980
		JP S5277097 A	29-06-1977
		JP S6047273 B2	21-10-1985
		US 4016167 A	05-04-1977
US 4100164	A 11-07-1978	NONE	
US 4119628	A 10-10-1978	AU 2903077 A	29-03-1979
		BE 858866 A1	20-03-1978
		CA 1095905 A1	17-02-1981
		CH 624939 A5	31-08-1981
		CH 626882 A5	15-12-1981
		DE 2742715 A1	23-03-1978
		FR 2375216 A1	21-07-1978
		FR 2378768 A1	25-08-1978
		GB 1551562 A	30-08-1979
		JP S5340777 A	13-04-1978
		JP S6224424 B2	28-05-1987
		LU 78162 A1	01-06-1978
		NL 7710325 A	28-03-1978
		US 4119628 A	10-10-1978
		US 4148794 A	10-04-1979
US 4214085	A 22-07-1980	NONE	
US 3966747	A 29-06-1976	NONE	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/444 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/444	
<b>A 6 1 K 31/4545 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4545	
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	
<b>A 6 1 P 1/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/10	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ロックマン, ジェフリー  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 5 0, プリンストン ジャンクシオン, ダンバー  
 ドライブ 2 6

(72) 発明者 タフェッセ, レイキア  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 6 9 0, ロピンスビル, ウィンドワード ウェイ 8

(72) 発明者 ヤオ, ジアンチャオ  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 4 0, プリンストン, ベルフラワー シーティー  
 1 0,

(72) 発明者 ユ, ジエンミン  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 3 6, プレインズボーロー, マリオン ドライブ  
 1 0 0

F ターム(参考) 4C034 CN02 CN07 CN11 CN22  
 4C063 AA01 BB09 CC17 CC75 CC92 DD10 DD12 DD17 EE01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 GA07 GA08 MA01 MA04 NA06 NA14  
 ZA08 ZA72