

(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2013-541592
(P2013-541592A)

(43) 公表日 平成25年11月14日(2013.11.14)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
C07D 401/06	C07D 401/06	C S P	4C063
A61P 3/00	A61P 3/00		4C086
A61P 43/00	A61P 43/00	1 1 1	
A61K 31/445	A61K 31/445		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 182 頁)

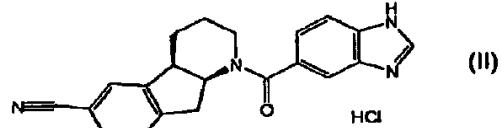
(21) 出願番号	特願2013-537864 (P2013-537864)	(71) 出願人	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成23年11月4日 (2011.11.4)	(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国
(85) 翻訳文提出日	平成25年7月1日 (2013.7.1)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/059331	(74) 代理人	100131808 弁理士 柳橋 泰雄
(87) 國際公開番号	W02012/061708	(74) 代理人	100119079 弁理士 伊藤 佐保子
(87) 國際公開日	平成24年5月10日 (2012.5.10)		
(31) 優先権主張番号	61/484,995		
(32) 優先日	平成23年5月11日 (2011.5.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	PCT/US2010/055586		
(32) 優先日	平成22年11月5日 (2010.11.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヘキサヒドロインデノピリジン及びオクタヒドロベンゾキノリンのアリールー及びヘテロアリールカルボニル誘導体

(57) 【要約】

本発明は、有用な薬理学的活性を有する以下の構造式 (II) の結晶化合物に関する。特に本化合物は、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 の阻害剤であり、かくして、この酵素の阻害により影響を受ける疾患、例えば、代謝症候群、特に、2型糖尿病、肥満、及び脂質異常症の治療及び予防に適する。

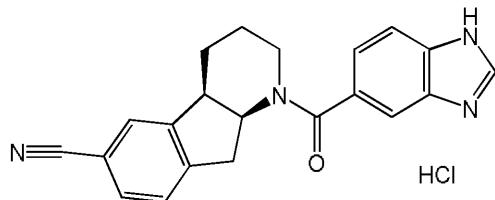


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物の少なくとも 50 重量 % が結晶である、以下の構造式：

【化 245】



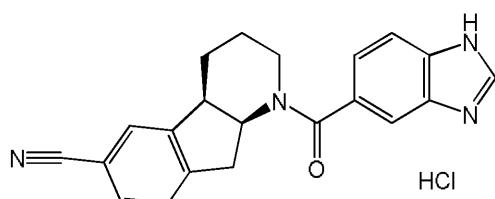
10

で表される化合物。

【請求項 2】

化合物の少なくとも 50 重量 % が単結晶形である、以下の構造式：

【化 246】



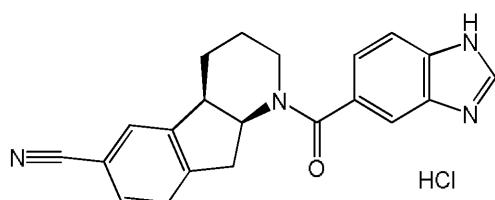
20

で表される化合物。

【請求項 3】

化合物の少なくとも 99 重量 % が単結晶形である、以下の構造式：

【化 247】



30

で表される化合物。

【請求項 4】

化合物の少なくとも 50 重量 % が結晶形 I である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

単結晶形が、12.5°、12.9°、14.8°、20.0°、22.2° 及び 26.1° より選択される 2 角での少なくとも 3 個の粉末 X 線回析ピークを特徴とする、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 6】

単結晶形が、12.5°、12.9°、14.8°、20.0°、22.2° 及び 26.1° より選択される 2 角での少なくとも 4 個の粉末 X 線回析ピークを特徴とする、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

単結晶形が、12.5°、12.9°、14.8°、20.0°、22.2° 及び 26.1° より選択される 2 角での少なくとも 5 個の粉末 X 線回析ピークを特徴とする、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

50

単結晶形が、12.5°、12.9°、14.8°、20.0°、22.2°及び26.1°の2角での粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

単結晶形が、12.5°、14.8°、22.2°及び26.1°より選択される2角での少なくとも3個の粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項10】

単結晶形が、12.5°、14.8°、22.2°及び26.1°の2角での粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2～4のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項11】

単結晶形が、12.5°、14.8°、22.2°及び26.1°の2角での主要な粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項12】

単結晶形が、図1の粉末X線回析パターンを特徴とする、請求項2～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項13】

単結晶形が、170.3 ppm、146.5 ppm、142.8 ppm、135.0 ppm、130.6 ppm、128.1 ppm、122.1 ppm、116.7 ppm、115.6 ppm、112.8 ppm、109.8 ppm、107.6 ppm、44.6 ppm、43.3 ppm、41.4 ppm、30.3 ppm、26.3 ppm及び23.9 ppmより選択される化学シフトにおける、少なくとも10個の¹³C固体核磁気共鳴ピークを特徴とする、請求項2～12のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項14】

単結晶形が、170.3 ppm、146.5 ppm、142.8 ppm、135.0 ppm、130.6 ppm、128.1 ppm、122.1 ppm、116.7 ppm、115.6 ppm、112.8 ppm、109.8 ppm、107.6 ppm、44.6 ppm、43.3 ppm、41.4 ppm、30.3 ppm、26.3 ppm及び23.9 ppmの化学シフトにおける、¹³C固体核磁気共鳴ピークを特徴とする、請求項2～12のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項15】

化合物が結晶形IIである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項16】

単結晶形が、13.7°、17.6°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角での粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項17】

単結晶形が、13.7°、17.6°、19.7°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角での粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項18】

単結晶形が、13.7°、17.6°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角での粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項19】

単結晶形が、13.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角での粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項20】

単結晶形が、13.3°、13.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角での粉

50

末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項21】

単結晶形が、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°より選択される2角での少なくとも7個の粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項22】

単結晶形が、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°より選択される2角での少なくとも8個の粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。 10

【請求項23】

単結晶形が、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°より選択される2角での少なくとも9個の粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項24】

単結晶形が、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°より選択される2角での少なくとも10個の粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。 20

【請求項25】

単結晶形が、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°より選択される2角での少なくとも11個の粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項26】

単結晶形が、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°より選択される2角での粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。 30

【請求項27】

単結晶形が、13.7°、17.6°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°より選択される2角での主要な粉末X線回析ピークを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項28】

単結晶形が、図5の粉末X線回析パターンを特徴とする、請求項2、3又は15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項29】

単結晶形が、172.6 ppm、147.1 ppm、144.1 ppm、132.9 ppm、129.6 ppm、125.9 ppm、121.2 ppm、119.5 ppm、117.7 ppm、114.6 ppm、110.2 ppm、45.1 ppm、42.4 ppm、32.6 ppm、28.3 ppm及び24.4 ppmより選択される化学シフトにおける、少なくとも10個の¹³C固体核磁気共鳴ピークを特徴とする、請求項2、3又は15～28のいずれか一項記載の化合物。 40

【請求項30】

単結晶形が、172.6 ppm、147.1 ppm、144.1 ppm、132.9 ppm、129.6 ppm、125.9 ppm、121.2 ppm、119.5 ppm、117.7 ppm、114.6 ppm、110.2 ppm、45.1 ppm、42.4 ppm、32.6 ppm、28.3 ppm及び24.4 ppmの化学シフトにおける、¹³C固体核磁気共鳴ピークを特徴とする、請求項2、3又は15～28のいずれか一項記載の化合物。 50

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項記載の化合物、及び薬学的に許容しうる担体又は希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 3 2】

酵素 1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 を阻害することにより影響を受けうる疾患又は症状の治療又は予防のための、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項記載の化合物又は医薬組成物。

【請求項 3 3】

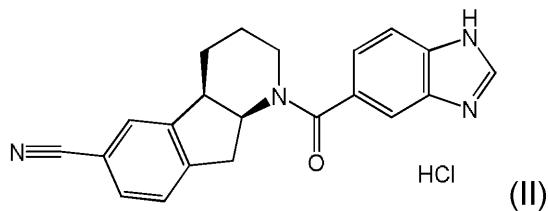
酵素 1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 を阻害することにより影響を受けうる疾患又は症状が、代謝障害である、請求項 3 2 記載の化合物。

10

【請求項 3 4】

以下の構造式 (II) :

【化 2 4 8】

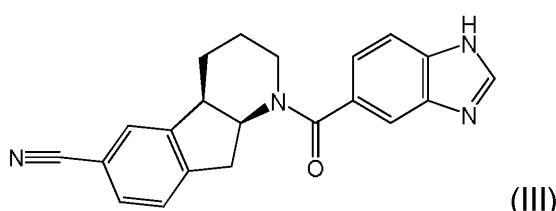


20

で表される化合物の結晶形 I を製造する方法であって、

以下の構造式 (III) :

【化 2 4 9】



30

で表される遊離塩基をエタノール中、約 30 未満の温度で溶解させること；

溶解した遊離塩基を塩酸でプロトン化すること；そして

溶解したプロトン化遊離塩基を冷却する（例えば、約 30 未満の温度で）ことにより、結晶形 I の生成を可能にすること

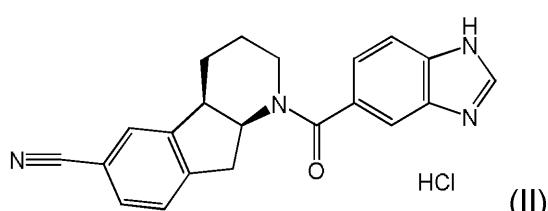
を含む、方法。

【請求項 3 5】

以下の構造式 (II) :

【化 2 5 0】

40



で表される化合物の結晶形 II を製造する方法であって、

構造式 (II) で表される化合物を、エタノールと接触させて、懸濁物を生成するこ

50

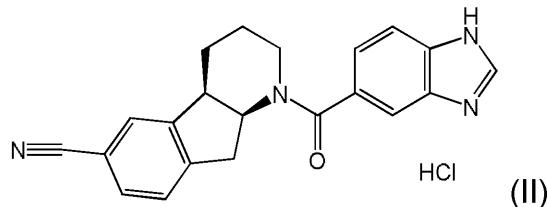
と、そして

懸濁物を十分な時間攪拌して、結晶形IIを生成すること、
を含む、方法。

【請求項 3 6】

以下の構造式(II)：

【化 2 5 1】



で表される化合物の結晶形IIを製造する方法であって、

構造式(II)で表される化合物を酢酸エチル中に、約40℃を超える温度で溶解させること；そして

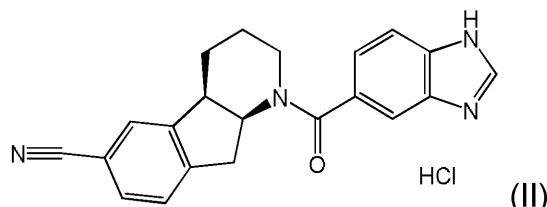
溶解した化合物を冷却する(例えば、約15℃未満の温度で)ことにより、結晶形IIの生成を可能にすること

を含む、方法。

【請求項 3 7】

以下の構造式(II)：

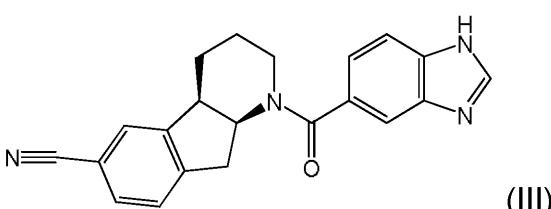
【化 2 5 2】



で表される化合物の結晶形IIを製造する方法であって、

以下の構造式(III)：

【化 2 5 3】



で表される遊離塩基をイソプロパノール中に、約40℃を超える温度で溶解させること；

遊離塩基を塩酸でプロトン化すること；そして

溶解したプロトン化遊離塩基を冷却する(例えば、約15℃未満の温度で)ことにより、結晶形IIの生成を可能にすること

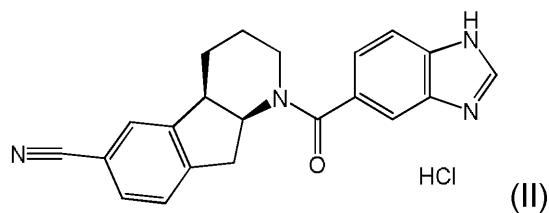
を含む、方法。

【請求項 3 8】

以下の構造式(II)：

40

【化254】

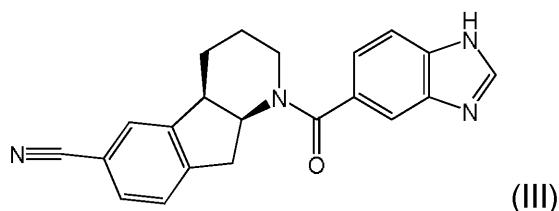


で表される化合物の結晶形IIを製造する方法であって、

10

以下の構造式(III)：

【化255】



20

で表される遊離塩基を、エタノール中に、約40℃を超える温度で溶解させること；

溶解した遊離塩基を塩酸でプロトン化し、そして溶解したプロトン化遊離塩基を40℃を超える温度で少なくとも2時間保持すること；そして

溶解したプロトン化遊離塩基を冷却する(例えば、約15℃未満の温度で)ことにより、結晶形IIの生成を可能にすることを含む、方法。

【請求項39】

該エタノールが、200 proof 無水エタノールである、請求項35又は請求項38記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2011年5月11日に出願された米国特許仮出願番号第61/484,995号の利益を主張するものである。この出願はまた、2010年11月5日に出願された国際出願番号PCT/US2010/055586の優先権を主張するものである。これら二つの出願の教示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の分野

本発明は、ヘキサヒドロインデノピリジン及びオクタヒドロベンゾキノリンそして1,1-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1(HSD1)の阻害剤としてのそれらの使用、前記化合物を含有する医薬組成物、ならびに代謝症候群、糖尿病、肥満、及び脂質異常症などの代謝障害の処置のためのそれらの使用に関する。加えて、本発明は、本発明に係る医薬組成物ならびに化合物の調製方法に関する。

40

【0003】

発明の背景

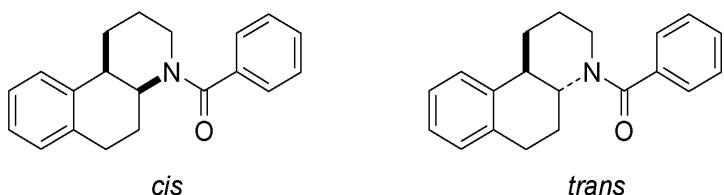
文献において、酵素1,1-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(HSD)1に対する阻害効果を有する化合物が、代謝症候群、特に、2型糖尿病、肥満、及び脂質異常症の処置用に提案されている。

50

【0004】

Bulletin of the Chemical Society of Japan 1959, 32, p. 1005-7 及び Journal of Organic Chemistry 1964, 29, p. 1419-24 には、以下の構造の化合物：

【化 1】



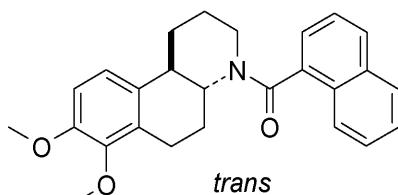
10

が開示されている。

【0 0 0 5】

Journal of Organic Chemistry 1984, 49, p. 2504-6 には、複素環式アミンの鏡像異性体、とりわけ、以下のラセミ化合物の鏡像異性体：

【化 2】



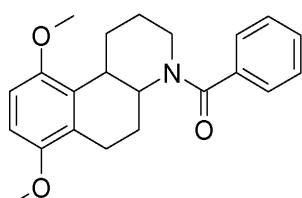
20

を分離するためのクロマトグラフィー法が開示されている。

【0 0 0 6】

Journal of Medicinal Chemistry 1981, 24, p. 1432-7 には、以下の化合物：

【化 3】



30

が、シス - 及びトランス - 異性体を分離するための中間体として記載されている。

【0 0 0 7】

発明の目的

驚くべきことに、本発明の化合物が、インビトロ及び / 又はインビボの H S D 1 に対する阻害効果を有するだけでなく、有意な代謝安定性を持ち、それによりこれらの化合物が医薬として使用するのに好適であることが見出された。したがって、本発明の目的は、インビトロ及び / 又はインビボの H S D 1 に対する阻害効果を有し、それらを医薬として使用する上で好適な薬理学的及び薬物動態学的特性を持つヘキサヒドロインデノピリジン及びオクタヒドロベンゾキノリンを発見することである。

40

【0 0 0 8】

本発明の更なる態様は、代謝障害の予防及び / 又は治療に好適な新規医薬組成物を提供することである。

【0 0 0 9】

本発明の更なる態様は、本発明に係る一般式 I の化合物の無機もしくは有機酸又は塩基との生理学的に許容しうる塩に関する。

【0 0 1 0】

更なる態様では、本発明は、本発明に係る少なくとも 1 つの一般式 I の化合物又は生理

50

学的に許容しうる塩を、場合により 1 つ以上の不活性担体及び / 又は希釈剤と一緒に含有する医薬組成物に関する。

【0011】

更なる態様では、本発明は、代謝障害などの、酵素 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 を阻害することにより影響を受けうる疾患又は症状の治療又は予防のための、一般式 I に係る化合物又はその生理学的に許容しうる塩に関する。

【0012】

更なる態様では、本発明は、代謝障害などの、酵素 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 を阻害することにより影響を受けうる疾患又は症状の治療又は予防に好適な医薬組成物を調製するための、少なくとも 1 つの一般式 I に係る化合物又はその生理学的に許容しうる塩の使用に関する。

10

【0013】

本発明の他の目的は、前述及び後述の論考から直接当業者に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図 1】式 (II) の化合物の形 I のサンプルから得た XRD パターンである。

【図 2】式 (II) の化合物の形 I のサンプルから得た ^{13}C SSNMR スペクトラムである。

【図 3】DSC 測定によって決定した式 (II) の化合物の形 I のサンプルから得た熱分析プロファイルである。

20

【図 4】TGA 測定によって決定した式 (II) の化合物の形 I のサンプルから得た熱分析プロファイルである。

【図 5】式 (II) の化合物の形 II のサンプルから得た XRD パターンである。

【図 6】式 (II) の化合物の形 II のサンプルから得た ^{13}C SSNMR スペクトラムである。

【図 7】DSC 測定によって決定した式 (II) の化合物の形 II のサンプルから得た熱分析プロファイルである。

【図 8】TGA 測定によって決定した式 (II) の化合物の形 II のサンプルから得た熱分析プロファイルである。

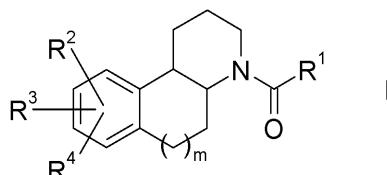
【0015】

30

詳細な説明

第一の態様では、本発明は、一般式 I :

【化 4】



40

[式中、

R¹ は、フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル

(ここで、ピロリル、フラニル、チエニル、及びピリジル基において、場合により 1 又は 2 個の CH 基は N により置き換えられていてもよく、そしてここで、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、及びイソキノリニル基において、場合により 1 ~ 3 個の CH 基は N により置き換えられていてもよい)、

2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジニル、4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジニル、3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジニル、3 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリダジニル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリミジニル、4 - オ

50

キソ - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリミジニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 4 - ジオキソ - ピリミジニル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラジニル、2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジニル、インダニル、1 - オキソ - インダニル、2 , 3 - ジヒドロ - インドリル、2 , 3 - ジヒドロ - イソインドリル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドリル、1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾリル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル、2 - オキソ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフチル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリニル、2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリニル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - キノリニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル、1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリニル、4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - シンノリニル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - キナゾリニル、4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キナゾリニル、2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリニル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - キノキサリニル、3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノキサリニル、2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノキサリニル、1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - フタラジニル、1 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、テトラゾリル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾリル、及びイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニルからなる群 R ¹ ^a より選択され、

ここで、群 R ¹ ^a の構成要素は芳香族炭素原子を介し式 I 中のカルボニル基に結合し、そして

ここで、群 R ¹ ^a の構成要素は、場合により 1 個の R ⁵ 、 1 ~ 3 個の同一の及び / 又は異なる R ⁶ 、及び / 又は 1 個の R ⁷ で置換されていてもよいが、但し、式 I において、 R ¹ がフェニル基の場合、置換基 R ⁵ 、 R ⁶ 、及び / 又は R ⁷ は、カルボニル基に結合している炭素原子の隣の炭素原子には結合しておらず；

R ² は、水素、ハロゲン、(het)アリール、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、C ₁ ~ 6 - アルキル、C ₃ ~ 6 - シクロアルキル、C ₂ ~ 6 - アルケニル、及び C ₂ ~ 6 - アルキニル

(ここで、各 C ₁ ~ 6 - アルキル - 、 C ₃ ~ 6 - シクロアルキル - 、 C ₂ ~ 6 - アルケニル - 又は C ₂ ~ 6 - アルキニル - 基において、 1 個の C H ₂ 基は場合により C O 又は S O ₂ により、 1 個の C H ₂ 基は場合により O 又は N R ^N により、そして 1 個の C H 基は場合により N により置き換えられていてもよく、そしてここで、これらの基はそれぞれ場合により - フッ素化又は多フッ素化されていても、及び場合により、塩素、C ₁ ~ 3 - アルキル、シアノ、(het)アリール、アミノ、C ₁ ~ 3 - アルキルアミノ、ジ - (C ₁ ~ 3 - アルキル) - アミノ、ヒドロキシ、C ₁ ~ 3 - アルキルオキシ、(het)アリールオキシ、C ₁ ~ 3 - アルキルスルファニル、C ₁ ~ 3 - アルキルスルフィニル、又は C ₃ ~ 6 - シクロアルキルで、一置換、又は互いに独立して二置換されていてもよく、ここで、C ₃ ~ 6 - シクロアルキル基の 1 又は 2 個の C H ₂ 基は場合により互いに独立してカルボニル、O 又は N R ^N により、そして 1 個の C H 基は場合により N により置き換えられていてもよく、そしてこれらは場合により、フッ素又は C ₁ ~ 3 - アルキルで一置換又は独立して二置換されていてもよい)

からなる群 R ² ^a より選択され；

R ³ 、 R ⁴ は、互いに独立して、水素、ハロゲン、C ₁ ~ 3 - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C ₁ ~ 3 - アルキルオキシ、及びシアノからなる群 R ³ / 4 ^a より選択されるか、あるいは、

R ³ / 4 ^a は、隣接する炭素原子に結合し、一緒になってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又は C ₃ ~ 5 - アルキレン基を形成し、それぞれがフッ素及びメチルより独立し

10

20

30

40

50

て選択される 1 又は 2 個の基で場合により置換されていてもよく、あるいはそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、ベンゾ、ピリド、ピリミド、ピラジノ、ピリダジノ、ピラゾロ、イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環を形成し、それぞれがハロゲン、C₁₋₃-アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ、ヒドロキシ、及びC₁₋₃-アルキルオキシより独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で場合により置換されていてもよい、R³ 及び R⁴ を示し；

R⁵ は、ハロゲン、(het)アリール、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₂₋₆-アルケニル、及びC₂₋₆-アルキニル

(ここで、各基において、1 個の CH₂ 基は場合により CO 又は SO₂ により、1 個の CH₂ 基は場合により O 又は NR^N により、そして 1 個の CH 基は場合により N により置き換えられていてもよく、そしてここで、各基は場合によりーフッ素化又は多フッ素化されていても、及び場合により、塩素、C₁₋₃-アルキル、シアノ、(het)アリール、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ、(het)アリールオキシ、C₁₋₃-アルキルスルファン、C₁₋₃-アルキルスルフィニル、又は C₃₋₆-シクロアルキルで一置換、又は互いに独立して二置換されていてもよく、ここで、C₃₋₆-シクロアルキル基の 1 又は 2 個の CH₂ 基は場合により互いに独立してカルボニル、O 又は NR^N により、そして 1 個の CH 基は場合により N により置き換えられていてもよく、そしてこれらは場合によりフッ素又は C₁₋₃-アルキルで一置換、又は独立して二置換されていてもよい) からなる群 R⁵^a より選択され；

R⁶、R⁷ は、ハロゲン、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₃-アルケニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ、及びシアノからなる群 R⁶ / R⁷^a より互いに独立して選択され、ならびに / あるいは

R⁶ / R⁷^a は、R⁷ と合わせた 1 個の R⁶ を示し、これらは隣接する炭素原子に結合し、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、C₃₋₅-アルキレン基を形成するか、あるいはそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、ピラゾロ、イミダゾ、オキサゾロ、イソオキサゾロ、チアゾロ、又はイソチアゾロ環を形成し、それぞれが場合により C₁₋₃-アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキルオキシで一置換又は互いに独立して二置換されていてもよく；

R^N は、水素、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-アルケニル、C₃₋₆-アルキニル、(het)アリール、C₁₋₄-アルキルカルボニル、(het)アリールカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、(het)アリールアミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルオキシカルボニル、C₁₋₄-アルキルスルホニル及び(het)アリールスルホニル

(ここで、各アルキル、アルケニル及びアルキニル基は、場合によりフッ素で一置換又は多置換されていてもよく、そして場合により (het)アリール、シアノ、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノカルボニル、カルボキシ、C₁₋₄-アルキルオキシカルボニル、アミノ、C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ、C₁₋₄-アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ、C₁₋₄-アルキルオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファン、C₁₋₄-アルキルスルフィニル、又は C₁₋₄-アルキルスルホニルで一置換されていてもよい) からなる群 R^N^a より互いに独立して選択され；

(het)アリールは、フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル

(ここで、ピロリル、フラニル、チエニル、及びピリジル基において、場合により 1 又は 2 個の CH 基は N により置き換えられていてもよく、そしてここでインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、及びイソキノリニル基において、場合に

より 1 ~ 3 個の C H 基は N により置き換えられていてもよい)

2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジニル、4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジニル、3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジニル、3 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリダジニル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリミジニル、4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリミジニル、2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジニル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピラジニル、2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジニル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ - フラニル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾリル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾリル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - キノリニル、4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリニル、1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリニル、4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - シンノリニル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - キナゾリニル、4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キナゾリニル、2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリニル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - キノキサリニル、3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノキサリニル、1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - フタラジニル、1 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジニル、及びテトラゾリルからなる群 H A ^a より互いに独立して選択され (ここで、上記 (het) アリール基は場合により同一の又は異なっていてもよい 1 ~ 3 個の R ^{1 0} で置換されていてもよい) 10
;

R ^{1 0} は、ハロゲン、C _{1 ~ 3} - アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノカルボニル、C _{1 ~ 3} - アルキルアミノカルボニル、ジ - (C _{1 ~ 3} - アルキル) - アミノカルボニル、カルボキシ、C _{1 ~ 4} - アルキルオキシカルボニル、ニトロ、アミノ、C _{1 ~ 3} - アルキルアミノ、ジ - (C _{1 ~ 3} - アルキル) アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、C _{1 ~ 3} - アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノスルホニル及びフェニル

(ここで、フェニル基は、場合により、互いに独立して、フッ素、メチル、メトキシ、シアノ、及びヒドロキシより選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよい) 30

からなる群 R ^{1 0} ^a より互いに独立して選択され ;

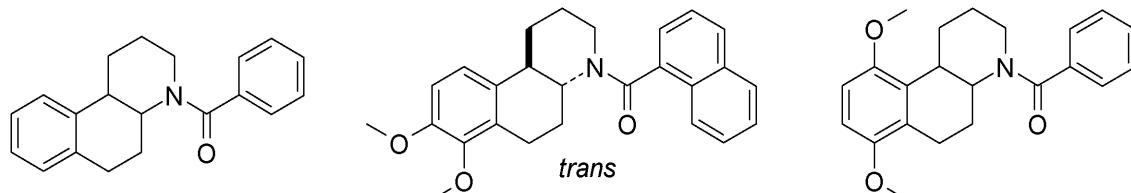
m は 0 又は 1 を示し、

そして、ここで一般式 I の三環式核構造の脂肪族部分は 1 又は 2 個の異なる又は同一の基で置換されており、

R ⁸ は、水素、メチル、及びエチルからなる群 R ⁸ ^a より互いに独立して選択される] で示される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物、及びその塩

[但し、以下の化合物 :

【 化 5 】



は除外される] に関する。

【 0 0 1 6 】

更なる態様では、本発明は、一般式 II :

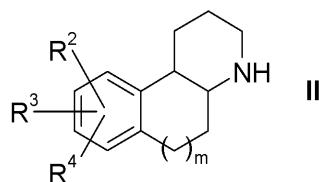
10

20

30

40

【化6】



[式中、変数R²、R³、R⁴、及びmは、本明細書で前述及び後述のとおり定義される]で示される化合物を、一般式R¹-CO-Y[ここでR¹は本明細書で前述及び後述のとおり定義され、そして

10

Yは脱離基であり、特に

フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁~4-アルコキシ、C₂~4-アルケニルオキシ、C₂~4-アルキニルオキシ、C₁~4-アルキルスルファニル、アリーロトリアゾールオキシ、ヘテロアリールトリアゾールオキシ、ヘテロアリ-N-イル(heteroar-N-yl)、スクシニル-N-オキシ、C₁~4-アルキルカルボニルオキシ、ジ-(C₁~4-アルキル)-アミノカルボニルオキシ、ピロリルカルボニルオキシ、ピペリジニル-カルボニルオキシ、モルホリニルカルボニルオキシ、[トリ-(C₁~4-アルキル)-カルバムイミドイル]オキシ、[ジ-(C₁~4-アルキル)-アミノ][ジ-(C₁~4-アルキル)-イミニウミル]メトキシ{=[(C₁~4-アルキル)₂N]₂C⁺-O-}、(N,N'-ジシクロヘキシル-カルバミドイル)オキシ、ジ-(C₁~4-アルキルオキシ)-ホスホリルオキシ、ビス[ジ-(C₁~4-アルキル)-アミノ]-ホスホリルオキシ、[ビス(ピロリジン-1-イル)-ホスホリル]オキシ、アリールオキシ、アリールスルファニル、ヘテロスルファニル、又はヘテロアリールオキシを示し、

20

但し、上記脱離基の定義において述べたアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、場合により、フッ素、塩素、C₁~3-アルキル、又はC₁~3-アルコキシで一置換又は多置換されていてもよく、

但し、上記脱離基の定義において述べたアリール基は、単独で、又は別の基の一部分として、フェニル又はナフチルを示し、そして上記基の定義において述べたヘテロアリール基は、単独で、又は別の基の一部分として、ピリジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、又はテトラゾリルを示すが、アリール及びヘテロアリール基の両方とも、場合により、互いに独立して、フッ素、塩素、臭素、C₁~3-アルキル、C₁~3-アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、及び/又はジ-(C₁~3-アルキル)アミノで一置換又は多置換されていてもよい】

30

で示される化合物(場合により、対応するカルボン酸(Y=OH)からインサイチューで調製)と、

場合により、第三級アミン又は芳香族アミンなどの塩基、例えば、エチル-ジイソプロピル-アミン、トリエチルアミン、イミダゾール、もしくはピリジン、又は無機塩、例えば、炭酸カリウム又は酸化カルシウム、ならびに/あるいは4-ジメチルアミノピリジン又は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの別の添加剤の存在下、好ましくはテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、エーテル、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン、及びヘキサンより選択される溶媒中で(更に、水溶液及びアルコール溶液を上に挙げた組み合わせの幾つかのために使用しうる)、好ましくは-10~120で反応させ;

40

そして、必要であれば、上述の反応で使用した任意の保護基を同時に又はその後開裂し;

所望であれば、このようにして得られた一般式Iの化合物をその立体異性体に分割し;

所望であれば、このようにして得られた一般式Iの化合物をその塩に、特に薬学的使用のために、その生理学的に許容しうる塩に変換することを特徴とする、一般式Iの化合物

50

の調製方法に関する。

【0017】

発明の詳細な説明

他に述べない限り、基、残基、及び置換基、特に、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R^N、及びmは、本明細書で上述及び後述のとおり定義される。残基、置換基、又は基が化合物において数回現れる場合、それらは同じ又は異なる意味を有してもよい。本発明に係る化合物の基及び置換基の幾つかの好ましい意味を本明細書で後述する。

【0018】

本発明の好ましい実施態様は、以下の定義により特徴付けられる。

10

【0019】

本発明の更なる実施態様では、

R¹は、フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル

(ここで、ピロリル、フラニル、チエニル、及びピリジル基において、場合により1個のCH基はNにより置き換えられていてもよく、そしてここで、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、及びイソキノリニル基において、場合により1又は2個のCH基はNにより置き換えられていてもよい)、

インダニル、2,3-ジヒドロ-インドリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドリル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、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、2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノキサリニル、3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリニル、クロマニル、及びイミダゾ[1,2-a]ピリジニルからなる群R^{1b}より選択され、

20

ここで、群R^{1b}の構成要素は、芳香族炭素原子を介し式I中のカルボニル基に結合し、そして

ここで、群R^{1b}の構成要素は、場合により1個のR⁵、1個のR⁶、及び/又は1個のR⁷で置換されていてもよいが、但し、式Iにおいて、R¹がフェニル基の場合、置換基R⁵、R⁶、及び/又はR⁷は、カルボニル基に結合している炭素原子の隣の炭素原子には結合していない。

30

【0020】

本発明の更なる実施態様では、

R¹は、フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル

(ここで、インドリル、ベンゾフラニル、及びベンゾチオフェニル基において、場合により1又は2個のCH基はNにより置き換えられていてもよい)、

インダニル、2,3-ジヒドロ-インドリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノキサリニル、クロマニル、及びイミダゾ[1,2-a]ピリジニルからなる群R^{1c}より選択され、

40

ここで、群R^{1c}の構成要素は、芳香族炭素原子を介し式I中のカルボニル基に結合し、そして

ここで、群R^{1c}の構成要素は、場合により1個のR⁵、1個のR⁶、及び/又は1個のR⁷で置換されていてもよいが、但し、式Iにおいて、R¹がフェニル基の場合、置換基R⁵、R⁶、及び/又はR⁷は、カルボニル基に結合している炭素原子の隣の炭素原子には結合していない。

50

【0021】

本発明の更なる実施態様では、

R^1 は、フェニル、インドリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル及び2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノキサリニルからなる群 R^{1d} より選択され、

ここで、群 R^{1d} の構成要素は、芳香族炭素原子を介し式I中のカルボニル基に結合し、そして

ここで、群 R^{1d} の構成要素は、場合により1個の R^5 、1個の R^6 、及び/又は1個の R^7 で置換されていてもよいが、但し、式Iにおいて、 R^1 がフェニル基の場合、置換基 R^5 、 R^6 、及び/又は R^7 は、カルボニル基に結合している炭素原子の隣の炭素原子には結合していない。

10

【0022】

本発明の更なる実施態様では、

R^1 は、4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-メトキシ-フェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-クロロ-フェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル、インドール-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、1-メチル-インドール-3-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、6-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル、7-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル、インダゾール-5-イル及びベンゾチアゾール-6-イルからなる群 R^{1d2} より選択される。

20

【0023】

本発明の更なる実施態様では、

R^1 は、4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-メトキシ-フェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-クロロ-フェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル、インドール-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、1-メチル-インドール-3-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、インダゾール-5-イル及びベンゾチアゾール-6-イルからなる群 R^{1e} より選択される。

30

【0024】

本発明の更なる実施態様では、

R^1 は、ベンゾイミダゾール-5-イル、6-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル及び7-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イルからなる群 R^{1f} より選択される。

【0025】

本発明の更なる実施態様では、

R^2 は、水素、ハロゲン、(het)アリール、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -アルキル及び C_{3-6} -シクロアルキル

(ここで、 C_{1-6} -アルキル-及び C_{3-6} -シクロアルキル基において、1個の CH_2 基は場合により CO 又は SO_2 により、1個の CH_2 基は場合により O 又は NR^N により、そして1個の CH 基は場合により N により置き換えられていてもよく、そしてここで、これらの基の両方とも場合によりーフッ素化又は多フッ素化されていても、及び場合により、塩素、 C_{1-3} -アルキル、シアノ、(het)アリール、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ、(het)アリールオキシ、 C_{1-3} -アルキルスルファニル、 C_{1-3} -アルキルスルフィニル、及び/又は C_{3-6} -シクロアルキルで、一置換、又は互いに独立して二置換されていてもよく、ここで、 C_{3-6} -シクロアルキル基において、1又は2個の CH_2 基は場合により互いに独立してカルボニル、 O 又は NR^N により、そして1個の CH 基は場合により N により置き換えられていてもよく、そしてこれらは場合により、フッ素又は C_{1-3} -アルキルで一置換又は独立して二置換されていてもよい)

40

からなる群 R^{2b} より選択される。

50

【0026】

本発明の更なる実施態様では、

R²は、水素、フッ素、塩素、臭素、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキルメチル、シクロプロピル、(het)アリール-メチル、C₂₋₄-アルキニル、(het)アリール、シアノ-C₁₋₃-アルキル、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピペリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、モルホリン-4-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、カルボキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルカルボニル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、N-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキルカルボニル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル-C₁₋₃-アルキル、2-オキソ-モルホリン-4-イル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ-C₁₋₃-アルキル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、シアノ、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニル、カルボキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル、アミノ-C₁₋₃-アルキルアミノ、C₁₋₃-アルキル-カルボニルアミノ、(het)アリール-カルボニルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキル-カルボニルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-(het)アリール-カルボニルアミノ、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-(het)アリール-スルホニルアミノ、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキルオキシ、C₃₋₆-シクロアルキルオキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(het)アリールオキシ、シアノ-C₁₋₃-アルキルオキシ、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、モルホリン-4-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、カルボキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ、テトラヒドロフラニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、テトラヒドロピラニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₃₋₆-シクロアルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₃-アルキル-アミノスルホニル及びジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノスルホニル

(ここで、上記用語(het)アリールは、フェニル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルを示し、これらの全ては、R¹⁻⁰で場合により一置換又は二置換されていてもよい)からなる群R^{2-c}より選択される。

【0027】

本発明の更なる実施態様では、

R²は、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチニル、シクロプロピル、C₃₋₆-シクロアルキル-メチル、フェニルメチル、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、フェニル、シアノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、カルボキシ、メトキ

シカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ、フェニルオキシ、及びピリダジニルオキシ

(但し、記述したフェニル及びピリダジニル基は、場合によりフッ素、メチル、シアノ、又はメトキシで一置換されていてもよい)

からなる群R^{2c}より選択される。

【0028】

本発明の更なる実施態様では、

R²は、水素、フッ素、臭素、シクロヘキシルメチル、フェニルメチル、4-メトキシ-フェニルメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシプロパ-2-イル、フェニル、シアノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、4-メトキシフェノキシ、及び6-メチル-ピリダジン-3-イルオキシからなる群R^{2e}より選択される。

10

【0029】

本発明の更なる実施態様では、

R²は、水素及びシアノからなる群R^{2f}より選択される。

【0030】

本発明の更なる実施態様では、

R³、R⁴は、互いに独立して、水素、フッ素、塩素、C₁₋₃-アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、及びC₁₋₃-アルキルオキシからなる群R^{3/4b}より選択されるか、あるいは、

20

R^{3/4b}は、隣接する炭素原子に結合し、一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシ基を、あるいはそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、イミダゾ、オキサゾロ、又はチアゾロ環を形成し、それぞれがメチル、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、及びメトキシより独立して選択される1又は2個の置換基で場合により置換されていてもよい、R³及びR⁴を示す。

20

【0031】

本発明の更なる実施態様では、

R³、R⁴は、互いに独立して、水素、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、及びメトキシからなる群R^{3/4c}より選択される。

30

【0032】

本発明の更なる実施態様では、

R³、R⁴は、互いに独立して、水素、フッ素及びメチルからなる群R^{3/4c2}より選択される。

【0033】

本発明の更なる実施態様では、

R³、R⁴は、互いに独立して、水素及びフッ素からなる群R^{3/4d}より選択される。

40

【0034】

本発明の更なる実施態様では、

R⁵は、フッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、(het)アリール-C₁₋₃-アルキル、(het)アリール、シアノ-C₁₋₃-アルキル、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、モルホリン-4-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、カルボキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキ

50

ルアミノ - C₁ - 3 - アルキル、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノ - C₁ - 3 - アルキル、ピロリジン - 1 - イル - C₁ - 3 - アルキル、ピペリジン - 1 - イル - C₁ - 3 - アルキル、ピペラジン - 1 - イル - C₁ - 3 - アルキル、4 - (C₁ - 3 - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - C₁ - 3 - アルキル、モルホリン - 4 - イル - C₁ - 3 - アルキル、C₁ - 3 - アルキルカルボニルアミノ - C₁ - 3 - アルキル、(het) アリールカルボニルアミノ - C₁ - 3 - アルキル、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル - C₁ - 3 - アルキル、2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル - C₁ - 3 - アルキル、2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル - C₁ - 3 - アルキル、2 - オキソ - 4 - (C₁ - 3 - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - C₁ - 3 - 10
 アルキル、3 - オキソ - 4 - (C₁ - 3 - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - C₁ - 3 - アルキル、3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル - C₁ - 3 - アルキル、ヒドロキシ - C₁ - 3 - アルキル、C₁ - 3 - アルキルオキシ - C₁ - 3 - アルキル、(het) アリールオキシ - C₁ - 3 - アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル) エチル、シアノ、アミノカルボニル、C₁ - 3 - アルキル - アミノカルボニル、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノカルボニル、(het) アリール - C₁ - 3 - アルキルアミノカルボニル、N - (C₁ - 3 - アルキル) - (het) アリール - C₁ - 3 - アルキルアミノカルボニル、(het) アリールアミノカルボニル、N - (C₁ - 3 - アルキル) - (het) アリールアミノカルボニル、ピロリジン - 1 - イル - カルボニル、ピペリジン - 1 - イル - カルボニル、ピペラジン - 1 - イル - カルボニル、4 - (C₁ - 3 - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - カルボニル、モルホリン - 4 - イル - カルボニル、カルボキシ、C₁ - 3 - アルキルオキシ - カルボニル、ニトロ、アミノ、C₁ - 3 - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) アミノ、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、4 - (C₁ - 3 - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル、4 - (C₁ - 3 - アルキルオキシカルボニル) - ピペラジン - 1 - イル、4 - (C₁ - 3 - アルキルスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、C₁ - 3 - アルキル - カルボニルアミノ、N - (C₁ - 3 - アルキル) - C₁ - 3 - アルキル - カルボニルアミノ、(het) アリールカルボニルアミノ、N - (C₁ - 3 - アルキル) - (het) アリールカルボニルアミノ、(het) アリール - C₁ - 3 - アルキル - カルボニルアミノ、N - (C₁ - 3 - アルキル) - (het) アリール - C₁ - 3 - アルキル - カルボニルアミノ、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル、2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル、2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル、2 - オキソ - 4 - (C₁ - 3 - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル、3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル、3 - オキソ - 4 - (C₁ - 3 - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル、3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル、3 - オキソ - 4 - (C₁ - 3 - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル、3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル、アミノカルボニルアミノ、N - (アミノカルボニル) - C₁ - 3 - アルキルアミノ、C₁ - 3 - アルキル - アミノカルボニルアミノ、N - (C₁ - 3 - アルキル) - (het) アミノカルボニル - C₁ - 3 - アルキルアミノ、N - [ジ - (C₁ - 3 - アルキル) アミノカルボニル] - C₁ - 3 - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - 3 - アルキル) - アミノカルボニル - アミノ、ピロリジン - 1 - イル - カルボニルアミノ、ピペリジン - 1 - イル - カルボニルアミノ、ピペラジン - 1 - イル - カルボニルアミノ、モルホリン - 4 - イル - カルボニルアミノ、C₁ - 3 - アルキルオキシ - カルボニルアミノ、N - (C₁ - 3 - アルキル) - C₁ - 3 - アルキルオキシ - カルボニルアミノ、C₁ - 3 - アルキル - スルホニルアミノ、N - (C₁ - 3 - アルキル) - C₁ - 3 - アルキル - スルホニルアミノ、(het) アリールスルホニルアミノ、N - (C₁ - 3 - アルキル) - (het) アリールスルホニルアミノ、オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル、ヒドロキシ、C₁ - 4 - アルキルオキシ、C₃ - 6 - シクロアルキル - C₁ - 3 - アルキルオキシ、(het) アリールオキシ、シアノ - C₁ - 3 - アルキルオキシ、アミノカルボニル - C₁ - 3 - アルキルオキシ、10
 20
 30
 40
 50

シ、 C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノカルボニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、ピロリジン - 1 - イル - カルボニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、ピペラジン - 1 - イル - カルボニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、4 - (C_{1-3} - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - カルボニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、モルホリン - 4 - イル - カルボニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、カルボキシ - C_{1-3} - アルキルオキシ、 C_{1-3} - アルキルオキシ - カルボニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、アミノ - C_{1-3} - アルキルオキシ、 C_{1-3} - アルキルアミノ - C_{1-3} - アルキルオキシ、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ - C_{1-3} - アルキルオキシ、ピロリジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、ピペラジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、4 - (C_{1-3} - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、モルホリン - 4 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、2 - オキソ - 4 - (C_{1-3} - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、3 - オキソ - 4 - (C_{1-3} - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル - C_{1-3} - アルキルオキシ、ヒドロキシ - C_{1-3} - アルキルオキシ、 C_{1-3} - アルキルオキシ - C_{1-3} - アルキルオキシ、テトラヒドロフラン - 3 - イル - オキシ、テトラヒドロピラン - 3 - イル - オキシ、テトラヒドロフラン - 4 - イル - オキシ、テトラヒドロピラン - 4 - イル - オキシ、テトラヒドロピラニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 C_{1-3} - アルキルスルファニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、 C_{1-3} - アルキルスルフィニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、 C_{1-3} - アルキルスルホニル - C_{1-3} - アルキルオキシ、 C_{1-3} - アルキルスルホニル、(het)アリールスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-3} - アルキル - アミノスルホニル、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノスルホニル、ピロリジン - 1 - イル - スルホニル、モルホリン - 4 - イル - スルホニル、ピペラジン - 1 - イル - スルホニル、及び 4 - (C_{1-3} - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - スルホニル

(ここで、上記用語 (het) アリールは、本明細書で前述又は後述のとおり定義される)

からなる群 R^{5b} より選択される。

【0035】

本発明の更なる実施態様では、

R⁵ は、フッ素、塩素、 C_{1-4} - アルキル、(het)アリール - C_{1-3} - アルキル、(het)アリール、アミノスルホニル、アミノ - C_{1-3} - アルキル、 C_{1-3} - アルキルアミノ - C_{1-3} - アルキル、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノ - C_{1-3} - アルキル、ピロリジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキル、モルホリン - 4 - イル - C_{1-3} - アルキル、 C_{1-3} - アルキルカルボニルアミノ - C_{1-3} - アルキル、(het)アリールカルボニルアミノ - C_{1-3} - アルキル、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル - C_{1-3} - アルキル、3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル - C_{1-3} - アルキル、ヒドロキシ - C_{1-3} - アルキル、 C_{1-3} - アルキルオキシ - C_{1-3} - アルキル、2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル、2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル、2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノカルボニル、 C_{1-3} - アルキル - アミノカルボニル、ジ - (C_{1-3} - アルキル) - アミノカルボニル、(het)アリールアミノカルボニル、ピロリジン - 1 - イル - カルボニル、ピペリジン - 1 - イル - カルボニル、ピペラジン - 1 - イル - カルボニル、モルホリン - 4 - イル - カルボニル、4 - (C_{1-3} - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - カルボニル、カルボキシ - C_{1-3} - アルキ

10

20

30

40

50

ルオキシ - カルボニル、アミノ、C₁ - ₃ - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - ₃ - アルキル) アミノ、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル、2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル、2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル、3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル、3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル、C₁ - ₃ - アルキル - カルボニルアミノ、(het) アリールカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁ - ₃ - アルキル - アミノカルボニルアミノ、ジ - (C₁ - ₃ - アルキル) アミノカルボニルアミノ、ピロリジン - 1 - イル - カルボニルアミノ、ピペリジン - 1 - イル - カルボニルアミノ、モルホリン - 4 - イル - カルボニルアミノ、C₁ - ₃ - アルキルオキシ - カルボニルアミノ、ヒドロキシ、C₁ - ₄ - アルキルオキシ、ヒドロキシ - C₁ - ₃ - アルキルオキシ、C₁ - ₃ - アルキルオキシ - C₁ - ₃ - アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、及び (het) アリールオキシ

(ここで、上記用語 (het) アリールは、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルを示し、これらはそれぞれ、1 又は 2 個の R¹ で場合により置換されていてもよい) からなる群 R^{5c} より選択される。

【 0 0 3 6 】

本発明の更なる実施態様では、

R⁵ は、フッ素、塩素、C₁ - ₃ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ - ₃ - アルキル、アミノカルボニル、C₁ - ₃ - アルキル - アミノカルボニル、アミノ、C₁ - ₃ - アルキルアミノ、C₁ - ₃ - アルキル - カルボニルアミノ、ヒドロキシ、C₁ - ₃ - アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、及びアミノスルホニルからなる群 R^{5d} より選択される。

【 0 0 3 7 】

本発明の更なる実施態様では、

R⁵ は、フッ素、塩素、メチル、アミノ、ヒドロキシ、及びメトキシからなる群 R^{5e} より選択される。

【 0 0 3 8 】

本発明の更なる実施態様では、

R⁶、R⁷ は、互いに独立して、フッ素、塩素、臭素、C₁ - ₃ - アルキル、C₂ - ₃ - アルキニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁ - ₃ - アルキルオキシ、及びシアノからなる群 R⁶ / ⁷ b より選択されるか、ならびに / あるいは、R⁶ / ⁷ b は、隣接する炭素原子に結合し、一緒になってメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又は C₃ - ₅ - アルキレン基を形成する、R⁶ 及び R⁷ を示す。

【 0 0 3 9 】

本発明の更なる実施態様では、

R⁶、R⁷ は、互いに独立して、フッ素、塩素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、及びエトキシからなる群 R⁶ / ⁷ c より選択される。

【 0 0 4 0 】

本発明の更なる実施態様では、

R⁶、R⁷ は、互いに独立して、フッ素、塩素、メチル、ヒドロキシ、及びメトキシからなる群 R⁶ / ⁷ d より選択される。

【 0 0 4 1 】

本発明の更なる実施態様では、

R¹ は、互いに独立して、フッ素、塩素、臭素、C₁ - ₃ - アルキル、フェニル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノカルボニル、C₁ - ₃ - アルキルアミノカルボニル、ジ - (C₁ - ₃ - アルキル) - アミノカルボニル、カルボキシ、C₁ - ₄ - アルキルオキシカルボニル、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニル

10

20

30

40

50

アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、及びアミノスルホニルからなる群 R^{10b} より選択される。

【0042】

本発明の更なる実施態様では、

R^{10} は、互いに独立して、フッ素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群 R^{10c} より選択される。

【0043】

本発明の更なる実施態様では、

R^{10} は、互いに独立して、フッ素、メチル、シアノ、及びメトキシからなる群 R^{10d} より選択される。

【0044】

本発明の更なる実施態様では、

R^N は、互いに独立して、水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -アルケニル、フェニル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルオキシカルボニル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、及びフェニルスルホニル

(ここで、 C_{1-6} -アルキル基は、場合によりフッ素で一置換又は多置換されてもよく、そして場合によりフェニル、シアノ、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノカルボニル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-4} -アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシ、又は C_{1-4} -アルコキシで一置換されてもよい)

からなる群 R^Nb より選択される。

【0045】

本発明の更なる実施態様では、

R^N は、互いに独立して、水素、フェニル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルオキシカルボニル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、及び C_{1-4} -アルキル基(これらは、場合によりフッ素化又は多フッ素化されていても、及び場合により、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルコキシ、シアノ、又はフェニルで、一置換されてもよい)

からなる群 R^Nc より選択される。

【0046】

本発明の更なる実施態様では、

R^N は、互いに独立して、水素、メチル、ベンジル、フェニル、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、及びメチルスルホニルからなる群 R^Nd より選択される。

【0047】

本発明の更なる実施態様では、

R^8 は、互いに独立して、水素及びメチルからなる群 R^8b より選択される。

【0048】

本発明の更なる実施態様では、

R^8 は、互いに独立して、水素からなる群 R^8c より選択される。

【0049】

本発明の更なる実施態様では、 m は、0である。

【0050】

各 R^{1x} 、 R^{2x} 、 $R^{3/4x}$ 、 R^{5x} 、 $R^{6/7x}$ 、 R^{Nx} 、 R^{8x} 、 R^{10x} 、 m は、上述の対応する置換基についての特徴付けられた個々の実施態様を表す。したがって、上記定義を考慮すると、本発明の第1の態様の好みい個々の実施態様は、用語(R^{1x} 、 R^{2x} 、 $R^{3/4x}$ 、 R^{5x} 、 $R^{6/7x}$ 、 R^{Nx} 、 R^{8x} 、 R^{10x} 、 m)(ここ

10

20

30

40

50

で、各指標 x について、「 a 」から上述の最後の文字に至る範囲の個々の値が付される)により十分に特徴付けられる。指標 x 及び m は互いに独立して変化する。指標 x 及び m の全ての順列と括弧内の用語により記載される全ての個々の実施態様は、上記定義を参照して、本発明に包含されることとする。

【0051】

以下の表1は、例示的に、最初の行から最後の行に至る好ましさの増大順で、好ましいと考えられる本発明のそのような実施態様 E - 1 から E - 36 を示す。このことは、表1の最後の行の記載により表される、実施態様 E - 36 が最も好ましい実施態様であることを意味する。

【0052】

【表1】

表1: 本発明の好ましい実施態様 E-1 ~ E-36

	R ¹	R ²	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ⁶ /R ⁷	R ¹⁰	R ⁸	R ^N	m
E-1	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3/4b}	R ^{5b}	R ^{6/7b}	R ^{10b}	R ^{8a}	R ^{Nb}	0,1
E-2	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3/4c}	R ^{5c}	R ^{6/7c}	R ^{10c}	R ^{8a}	-*	0,1
E-3	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3/4d}	R ^{5c}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8a}	R Nd	0,1
E-4	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3/4d}	R ^{5d}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	R Nd	0,1
E-5	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3/4d}	R ^{5e}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	R Nd	0,1
E-6	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3/4b}	R ^{5c}	R ^{6/7c}	R ^{10d}	R ^{8b}	R Nd	0,1
E-7	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3/4b}	R ^{5d}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	R Nd	0,1
E-8	R ^{1b}	R ^{2c}	R ^{3/4c}	R ^{5c}	R ^{6/7c}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-9	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3/4c}	R ^{5c}	R ^{6/7c}	R ^{10d}	R ^{8b}	R Nd	0,1
E-10	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3/4c}	R ^{5c}	R ^{6/7c}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-11	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3/4c}	R ^{5d}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-12	R ^{1b}	R ^{2c}	R ^{3/4c2}	R ^{5c}	R ^{6/7c}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-13	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3/4c2}	R ^{5c}	R ^{6/7c}	R ^{10d}	R ^{8b}	R Nd	0,1
E-14	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3/4c2}	R ^{5c}	R ^{6/7c}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-15	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3/4c2}	R ^{5d}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-16	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3/4d}	R ^{5d}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-17	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3/4d}	R ^{5d}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-18	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3/4d}	R ^{5e}	R ^{6/7d}	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-19	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3/4d}	R ^{5e}	R ^{6/7d}	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-20	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	R ^{5e}	R ^{6/7d}	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-21	R ^{1d2}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-22	R ^{1e}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-23	R ^{1e}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0,1

10

20

30

40

表1 続き

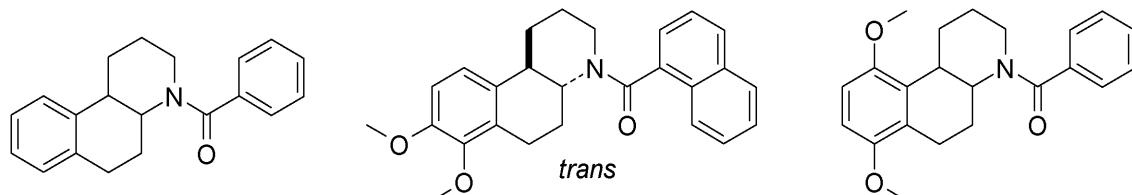
	R ¹	R ²	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ⁶ /R ⁷	R ¹⁰	R ⁸	R ^N	m
E-24	R ^{1e}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0
E-25	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	R ^{5e}	R ^{6/7d}	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-26	R ^{1e}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-27	R ^{1e}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0,1
E-28	R ^{1e}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0
E-29	R ^{1d2}	R ^{2c}	R ^{3/4d}	-*	-*	R ^{10d}	R ^{8b}	-*	0,1
E-30	R ^{1d2}	R ^{2d}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-31	R ^{1d2}	R ^{2e}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-32	R ^{1d2}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-33	R ^{1d2}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0
E-34	R ^{1f}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8b}	-*	0,1
E-35	R ^{1f}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0,1
E-36	R ^{1f}	R ^{2f}	R ^{3/4d}	-*	-*	-*	R ^{8c}	-*	0

-*は、各変数が、対応する実施態様に存在しないことを意味する

その互変異性体、その立体異性体、その混合物、及びその塩

[但し、以下の化合物：

【化7】



は、除外される】。

【0053】

したがって、E-24は、式I：

[式中、

R¹は、4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-メトキシ-フェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-クロロ-フェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル、インドール-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、1-メチル-インドール-3-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、インダゾール-5-イル及びベンゾチアゾール-6-イルからなる群R^{1e}より選択され、

R²は、水素、フッ素、臭素、シクロヘキシルメチル、フェニルメチル、4-メトキシ-フェニルメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシプロパ-2-イル、フェニル、シ

10

20

30

40

50

アノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、4-メトキシフェノキシ、及び6-メチル-ピリダジン-3-イルオキシからなる群R^{2e}より選択され、

R³、R⁴は、互いに独立して、水素及びフッ素からなる群R^{3/4d}より選択され、

R⁸は、互いに独立して、水素からなる群R^{8c}より選択され、そして

m=0である]で示される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物、及びその塩を包含する。

【0054】

したがって、E-28は、式I:

10

[式中、

R¹は、4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-メトキシ-フェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-クロロ-フェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル、インドール-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、1-メチル-インドール-3-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、インダゾール-5-イル及びベンゾチアゾール-6-イルからなる群R^{1e}より選択され、

R²は、水素及びシアノからなる群R^{2f}より選択され、

R³、R⁴は、互いに独立して、水素及びフッ素からなる群R^{3/4d}より選択され、

R⁸は、互いに独立して、水素からなる群R^{8c}より選択され、そして

m=0である]で示される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物、及びその塩を包含する。

20

【0055】

したがって、E-33は、式I:

[式中、

R¹は、4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-メトキシ-フェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-クロロ-フェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル、インドール-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、1-メチル-インドール-3-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、6-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル、7-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル、インダゾール-5-イル及びベンゾチアゾール-6-イルからなる群R^{1d2}より選択され、

30

R²は、水素及びシアノからなる群R^{2f}より選択され、

R³、R⁴は、互いに独立して、水素及びフッ素からなる群R^{3/4d}より選択され、

R⁸は、互いに独立して、水素及びメチルからなる群R^{8b}より選択され、そして

m=0である]で示される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物、及びその塩を包含する。

【0056】

したがって、E-36は、式I:

[式中、

R¹は、ベンゾイミダゾール-5-イル、6-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル及び7-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イルからなる群R^{1f}より選択され、

40

R²は、水素及びシアノからなる群R^{2f}より選択され、

R³、R⁴は、互いに独立して、水素及びフッ素からなる群R^{3/4d}より選択され、

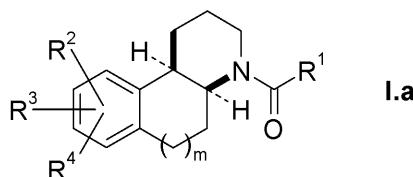
R⁸は、互いに独立して、水素からなる群R^{8c}より選択され、そして

m=0である]で示される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物、及びその塩を包含する。

【0057】

本発明の別の好ましい実施態様は、式I.a:

【化8】



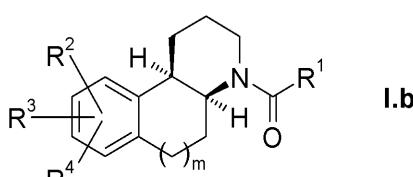
[式中、ピペリジン部分構造及びテトラリン ($m = 1$) 又はインダン ($m = 0$) 部分構造は、シス配置三環式コア構造を形成するが、但し、可変基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び m は本明細書で前述及び後述のとおり定義される]により記載され、それらの互変異性体、それらの立体異性体、その混合物、及びその塩である。

10

【0058】

本発明の更なる好ましい実施態様は、式 I . b :

【化9】



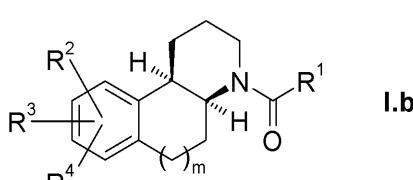
20

[式中、三環式コア構造は、C - 10 b ($m = 1$ の場合) / C - 4 a ($m = 0$ の場合) において R 配置であり、ならびに C - 4 a ($m = 1$ の場合) / C - 9 a ($m = 0$ の場合) において S 配置であるが、但し、可変基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び m は本明細書で前述及び後述のとおり定義される]により記載され、それらの互変異性体、それらの立体異性体、その混合物、及びその塩である。

【0059】

したがって、本発明に係る好ましい化合物の一つの実施態様は、式 I . b :

【化10】



30

【式中、

R^1 は、4 - ヒドロキシ - フェニル、4 - アミノ - 3 - メトキシ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル、4 - アミノ - 3 - クロロ - フェニル、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル、インドール - 3 - イル、インドール - 5 - イル、インドール - 6 - イル、1 - メチル - インドール - 3 - イル、ベンゾイミダゾール - 5 - イル、インダゾール - 5 - イル及びベンゾチアゾール - 6 - イルからなる群 R^1 e より選択され、

40

R^2 は、水素、フッ素、臭素、シクロヘキシルメチル、フェニルメチル、4 - メトキシ - フェニルメチル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシプロパ - 2 - イル、フェニル、シアノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ピロリジン - 1 - イルカルボニル、モルホリン - 4 - イルカルボニル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、4 - メトキシフェノキシ、及び 6 - メチル - ピリダジン - 3 - イルオキシからなる群 R^2 e より選択され、

40

R^3 、 R^4 は、互いに独立して、水素及びフッ素からなる群 R^3 / R^4 d より選択され、

R^8 は、互いに独立して、水素からなる群 R^8 c より選択され、そして

50

$m = 0$ である] で示される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物、及びその塩を含む。

【0060】

本発明に係る好ましい化合物の別の実施態様は、式 I . b :

[式中、

R^1 は、4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-メトキシ-フェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル、4-アミノ-3-クロロ-フェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル、インドール-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、1-メチル-インドール-3-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、インダゾール-5-イル及びベンゾチアゾール-6-イルからなる群 R^1^e より選択され、

10

R^2 は、水素及びシアノからなる群 R^2^f より選択され、

R^3 、 R^4 は、互いに独立して、水素及びフッ素からなる群 R^3^g / R^4^d より選択され、

R^8 は、互いに独立して、水素からなる群 R^8^c より選択され、そして

$m = 0$ である] で示される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物、及びその塩である。

【0061】

本発明に係る好ましい化合物の別の実施態様は、式 I . b :

[式中、

R^1 は、ベンゾイミダゾール-5-イル、6-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル及び7-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イルからなる群 R^1^f より選択され、

20

R^2 は、水素及びシアノからなる群 R^2^f より選択され、

R^3 、 R^4 は、互いに独立して、水素及びフッ素からなる群 R^3^g / R^4^d より選択され、

R^8 は、互いに独立して、水素からなる群 R^8^c より選択され、そして

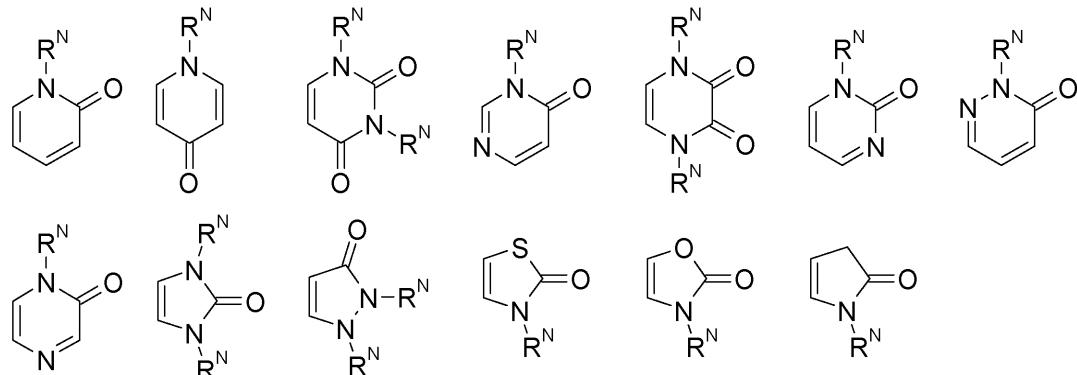
$m = 0$ である] で示される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物、及びその塩である。

【0062】

その骨格 (framework) 内に 1 つ以上の窒素を持つ (het) アリールなどの、窒素に隣接する炭素原子又は窒素とのメソメリーサイクル作用を可能とする環の別の位置にヒドロキシ基を有する、N 含有ヘテロ芳香族基の定義に関して、これらの基は、本発明の一部分である互変異性体アミド部分構造を形成することができ、ヒドロキシ基と N 含有ヘテロ芳香族を組み合わせることにより得られる互変異性体アミドはアミド窒素上に水素以外の置換基を有してもよい。互変異性体アミドが形成されうるそのようなヘテロ芳香族基の部分構造の例は、下記に列挙して描かれる：

30

【化11】



40

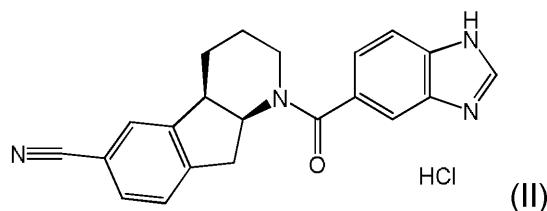
[式中、 R^N は上述のとおり定義される]。これらの互変異性体構造は、環付加 (annulated) して、(het) アリールに含まれるようなヘテロ芳香族基及び芳香族基としてもよい。

【0063】

50

幾つかの実施態様では、本教示は、以下の構造式(II)：

【化12】



10

で示される結晶化合物を提供する。

【0064】

本明細書で使用される、「結晶」は、分子が立体的に規則的な繰り返しパターンで配列されている固体を指す。式(II)の結晶化合物は、単結晶形又は異なる結晶形の混合物であることができる。単結晶形とは、単結晶として、又は各々の結晶が同じ結晶形を有する複数の結晶として、式(II)の化合物を意味する。

【0065】

特定の実施態様では、式(II)の化合物の少なくとも特定の重量パーセントは、単結晶形である。特定の重量パーセントには、50%、52%、55%、57%、60%、62%、65%、67%、70%、72%、75%、77%、80%、82%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、又は50%～100%の間のパーセントが挙げられる。

20

【0066】

式(II)の化合物の特定の重量パーセントが結晶形として定義されている場合、式(II)の化合物の残余は、式(II)の化合物の非結晶形の幾つかの組み合わせである。式(II)の化合物の特定の重量パーセントが単結晶形として定義されている場合、式(II)の化合物の残余は、式(II)の化合物の非結晶形の幾つかの組み合わせ、及び/又は単結晶形以外の式(II)の化合物の1つ以上の結晶形である。単結晶形の例には、式(II)の化合物の形I及び形II、ならびに本明細書で説明される1つ以上の特性を特徴とする単結晶形が含まれる。

30

【0067】

式(II)の化合物の特定の結晶形の以下の説明において、本発明の実施態様は、式(II)の化合物の特定の結晶「形」に関連して説明され得る。しかし、特定の結晶形はまた、特定の「形」に言及することに関する又は関しないにかかわらず、本明細書に記載の結晶形の特徴の1つ以上を特徴とし得る。

【0068】

形I

一つの実施態様では、式(II)の化合物の単結晶形は、結晶形Iとして特徴付けられる。別の実施態様では、式(II)の化合物の少なくとも特定の重量パーセントは、結晶形Iである。特定の重量パーセントには、50%、52%、55%、57%、60%、62%、65%、67%、70%、72%、75%、77%、80%、82%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、又は50%～100%の間のパーセントが挙げられる。

40

【0069】

幾つかの実施態様では、結晶形は、図1に示す粉末X線回析(本明細書では「XRPD」と称する)パターンを特徴とし、例えば、CuK α 線を使用して得た、表1に列記されている2角、d-間隔及び相対強度の値を有する。幾つかの実施態様では、結晶形は、12.5°、12.9°、14.8°、20.0°、22.2°及び26.1°より選択

50

される2角での1、2、3、4、5又は6個のX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、12.5°、12.9°、14.8°、20.0°、22.2°及び26.1°より選択される2角での少なくとも3個のX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、12.5°、12.9°、14.8°、20.0°、22.2°及び26.1°より選択される2角での少なくとも4個のX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、12.5°、12.9°、14.8°、20.0°、22.2°及び26.1°より選択される2角での少なくとも5個のX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、12.5°、12.9°、14.8°、20.0°、22.2°及び26.1°より選択される2角での、1、2、3又は4個の主要なX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、12.5°、14.8°、22.2°及び26.1°より選択される2角での少なくとも3個のX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、12.5°、14.8°、22.2°及び26.1°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、12.5°、14.8°、22.2°及び26.1°より選択される2角での1、2、3又は4個の主要なX R P Dピークを特徴とする。当然ながら、特定の2角は、所定値±0.1°を意味することが理解される。

10

20

【0070】

本明細書で使用される、「主要なX R P Dピーク」とは、25%より大きい相対強度を有するX R P Dピークを指す。相対強度は、対象のピークのピーク強度対最大ピークのピーク強度の比として計算される。

【0071】

【表2】

表1: 図1からのXRPD ピーク

2θ [°]	d-値 [Å]	強度 I/I ₀ [%]
5.77	15.30	5
5.93	14.88	4
6.47	13.65	17
9.81	9.01	3
11.55	7.66	2
11.94	7.40	5
12.54	7.05	100
12.88	6.87	23
14.83	5.97	31
16.04	5.52	12
16.54	5.35	4
17.35	5.11	5
18.67	4.75	2
19.52	4.54	5
19.59	4.53	5
19.98	4.44	21
20.20	4.39	7
20.46	4.34	5
20.66	4.30	4
20.90	4.25	3
21.14	4.20	5
21.55	4.12	4
22.18	4.01	49
23.14	3.84	8
23.26	3.82	11
23.49	3.78	10
23.99	3.71	3
24.32	3.66	4
24.91	3.57	9
25.02	3.56	14
25.39	3.51	4
26.09	3.41	60

10

20

30

40

2θ [°]	d-値 [Å]	強度 I/I ₀ [%]
26.52	3.36	12
26.84	3.32	2
27.10	3.29	1
27.33	3.26	2
28.30	3.15	14
29.12	3.06	3
29.91	2.98	4

10

【0072】

幾つかの実施態様では、結晶形は、図2に示す¹³C固体核磁気共鳴（本明細書では「SSNMR」と称する）パターンを特徴とし、例えば、マジック角回転を使用して得た、表2に列記されている化学シフトを有する。特定の実施態様では、結晶形は、170.3 ppm、146.5 ppm、142.8 ppm、135.0 ppm、130.6 ppm、128.1 ppm、122.1 ppm、116.7 ppm、115.6 ppm、112.8 ppm、109.8 ppm、107.6 ppm、44.6 ppm、43.3 ppm、41.4 ppm、30.3 ppm、26.3 ppm及び23.9 ppmより選択される化学シフトにおける、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17又は18個の¹³C SSNMRピークを特徴とする。一つの実施態様では、結晶形は、170.3 ppm、146.5 ppm、142.8 ppm、135.0 ppm、130.6 ppm、128.1 ppm、122.1 ppm、116.7 ppm、115.6 ppm、112.8 ppm、109.8 ppm、107.6 ppm、44.6 ppm、43.3 ppm、41.4 ppm、30.3 ppm、26.3 ppm及び23.9 ppmより選択される化学シフトにおける、少なくとも10個の¹³C SSNMRピークを特徴とする。一つの実施態様では、結晶形は、170.3 ppm、146.5 ppm、142.8 ppm、135.0 ppm、130.6 ppm、128.1 ppm、122.1 ppm、116.7 ppm、115.6 ppm、112.8 ppm、109.8 ppm、107.6 ppm、44.6 ppm、43.3 ppm、41.4 ppm、30.3 ppm、26.3 ppm及び23.9 ppmより選択される化学シフトにおける、少なくとも15個の¹³C SSNMRピークを特徴とする。一つの実施態様では、結晶形は、170.3 ppm、146.5 ppm、142.8 ppm、135.0 ppm、130.6 ppm、128.1 ppm、122.1 ppm、116.7 ppm、115.6 ppm、112.8 ppm、109.8 ppm、107.6 ppm、44.6 ppm、43.3 ppm、41.4 ppm、30.3 ppm、26.3 ppm及び23.9 ppmの化学シフトにおける、¹³C SSNMRピークを特徴とする。

【0073】

20

30

【表3】

表2. 図2からの¹³C NMR 化学シフト

ピーク	化学シフト (ppm)
1	170.3
2	148.7
3	146.5
4	142.8
5	135.0
6	130.6
7	128.1
8	122.1
9	116.7
10	115.6
11	112.8
12	109.8
13	107.6
14	54.9
15	44.6
16	43.3
17	41.4
18	30.3
19	26.3
20	23.9

10

20

30

40

【0074】

幾つかの実施態様では、結晶形は、示差走査（本明細書では「DSC」と称する）プロファイルにおいて約231.7±0.5の開始を有する吸熱遷移を特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、図3に示すDSCプロファイルを特徴とする。プロファイルは、形Iを含有するサンプルからの温度の関数として熱流量をプロットする。DSCは、10/分の走査速度を用いてサンプルに対して実施する。

【0075】

形Iはまた、図4に示す熱重量分析（本明細書では「TGA」と称する）プロファイルを特徴とする。プロファイルは、10/分である温度速度変化を用いて温度の関数として、サンプルの減量パーセントをグラフに描く。プロファイルは、サンプルの温度が室温から150に変化するにつれて、およそ2.1%の減量を示し、これは、形Iが無水物であることを示す。

【0076】

形II

一つの実施態様では、式(II)の化合物の単結晶形は、結晶形IIとして特徴付けられる。別の実施態様では、式(II)の化合物の少なくとも特定の重量パーセントは、結晶形IIである。特定の重量パーセントには、50%、52%、55%、57%、60%、62%、65%、67%、70%、72%、75%、77%、80%、82%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、又は50%~100%の間のパーセントが挙げられる。

【0077】

50

幾つかの実施態様では、結晶形は、図5に示すX R P Dパターンを特徴とし、例えば、Cu K線を使用して得た、表3に列記されている2角、d-間隔及び相対強度の値を有する。特定の実施態様では、結晶形は、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°より選択される2角での1、2、3、4、5、6又は7、8、9、10、11又は12個のX R P Dピークを特徴とする。特定の実施態様では、結晶形は、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°より選択される2角での少なくとも7、8、9、10又は11個のX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、13.7°、17.6°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、13.7°、17.6°、19.7°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、13.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、13.3°、13.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、20.9°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、13.3°、13.7°、15.7°、17.6°、19.3°、19.7°、21.3°、21.9°、23.3°、25.6°及び26.5°の2角でのX R P Dピークを特徴とする。10

20

30

【0078】

【表4】

表3: 図5からのXRPD ピーク

2 Θ [°]	d-値 [Å]	強度 I/I_0 [%]
9.79	9.03	19
10.73	8.24	18
12.54	7.05	3
13.31	6.65	26
13.70	6.46	100
14.83	5.97	2
15.71	5.63	20
16.68	5.31	19
17.58	5.04	40
18.41	4.82	7
19.07	4.65	10
19.27	4.60	33
19.66	4.51	39
20.88	4.25	38
21.32	4.16	48
21.56	4.12	8
21.91	4.05	50
22.99	3.87	10
23.29	3.82	56
23.61	3.77	8
24.27	3.66	19
24.89	3.57	9
25.37	3.51	15
25.55	3.48	40
26.05	3.42	5
26.50	3.36	41
26.79	3.32	10
27.68	3.22	19

【0079】

幾つかの実施態様では、結晶形は、図6に示す¹³C SSNMRパターンを特徴とし、例えば、マジック角回転を使用して得た、表4に列記されている化学シフトを有する。特定の実施態様では、結晶形は、172.6 ppm、147.1 ppm、144.1 ppm、132.9 ppm、129.6 ppm、125.9 ppm、121.2 ppm、119.5 ppm、117.7 ppm、114.6 ppm、110.2 ppm、45.1 ppm、42.4 ppm、32.6 ppm、28.50

. 3 ppm及び24.4 ppmより選択される化学シフトにおける、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17又は18個の¹³C SSNMRピークを特徴とする。一つの実施態様では、結晶形は、172.6 ppm、147.1 ppm、144.4 ppm、132.9 ppm、129.6 ppm、125.9 ppm、121.2 ppm、119.5 ppm、117.7 ppm、114.6 ppm、110.2 ppm、55.0 ppm、45.1 ppm、42.4 ppm、32.6 ppm、28.3 ppm及び24.4 ppmより選択される化学シフトにおける、少なくとも10個の¹³C SSNMRピークを特徴とする。一つの実施態様では、結晶形は、172.6 ppm、147.1 ppm、144.4 ppm、132.9 ppm、129.6 ppm、125.9 ppm、121.2 ppm、119.5 ppm、117.7 ppm、114.6 ppm、110.2 ppm、45.1 ppm、42.4 ppm、32.6 ppm、28.3 ppm及び24.4 ppmの化学シフトにおける、¹³C SSNMRピークを特徴とする。

【0080】

【表5】

表4. 図6からの¹³C NMR 化学シフト

ピーク	化学シフト (ppm)
1	172.6
2	148.7
3	147.1
4	144.1
5	132.9
6	129.6
7	125.9
8	121.2
9	119.5
10	117.7
11	114.6
12	110.2
13	55.0
14	45.1
15	42.4
16	32.6
17	28.3
18	24.4

【0081】

幾つかの実施態様では、結晶形は、DSCプロファイルにおける約235.5±0.5の開始を有する吸熱遷移を特徴とする。幾つかの実施態様では、結晶形は、図7に示すDSCプロファイルを特徴とする。プロファイルは、形IIを含有するサンプルからの温度の関数として熱流量をプロットする。DSCは、10 / 分の走査速度を用いてサンプルに対して実施する。

【0082】

10

20

30

40

50

幾つかの実施態様では、結晶形は、図8に示す熱重量分析（本明細書では「TGA」と称する）プロファイルを特徴とする。プロファイルは、10 /分である温度速度変化を用いて温度の関数として、サンプルの減量パーセントをグラフに描く。プロファイルは、サンプルの温度が室温から150に変化するにつれて、およそ0.1%の減量を示し、これは、形IIが無水物であることを示す。

【0083】

本発明の他の実施態様は、本明細書で説明した単結晶形のいずれかの前述の特徴の組み合わせを特徴とする、式（II）の化合物の単結晶形に向けられる。特質決定は、特定の結晶形について記載される1種以上のXRPD、TGA、DSC及びSSNMRの任意の組み合わせであることができる。例えば、式（II）の化合物の単結晶形は、XRPD走査における2ピークの任意の組み合わせ、及び/又はSSNMRスペクトラムの化学シフトピークの任意の組み合わせ、及び/又はDSC測定から得た情報の任意の組み合わせ、及び/又はTGAにより得たサンプル中の重量変化を特徴とすることができます。当然ながら、本教示は、結晶形を特徴付けるための分析技術の任意の組み合わせを含むことが理解される。

10

【0084】

本教示はまた、本明細書に記載される化合物のいずれかを含む組成物を含む。幾つかの実施態様では、本教示は、本明細書に記載される化合物のいずれか、及び薬学的に許容しうる担体又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。幾つかの実施態様では、本教示は、式（II）の結晶化合物及び薬学的に許容しうる担体又は希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

20

【0085】

本発明に係る化合物を記載するための上述及び後述の幾つかの用語を、ここでより綿密に定義する。

【0086】

本明細書において具体的に定義されない用語は、本開示及び文脈に照らして、当業者がこれらに与えるであろう意味を与えるものとする。しかし本明細書において使用されるとき、反対の意味で述べられない限り、以下の用語は、示される意味を有しており、そして以下の慣例が順守される。

30

【0087】

以下に定義される基、ラジカル、又は部分において、炭素原子の数は、しばしば基の前に記述され、例えば、C₁ - 6アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基又はラジカルを意味する。一般に、2個以上のサブグループを含む基について、最後に命名されるサブグループはラジカルの結合点であり、例えば、置換基「アリール-C₁ - 3-アルキル-」は、C₁ - 3-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、その後半は、置換基が結合しているコア又は基に結合する。

【0088】

一般に、所与の残基の別の基への結合部位は可変であり、すなわち、この残基中の、置き換えられる水素を有する、任意の可能な原子は、他に示さない限り、結合する基への結合点となりうる。

40

【0089】

特に示さない限り、明細書及び添付の特許請求の範囲の全体にわたって、記載の化学式又は名称は、鏡像異性体、ジアステレオマー、シス/トランス異性体、E/Z異性体などを含む全ての考えうる構造異性体及び立体異性体、そしてその混合物、例えば、鏡像異性体の1:1の混合物（ラセミ体と称される）、異なる比率の別々の鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、又はそのような異性体が存在する前述の形態のいずれかの混合物、ならびに、その薬学的に許容しうる塩及びその溶媒和物などの塩、例えば、遊離化合物の溶媒和物又は化合物の塩の溶媒和物などの水和物を包含するものとする。

【0090】

本明細書で用いられる用語「薬学的に許容しうる」とは、健全な医学的判断の範囲内に

50

おいて、過度に毒性、刺激性、アレルギー反応、又は他の問題もしくは合併症を有さずに、ヒト及び動物の組織と接触させる際の使用に適し、適度なリスク対効果比と相応する、それらの化合物、物質、組成物、及び／又は投薬形態を表す。

【0091】

本明細書で使用される用語「置換されている」とは、指定された原子上の任意の1個以上の水素が、指定された原子の可能な価数を超えず、そして、その置換が安定な化合物をもたらす条件で示された基から選択されたもので置き換えられていることを意味する。

【0092】

本明細書で使用される用語「部分不飽和」とは、指定された基又は部分において、1、2個又はそれ以上の、好ましくは、1又は2個の二重結合が存在することを意味する。好ましくは、本明細書で使用される、用語「部分不飽和」は、完全不飽和基又は部分を包含しない。

10

【0093】

用語ハロゲンは、F、Cl、Br及びIからなる群より選択される原子を指す。

【0094】

用語C_{1-n}-アルキル（ここで、nは、1～18の値を有してよい）は、1～n個のC原子を有する飽和分岐又は非分岐炭化水素基を意味する。そのような基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルなどが含まれる。

20

【0095】

用語「C_{1-n}-アルキレン」（ここで、nは1～nの整数である）は、単独で又は別のラジカルと組み合わされて、1～n個の炭素原子を含有する非環式直鎖又は分岐鎖状二価アルキルラジカルを示す。例えば、用語C₁₋₄-アルキレンには、-(CH₂)-、-(CH₂-CH₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂)-、-(C(CH₃)₂)-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₂CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)(CH₂CH₃))-が含まれる。

30

【0096】

用語C_{2-n}-アルケニル（ここで、nは3～10の値を有する）は、2～n個のC原子及びC=C二重結合を有する、分岐又は非分岐炭化水素基を示す。そのような基の例には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが含まれる。

40

【0097】

用語C_{2-n}-アルキニル（ここで、nは3～10の値を有する）は、2～n個のC原子及びC=C三重結合を有する、分岐又は非分岐炭化水素基を示す。そのような基の例には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが含まれる。他に述べない限り、アルキニル基は、1位のC原子を介して分子の残りと結合している。したがって、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニルなどの用語は、1-プロピン-1-イル、2-プロピン-1-イル、1-ブチン-1-イルなどの用語と同等である。このことは、C_{2-n}-アルケニル基にも同様に当てはまる。

50

【0098】

用語 C_{1-n} - アルコキシは、 C_{1-n} - アルキル - O 基（ここで、 C_{1-n} - アルキルは、本明細書で前述のとおり定義される）を示す。そのような基の例には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、n - ペントキシ、イソペントキシ、neo - ペントキシ、tert - ペントキシ、n - ヘキソキシ、イソヘキソキシなどが含まれる。

【0099】

用語 C_{1-n} - アルキルカルボニルは、 C_{1-n} - アルキル - C (=O) 基（ここで、 C_{1-n} - アルキルは、本明細書で前述のとおり定義される）を示す。そのような基の例には、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n - プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n - ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec - ブチルカルボニル、tert - ブチルカルボニル、n - ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、neo - ペンチルカルボニル、tert - ペンチルカルボニル、n - ヘキシルカルボニル、イソヘキシルカルボニルなどが含まれる。

10

【0100】

用語 C_{3-n} - シクロアルキルは、3 ~ n 個の C 原子を有する飽和モノ - 、ビ - 、トリ - 又はスピロ炭素環式基を示す。そのような基の例には、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、シクロノニル、シクロドデシル、ビシクロ [3.2.1.] オクチル、スピロ [4.5] デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチルなどが含まれる。好ましくは、用語 C_{3-7} - シクロアルキルは飽和単環式基を示す。

20

【0101】

用語 C_{5-n} - シクロアルケニルは、本明細書で前述のとおり定義され、更に少なくとも 1 個の C = C 二重結合を有する C_{5-n} - シクロアルキル基を示す。

【0102】

用語 C_{3-n} - シクロアルキルカルボニルは、 C_{3-n} - シクロアルキル - C (=O) 基（ここで、 C_{3-n} - シクロアルキルは本明細書で前述のとおり定義される）を示す。

【0103】

用語 C_{3-n} - ヘテロシクロアルキルは、本明細書で前述のとおり定義され、3 - m ~ n - m 個の C 原子（ここで、m 個の炭素原子は、N、NR^N、O、S、SO、及びSO₂より独立して選択される m 個のヘテロ原子で置き換えられている）を有する、飽和モノ - 、ビ - 、トリ - 又はスピロ炭素環式基を示す。そのような基の例には、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、1,3 - ジオキサンニル、1,4 - ジオキサンニル、チオモルホリニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタン、1,4 - ジアザ - ビシクロ [2.2.2] オクタンなどが含まれる。好ましくは、用語ヘテロシクロアルキルは、飽和単環式 C_{5-6} - シクロアルキル基（ここで、1 又は 2 個の炭素原子は N 及び / 又は O で置き換えられている）を示す。

30

【0104】

用語トリ - (C_{1-4} - アルキル) シリルは、同一のあるいは 2 又は 3 個の異なるアルキル基を有するシリル基を含む。

40

【0105】

用語ジ - (C_{1-3} - アルキル) アミノは、2 個の同一の又は異なるアルキル基を有するアミノ基を含む。

【0106】

基又は残基が場合により置換されているならば、これは、その基又は残基の任意の形態に当てはまる。例えば、アルキル基が、場合によりーフッ素化又は多フッ素化されているならば、これはまた、より大きな基、例えば、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルコキシアルキルなどの一部であるアルキル残基も含み、あるいは (het) アリール基が

50

、ある種の置換基又は一組の置換基で場合により単置換又は多置換されているならば、これはまた、より大きな基、例えば、(het)アリール- C_{1-n} -アルキル、(het)アリールオキシ、(het)アリールオキシ- C_{1-n} -アルキル、(het)アリール- C_{1-n} -アルキルオキシなどの一部である(het)アリール基も包含する。

【0107】

したがって、例えば、 R^2 又は R^5 が、例えば、(het)アリールオキシという意味を有する場合において、(het)アリール残基が場合により一フッ素化又は多フッ素化されており、そして(het)アリールがとりわけフェニルを示す場合、モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-、及びペンタフルオロフェノキシという意味も含まれる。同じことは、基又は残基の一部分が別の基で置き換えられている、例えば、 CH_2 基が場合によりO、S、N R^N 、CO、又はSO₂により置き換えられている基又は残基に当てはまる。例えば、残基が、とりわけ、 CH_2 基が場合によりCO(=カルボニル)により置き換えられているヒドロキシ- C_{1-3} -アルキルという意味を有する場合、これには、カルボキシ、カルボキシメチル、ヒドロキシメチルカルボニル、1-ヒドロキシ-2-オキソ-エチル、カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、ヒドロキシメチルカルボニルメチル、1-ヒドロキシ-2-オキソ-プロピル、ヒドロキシエチルカルボニル、(2-ヒドロキシエチル)カルボニル、ヒドロキシ-3-オキソ-プロピル、1-ヒドロキシ-3-オキソ-プロピル、2-ヒドロキシ-3-オキソ-プロピル、(1-ヒドロキシエチル)-カルボニル、2-ヒドロキシ-1-オキソ-プロパ-2-イル、ヒドロキシ-2-オキソ-プロパ-2-イル及び3-ヒドロキシ-1-オキソ-プロパ-2-イルも含まれる。同様に、1つ以上の CH_2 基が、場合により、例えば、カルボニルにより置き換えられており、そして、例えば、場合によりヒドロキシ又はアミノで置換されている C_{1-n} -アルキルなどの定義には、CH及び/又は CH_2 基を有さない明確な残基、例えば、カルボキシ及びアミノカルボニルも含まれる。

10

20

30

40

50

【0108】

基の一部である原子を含む、本明細書で記載される全ての原子/元素は、各元素の全ての安定な同位体形態を含む。例えば、明示的に又はメチルなどの基の一部として水素が言及されるときはいつでも、これは、水素及び元素水素の安定な同位体形態としての重水素を含む。

【0109】

本発明に係る化合物は、原則として公知の合成方法を用いて得てもよい。好ましくは、本化合物は、本明細書でより詳細に後述する以下の本発明に係る方法により得られる。

【0110】

本発明の化合物のコア構造を入手するための一般的な経路は、三環式ピペリジン骨格(framework)の前駆体として、三環式ピリジンを用いるスキーム1で与えられる(R^2 、 R^3 、 R^4 、及びmは、本明細書で前述及び後述のとおり定義される意味を有する)。三環式ピリジンは、2-インダノン($m=0$)又は2-テトラロン($m=1$)及びプロパルギルアミン又はその誘導体から、この2つの出発物質を、金及び銅の塩又は錯体などの触媒、好ましくはNaAuCl₄及びCuCl₂の存在下で組み合わせることにより得てもよい(J. Org. Chem. 2003, 68, 6959-6966を参照)。反応は通常、従来の加熱またはマイクロ波照射により、20~120°の温度で、エタノールなどのアルコール中で行う。得られたピリジン構造は、遷移金属触媒、例えばPtO₂、Pt/C、Pd/C、Rh/C、ラネーNi又はその混合物の存在下、水素で還元することにより、ピペリジン誘導体に変換する。アルコール、例えば、メタノール及びエタノール、酢酸エチル、酢酸、水、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ヘキサン、メチルシクロヘキサン又はその混合物は、10~150°、好ましくは20~80°の温度、及び1~150bar、好ましくは1~20barの水素圧で、酸、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸および硫酸などの添加剤と場合により組み合わせて使用する、好ましい溶媒の一つである。代替的には、還元は、水素化物源、例えば、NaBH₄又はLiAlH₄を用いた処理によりN

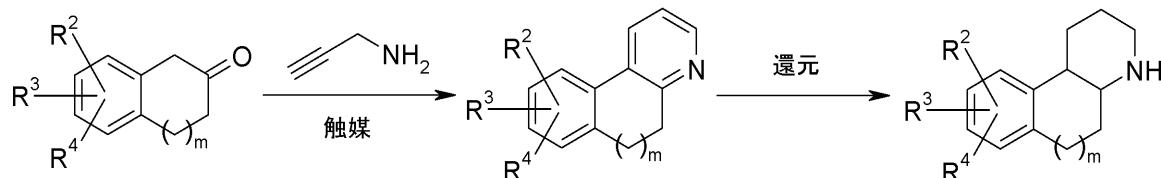
- アルキル化、N - アシル化、又はN - スルホニル化により、ピリジンをピリジニウムイオンに変換した後に達成しうる。場合により、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、又はN - メチルピロリジノンなどの共溶媒、及び酸、例えば、酢酸、又は塩基、例えば、水酸化ナトリウムなどの添加剤と組み合わせて、後者の試薬は、好ましくは、炭化水素、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ベンゼン、又はトルエン中で用い、一方前者は、好ましくは、アルコール、例えば、メタノール又はエタノール、及び水中で使用する。

【0111】

スキーム1. 三環式骨格を構築するための戦略1

【化13】

10



【0112】

スキーム1に記載の三環式ピリジン前駆体に至る別の可能な合成経路を、スキーム2に概説する（R²、R³、R⁴、及びmは、本明細書で前述及び後述のとおり定義される意味を有する）。フェニルメチル（m = 0の場合）又はフェネチル（m = 1の場合）金属誘導体の2, 3 - ジハロ又は擬ハロピリジンとの遷移金属触媒カップリングにより、必要な中間体を得る。フェニルアルキル金属誘導体中の適合する金属残基は、例えば、MgCl₁、MgBr、B(OH)₂、B(OCMe₂CM₂O)、BF₃K、ZnCl₁、ZnBr、又はZnIであってよく、そしてピリジンにおける適合するハロ又は偽ハロは、好ましくはCl₁、Br、I、F₃CSO₃、p-TolSO₃、及びMeSO₃である。カップリングパートナーにより、主にPd、Ni、Cu、又はFeから誘導される異なる触媒が好適でありうる。Pd(PPh₃)₄、Pd[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]Cl₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Ni(PPh₃)₂Cl₂、又はPd担持C、PdもしくはFeのナノ粒子、Pd(II)、Ni(II)、Fe(II)、又はFe(III)塩、例えばPd(O₂CC₂H₃)₂、PdCl₂、NiCl₂、あるいはFeCl₃は、場合により、2 - (場合により置換フェニル)フェニル - ジシクロヘキシル又はジ-tert - ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリフリルホスフィン、トリ-tert - ブチル - ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、1, 3 - ジアリールイミダゾリジニウム塩、又は1, 3 - ジアリールジヒドロイミダゾリジニウム塩と組み合わされて、幾分頻繁に使用される触媒である。カップリングは、好ましくは、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジノン、又はその混合物中で行われ、それらは、カップリングパートナーにより、場合により、アルコール、例えば、メタノール、水、アルカリ金属塩、例えば、LiCl、NaOH、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaO₂CC₂H₃、又はK₃PO₄、アンモニウム塩、例えば、Bu₄NCl、又は銀塩、例えば、AgO₃SCF₃と組み合わされ、-10 ~ 150 の温度で行う。その後のベンジル - 又はフェネチルピリジンの三環式ピリジン構造への環化は、別の遷移金属触媒反応、好ましくはPd（例えば、Pd(O₂CC₃)₂又はPd(O₂CCMe₃)₂から誘導されたもの）、及びホスフィン配位子、例えば、ジ-tert - ブチル - メチル - ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニル - ホスフィン、トリ(4 - フルオロフェニル)ホスフィン、又は2 - (2 - ジメチルアミノフェニル)フェニル - ジフェニル - ホスフィンにより達成しうる。環化は、最も好ましくは、カリウム塩、例えば、K₂CO₃又はKO₂CC₂H₃の存在下、場合により、銀塩、例えば、Ag₂CO₃又はAgO₃SCF₃、及び/又はピバル酸と組み合わせることにより、N, N - ジメチルアセトアミド中40 ~ 160 で実施する

20

30

40

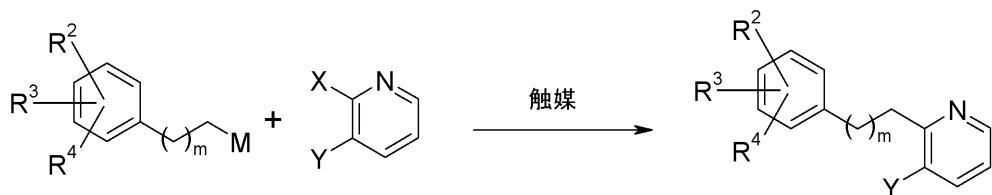
50

(例えば、 Tetrahedron 2008, 64, 6015-20 及びそこで引用される参考文献を参照) 。

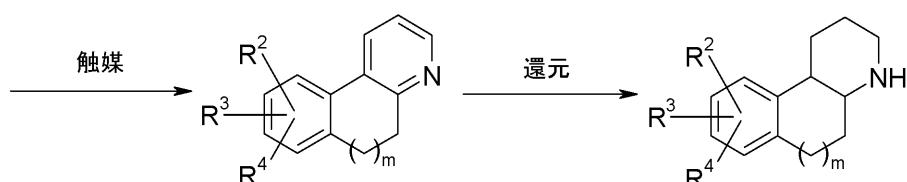
【 0 1 1 3 】

スキーム 2 . 三環式骨格を構築するための戦略 2

【 化 1 4 】



X, Y = 例えば Cl, Br, I, O₃SCF₃
M = 例えば MgCl/Br/I, B(OH)₂, BF₃K, ZnCl/Br/I,



【 0 1 1 4 】

スキーム 1 に記載の三環式ピリジン前駆体を入手するための代替的な戦略を、スキーム 3 (R²、R³、R⁴、及び m は、本明細書で前述及び後述のとおり定義される意味を有する) に記載する。フェニル金属誘導体 (金属は、例えば、MgCl、MgBr、B(OH)₂、B(OCH₂CH₂O)、BF₃K、ZnCl、ZnBr、又はZnI である) のピリジン - 2 - カルボン酸誘導体又は 3 - ハロゲン又は偽ハロゲン置換ピリジン - 2 - カルボン酸誘導体 (m = 0) 又はピリド - 2 - イル酢酸誘導体 (m = 1) (カルボン酸誘導体は、好ましくはカルボン酸、カルボン酸エステル、又はカルボニトリルである) との遷移金属触媒カップリングにより、第 1 の中間体が得られる。カップリングパートナーにより、好ましくは、Pd から誘導される異なる触媒、例えば、Pd(PPh₃)₄、Pd[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]Cl₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd 携持C、Pd のナノ粒子、Pd(O₂CCl₃)₂ 又はPdCl₂などのPd(II) 塩が好適であり、場合により、2 - (場合により置換フェニル) フェニル - ジシクロヘキシル又はジ - tert - ブチル - ホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリフリルホスフィン、トリ - tert - ブチル - ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、1,3 - ジアリールイミダゾリジニウム塩、又は1,3 - ジアリールジヒドロイミダゾリジニウム塩と組み合わせ、場合により、アルカリ金属塩、例えば、LiCl、NaOH、NaO^tBu、KO^tBu、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaO₂CCl₃、又はK₃PO₄、アンモニウム塩、例えば、Bu₄NC 1 及び / 又は銀塩、例えば、AgO₃SCF₃ の存在下、好ましくはトルエン、テトラヒドロフラン、1,4 - ジオキサン、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジノン、又はその混合物 (これらを、場合により水と合わせる) 中、-10 ~ 150 で用いられる。その後分子内フリーデル - クラフツアシル化を行い、カルボキシ官能基、例えば、カルボン酸、無水物、混合無水物、もしくはエステル、カルボニルクロリド、又はニトリルを、ルイス酸 (カルボキシ基の種類及びベンゼン部分構造の電子的性質により) 、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、SnCl₄、FeCl₃、AlBr₃、AlCl₃、SbCl₅、BCl₃、BF₃、ZnCl₂、モンモリロナイト、POCl₃、及びPCl₅を用い、好ましくは不活性溶媒、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2 - デクロロメタン、1,4 - デオキサン、1,2 - デメトキシエタン、炭化水素、ニトロベンゼン、又はクロロベンゼン中で、0 ~ 180 で活性化させることにより、三環式ピリジン骨格 (scaffold) を構築する。その後形

10

20

30

40

50

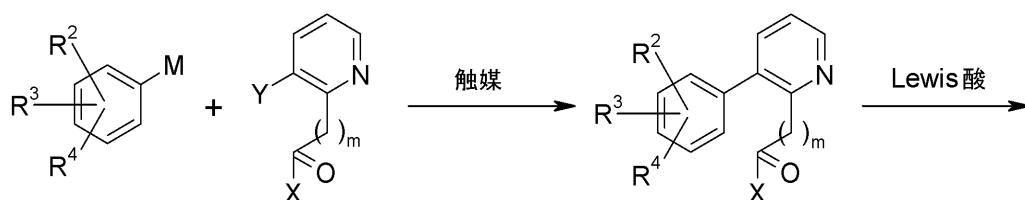
成されたケト基の還元を、好ましくは水素を用い、遷移金属触媒、例えば、Pd / C、Pd(OH)₂、PtO₂、Pt / C、又はRh / Cの存在下、アルコール、例えば、メタノール、グリコール、もしくはエタノール、水、酢酸、酢酸エチル、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エーテル、又はその混合物中で、場合により酸、例えば塩酸の存在下、0~180、好ましくは20~120で、かつ1~100bar、好ましくは1~10barの水素圧で行う。代替的には、ケト基の還元は、水素化物、例えば、トリエチルシラン、ボラン、水素化ホウ素ナトリウム、又は水素化アルミニウムリチウムを用い、場合によりルイス酸、例えば、BF₃、AlCl₃、InCl₃、SnCl₄、FeCl₃、ZnCl₂、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、メタンスルホン酸、又はトリフルオロメタンスルホン酸の存在下、0~140で達成してもよい。

10

【0115】

スキーム3. 三環式骨格を構築するための戦略3

【化15】

Y = 例えばCl, Br, I, OSO₂CF₃

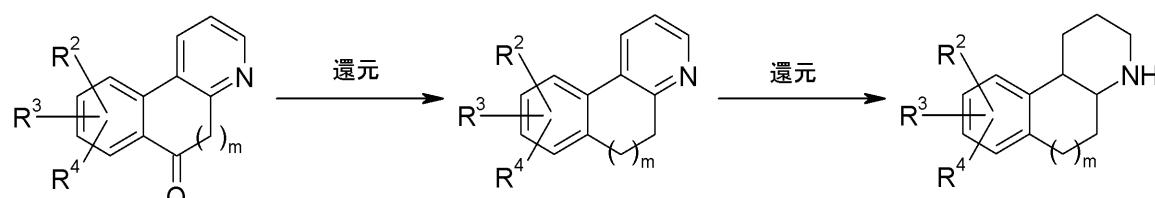
20

X = 例えばOH, OC₁₋₄-アルキル、又はCN(COXについて)

X(好ましくはカップリングの後に導入): Cl, 無水物残基, 混合無水物残基

M = 例えばMgCl/Br/I, B(OH)₂, BF₃K, ZnCl/Br/I,

【化16】



30

【0116】

スキーム4は、本発明の化合物の骨格(scaffold)を入手するのに適合する戦略を記載する(ここで、mは0と等しく、R²、R³、及びR⁴は、本明細書で前述及び後述のとおり定義される意味を有する)。フェニル-ピリジル構造は、スキーム3に記載の遷移金属触媒カップリングにより作られる。Mを有する求核性フェニル基、及びYを有する求電子性ピリジン基をこの目的のために使用するが、反対の反応性を有する芳香族構築ブロック、即ち、Yを有するフェニル及びMを有するピリジンを用いて、同じカップリング生成物を得てもよい。得られた化合物は2つの潜在的な脱離基、好ましくはフッ素、塩素、臭素、アリールスルホナート、ニトロ、又はアリールスルホニルを有し、フェニル-ピリジル結合に隣接する各(ヘテロ)芳香族環上に1つずつある。二価陰イオンメチレンシントン(methylene synthon)、例えば、マロン酸、マロン酸ジエステル、マロジニトリル、シアノ酢酸、又はシアノ酢酸エステルを、塩基、例えば、Cs₂CO₃、K₂CO₃、Na₂CO₃、KO^tBu、NaOEt、NaOMe、NEt₃、ⁱPr₂N*E*t、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンと組み合わせて、芳香族求核置換により、連続的に両方の脱離基と置き換えて、インデノピリジン骨格(framework)を構築する。N-メチルピロリジノン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノール、又はtert-ブタノール、水、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、又はその混合物は、この変換(好ましくは0~180で行う)のための好ましい溶媒の一つである。

40

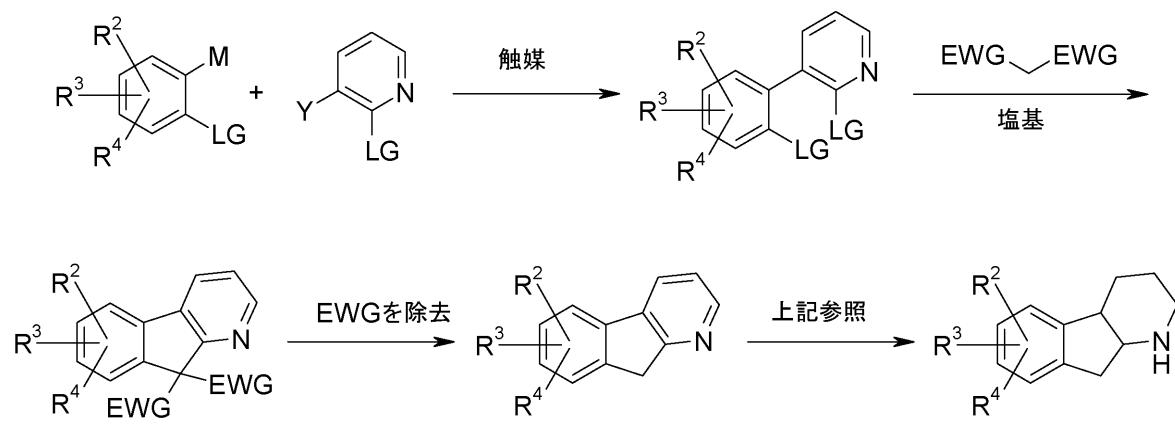
50

。カルボン酸電子求引基を、水溶液又はアルコール溶液中で、塩基、例えば、NaOH又はKOH、又は酸、例えば、HCl又はH₂SO₄を用いて加水分解して、カルボキシ基を形成し、自然に脱カルボキシル化させるか、あるいは酸性又は塩基性媒体中で加熱することにより、除去する。この手順は、特に、フェニル環上に1個以上の電子求引基を有する化合物に適合する。

【0117】

スキーム4. 三環式骨格を構築するための戦略4

【化17】



10

20

Y = 例えば Cl, Br, I, OSO₂CF₃

M = 例えば MgCl/Br/I, B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O), BF₃K, ZnCl/Br/I

LG = 脱離基, 例えば F, Cl, Br

EWG = 電子求引基, 例えば CO₂H, CO₂C₁₋₄-アルキル, CN, NO₂, SO₂Ph, SO₂C₁₋₄-アルキル

【0118】

スキーム5は、2-インダノン又は2-テトラロンの対応するピロリジンエナミン及びアクリルアミドから出発する本発明の三環式骨格(scaffold)の作成について概説する(R²、R³、R⁴、及びmは、本明細書で前述及び後述のとおり定義される意味を有する)。ジヒドロピリジノンとしての所望の三環式構造を、2つの反応パートナーを60~150で加熱することにより得る。次に二重結合を、水素を用い、パラジウム担持炭などの遷移金属の存在下で、あるいはトリアルキルシラン、例えばトリエチルシラン、ホウ化水素、例えば、NaBH₄、NaBH(O₂CCH₃)₃、又はNaH₃BCN、あるいはアラナート、例えば、LiAlH₄などの水素化物源を用い、場合により、ルイス酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、AlCl₃、又はBF₃*OEt₂などの添加剤の存在下で還元して、三環式ピペリジノンを得る。好ましくは、最後にアミド還元を、水素化物源、例えば、1,4-ジオキサン中で酢酸と合わせたNaBH₄、テトラヒドロフラン又はエーテル中のLiAlH₄、又はエチレングリコールジメチルエーテル中のナトリウムジヒドロビス(2-メトキシエトキシ)アルミナートを用いて、0~100で達成する。

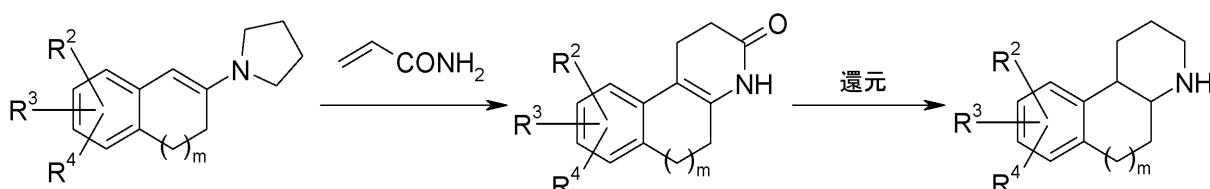
30

40

【0119】

スキーム5. 三環式骨格を構築するための戦略5

【化18】



【0120】

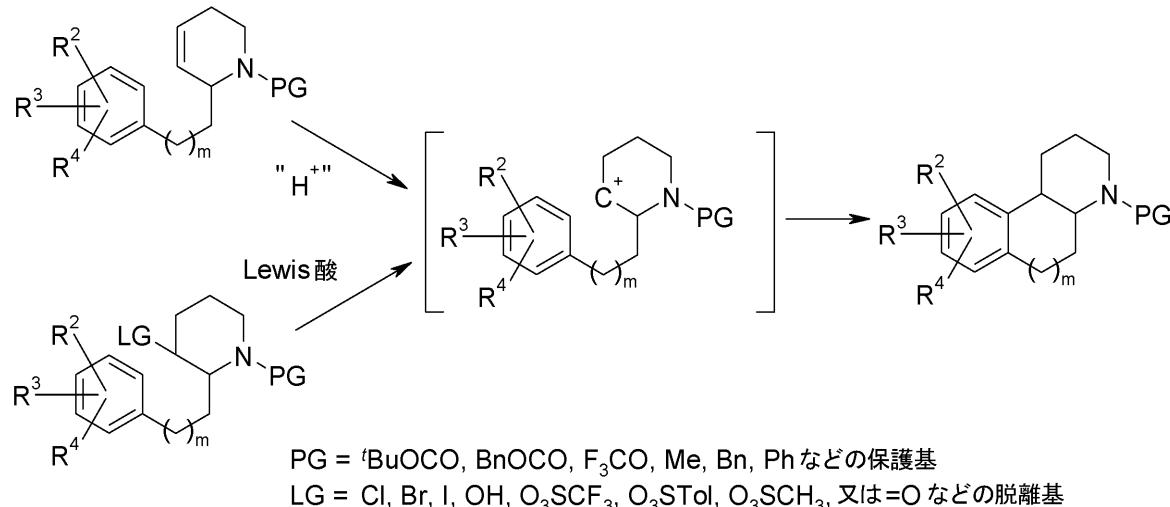
50

本発明の化合物のコア構造を入手するための別の一般的に適用しうるアプローチは、求電子芳香族置換反応(スキーム6)に基づく(R^2 、 R^3 、 R^4 、及びmは、本明細書で前述及び後述のとおり定義される意味を有する)。これにより、分子の芳香族部分がピペリジン環の正に荷電した炭素原子と反応して、三環式骨格(framework)を形成する。アザ環中に正に荷電した炭素原子を有する反応中間体が、ルイス酸をオレフィン結合又はカルボニル基に付加させることにより、あるいは適切に配置した脱離基、例えばC1、Br、I、OH、 O_3SCF_3 、 $O_3SM\epsilon$ 、又は $O_3S-p-Tol$ の活性化により生成しうる。この古典的反応のための膨大な数のルイス酸が記載されており、ここでもこれらを使用しうる。以下の列挙は、それらのうちの幾分幅広く使用されるものを示す:臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、硫酸、リン酸、 P_4O_{10} 、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、 $Sc(O_3SCF_3)_3$ 、 $InCl_3$ 、 $InBr_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $FeCl_3$ 、 $AlBr_3$ 、 $AlCl_3$ 、 $SbCl_5$ 、 BCl_3 、 BF_3 、 $ZnCl_2$ 、モンモリロナイト、 $POCl_3$ 、及び PCl_5 。脱離基の置換傾向及び芳香族環の電子的性質により、強い又は弱い酸触媒を使用しなければならない。言及した酸触媒の他に、ハロゲン化物を脱離基として使用する反応中で、銀塩、例えば AgO_3SCF_3 が有用でありうる。好ましい溶媒は、炭化水素、例えばヘキサン又はシクロヘキサン、塩素化炭化水素、例えばジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン、過フッ素化炭化水素、ニトロベンゼン、アセトニトリル、塩化ベンゼン、ヘテロ芳香族、例えばキノリン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、エーテル、イオン性液体、水、酢酸、又はその混合物であるが、これらの溶媒の全てが上述のルイス酸全てと共に使用できるわけではない。反応は、-10~220、好ましくは20~180で実施する。反応は、マイクロ波照射下で行ってもよい。

【0121】

スキーム6. 三環式骨格を構築するための戦略6

【化19】



【0122】

提示された合成経路は保護基の使用に依存しうる。各官能基についての好適な保護基及びそれらの除去は本明細書で後述され、同様に用いてもよい(Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004及びそこで引用される参考文献も参照)。

【0123】

以下に、上記のとおり得られた、特定の官能基を有する一般式Iの化合物またはその前駆体の、他の一般式Iの化合物またはその前駆体を作るための幾つかの可能な誘導体化を代わりに要約する。この記載は決して完結したものを意味するのではなく、単に例証を目的として幾つかの可能性を示すものに過ぎない。

【0124】

10

20

30

30

40

50

本発明に係る製造方法において、アミノ、アルキルアミノ、もしくはイミノ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、アシル化又はスルホニル化により、一般式Iの対応するアシルもしくはスルホニル化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0125】

ヒドロキシ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、アシル化又はスルホニル化により、一般式Iの対応するアシルもしくはスルホニル化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0126】

ヒドロキシ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、アルキル化により、一般式Iの対応するエーテル又はその前駆体に変換してもよい。

【0127】

アミノ、アルキルアミノ、又はイミノ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、アルキル化又は還元的アルキル化により、一般式Iの対応するアルキル化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0128】

ニトロ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、還元により、対応するアミノ化合物に変換してもよい。

【0129】

イミノ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、ニトロソ化及びその後の還元により、対応するN-アミノ-イミノ化合物に変換してもよい。

【0130】

C₁~₄-アルキルオキシカルボニル基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、エステルの開裂により、対応するカルボキシ化合物に変換してもよい。

【0131】

カルボキシ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、一般式Iの対応するエステル又はその前駆体に変換してもよい。

【0132】

カルボキシ又はエステル基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、アミンとの反応により、一般式Iの対応するアミド又はその前駆体に変換してもよい。

【0133】

芳香族部分構造を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、求電子置換反応により、塩素、臭素、もしくはヨウ素原子又はニトロ、スルホン酸、クロロスルホニル、もしくはアシル基を用いて、対応する一般式Iの化合物又はその前駆体に誘導体化してもよい。

【0134】

芳香族又はヘテロ芳香族基に結合しているアミノ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、ジアゾ化し、その後ジアゾ基を、それぞれ、シアニド、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、ヒドロキシド、アルキルもしくは硫化水素、又はアジドで置き換えることにより、これを、一般式Iの対応するシアノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、メルカプト、又はアジド誘導体化化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0135】

芳香族又はヘテロ芳香族基に結合しているアミノ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、アミノ基をジアゾ化し、その後得られたジアゾ基を、適合する遷移金属種媒介により適切なアリール求核試薬で置き換えることにより、これを、一般式Iの対応するアリール誘導体化芳香族化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0136】

10

20

30

40

50

芳香族又はヘテロ芳香族基に結合しているクロロ、ブロモ、もしくはヨード原子、又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ、メシリオキシ、もしくはトシリオキシ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、それぞれの基を、遷移金属種媒介方法を使用して、アリール、アルケニル、アルキニル、又はアルキルにより置き換えることにより、これを一般式Iの対応するアリール、アルケニル、アルキニル、又はアルキル誘導体化化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0137】

芳香族又はヘテロ芳香族基に結合しているクロロ、ブロモ、もしくはヨード原子、又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ、メシリオキシ、もしくはトシリオキシ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、シアノと置き換えて、一般式Iの対応する芳香族化合物又はその前駆体を得てもよい。

10

【0138】

芳香族又はヘテロ芳香族基に結合しているクロロ、ブロモ、もしくはヨード原子、又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ、メシリオキシ、もしくはトシリオキシ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、水素と置き換えて、一般式Iの対応する芳香族化合物又はその前駆体を得てもよい。

20

【0139】

アミノ及びヒドロキシ、アミノ、又はメルカプトである隣接する炭素原子において2個のヘテロ原子を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これらのヘテロ原子がカルボキシ炭素原子を介して結合して、芳香族環の一部となりうる環状アミジン、イミノエステル、又はイミノチオエステル部分構造を形成してもよい。

20

【0140】

シアノ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、還元により、一般式Iのアミノアルキル誘導体化化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0141】

シアノ基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、ヒドロキシルアミンでの処理により、N-ヒドロキシカルバムイミドイル基に変換してもよい。

30

【0142】

N-ヒドロキシカルバムイミドイル基を含有する一般式Iの化合物が得られる場合、これを、カルボン酸又は関連する基での処理により、一般式Iのオキサジアゾール誘導体化化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0143】

アミノカルボニル基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、脱水により、一般式Iの対応するシアノ化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0144】

ケト又はアルデヒド基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、還元により、一般式Iの対応するヒドロキシ化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0145】

カルボン酸又はアミノカルボニル基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、転位反応により、一般式Iの対応するアミノ誘導体化化合物又はその前駆体に変換してもよい。

40

【0146】

ケト又はアルデヒド基を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、一般式Iのアルケニル誘導体化化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0147】

オレフィンC=C二重又はC=C三重結合を含有する一般式Iの化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、還元して、一般式Iの対応する飽和化合物又はその前駆体を得てもよい。

【0148】

50

ケト又はアルデヒド基を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、一般式 I の対応する第三級又は第二級ヒドロキシ化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0149】

カルボン酸エステル基を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、2 当量の有機金属化合物を付加させて、これを、第三級アルコールに変換してもよい。

【0150】

第一級又は第二級ヒドロキシ基を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、酸化により、一般式 I の対応するカルボニル化合物又はその前駆体に変換してもよい。

10

【0151】

オレフィン結合を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、ヒドロホウ素化、続いて酸化により、一般式 I の対応するヒドロキシ化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0152】

オレフィン結合を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、ジヒドロキシル化により、一般式 I の対応する 1, 2 - ジヒドロキシ化合物又はその前駆体に変換してもよい。

20

【0153】

オレフィン結合を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、オゾン分解により、一般式 I の対応するカルボニル化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0154】

オレフィン結合を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、エポキシ化、続いて水素化物源を用いたオキシラン開環により、一般式 I の対応するヒドロキシ化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0155】

オレフィン結合を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、Wacker 酸化により、一般式 I の対応するカルボニル化合物又はその前駆体に変換してもよい。

30

【0156】

オレフィン結合を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、これを、ヒドロシアン化 (hydrocyanation) により、一般式 I の対応するシアノ化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0157】

シアノ基を含有する一般式 I の化合物又はその前駆体が得られる場合、水を付加させて、これを、一般式 I の対応するアミノカルボニル化合物又はその前駆体に変換してもよい。

【0158】

その後のエステル化は、場合により、塩化メチレン、N, N - ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサンなどの溶媒、又はその混合物中で、あるいは特に、好都合には、対応するアルコール中で、場合により、酸、例えば塩酸の存在下、又は脱水剤、例えば、クロロギ酸イソブチル、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、硫酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、三塩化リン、五塩化リン、N, N' - カルボニルジイミダゾール、N, N' - ジシクロヘキシリカルボジイミド、四塩化炭素と合わせたトリフェニルホスフィン、もしくはその組み合わせの存在下で、場合により 4 - ジメチルアミノ - ピリジン及び / 又は 1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾールの存在下で実施する。反応は、0 ~ 150 °C、好ましくは、0 ~ 80 °C で行う。エステル形成は、カルボキシ基を含有する化合物を、塩基の存在下で、対応するハロゲン化アルキルと反応させることによっても実施しうる。

40

50

【0159】

その後のアシル化又はスルホニル化は、場合により、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒、又はその混合物中で、対応するアシル又はスルホニル求電子試薬を用い、場合により第三級有機塩基の存在下、又は無機塩基の存在下、あるいは脱水剤の存在下で実施する。通常使用される試薬は、例えば、クロロギ酸イソブチル、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、三塩化リン、五酸化リン、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、四塩化炭素と合わせたトリフェニルホスフィン、又はその組み合わせであり、それらは、4-ジメチルアミノ-ピリジン及び/又は1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾールの存在下、0~150、好ましくは、0~80の温度で用いうる。

10

【0160】

その後のアルキル化は、場合により、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、又はその混合物中で、対応するハロゲン化物又はスルホン酸エステル、例えば、ヨウ化メチル、臭化工チル、硫酸ジメチル、もしくは塩化ベンジルなどのアルキル化剤を用い、場合により、第三級有機塩基の存在下又は無機塩基の存在下、0~150、好ましくは、0~100の温度で実施する。

20

【0161】

その後の還元的アルキル化は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、アセトン、又はブチルアルデヒドなどの対応するカルボニル化合物を用い、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの錯体金属水素化物の存在下、好都合には、pH 6~7かつ周囲温度で、あるいは水素を使用し、遷移金属触媒、例えば、パラジウム担持木炭の存在下、1~5 barの水素圧で実施する。メチル化はまた、還元剤としてのギ酸の存在下、高温で、例えば、60~120で実施しうる。

20

【0162】

その後のニトロ基の還元は、例えば、水素、及びパラジウム担持炭、ニ酸化白金、又はラネーニッケルなどの触媒を用い、あるいは塩化スズ(II)、鉄又は亜鉛などの他の還元剤を使用し、場合により酢酸などの酸の存在下で実施する。

30

【0163】

その後のN-アミノ-イミノ化合物を得るためのイミノ基のニトロソ化、それに続く還元は、例えば、亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸アルキルを用いて実施して、N-ニトロソ-イミノ化合物を形成し、次に、それを、例えば、亜鉛を使用し、酢酸などの酸の存在下で、N-アミノ-イミノ化合物に還元する。

【0164】

その後のカルボキシ基を得るためのC₁~4-アルキルオキシカルボニル基の開裂は、例えば、塩酸又は硫酸などの酸、あるいは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を用いた加水分解により実施する。tert-ブチル基は、好ましくは強酸、例えば、トリフルオロ酢酸又は塩酸を用いた処理により、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、又は酢酸エチルなどの不活性溶媒中で除去する。

40

【0165】

その後のアミド形成は、対応する反応性の強いカルボン酸誘導体を、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどの溶媒、又はその混合物中で、あるいは過剰量のアミン中で溶媒を用いずに、場合により、第三級有機塩基、無機塩基、4-ジメチルアミノピリジン、及び/又は1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾールの存在下、0~150、好ましくは、0~80の温度で、対応するアミンと反応させることにより実施する。カルボン酸を使用し、カルボキシ官能基を、例えば、クロロギ酸イソブチル、塩化チオニル、塩化オキサリル、トリメチルクロロシラン、三塩化リン、五酸化リン、N,N'-カルボニルジイ

50

ミダゾール、四塩化炭素と合わせたトリフェニルホスフィン、2-(1H-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テトラフルオロボラート、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、又はその組み合わせを用いて、インサイチューで活性化させることにより所望のアミドを得てもよい。

【0166】

その後の塩素、臭素、又はヨウ素原子の芳香族部分構造への導入は、芳香族化合物を各ハロゲン原子の適切な求電子試薬と反応させることにより実施しうる。適合する塩素及び臭素求電子試薬は、例えば、N-ハロスクシンイミド、HOCl、HOBr、tert-BuOC1、tert-BuOB1、塩素、臭素、ジブロモイソシアヌル酸、ピリジニウムジクロロプロマート、三臭化ピリジニウム、又は塩化スルフリルであってもよく、それらは、単独で、あるいは酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、テトラフルオロホウ酸、トリフリン酸、硫酸、もしくは酢酸、又はルイス酸、例えば、ハロゲン化鉄(III)、三フッ化ホウ素水和物、三フッ化ホウ素エーテル、又はハロゲン化アルミニウムと組み合わせて使用しうる。更に有用な組み合わせは、LiBrと硝酸セリウムアンモニウム、KC1又はKBrとオキソン(登録商標)、あるいはKBrと過ホウ酸ナトリウムであってもよい。適合するヨウ素求電子試薬は、ヨウ素と硝酸、三酸化硫黄、二酸化マンガン、HIO₃、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、ペルオキシ二硫酸塩、及びオキソン(登録商標)などの酸化剤より生成しうる。更に適合するヨウ素求電子試薬は、例えば、塩化ヨウ素、ジクロロヨウ素酸塩、及びN-ヨードスクシンイミドであってもよい。これらのヨウ素求電子試薬は、場合により、添加剤を用いずに、あるいは、酢酸、トリフルオロ酢酸、もしくは硫酸などの酸、又は三フッ化ホウ素水和物もしくは銅塩などのルイス酸の存在下で使用する。ニトロ基が導入される場合、適切なニトロ求電子試薬は、例えば、硝酸、硝酸アセチル、硝酸セリウムアンモニウム、硝酸ナトリウム、N₂O₅、硝酸アルキル、及びテトラフルオロホウ酸ニトロニウムであってもよい。これらの試薬のうちの数種は添加剤を用いずに使用しうるが、それらのうちの幾つかは、より良くは、酸、例えば、硫酸又はトリフリン酸、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、ルイス酸、例えば、イッテルビウムトリフラート又は酢酸鉄、P₂O₅、あるいは塩基と組み合わせて使用する。SO₃H基は、芳香族化合物を、例えば、濃硫酸、SO₃、C1SO₃H、又はC1SO₂NMe₂をインジウムトリフラートと組み合わせて反応させることにより導入しうる。芳香族化合物をC1SO₃Hと反応させることにより、対応するクロロスルホニル化誘導体を得て、それをスルホン酸に加水分解しうる。芳香族部分をアシル化することは、アシル求電子試薬を使用して行うが、それは、各ハロゲン化アシル、例えば、塩化物、又はアシル無水物、及び、ハロゲン化アルミニウム、ハロゲン化ジエチルアルミニウム、ハロゲン化インジウム、ハロゲン化鉄(III)、ハロゲン化スズ(IV)、三フッ化ホウ素、ハロゲン化チタン(IV)などのルイス酸、又はブレンステッド酸、例えば、硫酸もしくはトリフリン酸より生成しうる。ホルミル基は、好ましくは、いわゆるビルスマイヤー又はビルスマイヤー・ハック条件:ホスゲン、塩化チオニル、POCl₃、又は塩化オキサリルと組み合わせたジアルキルホルムアミドを使用して導入する。記載した求電子置換のための好ましい溶媒は、用いる求電子試薬に応じて異なってもよい。以下では、幾つかのより一般的に適用しうるものが記載される:塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、エーテル、1,4-ジオキサン、フッ素化炭化水素、ヘキサン、キノリン、及びアセトニトリル。適用される温度範囲は、好ましくは、0~180である。

【0167】

その後の芳香族又はヘテロ芳香族基に結合しているアミノ基の置換は、亜硝酸又はニトロソニウム源、あるいは、同等物、例えば酸と組み合わせた亜硝酸塩、例えば、亜硝酸ナトリウムと塩酸、テトラフルオロホウ酸ニトロソニウム(nitrosonium tetrafluoroborate)、又は亜硝酸アルキル、例えば、亜硝酸tert-ブチルもしくは亜硝酸イソアミルを使用して、アミノ基のジアゾ化により開始する。ジアゾ化は、場合により、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、水、酢酸エチル、アルコール

10

20

30

40

50

、エーテル、1, 2 -ジメトキシエタン、1, 4 -ジオキサン、又はその混合物中、-100 ~ 100 の温度で実施する(アミノ基のジアゾ化は、例えば、Angew. Chem. Int. Ed. 1976, 15, 251に詳細される)。その後のシアノ基、塩素、又は臭素原子での、それぞれ、シアン化銅、塩化銅、臭化銅を使用したジアゾ基の置換は、ザンドマイヤー反応として知られており(例えば、March's Advanced Organic Chemistry, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., 6. Ed., New Jersey, 2007及びそこで引用される参考文献を参照)、反応は、場合により、-10 ~ 120 にて、前述の溶媒の1つ又は混合物中で行う。ジアゾ基のフッ素原子での置換は、テトラフルオロホウ酸塩又はテトラフルオロホウ酸を用い、20 ~ 160 に加熱して達成してもよく、反応はシーマン反応として知られている。ヨウ素は、ジアゾ化合物を、好ましくは、水又は水性溶媒混合物を使用し、0 ~ 120 の温度で、ヨウ化物塩、例えば、ヨウ化ナトリウムで処理することにより導入しうる。ジアゾ基は、水又は水性溶媒混合物を使用し、0 ~ 180 の温度で、ヒドロキシで置換する。反応は通常、更なる添加剤を用いずに進行するが、酸化銅又は強酸の添加が好都合でありうる。メルカプト又はアルキルメルカプトは、それらの対応するジスルフィド塩又はジアルキルジスルフィドを介して、0 ~ 120 の温度で導入してもよく、使用する硫黄種により、不活性溶媒又は水性溶媒系が好ましいことがある(例えば、Synth. Commun. 2001, 31, 1857及びそこで引用される参考文献を参照)。

10

【0168】

その後の芳香族又はヘテロ芳香族基に結合しているアミノ基のアリール基による置換は、上述のとおり入手可能な対応するジアゾ化合物を介して達成しうる。アリール求核試薬、好ましくは、アリールボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸塩、ハロゲン化亜鉛、又はスタンナンを用いる反応は、パラジウム、ニッケル、ロジウム、銅、又は鉄、好ましくは、パラジウムから誘導される遷移金属種の存在下で実施する。活性化触媒は、例えば、ホスフィン、亜リン酸塩、イミダゾールカルベン、イミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリル、又はニトリルなどの配位子と遷移金属の錯体、パラジウム担持炭又はナノ粒子などの遷移金属の元素形態、あるいは塩化物、臭化物、酢酸塩、又はトリフルオロ酢酸塩などの塩でありうる。ジアゾ化合物は、好ましくは、そのテトラフルオロホウ酸塩として、場合により水、N-メチルピロリジノン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アルコール、エーテル、1, 2 -ジメトキシエタン、1, 4 -ジオキサン、又はその混合物中、10 ~ 180 、好ましくは、20 ~ 140 の温度で用いる。

20

【0169】

その後のクロロ、ブロモ、もしくはヨード原子又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ、メシリオキシ、もしくはトシリオキシ基(芳香族又はヘテロ芳香族基に結合している)のアリール、アルケニル、アルキニル、又はアルキル残基での置換は、好ましくは、パラジウム、ニッケル、銅、又は鉄から誘導される遷移金属種により媒介される。活性化触媒は、例としては、ホスフィン、例えば、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、2-(置換フェニル)フェニル-ジシクロヘキシルホスフィン、2-(置換フェニル)フェニル-ジ-tert-ブチルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、又はトリフリル-ホスフィン、ホスファイト、1, 3-ジ置換イミダゾールカルベン、1, 3-ジ置換イミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリル、又はニトリルなどの配位子と遷移金属の錯体、パラジウム担持炭又は鉄もしくはパラジウムのナノ粒子などの遷移金属の元素形態、あるいはフッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフラート、又はトリフルオロ酢酸塩などの塩でありうる。置換反応は、好ましくは、導入されるアリール、アルケニル、又はアルキル残基について、トリフルオロホウ酸塩、ボロン酸、又はボロン酸エステル(鈴木又は鈴木型反応)、ハロゲン化亜鉛(根岸又は根岸型反応)、スタンナン(Stille又はStille型反応)、シラン(檜山又は檜山型反応)、ハロゲン化マグネシウム(熊田又は熊田型反応)を用いて行う。末端アルキンは、好ましくは、そのままで、又は、その亜鉛アセチリド誘導体として使用する。求電子の性質及び求核反応パートナーに応

30

40

50

じて、添加剤、例としては、ハロゲン化物塩、例えば、塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、水酸化物源、例としては、水酸化カリウム又は炭酸カリウム、銀塩、例としては、酸化銀又は銀トリフラート、ならびに／あるいは銅塩、例としては、塩化銅又はチオフェン-2-カルボン酸銅が、好都合であるか、必須でさえある。ヨウ化銅は、末端アルキンを用いるカップリングにおいて、好ましい添加剤である（菌頭反応）。カップリング反応は、好ましくは、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アルコール、水、又はその混合物中で実施するが、求核試薬により、そのうちの幾つかは、それほど又は全く適合しない。好ましい温度範囲は-10 ~ 180 である。

10

【0170】

その後の塩素、臭素、もしくはヨウ素原子又はメシルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、もしくはトシリオキシ基（芳香族又はヘテロ芳香族基に結合している）のシアノ基での置換は、好ましくは、遷移金属媒介過程を介して達成する。銅、ニッケル、及びパラジウムはこの変換に最も頻繁に用いられる金属であり、元素、塩、又はシアニド源と組み合わせた錯体として使用される。ヨウ化銅、硫酸銅、シアン化銅、塩化ニッケル、臭化ニッケル、シアン化ニッケル、ビス（トリフェニルホスフィン）ニッケルジクロリド、パラジウム担持炭、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、塩化パラジウム、シアン化パラジウムは、場合により、配位子、例えば、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-tert-ブチル-ホスフィン、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、ジアダマンチル-n-ブチル-ホスフィン、又はXantphosと組み合わせて、日常的に用いられる触媒である。一般的なシアニド源は、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化亜鉛、シアン化銅、シアン化ニッケル、ヘキサシアノ鉄酸カリウム、及びアセトンシアノヒドリンである。反応は、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル、キノリン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、又はその混合物中、20 ~ 280、好ましくは60 ~ 200 で実施する。亜鉛、炭酸ナトリウム、ヨウ化カリウム、水、及びピリジンなどの添加剤、ならびにあるいはマイクロ波照射の使用が、幾つかの反応条件にとって好都合となることがある。

20

【0171】

その後の塩素、臭素、もしくはヨウ素原子、又はトリフルオロメチルスルホニルオキシ、メシルオキシ、もしくはトシリオキシ基（芳香族又はヘテロ芳香族基に結合している）の水素原子での置換は、好ましくは、パラジウム、ニッケル、白金、又はロジウムから誘導される遷移金属種により媒介される。活性化触媒は、上述のとおり、配位子と遷移金属の錯体、元素形態、又は遷移金属の塩でありうる。ラネーニッケル又はパラジウム担持炭は、好ましい触媒種の一つである。適合する水素源は、水素（好ましくは、1 ~ 10 bar の圧力で）、シラン、例えば、トリアルコキシシラン又はポリメチルヒドロシロキサン、ボラン、水素化物、例えば、水素化ホウ素アルカリ金属、ギ酸、又はギ酸塩、例えば、ギ酸アンモニウムでありうる。反応は、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、水、酢酸エチル、アルコール、エーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、又はその混合物中、-10 ~ 180、より好ましくは、20 ~ 140 で実施する。

30

【0172】

その後の隣接する炭素原子に2個のヘテロ原子を有する化合物から出発する環化は、場合により、ニトリル、カルボン酸塩化物もしくはフッ化物、カルボン酸、ケテン、カルボン酸エステル、又はカルボン酸チオエステルなどのカルボン酸等価体を用いて行う。変換全体は、2個のヘテロ原子のうちの1つへのカルボン酸等価体の結合、それに続く他のヘ

40

50

テロ原子との環化という2つの反応工程を含む。第一の工程は、アミノ官能基とのアミド形成であり、それは本明細書で前述のとおり実施しうる。その後に続く反応工程である第二のヘテロ原子との環化は、酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、又は塩酸、あるいは塩基、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、又はナトリウムtert-ブトキシドの存在下での加熱により達成しうる。脱水試薬、例としては、無水物、例えば、無水酢酸、オルトエステル、例えば、オルトギ酸トリメチル、塩化チオニル、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、オキシ塩化リン、五塩化リン、ジアルキルカルボジイミド、ホスフィンとの組み合わせ、例えば、トリフェニルホスフィン又はトリアルキルホスフィンと、アゾジカルボン酸ジアルキル、臭素、ヨウ素、又は1,2-ジハロエタン、例えば、1,2-ジブロモテトラフルオロエタンとの組み合わせを使用するのが好都合であります。反応は、好ましくは、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、エーテル、又はその組み合わせなどの不活性溶媒又は混合物中で実施するが、酸又は塩基の存在下での環化もまた、水又はアルコール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはtert-ブタノール、又はこれらの溶媒の組み合わせ中で行いうる。反応は、0~200、好ましくは、20~140の温度で実施する。

10

【0173】

その後のアミノメチル基を得るためのシアノ基の還元は、好ましくは、遷移金属種の存在下で水素を用いるか、あるいは水素化物を用いて行う。パラジウム担持炭、水酸化パラジウム、酸化白金、又はラネーニッケルなどの、パラジウム、ニッケル、白金、ロジウム、又はルテニウムから誘導されうる適合する遷移金属は、酢酸エチル、アルコール、例えば、メタノールもしくはエタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エーテル、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、又はN-メチルピロリジノンなどの溶媒中、1~10barの水素圧で、かつ0~160の温度で使用しうる。酸、例えば、塩酸、メタンスルホン酸、硫酸、又は酢酸などの添加剤が遷移金属触媒での還元のために有益であります。好ましい水素化物源に包含されるのは、例えば、ホウ化水素、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリ-sec-ブチルホウ素カリウム、ボラン、又は水素化トリエチルホウ素リチウム、及びアラナート、例えば、水素化アルミニウムリチウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムである。これらの試薬のうちの幾つかは、最良には、水素化ホウ素ナトリウムとして、塩化ニッケル又は塩化コバルトと組み合わせて使用する。これらの試薬は、例えば、テトラヒドロフラン、エーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、又はトルエン中で使用してもよく、幾つかはまた、アルコール溶液又は水溶液と相溶性である。好ましい反応温度範囲は-80~160、より好ましくは-40~80である。

20

【0174】

その後のシアノ基からのN-ヒドロキシカルバムイミドイル基の形成は、シアノ化合物をヒドロキシルアミンで処理することにより実施しうる。反応は、好ましくは、水性又はアルコール溶媒中、0~140の温度で行う。

30

【0175】

その後のN-ヒドロキシカルバムイミドイルからのオキサジアゾールの形成は、ニトリル、カルボン酸塩化物もしくはフッ化物、カルボン酸、ケテン、カルボン酸エステル、又はカルボン酸チオエステルなどのカルボン酸等価体を用いて行う。変換は、上述の隣接する炭素原子における2個のヘテロ原子から出発する環の形成と関連しており、同様に実施しうる。

40

【0176】

その後のアミノカルボニル基からのシアノ基の形成は、好ましくは、無水物、例えば、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、又は無水トリフリン酸、ホスゲン、塩化チオニル、塩化オキサリル、POCl₃、PCl₅、P₄O₁₀、トリフェニル亜リン酸塩、又はトリフェニル-もしくはトリアルキルホスフィンなどの脱水試薬を、テトラクロロメタン、1,2-ジブロモテトラフルオロエタン、又は臭素と組み合わせて使用することにより実施

50

する。反応は、好ましくは、ジクロロメタン、1, 2 - デクロロエタン、ヘキサン、エーテル、1, 4 - ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、その混合物中で、又は溶媒を用いずに、0 ~ 140 の温度にて実施する。アミン、例えば、ピリジンもしくはトリエチルアミン、又はN, N -ジメチルホルムアミドなどの添加剤が有益でありうる。

【0177】

その後の第二級又は第一級アルコールを得るためのケト又はアルデヒド基の還元は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、又は水素化アルミニウムリチウムなどの錯体金属水素化物を用いて実施しうる。還元は、例えば、ジクロロメタン、1, 2 - デクロロエタン、ヘキサン、エーテル、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、N, N -ジメチルホルムアミド、N -メチルピロリドン、ベンゼン、トルエン、アルコール、例えば、メタノール、水、又はその混合物中で行いうるが、全ての還元剤がこれら溶媒の全てと相溶性であるわけではない。好ましい温度範囲は、試薬の還元力に応じて、-80 ~ 140 である。代替的には、遷移金属触媒の存在下で水素を還元に使用しうる。

10

【0178】

その後の転位によるカルボキシ基のアミノ基への変換は、アジ化アシルの加熱の結果、イソシアナートが形成される（クルチウス転位）ことにより達成しうる。イソシアナートを加水分解して、遊離アミンを形成しても、それぞれ、アミン又はアルコールでの処理により、尿素又はカルバマート誘導体に変換してもよい。アジ化アシルは、適切なアシル求電子試薬、例えば、塩化アシル、カルボン酸無水物、又はカルボン酸エステルを、例えば、アジ化ナトリウム又はトリメチルシリルアジドなどのアジド源を用い、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - デメトキシエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、1, 2 - デクロロエタン、N -メチルピロリジノン、N, N -ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン、ヘキサン、又はその混合物（特定の場合、水又はアルコールを同様に使用しうる）などの溶媒中で処理することにより得てもよい。反応は通常 -10 ~ 120 で実施する。代替的には、アシル求電子試薬は、酸からインサイチューで生成され、次にアジ化アシルに変換されうる。塩基、例えば、トリエチルアミン又はエチルジイソプロピルアミンの存在下、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、又はアルコールなどの溶媒中の、高温でのジフェニルホスホリルアジドが、この直接の変換にとって有効な試薬であることが証明されている。直接の変換も、アジ化水素酸及び硫酸などの酸触媒を、例えば、クロロホルム中、高温で用いることで達成しうる（シュミット反応）。この変換全体を達成するための別の方法は、ロッセン転位（塩化アシルなどのアシル求電子試薬から出発し、適合する対応ヒドロキサム酸誘導体が形成され、それが今度は転位して、イソシアナート、そして次に加熱及び/又は例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基で処理することによりアミンを得る）である（例えば、J. Org. Chem. 1997, 62, 3858 及び Synthesis 1990, 1143及びそこで引用される参考文献を参照）。

20

非置換カルボン酸アミドを、いわゆるホフマン転位によりアミンに転換しうる。この変換に適合する試薬に包含されるものは、NaOB_r、ナトリウムメトキシドと組み合わせた臭素、N - ブロモスクシニミド及びナトリウムメトキシド、PhI(O₂CCF₃)₂、及びPhI(OH)OTs (Tsは4 - トリルスルホニルである)である。

30

【0179】

その後のアルデヒド又はケト官能基のオレフィンへの変換は、例えば、いわゆるウィッティヒ反応及びその変形型、ピーターソンオレフィン化、ならびにジュリア反応及びその変形型により達成しうる。これらの反応には有機合成において多くの先例があり、例えば、March's Advanced Organic Chemistry, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., 6. Ed., New Jersey, 2007及びそこで引用される参考文献に詳細される。

40

【0180】

その後のC = C二重又はC - C三重結合の還元は、好ましくは、水素を用い、パラジウム

50

ム、ニッケル、白金、ルテニウム、又はロジウムから誘導された遷移金属種、好ましくはラネーニッケル、パラジウム担持炭、酸化白金、及び $RhCl(PPh_3)_3$ の存在下で行う。反応は、好ましくは、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、水、酢酸エチル、アルコール、エーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、又はその混合物中、0~180、より好ましくは20~140、かつ1~10 bar、好ましくは1~5 barの水素圧で実施する。

【0181】

その後のアルデヒド又はケトンの第二級又は第三級アルコールへの変換は、好ましくは、炭素求核試薬、例えば、アルキル、アリル、アルケニル、アリール、もしくはアルキニルリチウム、マグネシウム、又はセリウム化合物を、テトラヒドロフラン、エーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン、又はその混合物中、-80~80で加えることにより達成する。

10

【0182】

その後のカルボン酸エステルの第三級ヒドロキシ基への変換は、好ましくは、2当量以上の炭素求核試薬、例えば、アルキル、アリル、アルケニル、アリール、もしくはアルキニルリチウム、マグネシウム、又はセリウム化合物を用い、テトラヒドロフラン、エーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン、又はその混合物中、-80~80の温度で行う。

20

【0183】

その後の第一級又は第二級ヒドロキシ化合物の酸化は、例えば、塩化オキサリル、無水酢酸、 SO_3^* ピリジン、もしくはジシクロヘキシルカルボジイミドと組み合わせたジメチルスルホキシド、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC)、ジクロム酸ピリジニウム (PDC)、デス・マーチンペルヨージナン、二酸化マンガン、場合により共酸化剤と組み合わせた2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-N-オキシド (TEMPO)、又はN-メチル-モルホリン-N-オキシドなどの共酸化剤と組み合わせた過レニウム酸テトラプロピルアンモニウム (TPAP) (これらは、場合により、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下、好ましくは、トルエン、ジクロロメタン、又は1,2-ジクロロエタン中、-70~60で使用される)などの酸化剤を使用することにより達成しうる。代替的には、変換は、例えば、Al(OtBu)₃及びアセトンを用いるオッペナウアー酸化として行いうる。

30

【0184】

その後のオレフィン結合のヒドロホウ素化及び酸化は、ボラン、例えば、テトラヒドロフラン、トリメチルアミン、もしくはジメチルスルフィドと錯体化したボラン、ジエチルボラン、テクシルボラン、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、BF₃もしくはTiCl₄と組み合わせたNaBH₄、又はジクロロボラン、好ましくはテトラヒドロフラン中、-20~60で使用して実施する。ヒドロホウ素化生成物を、その後、例えば、過酸化水素及び水酸化ナトリウムを用い、水溶液中で処理して、中間体中で、ホウ素基をヒドロキシで置き換える。

40

【0185】

その後のオレフィン結合のジヒドロキシル化は、好ましくは、共酸化剤、例えば、N-メチル-モルホリン-N-オキシド又はK₃Fe(CN)₆と組み合わせた四酸化オスミウム又はオスミウム酸カリウムを用い、好ましくは、tBuO⁺、テトラヒドロフラン、及び/又は1,4-ジオキサンと組み合わせた水中で、-20~60にて行う。

【0186】

その後のオゾン分解によるオレフィン結合の開裂は、オゾンを用い、好ましくはジクロロメタン中、-50~-78で行う。得られた中間体をその後、例えば、ジメチルスルフィド、酢酸と合わせた亜鉛、パラジウム存在下での水素、又はトリフェニルホスフィンを用いた処理により、カルボニル化合物に変換しうる。中間体を水素化ホウ素ナトリウム又は水素化アルミニウムリチウムで処理することにより、対応するヒドロキシ化合物を得

50

る。

【0187】

その後のオレフィン結合のエポキシ化は、好ましくは、m-クロロ過安息香酸 (m C P B A)、ギ酸もしくは酢酸と組み合わせた過酸化水素、又はアセトンもしくは1, 1, 1-トリフルオロアセトンと組み合わせたオキソン (登録商標) を用い、好ましくはジクロロメタン中、-20 ~ 40 で行う。オキシラン環を、水素化アルミニウムリチウム又は水素化トリエチルホウ素リチウムなどの水素化物源を用い、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で開環して、ヒドロキシ化合物を得ることができる。

【0188】

その後のオレフィン結合のワッカーア化は、好ましくは、PdCl₂ 及びCuCl 又はCuCl₂ を用い、酸素の存在下、水性溶媒中で行って、対応するカルボニル化合物を得る。

【0189】

その後のオレフィン結合のヒドロシアン化は、4-トリルスルホニルシアニドを用い、フェニルシラン及びコバルト触媒の存在下で行うことができる (例えば、Angew. Chem. 2007, 119, 4603-6を参照)。

【0190】

その後のシアノ基への水のホルマール添加は、ニトリルの水溶液を、強酸、例えば、硫酸もしくは塩酸、又は塩基、例えば、NaOHもしくはKOHを用い、場合により高温で、好ましくは0 ~ 140 で処理することにより行うことができる。代替的には、この変換は、水溶液中で、PdCl₂ などの遷移金属触媒を用いて達成することができる。

【0191】

本明細書で前述の反応において、ヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はイミノなどの存在する任意の反応基は、反応の間、反応後に再び開裂される従来の保護基により保護しうる。

【0192】

例えば、ヒドロキシ基の保護基は、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、メチル、tert-ブチル、アリル、トリチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、テトラヒドロピラニル、メトキシメチル、エトキシメチル、又は2-トリメチルシリルエトキシメチル基であってよく、カルボキシ基の保護基はトリメチルシリル、メチル、エチル、tert-ブチル、アリル、ベンジル、又はテトラヒドロピラニルであってよく、

ケトン又はアルデヒドの保護基は、それぞれ、例えば、メタノール、エチレングリコール、プロパン-1, 3-ジオール、又はプロパン-1, 3-ジチオールから誘導されたケタール又はアセタールであってよく、

アミノ、アルキルアミノ、又はイミノ基の保護基は、メチル、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、4-メトキシベンジル、又は2, 4-ジメトキシベンジルであってよく、及びアミノ基については、更にフタリル及びテトラクロロフタリルであり、そして

末端アルキンの保護基は、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、又は2-ヒドロキシ-プロパ-2-イルであってよい。

【0193】

任意のアシル保護基は、例えば、加水分解により、水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール / 水、酢酸 / 水、テトラヒドロフラン / 水、もしくは1, 4-ジオキサン / 水中で、トリフルオロ酢酸、塩酸、もしくは硫酸などの酸の存在下、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、もしくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属塩基の存在下、0 ~ 120、好ましくは、10 ~ 100 の温度にて開裂しうる。変換は、非プロトン的に、例えば、ヨードトリメチルシランを用い、ジクロロメタン又は1, 2-ジクロロエタン中、-70 ~ 60 で行いうる。トリフルオロアセチルはまた、場合により、酢酸などの溶媒中、

10

20

30

40

50

50～120の温度で、塩酸などの酸を用いて処理することにより、あるいは、場合により、テトラヒドロフラン又はメタノールなどの更なる溶媒中、0～80の温度で水酸化ナトリウム水溶液を用いて処理することにより開裂する。

【0194】

任意の使用したアセタール又はケタール保護基は、例えば、加水分解により、水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水、又は1,4-ジオキサン／水中で、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、又は硫酸などの酸の存在下、0～120、好ましくは、10～100の温度で開裂しうる。ジクロロメタン中のヨードトリメチルシランは、この変換を非プロトン的に達成するための変法である。

【0195】

トリメチルシリル基は、例えば、水、水性溶媒混合物、又はメタノールもしくはエタノールなどのアルコール中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、又はナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下で開裂する。例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸、又は酢酸などの酸も適切でありうる。開裂は、通常、比較的低温、例えば、-60～60で起こる。トリメチルシリル以外のシリル基は、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、又は硫酸の存在下、0～100の温度で優先的に開裂する。特に適合するシリル基の開裂方法は、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、又はジクロロメタンなどの有機溶媒中、-20～100の温度で、フッ化物塩、例えば、フッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素又はフッ化カリウムを使用することに基づく。

【0196】

ベンジル、メトキシベンジル、又はベンジルオキシカルボニル基は、好都合には、水素化分解により、例えば、水素を用い、パラジウム担持炭又は水酸化パラジウムなどの触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸又はその混合物などの溶媒中、場合により塩酸などの酸の存在下、0～100、好ましくは、20～60の温度で、1～10bar、好ましくは、3～5barの水素圧にて開裂する。アニソール、チオアニソール、又はペンタメチルベンゼンなどの捕捉剤の存在下のヨウ化トリメチルシリル、三塩化ホウ素、又は三フッ化ホウ素もまた、ベンジルエーテル誘導体と共に使用しうる。メトキシベンジルなどの電子の豊富なベンジル残基もまた、酸化的に、例えば、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)又は硝酸セリウムアンモニウム(CAN)を用い、好ましくは、アルコール又は水性溶媒中、10～120の温度で開裂しうる。2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましくは、トリフルオロ酢酸中、アニソールなどの捕捉剤の存在下で開裂する。

【0197】

tert-ブチル又はtert-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくは、トリフルオロ酢酸、硫酸、又は塩酸などの酸で処理することにより、あるいは、場合により、塩化メチレン、1,4-ジオキサン、メタノール、イソプロパノール、水、又はジエチルエーテルなどの溶媒を使用して、ヨードトリメチルシランで処理することにより開裂する。

【0198】

第三級アミンにおけるメチル基は、1-クロロ-1-クロロギ酸エチル又はクロロギ酸ビニルで処理することにより開裂しうる。臭化水素酸及び三臭化ホウ素が、メチルエーテルの開裂に特に適合する。

【0199】

一般式Iの化合物は、前述の、それらの鏡像異性体及び／又はジアステレオマーに分割しうる。したがって、例えば、シス／トランス混合物は、それらのシス及びトランス異性体に分割し、ラセミ化合物は、それらの鏡像異性体に分離しうる。

【0200】

シス／トランス混合物は、例えば、クロマトグラフィーにより、そのシス及びトランス異性体に分割しうる。ラセミ体として生成する一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法(Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley I

10

20

30

40

50

nterscience, 1971を参照)により、それらの光学鏡像体に分離し、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それ自体公知の方法、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶化を使用して、それらの異なる物理化学的特性を利用することにより、それらのジアステレオマーに分割しうる。その後得られた化合物がラセミ体である場合、それらは前述の鏡像異性体に分割しうる。

【0201】

ラセミ体は、好ましくは、キラル相のカラムクロマトグラフィーにより、又は光学活性溶媒から結晶化により、あるいは、ラセミ化合物と共に、エステル又はアミドなどの塩又は誘導体を形成する光学活性物質と反応させることにより分割する。塩は、塩基性化合物について、鏡像異性的に純粋な酸と共に、酸性化合物については、鏡像異性的に純粋な塩基と共に形成されうる。ジアステレオマー誘導体は、鏡像異性的に純粋な補助化合物、例えば、酸、それらの活性化誘導体、又はアルコールと共に形成される。そのようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的特性、例えば、溶解性の相違を利用して達成し、遊離鏡像体が、好適な薬剤の作用により、純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から遊離しうる。そのような目的のために一般的に使用される光学的に活性な酸は、例えば、D型及びL型の酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、又はキナ酸である。補助残基として適用しうる光学活性アルコールは、例えば、(+)-又は(-)-メントールであってもよく、アミド中の光学活性アシル基は、例えば、(+)-又は(-)-メンチルオキシカルボニルであってもよい。

10

20

30

40

【0202】

上述したように、式Iの化合物は、塩、特に薬学的使用のために、薬学的に許容しうる塩に変換しうる。本明細書で使用するとき、「薬学的に許容しうる塩」とは、その酸性又は塩基性塩を作ることにより親化合物が修飾されている開示化合物の誘導体のことをいう。薬学的に許容しうる塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩などが含まれるが、これらに限定されない。例えば、そのような塩として、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物/臭化水素酸塩、Ca-エデト酸塩/エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物/塩酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩(エジシル酸塩)、エストラート、エシラート、フマル酸塩、グルセプタート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニラート(glycolylalansilates)、ヘキシルレゾルシナート(hexylresorcinates)、ヒドラバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオナート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオニ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩(トシラート)、及びトリエチオジド(triethiodides)、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、及びプロカインが挙げられる。更なる薬学的に許容しうる塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの金属由来のカチオンと共に形成することができる(Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照)。幾つかの上述の塩はまた、本発明の化合物を精製又は単離するために使用しうる。

40

50

【0203】

本発明の薬学的に許容しうる塩は、塩基性又は酸性残基を含有する親化合物から、従来の化学的方法により合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を、十分な量の適切な塩基又は酸と、水中、あるいはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリルなどの有機希釈剤、又はその混合物中で反応させることにより調製することができる。

【0204】

本発明の化合物を精製又は単離するために有用な上述のもの以外の酸の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）もまた、本発明の一部を構成する。

【0205】

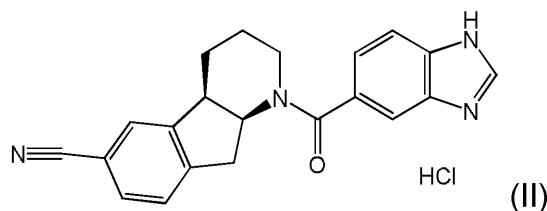
本発明の化合物はまた、好都合には、以下の実施例に記載される方法を使用して入手可能であり、これらの方法はまた、この目的のため、文献から当業者に公知の方法と組み合わせうる。

【0206】

幾つかの実施態様では、本教示はまた、以下の構造式(II)：

【化20】

10



で表される化合物の結晶形を製造する方法を提供する。

【0207】

幾つかの実施態様では、本教示は、構造式(II)で表される化合物の結晶形Iを製造する方法を提供する。幾つかの実施態様では、本教示は、構造式(II)で表される化合物の結晶形IIを製造する方法を提供する。

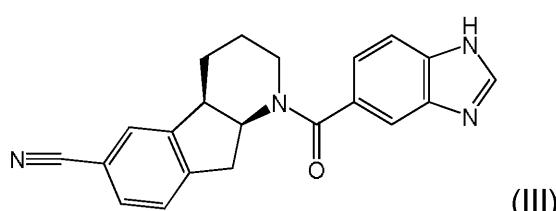
20

【0208】

幾つかの実施態様では、構造式(II)で表される化合物の結晶形Iを製造する方法は、以下の構造式(III)：

【化21】

30



で表される遊離塩基をエタノール中に、約30℃未満の温度で溶解させること；溶解遊離塩基を塩酸（例えば、30～40wt%水溶液、例えば36.5wt%水溶液などの水溶液中）でプロトン化すること；そしてプロトン化した溶解遊離塩基を冷却する（例えば、約30℃未満の温度で）ことにより、結晶形Iの生成を可能にすることを含む。

【0209】

40

例えば、幾つかの実施態様では、方法は、遊離塩基をエタノール中に、20～30℃で溶解させること、溶解した遊離塩基を塩酸（例えば、30～40wt%水溶液、例えば36.5wt%水溶液などの水溶液中）でプロトン化すること、そして-5～5℃の温度で結晶形Iの生成を可能にすること（又は、ほぼ室温で溶解させること、そして約0℃で結晶化させること）を含む。幾つかの実施態様では、方法は、遊離塩基をエタノール中に、ほぼ室温で溶解させること、溶解した遊離塩基を塩酸（例えば、30～40wt%水溶液、例えば36.5wt%水溶液などの水溶液中）でプロトン化すること、そして室温で、少なくとも6時間、例えば、少なくとも8時間、例えば、少なくとも10時間かけて、結晶形Iの生成を可能にすることを含む。更に他の実施態様では、方法は、遊離塩基をエタノール中に、約30℃を超える温度で溶解させること、溶解した遊離塩基を塩酸（例えば、3

50

0 ~ 4 0 wt % 水溶液、例えば 3 6 . 5 wt % 水溶液などの水溶液中) で約 3 0 未満の温度でプロトン化すること、そして約 3 0 未満の温度で結晶形 I の生成を可能にすることを含む。

【 0 2 1 0 】

幾つかの実施態様では、構造式 (II) で表される化合物の結晶形 II を製造する方法は、構造式 (II) で表される化合物 (例えば、構造式 (II) で表される化合物の結晶形 I) を、エタノール (例えば、200 proof 無水エタノール) と接触させて、懸濁物を生成すること、そして懸濁物を十分な時間攪拌して、結晶形 II を生成することを含む。幾つかの実施態様では、結晶形 II を生成するための十分な時間は、少なくとも約 3 日間、少なくとも約 4 日間、少なくとも約 5 日間、少なくとも約 6 日間、又は少なくとも約 1 週間である。

10

【 0 2 1 1 】

幾つかの実施態様では、構造式 (II) で表される化合物の結晶形 II を製造する方法は、構造式 (II) で表される化合物を酢酸エチル中に、約 4 0 を超える温度 (例えば、少なくとも約 5 0 、又は 4 0 ~ 6 0 で) で溶解させること; そして溶解した化合物を冷却する (例えば、約 3 0 未満の温度で、又はほぼ室温以下で) ことにより、結晶形 II の生成を可能にすることを含む。

【 0 2 1 2 】

幾つかの実施態様では、構造式 (II) で表される化合物の結晶形 II を製造する方法は、構造式 (III) で表される遊離塩基をイソプロパノール中に、約 4 0 を超える温度 (例えば、約 5 0 を超える温度、約 6 0 を超える温度、又は更に 7 5 でもしくは 7 5 を超える温度) で溶解させること; 溶解した遊離塩基を塩酸 (例えば、イソプロパノール中) でプロトン化すること; そして溶解したプロトン化遊離塩基を冷却する (例えば、約 1 5 未満の温度、約 1 0 未満の温度、又は約 5 未満の温度で) ことにより、結晶形 II の生成を可能にすることを含む。或いは、遊離塩基を 5 0 ~ 7 0 の間の温度で溶解させ、そして形 II を 0 ° ~ 1 5 で生成させる。

20

【 0 2 1 3 】

幾つかの実施態様では、構造式 (II) で表される化合物の結晶形 II を製造する方法は、構造式 (III) で表される遊離塩基を、エタノール (例えば、200 proof 無水エタノール) 中に、約 4 0 を超える温度 (例えば、約 5 0 で又は約 5 0 を超える) で溶解させること; 溶解した遊離塩基を塩酸 (例えば、200 proof 無水エタノールなどのエタノール中) でプロトン化すること; 溶解したプロトン化遊離塩基を高温で少なくとも 2 時間保持すること、そして溶解したプロトン化遊離塩基を冷却する (例えば、約 1 5 未満、約 1 0 未満、約 5 未満、又は更に約 0 でもしくは約 0 未満の温度で) ことにより、結晶形 II の生成を可能にすることを含む。或いは、遊離塩基を 4 5 ° ~ 7 0 で溶解させ、溶解したプロトン化遊離塩基を 4 5 ~ 7 0 で 2 ~ 3 時間保持し、そして形 II を、0 ~ 2 5 の間で、又は 0 ~ 1 5 で生成させる。

30

【 0 2 1 4 】

幾つかの実施態様では、構造式 (II) で表される化合物の結晶形を製造する方法は更に、1 個以上の種晶 (例えば、結晶形 I 又は結晶形 II の種晶) の使用を含む。

40

【 0 2 1 5 】

既述のとおり、本発明に係る一般式 I の化合物及び式 (II) の化合物、ならびにその生理学的に許容しうる塩は、貴重な薬理学的特性、特に酵素 1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (H S D) 1 に対する阻害効果を有する。

【 0 2 1 6 】

生物学的実施例

a) 新規化合物の生物学的特性 (1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 に対する阻害活性) は以下のとおり検討しうる:

試験化合物による 1 1 - H S D 1 のインビトロ阻害を、ヒト肝臓ミクロソームによりコルチステロンから產生するコルチゾールを検出する H T R F (均一時間分解蛍光) 技術 (cisbio international, France) で測定する。簡潔に述べると、化合物を、N A D P H

50

(200 μM) 及びコルチゾン (80 nM) を含有するトリス緩衝液 (20 mMトリス、5 mM EDTA、pH 6.0) 中、37°で1時間インキュベートした。次に、反応中に產生したコルチゾールを、2つのHTRF結合体：XL665に結合したコルチゾール及びヨーロピウムクリプテート (Europium cryptate) で標識した抗コルチゾール抗体を含む、競合免疫測定法で検出する。検出反応のためのインキュベーション時間は典型的には2時間である。コルチゾールの量は、ウェル (Ex 320 / 75 nm; Em 615 / 8.5 nm 及び 665 / 7.5 nm) の時間分解蛍光を読み取ることにより測定する。次に、2つの放出シグナルの比率を計算する (Em 665 * 10000 / Em 615)。各アッセイは、非阻害コルチゾール產生のための対照として化合物の代わりに溶剤対照を有するインキュベーション (100% CTL; 「高値」)、ならびに完全阻害酵素のための対照としてカルベノキソロン及びコルチゾールバックグラウンドを有するインキュベーション (0% CTL; 「低値」) を含む。各アッセイはまた、蛍光データをコルチゾール濃度に変換するコルチゾールに関する較正曲線を含む。各化合物の阻害率 (% CTL) をカルベノキソロンシグナルに対して測定し、IC₅₀曲線を生成する。
10

【0217】

前述のように試験された本発明に係る一般式Iの化合物は、例えば、10000 nM未満、特に1000 nM未満、最も好ましくは、500 nM未満のIC₅₀値を有する。

【0218】

【表6】

表2. 実験部分に列挙された実施例の11 β -HSD 1に対する阻害活性

実施例	IC ₅₀ [nM]						
1	106	32	954	63	1337	94	90
2	65	33	676	64	2871	95	1033
3	1380	34	651	65	212	96	1107
4	573	35	3137	66	631	97	526
5	861	36	310	67	722	98	1252
6	296	37	150	68	435	99	3523
7	410	38	1474	69	371	100	850
8	342	39	1515	70	350	101	712
9	481	40	2148	71	915	102	3119
10	321	41	1121	72	656	103	670
11	94	42	418	73	447	104	847
12	367	43	1629	74	1960	105	263
13	257	44	2151	75	324	106	31
14	405	45	1066	76	933	107	26
15	1617	46	3618	77	685	108	150
16	1412	47	2157	78	257	109	1458
17	2107	48	514	79	650	110	1561
18	1027	49	1469	80	1971	111	1376
19	1902	50	4266	81	1730	112	724
20	227	51	2867	82	1338	113	2658
21	1132	52	1595	83	2058	114	185
22	123	53	979	84	2067	115	2077
23	551	54	471	85	1625	116	1795
24	1794	55	4680	86	2110	117	1654
25	475	56	356	87	8854	118	1067
26	1512	57	969	88	705	119	365
27	297	58	1112	89	1319	120	383
28	2504	59	2095	90	2255	121	4439
29	831	60	1051	91	244	122	230
30	2210	61	821	92	884	123	644
31	469	62	940	93	121	124	1322

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ [nM]						
125	484	137	1119	149	141	161	212
126	1758	138	1054	150	674	162	354
127	1129	139	484	151	188	163	67
128	1917	140	1622	152	24	164	1315
129	1490	141	326	153	48	165	449
130	1137	142	996	154	449	166	182
131	6428	143	1409	155	83	167	573
132	320	144	609	156	432	168	313
133	854	145	777	157	1155	169	429
134	389	146	55	158	998	170	248
135	585	147	1738	159	1786	171	218
136	527	148	214	160	367	174	67

10

20

30

40

【0219】

b) 新規化合物の 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 に対する阻害活性もまた以下のとおり検討しうる :

本発明の化合物による 11 - H S D 1 のミクロソーム調製の阻害は基本的に以前に記載のとおり測定する (K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski -Vosatka, B. Strulovici, and W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Beta-Hydroxyseroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384)。全ての反応は、室温で 96 ウェルの透明軟質 P E T Microbeta プレート (PerkinElmer) 中で実施する。アッセイは、0.1 mM から出発して半対数 (half-log) 倍の増分 (8 点) で前もって希釈した D M S O 中の試験化合物 1 μ L 中に基質溶液 (5.0 mM H E P E S, pH 7.4, 10.0 mM K C l, 5 mM N a C l, 2 mM M g C l₂, 2 mM N A D P H 及び 16.0 nM [³ H] コルチゾン (1 Ci/mmol)) 4.9 μ L を分注し、混合することにより開始する。10 分間のプレインキュベーションの後、ヒト 11 - H S D 1 を過剰発現する C H O 細胞から単離したミクロソームを含有する酵素溶液 (総タンパク質の 10 ~ 20 μ g/ml) 5.0 μ L を加え、プレートを室温で 90 分間インキュベートする。Super block 緩衝液 (Bio-Rad) 中に 1.0 μ M 18 - グリチルレチン酸、5 mg/ml プロテイン A 被覆 Y S i S P A ビーズ (GE Healthcare) 及び 3.3 μ g/ml の抗コルチゾール抗体 (East Coast Biologics) を含有する S P A ビーズ懸濁液 5.0 μ l を加えることにより反応を停止させる。プレートを室温で 120 分間振とうして、[³ H] コルチゾールに相当する S P A シグナルを Microbeta プレートリーダーで測定する。

【0220】

【表 7】

表 3. 実験部分に列挙された実施例の 11 β -HSD 1 に対する阻害活性

実施例	IC ₅₀ [nM]	実施例	IC ₅₀ [nM]	実施例	IC ₅₀ [nM]
172	5.6	173	18.6	174	3.6
175	58.4	176	46.5	177	>100

【0221】

50

c) 新規化合物の代謝安定性は以下のとおり検討しうる：

新規化合物の代謝分解を、様々な種からのプールした肝臓ミクロソームを用いて 37 でアッセイする。時点当たり 100 μ l の最終インキュベーション容量は、トリス緩衝液 pH 7.6 (室温) (0.1M)、塩化マグネシウム (5 mM)、ミクロソームタンパク質 (0.5 mg / mL) 及び試験化合物を最終濃度 1 μ M で含有する。37 での短時間のブレインキュベーションに続いて、反応を、-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (還元型) (NADPH、1 mM) を加えることにより開始し、異なる時点でのアリコートを溶媒に移すことにより終了する。遠心分離 (10000 g、5 分間) の後、親化合物の量について、上澄みのアリコートを LC - MS / MS によりアッセイする。濃度 - 時間プロフィールの片対数プロットの傾きにより半減期を決定する。

10

【0222】

【表 8】

表 4. 実験部分に列挙された実施例のヒト肝臓ミクロソームの安定性

実施例	$t_{1/2}$ [分]	実施例	$t_{1/2}$ [分]	実施例	$t_{1/2}$ [分]
1	>90	42	>90	108	>90
2	29	91	>90	146	>45
10	>45	93	>90	148	>90
11	38	105	22	152	>90
20	>90	106	>90	153	>90
37	>90	107	>90	155	28

【0223】

酵素 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 を阻害する能力に鑑みると、本発明に係る一般式 I の化合物及びその対応する薬学的に許容しうる塩、ならびに式 (II) の化合物は、理論的には、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 活性の阻害により影響を受けうるそれら全ての症状又は疾患の治療及び / 又は予防的処置に好適である。したがって、本発明に係る化合物は、疾患、特に、1型及び 2 型糖尿病、糖尿病性合併症 (例えば網膜症、腎障害もしくは神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍、大血管障害、創傷治癒遅延又は低下)、代謝性アシドーシス又はケトーシス、反応性低血糖症、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン耐性、代謝症候群、異なる原因から起こる脂質異常症、アテローム性動脈硬化及び関連疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫及び高尿酸血症などの代謝障害又は病態の予防又は治療に特に好適である。これらの物質はまた、例えば臍臓細胞のアポトーシスやネクローシスなどの細胞の変性を防ぐのに好適でありうる。本物質はまた、臍臓細胞の機能を向上させ又は修復するのにも、臍臓細胞の数と大きさを増加させるのにも好適でありうる。本発明に係る化合物はまた利尿薬又は高血圧治療薬として使用してもよく、急性腎不全の予防及び治療に好適である。

20

【0224】

更に、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 の阻害が、眼圧亢進のある被検者の眼内圧を低下させることが示されているので、本化合物は眼内障を処置するのに使用することが可能である。

30

【0225】

糖質コルチコイド受容体との相互作用のためにコルチゾール濃度を調節する 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 の役割、及び骨減少における過剰糖質コルチコイドの公知の役割に鑑みると、本化合物は骨粗鬆症に対する有益な効果を有しうる。

【0226】

40

50

ストレス及び／又は糖質コルチコイドは、認知機能に影響を及ぼすことが示されており、過剰コルチゾールが脳神経欠損又は機能不全に関連している。11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1阻害剤での処置により、認知機能障害の改善又は予防がもたらされうる。そのような化合物はまた、不安又はうつ病の処置に有用でありうる。

【0227】

免疫系とHPA（視床下部下垂体 - 副腎）軸との間の動的相互作用は公知であり、また糖質コルチコイドは、細胞性応答と体液性応答との間の均衡を助ける。免疫反応は、典型的には、結核、ハンセン病、及び乾癬などの一定の疾患状態において、体液性応答に偏っている。より適切なものは、細胞ベースの応答である。11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1阻害剤は、免疫化と関連した一時的な免疫応答を増強して、細胞ベースの応答が得られ、したがって、免疫調節において有用となりうる。

10

【0228】

特に、その生理学的に許容しうる塩を含む本発明に係る化合物は、糖尿病、特に、1型及びII型糖尿病、ならびに／あるいは糖尿病性合併症の予防又は治療に好適である。

【0229】

本発明の更なる態様において、本発明は、上述の疾患及び状態の治療又は予防のための方法に関するものであり、この方法は、有効量の一般式Iの化合物をヒトに投与することを含む。更なる実施態様において、本教示は、上述の疾患及び状態の治療又は予防のための方法に関するものであり、この方法は、有効量の式（II）の化合物をヒトに投与することを含む。

20

【0230】

治療又は予防のために対応する活性を達成するために必要な投与量は、通常、投与される化合物、患者、疾患又は病態の性質と重篤度及び投与の方法と頻度に依存し、患者の担当医が決定するところである。便宜上、投薬量は、静脈投与の場合で1～100mg、好ましくは1～30mgであり、経口投与の場合は1～1000mg、好ましくは1～100mgであり、いずれの場合も1日1～4回投与する。

30

【0231】

実際の薬学的に有効な量又は治療用量は当然、患者の年齢及び体重、投与の経路ならびに疾患の重篤度などの、当業者に公知の要因に依存する。いずれの場合においても、組み合せは、薬学的に有効な量が患者の固有の状態に基づいて送達されるような投薬量及び方法で投与される。

【0232】

式Iの化合物を投与するのに好適な製剤は、通常の技術を有する当業者に明らかであり、これには、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、座剤、ドロップ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サッシェ剤、注射剤、吸入剤（inhalatives）、粉剤などが含まれる。医薬活性化合物の含量は、組成物全体の0.1～95重量%、好ましくは5.0～90重量%の範囲にあろう。

40

【0233】

好適な錠剤は、例えば、式Iに係る1つ以上の化合物を、公知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、担体、崩壊剤、補助剤、界面活性剤、結合剤及び／又は滑沢剤と混合することにより得ることができる。錠剤はまた幾つかの層からなってもよい。

【0234】

この目的のために、本発明に従って調製される式Iの化合物は、場合により他の活性物質と一緒に、1つ以上の従来の不活性担体及び／又は希釈剤、例えば、トウモロコシデンプン、乳糖、グルコース、微晶質セルロース、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸、酒石酸、水、ポリビニルピロリドン、水／エタノール、水／グリセロール、水／ソルビトール、水／ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は固形脂肪などの脂肪性物質、あるいはその適切な混合物と一緒に処方しうる。

50

【0235】

本発明に係る化合物はまた、特に、前述の疾患や病態の治療及び／又は予防のために、他の活性物質とともに使用しうる。そのような組み合わせに適した活性物質には、例えば、記載した適応症のうちの1つについて、本発明に係る11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーーゼ(HSD)1アンタゴニストの治療効果を増強する活性物質、及び／又は、本発明に係る11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーーゼ(HSD)1アンタゴニストの投薬量を減らすことができる活性物質が含まれる。そのような組み合わせに適した治療薬には、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素(例えば、グリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド)、ナategリニド、レバグリニド、チアゾリジンジオン(例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン)、SGLT2阻害剤(例えば、ダバグリフロジン、レモグリフロジンエタボナート(remogliflozin etabonate)、セルグリフロジン(sergliflozin)、カナグリフロジン(canagliflozin)、1-クロロ-4-(D-グルコピラノス-1-イル)-2-[4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-ベンジル]-ベンゼン)、PPAR-アゴニスト(例えば、GL262570)及びアンタゴニスト、PPAR-／モジュレータ(例えば、KRP297)、-グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボーズ、ボグリボーズ)、DPP4阻害剤(例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン)、2-アンタゴニスト、インスリン及びインスリン類似物、GLP-1及びGLP-1類似物(例えば、エキセンディン-4)又はアミリンなどの抗糖尿病剤が含まれる。この列挙には、肝臓内でグルコース産生のデレギュレートに影響を及ぼす物質であるタンパク質チロシンホスファターゼ1の阻害剤、例えば、グルコース-6-ホスファターゼの阻害剤、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコゲンホスホリラーゼ、グルカゴン受容体アンタゴニスト、及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、グリコゲンシンターゼキナーゼ、又はピルビン酸デヒドロキナーゼ、ならびにグルコキナーゼ活性化剤、脂質低下剤、例えば、HMG-CoA-還元酵素阻害剤(例えば、シンバスタチン、アトロバスタチン)、フィブロート(例えば、ベザフィブロート、フェノフィブロート)、ニコチン酸及びその誘導体、PPAR-アゴニスト、PPAR-アゴニスト、ACAT阻害剤(例えば、アバシミベ(avasimibe))又はコレステロール吸収阻害剤、例えば、エゼチミベ、胆汁酸結合物質、例えば、コレステラミン、回腸胆汁酸輸送の阻害剤、HDLを上昇させる化合物、例えば、CETP阻害剤もしくはABC1調整剤、あるいは肥満処置のための活性物質、例えば、シブトラミンもしくはテトラヒドロリポスタチン、SDRI、アクソキン、レプチン、レプチン様物質、カンナビノイド1受容体のアンタゴニスト、MCH-1受容体アンタゴニスト、MC4受容体アゴニスト、NPY5もしくはNPY2アンタゴニスト、又はSB-418790もしくはAD-9677などの3-アゴニスト、ならびに5HT2c受容体のアゴニストなども含まれる。

【0236】

さらに、高血圧、慢性心不全又はアテローム性動脈硬化に効果を及ぼす薬物、例えば、A-IIアンタゴニストもしくはACE阻害剤、ECE阻害剤、利尿薬、-ブロッカー、Ca-アンタゴニスト、中枢作用性の抗高血圧薬、-2-アドレナリン受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤など、又はその組み合わせとの併用が好適である。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストの例は、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、エプロサルタンメシラート(eprosartan mesilate)、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、メドキソミル、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701などである。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストは、好ましくは、高血圧症及び糖尿病性合併症の治療又は予防用として、しばしばヒドロクロロチアジドなどの利尿薬と組み合わせて使用される。

【0237】

尿酸合成阻害剤又は尿酸排泄薬との併用は、痛風の治療又は防止に適している。

【0238】

10

20

30

40

50

GABA - 受容体アンタゴニスト、Na チャンネル遮断薬、トピラマート、プロテインキナーゼ C 阻害剤、糖化最終産物阻害剤又はアルドース還元酵素阻害剤との併用は、糖尿病性合併症の治療又は防止に使用しうる。

【 0 2 3 9 】

前述の併用パートナーの投薬量は、有用には、通常推奨される最小投与量の 1 / 5 から通常推奨投与量の 1 / 1 である。

【 0 2 4 0 】

したがって、本発明の別の態様では、本発明は、酵素 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 を阻害することにより影響を及ぼすことができる疾患又は病態の治療又は予防に適した医薬組成物を調製するための、本発明に係る化合物又はそのような化合物の生理学的に許容しうる塩を、上述の活性物質のうちの少なくとも 1 つを併用パートナーとして組み合わせて使用することに関する。これらの疾患又は病態は、好ましくは代謝疾患、特に前記に挙げた疾患又は病態の 1 つであり、なかでも糖尿病又は糖尿病性合併症である。

10

【 0 2 4 1 】

本発明に係る化合物、又はその生理学的に許容しうる塩の、別の活性物質と組み合わせての使用は、同時でも時間差でもよいが、とりわけ短時間のうちに使用する。これらを同時投与する場合、2 つの活性物質を一緒に患者に与えるが、2 つの活性物質を時間差で使用する場合は、それらは 12 時間以内、とりわけ 6 時間以内に患者に与える。

20

【 0 2 4 2 】

したがって、別の態様では、本発明は、本発明に係る化合物又はそのような化合物の生理学的に許容しうる塩と併用パートナーとしての少なくとも 1 つの前述の活性物質を、場合により 1 つ以上の不活性担体及び / 又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物に関する。

【 0 2 4 3 】

したがって、例えば、本発明に係る医薬組成物は、本発明に係る式 I の化合物又はそのような化合物の生理学的に許容しうる塩と少なくとも 1 つのアンギオテンシン II 受容体アンタゴニストの組み合わせを、場合により 1 つ以上の不活性担体及び / 又は希釈剤と一緒に含む。

30

【 0 2 4 4 】

本発明に係る化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、及びそれらと組み合わされる更なる活性物質は、両方とも、一つの製剤、例えば錠剤又はカプセル剤中に一緒に、あるいは、例えば、いわゆるキットオブパーツ (kit-of-parts) として 2 個の同一又は異なる製剤中に別々に存在させてよい。

【 0 2 4 5 】

後述の実施例は本発明の説明を目的とするものであり、本発明を限定するものではない。

30

【 0 2 4 6 】

生成物の特性決定のために用いられる分析 HPLC 及び TLC パラメータ：

【表9】

<u>方法1</u> カラム	Merck Cromolith Speed ROD, RP18e, 50×4.6 mm			<u>方法2</u> カラム	Waters Xbridge C18, 30×4.6 mm, 2.5 μ m		
移動相	A: 水 + 0.1% HCO ₂ H B: アセトニトリル + 0.1% HCO ₂ H			移動相	A: 水 + 0.1% NH ₃ B: メタノール		
	時間 (分)	A%	B%		時間 (分)	A%	B%
	0.00	90	10		0	90	10
	4.50	10	90		0.15	90	10
	5.00	10	90		4.00	0	100
	5.50	90	10		4.40	0	100
					4.55	90	10
					5.00	90	10
流量	1.5 mL/分			流量	1.6 mL/分		
波長	UV 220, 230, 又は 254 nm			波長	UV 220, 230, 又は 254 nm		

<u>方法3</u> カラム	Sunfire C18, 50×4.6 mm, 3.5 μ m, 40°C			<u>方法4</u> カラム	Sunfire C18, 50×4.6 mm, 3.5 μ m, 40°C		
移動相	A: 水 + 0.1% F ₃ CCO ₂ H B: メタノール			移動相	A: 水 + 0.1% F ₃ CCO ₂ H B: メタノール		
	時間 (分)	A%	B%		時間 (分)	A%	B%
	0.00	95	5		0.00	95	5
	1.30	0	100		1.30	0	100
	3.00	0	100		2.50	0	100
	4.00	95	5		2.60	95	5
流量	1.5 mL/分			流量	1.5 mL/分		
波長	UV 210-500 nm			波長	UV 210-500 nm		

<u>方法 5</u> カラム	Waters Xbridge C18, 50×2.1 mm, 1.7 μ m, 60 °C		
移動相	A: 水 + 0.032% NH ₄ OH; B: アセトニトリル		
	時間 (分)	A%	B%
	0	95	5
	2.00	0	100
	2.50	0	100
	2.60	95	5
流量	1.3 mL/分		
波長	UV 210-500 nm		

<u>方法 6</u> カラム	StableBond SB-C18 30×4.6 mm, 1.8 μ m			<u>method 7</u> カラム	YMC-PACK ODS-AQ 50×2.0 mm, 5 μ m, 50 °C		
移動相	A: 水 + 0.1% F ₃ CCO ₂ H B: メタノール			移動相	A: 水 + 0.0375% F ₃ CCO ₂ H B: アセトニトリル + 0.0187% F ₃ CCO ₂ H		
	時間 (分)	A%	B%		時間 (分)	A%	B%
	0.00	90	10		0	90	10
	1.80	0	100		2.2	20	80
	2.00	0	100		2.5	20	80
	2.15	90	10				
	2.35	90	10				
流量	1.75 mL/分			流量	1.0 mL/分		
波長	UV 220, 230, 又は 254 nm			波長	UV 220 nm		

【 0 2 4 7 】

以下では、その 2 個の窒素のうちの一つに水素を有するベンゾイミダゾールが分子の一部分であるとき、両方の互変異性体構造 (1 H - ベンゾイミダゾール及び 3 H - ベンゾイミダゾール) を意味するが、1 つのみが明示的に挙げられるか又は記載される。

【 0 2 4 8 】

中間体 1 及び 2 :

シス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン及びトランス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン

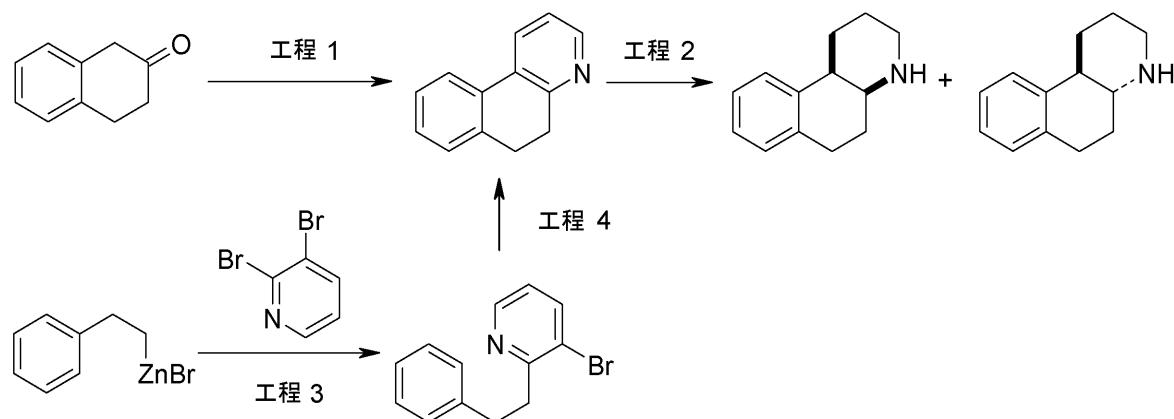
10

20

30

40

【化22】



10

20

30

40

50

【0249】

工程1：5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

プロパルギルアミン(5mL)を、攪拌棒、2-テトラロン(10.00g)、NaAuCl₄ * 2H₂O(0.65g)、及びエタノール(50mL)を装填したフラスコに加えた(注意:その後非常に発熱する反応が起こりうる 氷浴を傍におくこと)。得られた混合物を室温で15分間、次に還流温度で1時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル60:40)に付して、標記化合物を油状物として得た。収率: 6.78g(理論値の56%)；LC(方法1): t_R = 1.81分；質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 182 [M+H]⁺。

【0250】

代替的には、反応は、マイクロ波照射を用い、マイクロ波オープン加熱で、100℃に10分間行ってもよい。

【0251】

工程2：シス-及びトランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン(8.78g)、PtO₂(1.00g)、及び酢酸の混合物を、水素雰囲気下(10bar)、室温で24時間振とうした(変換が完了しない場合、この後更なるPtO₂(0.20g)を加え、完了するまで水素下での振とうを続けた)。触媒を濾過により分離し、溶媒を蒸発させた。残留物を2M NaOH水溶液に取り、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせて抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(1%NH₃を含有するジクロロメタン/メタノール95:5 80:20)に付して、2つの分離した標記化合物を得た。

シス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン: 収率: 6.30g(理論値の69%)；LC(方法1): t_R = 1.85分；質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 188 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30-1.45 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.59-2.79 (m, 4H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.27 (ブロードs, 1H及び水), 7.00-7.11 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 1H)。

【0252】

代替的には、シス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンは、H₂(3bar)及び5%酢酸を含有するメタノール中の10%パラジウム担持炭を用いるエナミド還元を行うことにより、J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 98-3-5に記載の合成の開始時に得てもよい。

【0253】

トランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノ

リン：収率：0.41g（理論値の5%）；質量スペクトル（E S I⁺）：m/z = 188 [M + H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.20-1.33 (m, 1H), 1.67-1.89 (m, 3H), 1.98-2.07 (m, 1H), 約 2.47-2.55 (2H, m) DMSO-d₅シグナルと重複, 2.59-2.68 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 1H)。

【0254】

代替的には、トランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンは、J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 983-5に記載のとおり得てもよい。

【0255】

代替的には、5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリンは、以下のとおり得てもよい。

【0256】

工程3：3-ブロモ-2-フェネチル-ピリジン

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.0g)を、攪拌棒、フェネチル亜鉛プロミド(テトラヒドロフラン中0.5 mol/L, 100mL)、2,3-ジブロモピリジン(10.50g)、及びテトラヒドロフラン(100mL)を装填したフラスコに加え、アルゴン雰囲気下、室温で保持した。得られた混合物を室温で3時間、そして40で更に16時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10 75:25)に付して、標記化合物を油状物として得て、それをエーテルで処理して凝固させた。収率：9.32g（理論値の81%）；LC(方法1)：t_R = 4.28分；質量スペクトル(E S I⁺)：m/z = 262/264 (Br) [M + H]⁺。

【0257】

工程4：5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

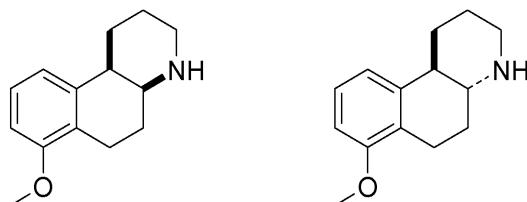
N,N-ジメチルアセトアミド(15mL)を、攪拌棒、3-ブロモ-2-フェネチル-ピリジン(3.34g)、新たに乾燥させたK₂CO₃(3.52g)、酢酸パラジウム(II)(0.14g)、及びトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボラート(0.47g)を装填したフラスコに加え、アルゴン雰囲気下、室温で保持した。フラスコを150の高温の油浴に入れ、混合物をこの中で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残留物を2回シリカゲルのクロマトグラフィー(1.ジクロロメタン/メタノール 98:2; 2.シクロヘキサン/酢酸エチル 90:10 50:5)に付して、標記化合物を油状物として得た。収率：1.51g（理論値の65%）；LC(方法1)：t_R = 1.83分；質量スペクトル(E S I⁺)：m/z = 182 [M + H]⁺。

【0258】

中間体3及び4

シス-7-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン及びトランス-7-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

【化23】



標記化合物を、工程1において5-メトキシ-2-テトラロン及びプロパルギルアミン、ならびに工程2において7-メトキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリンを用いる、中間体1及び2について工程1及び工程2に記載のものと同様の経路に従って得た

10

20

30

40

50

。

工程 1 : 7 - メトキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリン ; 収率 : 理論値の 5 5 % ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 212 [M + H] ⁺ 。

工程 2 : シス - 7 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン ; 収率 : 理論値の 54 % ; L C (方法 1) : t _R = 2.02 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 218 [M + H] ⁺ 。

トランス - 7 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン ; 収率 : 理論値の 20 % ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 218 [M + H] ⁺ 。

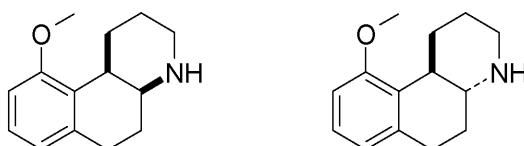
【 0259 】

10

中間体 5 及び 6

シス - 10 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン及びトランス - 10 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン

【 化 24 】



20

標記化合物を、工程 1 において 8 - メトキシ - 2 - テトラロン及びプロパルギルアミン、ならびに工程 2 において 10 - メトキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリンを用いる、中間体 1 及び 2 について工程 1 及び工程 2 に記載のものと同様の経路に従って得た。

工程 1 : 10 - メトキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリン ; 収率 : 理論値の 54 % ; L C (方法 1) : t _R = 2.02 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 212 [M + H] ⁺ 。

工程 2 : シス - 10 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン ; 収率 : 理論値の 50 % ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 218 [M + H] ⁺ 。

30

トランス - 10 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン ; 収率 : 理論値の 11 % ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 218 [M + H] ⁺ 。

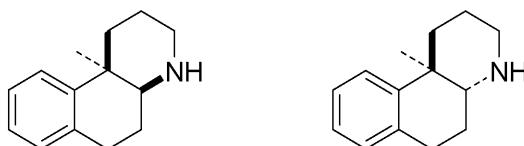
【 0260 】

中間体 7 及び 8

シス - 10 b - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン及びトランス - 10 b - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン

【 化 25 】

40



標記化合物を、中間体 1 及び 2 について工程 1 及び工程 2 に記載のものと同様の経路に従って得た。

【 0261 】

工程 1 : 10 b - メチル - 3 , 5 , 6 , 10 b - テトラヒドロ - ベンゾ [f] キノリン

50

プロパルギルアミン (0.21 mL) を、攪拌棒、1-メチル-2-テトラロン (0.5 mL)、 $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (27 mg)、及びエタノール (3 mL) を装填したマイクロ波オープンに適合した容器に加えた (注意: その後非常に発熱する反応が起こりうる氷浴を傍におくこと)。得られた混合物をマイクロ波照射下 100 で 10 分間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 25:75 0:100) に付して、標記化合物を油状物として得た。収率: 0.29 g (理論値の 50%) ; LC (方法 1) : $t_R = 1.78$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 198$ [M + H]⁺。

【0262】

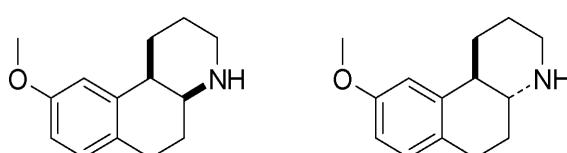
工程 2 : シス-10b-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン及びトランス-10b-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン 10b-メチル-3,5,6,10b-テトラヒドロ-ベンゾ[f]キノリン (8.78 g)、10% パラジウム担持炭 (1.00 g)、酢酸 (0.3 mL)、及びメタノール (10 mL) の混合物を、水素雰囲気下 (3 bar)、室温で 14 時間振とうした。触媒を濾過により分離し、溶媒を蒸発させた。残留物を半濃 (half-concentrated) Na_2CO_3 水溶液に取り、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、次に濃縮して、約 3:1 の混合物 (シス / トランス) の 2 つの標記化合物を得た。収率: 0.24 g (理論値の 86%) ; LC (方法 1) : $t_R = 1.92$ 分 (トランス-10b-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン) 及び $t_R = 2.02$ 分 (シス-10b-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン) ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 202$ [M + H]⁺。 20

【0263】

中間体 9 及び 10

シス-9-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン及びトランス-9-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

【化 26】



標記化合物を、工程 1 において 7-メトキシ-2-テトラロン及びプロパルギルアミン、ならびに工程 2 において 9-メトキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリンを用いる、中間体 1 及び 2 について工程 1 及び工程 2 に記載のものと同様の経路に従って得た。

工程 1 : 9-メトキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン; 収率: 理論値の 58% ; LC (方法 1) : $t_R = 1.99$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 212$ [M + H]⁺。 40

工程 2 : シス-9-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン; 収率: 理論値の 19%; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 218$ [M + H]⁺。

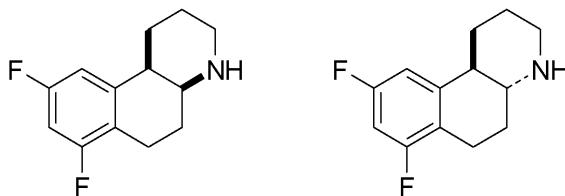
トランス-9-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン; 収率: 理論値の 22%; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 218$ [M + H]⁺。

【0264】

中間体 11 及び 12

シス - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン及びトランス - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン

【化 2 7】



10

標記化合物を、工程 1 において 5 , 7 - ジフルオロ - 2 - テトラロン及びプロパルギルアミン、ならびに工程 2 において 7 , 9 - ジフルオロ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリンを用いる、中間体 1 及び 2 について工程 1 及び工程 2 に記載のものと同様の経路に従って得た。

工程 1 : 7 , 9 - ジフルオロ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリン；収率：理論値の 53 %；L C (方法 1) : $t_R = 2.54$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 224 [M + H]⁺。

工程 2 : シス - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン；収率：理論値の 38 %；TLC : $r_f = 0.37$ (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / 32% NH₃ 水溶液 90 : 10 : 1)；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 218 [M + H]⁺。

トランス - 7 , 9 - ジフルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン；収率：理論値の 26 %；TLC : $r_f = 0.37$ (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / 32% NH₃ 水溶液 90 : 10 : 1)；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 224 [M + H]⁺。

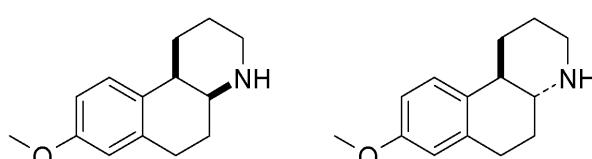
【0265】

中間体 13 及び 14

シス - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン及びトランス - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン

30

【化 2 8】



標記化合物を、工程 1 において 6 - メトキシ - 2 - テトラロン及びプロパルギルアミン、ならびに工程 2 において 8 - メトキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリンを用いる、中間体 1 及び 2 について工程 1 及び工程 2 に記載のものと同様の経路に従って得た。

工程 1 : 8 - メトキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリン；収率：理論値の 14 %；L C (方法 1) : $t_R = 1.95$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 212 [M + H]⁺。

工程 2 : シス - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン；収率：理論値の 52 %；TLC : $r_f = 0.22$ (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / 32% NH₃ 水溶液 90 : 10 : 1)；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 218 [M + H]⁺。

トランス - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベン

40

50

ゾ [f] キノリン；收率：理論値の 21%；TLC： $r_f = 0.28$ (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / 32% NH₃ 水溶液 90 : 10 : 1)；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 218 [M + H]⁺。

【0266】

中間体 15 及び 16

シス-10-フルオロ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ-オクタヒドロ-ベンゾ [f] キノリン及びトランス-10-フルオロ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ [f] キノリン

【化29】



10

標記化合物を、工程 1 において 8-フルオロ-2-テトラロン及びプロパルギルアミン、ならびに工程 2 において 10-フルオロ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ [f] キノリンを用いる、中間体 1 及び 2 について工程 1 及び工程 2 に記載のものと同様の経路に従って得た。

工程 1 : 10-フルオロ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ [f] キノリン；收率：理論値の 55%；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 200 [M + H]⁺。

工程 2 : シス-10-フルオロ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ [f] キノリン；收率：理論値の 63%；TLC : $r_f = 0.38$ (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / 32% NH₃ 水溶液 90 : 10 : 1)；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 206 [M + H]⁺。

トランス-10-フルオロ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ [f] キノリン；收率：理論値の 13%；TLC : $r_f = 0.46$ (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / 32% NH₃ 水溶液 90 : 10 : 1)；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 206 [M + H]⁺。

【0267】

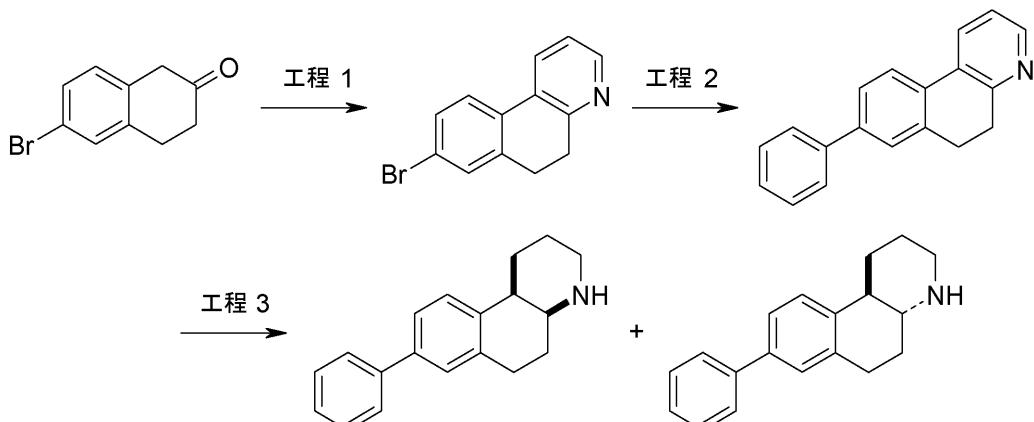
20

中間体 17 及び 18

シス-8-フェニル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ [f] キノリン及びトランス-8-フェニル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ [f] キノリン

【化30】

30



40

【0268】

工程 1 : 8-ブロモ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ [f] キノリン

標記化合物を、6-ブロモ-2-テトラロン及びプロパルギルアミンから、中間体 1 及

50

び 2 の工程 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 69%；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 260/262 (Br) [M + H]⁺。

【0269】

工程 2 : 8 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリン

攪拌棒、8 - ブロモ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリン (0.28 g)、フェニルボロン酸 (0.24 g)、2M Na₂CO₃ 水溶液 (1.1 mL)、及び N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) を装填したフラスコに、室温で 10 分間アルゴンを散布した。次に、[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ジクロロメタン錯体 (30 mg) を加え、得られた混合物を 90 °C に加熱し、この温度で 4 時間攪拌した。混合物を室温に冷却した後、酢酸エチル及び水を加え、混合物をセライトで濾過した。濾液の有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) に付して、標記化合物を固体として得た。収率 : 0.24 g (約 80% 純粋)；LC (方法 1) : t_R = 3.16 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 258 [M + H]⁺。

【0270】

工程 3 : シス - 8 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン及びトランス - 8 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン

標記化合物を、8 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、中間体 1 及び 2 の工程 2 に記載のものと同様の手順に従って調製した。

シス - 8 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン : 収率 : 理論値の 56%；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 206 [M + H]⁺。

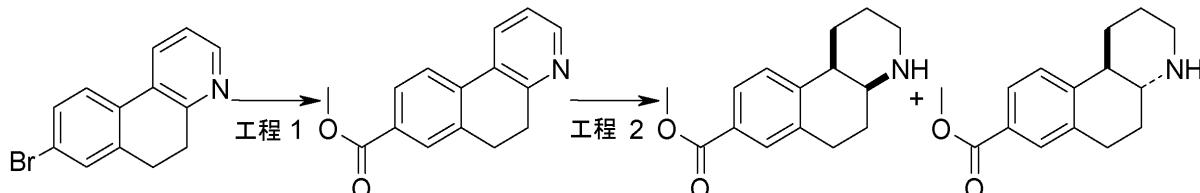
トランス - 8 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン : 収率 : 理論値の 11%；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 206 [M + H]⁺。

【0271】

中間体 19 及び 20

シス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル及びトランス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル

【化 31】



【0272】

工程 1 : 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル

8 - ブロモ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリン (4.00 g)、トリエチルアミン (3.0 mL)、[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ジクロロメタン錯体 (0.63 g)、N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL)、及びメタノール (20 mL) を装填したフラスコを、アルゴンで 5 分間、一酸化炭素で更に 5 分間フラッシュした。次に、混合物を、一酸化炭素雰囲気下 (4 bar)、80 °C に加熱し、この温度で一晩振とうした。室温に冷却した後、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに取り、水及びブラインで洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 0 : 1) に付して、標記化合物を固体として得た。収率 : 3.16 g (理論

10

20

30

40

50

値の 86%；LC(方法1)： $t_R = 2.18$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 240 [M + H]⁺。

【0273】

工程2：シス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸メチルエステル及びトランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸メチルエステル

標記化合物を、5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸メチルエステルから、中間体1及び2の工程2に記載のものと同様の手順に従って調製した。

シス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸メチルエステル：収率：理論値の79%；LC(方法1)： $t_R = 1.93$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 246 [M + H]⁺。

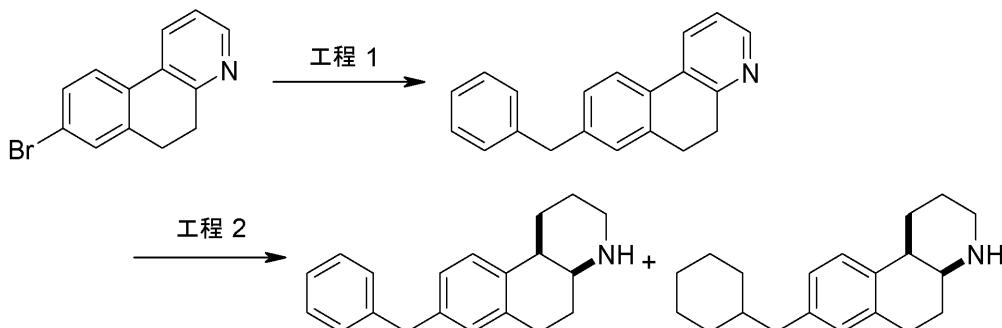
トランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸メチルエステル：収率：理論値の10%；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 246 [M + H]⁺。

【0274】

中間体21及び22

シス-8-ベンジル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン及びシス-8-シクロヘキシルメチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

【化32】



【0275】

工程1：8-ベンジル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

ベンジル亜鉛プロミド(テトラヒドロフラン中0.5 mol/L、7.7 mL)を、攪拌棒、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(53 mg)、及び8-ブロモ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン(0.20 g)を装填したフラスコに加え、アルゴン雰囲気下、室温で保持した。得られた溶液を還流温度に加熱し、この温度で6時間攪拌した。溶液を室温に冷却した後、NH₄Cl水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブライントで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル4:1 1:1)に付して、標記化合物を油状物として得た。収率：0.17 g(理論値の81%)；LC(方法1)： $t_R = 3.08$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 272 [M + H]⁺。

【0276】

工程2：シス-8-ベンジル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン及びシス-8-シクロヘキシルメチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

標記化合物を、8-ベンジル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、中間体1及び2の工程2に記載のものと同様の手順に従って調製し、約30:70の混合物として得て、それをそのまま次の反応工程で使用した。収率：理論値の81%(約30:70の混合物)。

シス-8-ベンジル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

10

20

30

40

50

f] キノリン : L C - M S (方法 1) : $t_R = 2.91$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 278 [M + H]^+$ 。

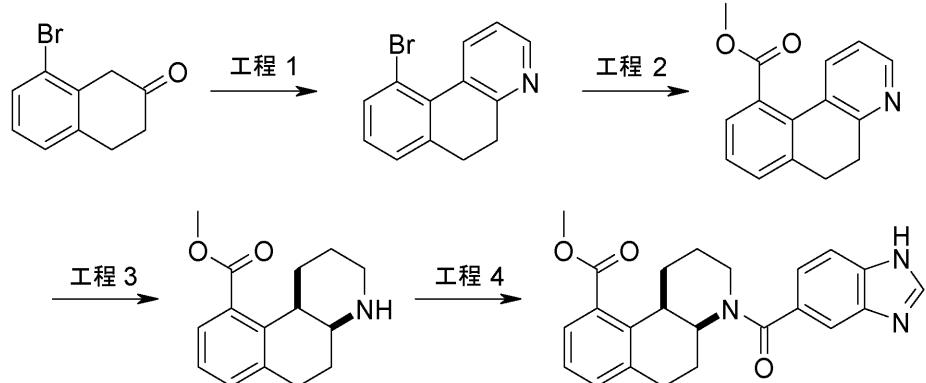
シス - 8 - シクロヘキシル - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン : L C - M S (方法 1) : $t_R = 3.41$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : $m/z = 284$ [M + H] ⁺ 。

(0 2 7 7)

中間体 2 3

シス - 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 10 - カルボン酸メチルエステル

【化 3 3】



【 0 2 7 8 】

工程 1 : 10 - プロモ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] キノリン

標記化合物を、8-ブロモ-2-テトラロン及びプロパルギルアミンから、中間体1及び2の工程1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の49%；LC（方法1）： $t_{R} = 2.68$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 260/262$ （Br） $[M + H]^{+}$ 。

〔 0 2 7 9 〕

工程 2 : 5 , 6 - ヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 10 - カルボン酸メチルエステル

標記化合物を、10-ブロモ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリンから、中間体19及び20の工程1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の84%；LC（方法1）： $t_R = 1.95$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 240$ [$M + H$]⁺。

[0 2 8 0]

工程3： シス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 10 - カルボン酸メチルエステル

標記化合物を、5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリン-10-カルボン酸メチルエステルから、中間体1及び2の工程2に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率: 理論値の52%; L C (方法1): $t_R = 2.07$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 246$ [$M + H$]⁺。

〔 0 2 8 1 〕

工程4： シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリン-10-カルボン酸メチルエステル

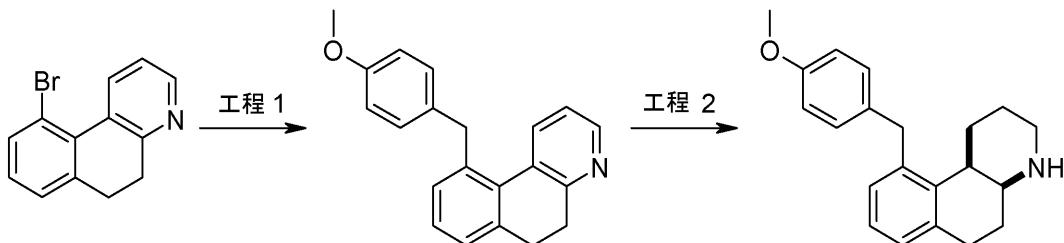
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリン-10-カルボン酸メチルエステルから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の43%；TLC： $r_f = 0.30$ （シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH/32%NH₃水溶液：9.0:1.0:1.0）；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 390 [M + H]⁺

【0282】

中間体24

シス-10-(4-メトキシ-ベンジル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

【化34】



10

【0283】

工程1：シス-10-(4-メトキシ-ベンジル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

標記化合物を、4-メトキシベンジル亜鉛塩化物及び10-ブロモ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、中間体21及び22の工程1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の85%；LC(方法1)： $t_R = 3.09$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 302$ [M+H]⁺。

【0284】

工程2：シス-10-(4-メトキシ-ベンジル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

標記化合物を、10-(4-メトキシ-ベンジル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、中間体1及び2の工程2に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の12%；LC-MS(方法1)： $t_R = 2.82$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 308$ [M+H]⁺。

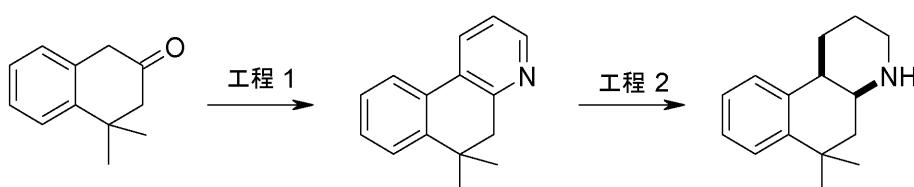
20

【0285】

中間体25

シス-6,6-ジメチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

【化35】



30

【0286】

工程1：6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

標記化合物を、4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン及びプロパルギルアミンから、中間体1及び2の工程1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の49%；LC(方法1)： $t_R = 2.40$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 210$ [M+H]⁺。

40

【0287】

工程2：シス-6,6-ジメチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

標記化合物を、6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、中間体1及び2の工程2に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の72%；LC-MS(方法1)： $t_R = 2.38$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 216$ [M+H]⁺。

50

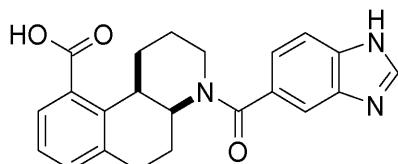
【0288】

中間体26

シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5

,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-10-カルボン酸

【化36】



10

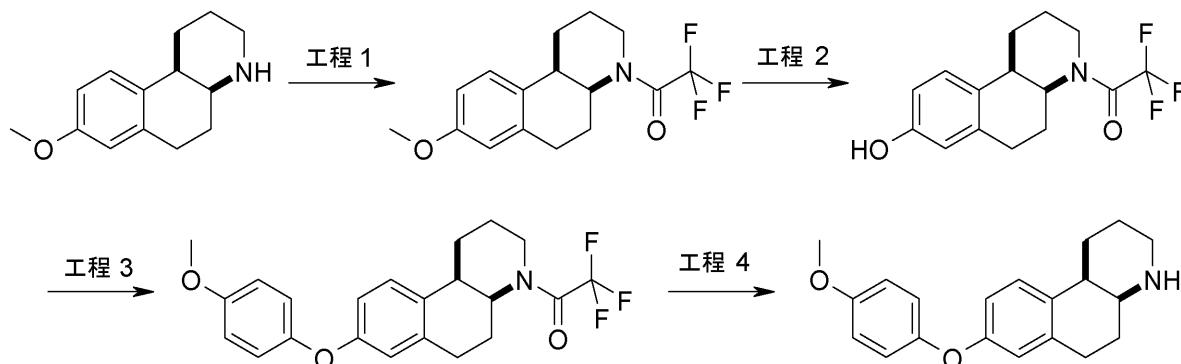
標記化合物を、シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-10-カルボン酸メチルエステルから、溶液を50で攪拌することを除いては、実施例35に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の69%；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 376 [M + H]⁺。

【0289】

中間体27

シス-8-(4-メトキシ-フェノキシ)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

【化37】



20

【0290】

工程1：シス-2,2,2-トリフルオロオロ-1-(8-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-エタノン

無水トリフルオロ酢酸(0.75mL)を、氷浴中で冷やしたジクロロメタン(10mL)中のシス-8-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン(0.79g)及びトリエチルアミン(0.90mL)の溶液に加えた。冷却浴を除去し、溶液を室温で一晩攪拌した。次に、水及びジクロロメタンを加え、攪拌を更に30分間続けた。有機相を分離し、NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させて、標記化合物を固体として得た。収率：理論値の100%；LC(方法1)：t_R = 4.38分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 314 [M + H]⁺。

40

【0291】

工程2：シス-2,2,2-トリフルオロオロ-1-(8-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-エタノン

標記化合物を、シス-2,2,2-トリフルオロオロ-1-(8-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-エタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の93%；LC(方法1)：t_R = 3.58分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 300 [M + H]⁺。

50

【0292】

工程3：シス-2,2,2-トリフルオロ-1-[8-(4-メトキシ-フェノキシ)-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-エタノン

シス-2,2,2-トリフルオロ-1-[8-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-エタノン(0.98g)、4-メトキシフェニルボロン酸(1.00g)、ピリジン(1.30mL)、酢酸銅(II)(0.60g)、モレキュラーシープ3(3.60g)、及びジクロロメタン(15mL)の混合物を、大気中、室温で一晩攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(ジクロロメタン/1% NH₃を含有するメタノール 99:1 95:5)に付して、標記化合物を無色の樹脂様の固体として得た。収率：1.05g(理論値の79%)；LC(方法1)：t_R = 5.00分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 406 [M+H]⁺。

【0293】

工程4：シス-8-(4-メトキシ-フェノキシ)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

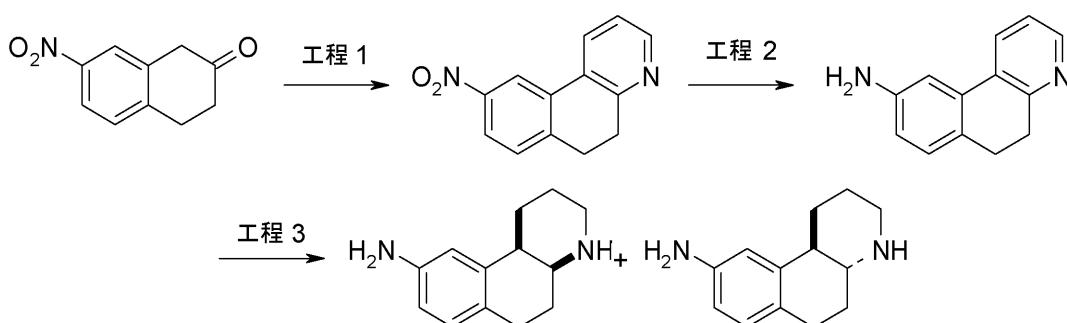
1M NaOH水溶液(10mL)を、室温で、テトラヒドロフラン(10mL)中のシス-2,2,2-トリフルオロ-1-[8-(4-メトキシ-フェノキシ)-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-エタノン(0.95g)の溶液に加えた。得られた溶液を35で一晩攪拌し、次に室温に冷却した。溶液を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(1% NH₃を含有するジクロロメタン/メタノール 95:5 70:30)に付して、標記化合物を無色の樹脂様の固体として得た。収率：0.64g(理論値の88%)；LC(方法1)：t_R = 2.75分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 310 [M+H]⁺。

【0294】

中間体28及び29

シス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-イルアミン及びトランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-イルアミン

【化38】



【0295】

工程1：9-ニトロ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

標記化合物を、7-ニトロ-2-テトラロン及びプロパルギルアミンから、中間体1及び2の工程1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の41%；LC(方法1)：t_R = 2.20分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 227 [M+H]⁺。

【0296】

工程2：9-アミノ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

9-ニトロ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン(1.90g)、10%パラジウム担持炭(0.20g)、及びメタノール(10mL)の混合物を、水素雰囲気下(3ba)

10

20

30

40

50

r)、室温で3時間振とうした。次に、触媒を濾過により分離し、濾液を濃縮して、油状物を得て、それを更に精製しないで次の反応に付した。収率：1.67g（粗）；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 197 [M + H]⁺。

【0297】

工程3：シス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-イルアミン及びトランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-イルアミン

標記化合物を、9-アミノ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、中間体1及び2の工程2に記載のものと同様の手順に従って調製した。

シス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-イルアミン：収率：理論値の40%；LC（方法2）：t_R = 2.50分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 203 [M + H]⁺。

トランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-イルアミン：収率：理論値の24%；LC（方法2）：t_R = 2.70分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 203 [M + H]⁺。

【0298】

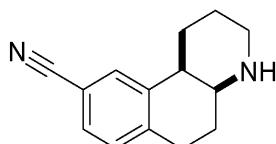
中間体30

シス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-カルボニトリル

【化39】

10

20



水（0.7mL）に溶解した亜硝酸ナトリウム（0.12g）を、約-5に冷却した半濃硫酸（0.6mL）中のシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-イルアミン（0.36g）の溶液に滴下した。溶液を冷却浴中で15分間攪拌し、その後尿素（30mg）を加えた。得られた溶液を、約-5に冷却した水（1.4mL）中のシアノ化ナトリウム（0.32g）及びシアノ化銅（I）（0.19g）の激しく攪拌した溶液に加えた。混合物を冷却浴中で更に10分間攪拌し、次に冷却浴を除去した。室温で10分間攪拌した後、混合物を70に加熱し、この温度で1時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、4M NaOH溶液（1.5mL）で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、溶媒を蒸発させた。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー[ジクロロメタン/（ジクロロメタン/メタノール/NH₄OH 50:48:2）80:20 40:60]に付して、標記化合物を樹脂様の固体として得た。収率：0.12g（理論値の31%）；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 213 [M + H]⁺。

30

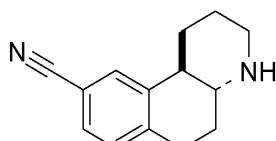
40

【0299】

中間体31

トランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-カルボニトリル

【化40】



50

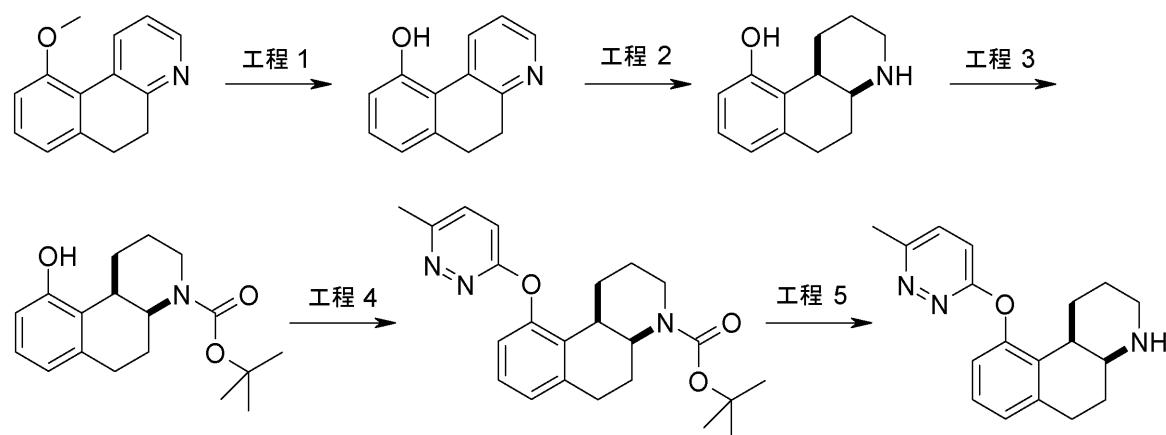
標記化合物を、トランス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-9-イルアミンから、中間体30について記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の22%；LC（方法1）： $t_R = 1.64$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 213 [M + H]⁺。

【0300】

中間体32

シス-10-(6-メチル-ピリダジン-3-イルオキシ)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

【化41】



【0301】

工程1：5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-10-オール

標記化合物を、10-メトキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例7について記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の94%；LC（方法1）： $t_R = 1.48$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 198 [M + H]⁺。

【0302】

工程2：シス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-10-オール

標記化合物を、5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-10-オールから、中間体1及び2の工程2に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の60%；LC（方法2）： $t_R = 2.71$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 204 [M + H]⁺。

【0303】

工程3：シス-10-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル

二炭酸ジ-tert-ブチル（0.69g）を、室温で、ジクロロメタン（25mL）中のシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-10-オール（0.64g）及びトリエチルアミン（0.5mL）の溶液に加えた。溶液を室温で一晩攪拌し、次にジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を2Mクエン酸水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残留物を少量のメタノールで処理し、その後生じた沈殿物を濾過により分離し、乾燥させて、標記化合物を無色の固体として得た。収率：0.35g（理論値の37%）；LC（方法1）： $t_R = 4.20$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 304 [M + H]⁺。

【0304】

工程4：シス-10-(6-メチル-ピリダジン-3-イルオキシ)-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル

シス-10-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベン

10

20

30

40

50

ゾ [f] キノリン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.40 g) 、 3 - クロロ - 6 - メチル - ピリダジン (0.13 g) 、 炭酸セシウム (0.35 g) 、 及び *N* - メチルピロリジノン (5 mL) の混合物を、150 °C で 1.5 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させた (Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1 / 1 : 2) に付して、標記化合物を得た。収率: 0.14 g (不純) ; LC (方法 1) : t_R = 4.19 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 396 [M + H]⁺。

【0305】

工程 5 : シス - 10 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - 1,2,3,4,4a,5,6,10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン 10

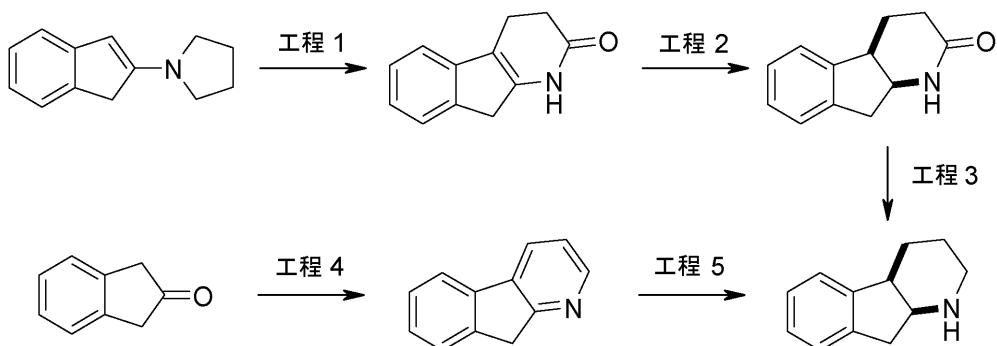
塩酸 (1,4 - ジオキサン中 4 mol/L, 0.7 mL) を、室温で、ジクロロメタン (5 mL) 中のシス - 10 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - 2,3,4a,5,6,10b - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.13 g) の溶液に加えた。溶液を室温で 2 時間攪拌し、次に濃縮して、粗標記化合物をその塩酸塩として得て、それを更に精製しないで使用した。収率: 0.12 g (粗) ; LC (方法 1) : t_R = 1.90 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 296 [M + H]⁺。

【0306】

中間体 33 20

シス - 2,3,4,4a,9,9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2,1-b] ピリジン

【化42】



【0307】

工程 1 : 1,3,4,9 - テトラヒドロ - インデノ [2,1-b] ピリジン - 2 - オン 1 - (1H - インデン - 2 - イル) - ピロリジン (5.34 g) 及びアクリルアミド (6.15 g) の混合物を、アルゴン雰囲気中、100 °C で 30 分間攪拌した。次に、温度を 130 °C に上げ、攪拌を更に 15 分間続けた。室温に冷却した後、水 (50 mL) 及び酢酸 (5 滴) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液の有機相を分離し、ブラインで洗浄した。乾燥させ (MgSO_4)、溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 / 0 : 1) に付して、褐色の固体を得て、それを酢酸エチルで粉碎し、乾燥させて、標記化合物を得た。収率: 1.12 g (理論値の 21 %) ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 186 [M + H]⁺。

【0308】

工程 2 : シス - 1,3,4,4a,9,9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2,1-b] ピリジン - 2 - オン

1,3,4,9 - テトラヒドロ - インデノ [2,1-b] ピリジン - 2 - オン (1.10 g) 、 10 % パラジウム担持炭 (0.15 g) 、 酢酸 (0.75 mL) 、 及びメタノール (20 mL) の混合物を、水素雰囲気下 (3 bar) 、室温で 6 時間振とうした。次に、触媒

20

30

40

50

を濾過により分離し、濾液を濃縮した。残留物をtert-ブチルメチルエーテルで粉碎し、乾燥させて、標記化合物を無色の固体として得た。収率：0.99g（理論値の89%）；LC（方法1）： $t_R = 2.53$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 188 [M + H]⁺。

【0309】

工程3：シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン

水素化アルミニウムリチウム（テトラヒドロフラン中1mol/L、12mL）を、室温で、テトラヒドロフラン（15mL）中のシス-1,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-2-オン（0.95g）の溶液に加えた。得られた溶液を還流温度に加熱し、この温度で2時間攪拌した。室温に冷却した後、溶液を氷冷水に注ぎ、1M NaOH水溶液及び酢酸エチルを加え、得られた混合物をセライトで濾過した。濾液の水相を分離し、酢酸エチルで抽出し、抽出物を濾液の有機相と合わせた。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させた（MgSO₄）。溶媒を蒸発させて、標記化合物を無色の固体として得た。収率：0.83g（理論値の94%）；LC（方法1）： $t_R = 1.29$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 174 [M + H]⁺。

代替的には、中間体33を以下のとおり得た。

【0310】

工程4：9H-インデノ[2,1-b]ピリジン

標記化合物を、2-インダノン及びプロパルギルアミンから、中間体1及び2の工程1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の56%；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 168 [M + H]⁺。

【0311】

工程5：シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン

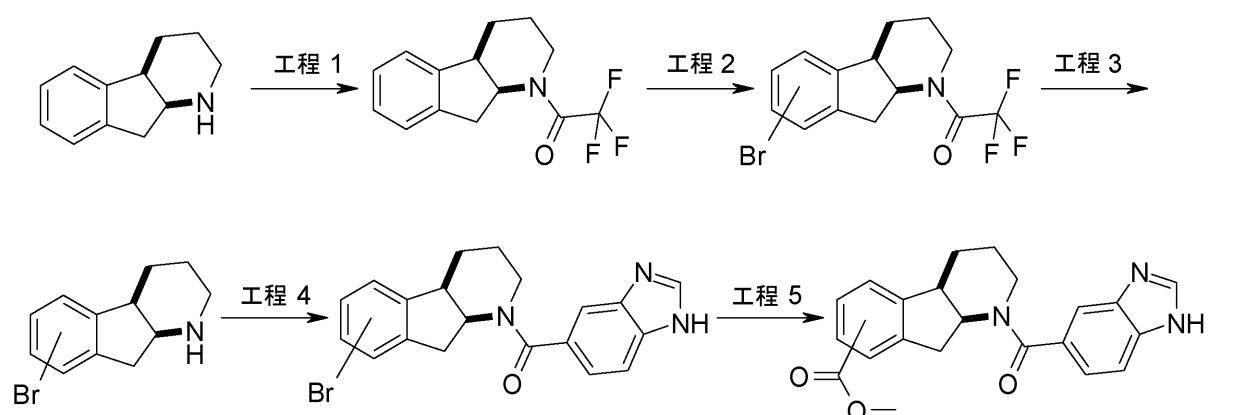
9H-インデノ[2,1-b]ピリジン（0.20g）、PtO₂（70mg）、濃塩酸水溶液（0.1mL）、及びエタノール（10mL）の混合物を、水素雰囲気下（2bar）、室温で16時間振とうした（変換が完了しない場合、この後更なるPtO₂（30mg）を加え、完了するまで水素下での振とうを続けた）。触媒を濾過により分離し、溶媒を蒸発させて、粗標記化合物をその塩酸塩として得て、それを更に精製しないで使用した。収量：0.25g（粗）；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 174 [M + H]⁺。

【0312】

中間体34及び35

シス-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル及びシス-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-カルボン酸メチルエステル

【化43】



10

20

30

40

50

【0313】

工程1 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (シス - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン

標記化合物を、シス - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2, 1 - b] ピリジンから、中間体27の工程1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の76%；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 270 [M + H]⁺。

【0314】

工程2 : シス - 1 - (6 - ブロモ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン及びシス - 1 - (7 - ブロモ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノン

臭素 (0.80mL) を、室温で、水 (32mL) 中の2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (シス - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン (4.00g) の懸濁液に加えた。混合物を70℃に加熱し、この温度で4時間攪拌した。室温に冷却した後、Na₂S₂O₃水溶液を加え、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) により精製して、2つの標記化合物及び少量の更なる一臭素化異性体の混合物を得た。収率：3.40g (理論値の66%)；LC (方法1) : t_R = 4.70分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 348 / 350 (Br) [M + H]⁺。

【0315】

工程3 : シス - 6 - ブロモ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン及びシス - 7 - ブロモ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン

標記化合物を、上記工程2の化合物の混合物から、中間体27の工程4に記載のものと同様の手順に従って調製し、異性体混合物として次の工程に付した。収率：理論値の69%。

【0316】

工程4 : シス - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (6 - ブロモ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン及びシス - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (7 - ブロモ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

標記化合物を、上記工程3の異性体混合物から、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製し、異性体混合物として次の工程に付した。収率：理論値の85% (約85%純粋)；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 396 / 398 (Br) [M + H]⁺。

【0317】

工程5 : シス - 1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル及びシス - 1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル

標記化合物を、上記工程4で得られた異性体混合物から、中間体19及び20の工程1に記載のものと同様の手順に従って調製し、異性体混合物として次の工程に付した。収率：理論値の80% (約90%純粋)；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 376 [M + H]⁺。

【0318】

中間体36及び37

(4a - R, 9a - S) - 6 - ブロモ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1

10

20

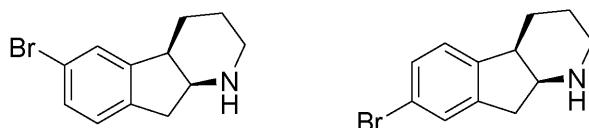
30

40

50

H - インデノ[2,1-b]ピリジン及び(4a-R,9a-S)-7-プロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン

【化44】



標記化合物を、中間体34及び35の工程3に記載のとおり調製し、得られた異性体混合物(2.2g)を、キラル相のSFC(カラム:DAICEL IC 250×20 mm、5 μm; 移動相:0.2%ジエチルアミンを含有するメタノール/s c 二酸化炭素 20:80; 流量:70 mL/分)に付して、純粋な(4a-R,9a-S)-7-プロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン[0.23g; LC(記載のキラルSFC): $t_R = 16.27$ 分]、ならびに(4a-R,9a-S)-6-プロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンとその鏡像異性体及び別の異性体の混合物を得て、それを、第二のキラル相のSFC(カラム:DAICEL ADH 250×20 mm、5 μm; 移動相:0.2%ジエチルアミンを含有するイソプロパノール/s c 二酸化炭素 15:85; 流量:70 mL/分)に付して、純粋な(4a-R,9a-S)-6-プロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン[0.21g; LC(記載の第二のキラルSFC): $t_R = 20.30$ 分]を得た。

10

20

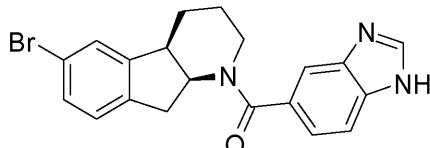
30

【0319】

中間体38

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(4a-R,9a-S)-6-プロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン

【化45】



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及び(4a-R,9a-S)-6-プロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率:理論値の95%; LC(方法1): $t_R = 2.83$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 396/398$ (Br) [M+H]⁺。

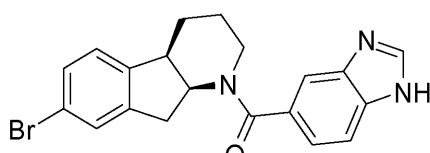
40

【0320】

中間体39

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(4a-R,9a-S)-7-プロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン

【化46】



50

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及び(4a-R, 9a-S)-7-ブロモ-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の94%；LC(方法1)： $t_R = 2.88$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 396/398(Br) [M+H]⁺。

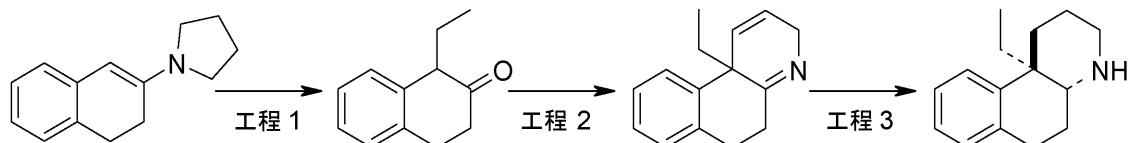
【0321】

中間体40

トランス-10b-エチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

【化47】

10



【0322】

工程1：1-エチル-2-テトラロン

ヨウ化エチル(0.81mL)を、アセトニトリル(20mL)中の1-(3, 4-ジヒドロ-ナフタレン-2-イル)-ピロリジン(2.05g)の溶液に加えた。溶液を還流温度に加熱し、この温度で4時間攪拌した。次に、更なる少量のヨウ化エチル(0.3mL)を加え、攪拌を一晩続けた。室温に冷却した後、溶液を濃縮し、水及び2Mクエン酸水溶液で処理した。得られた混合物を50℃に加熱し、この温度で15分間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物をNaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル98:2 80:20)に付して、標記化合物を油状物として得た。収率：0.20g(理論値の11%)；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 175 [M+H]⁺。

20

【0323】

工程2：10b-エチル-3, 5, 6, 10b-テトラヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

標記化合物を、プロパルギルアミン及び1-エチル-2-テトラロンから、中間体7及び8について工程1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の19%；LC(方法1)： $t_R = 2.06$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 212 [M+H]⁺。

30

【0324】

工程3：トランス-10b-エチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン

標記化合物を、10b-エチル-3, 5, 6, 10b-テトラヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、中間体7及び8について工程2に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の67%；TLC： $r_f = 0.45$ (シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH/32%NH₃水溶液90:10:1)；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 216 [M+H]⁺。

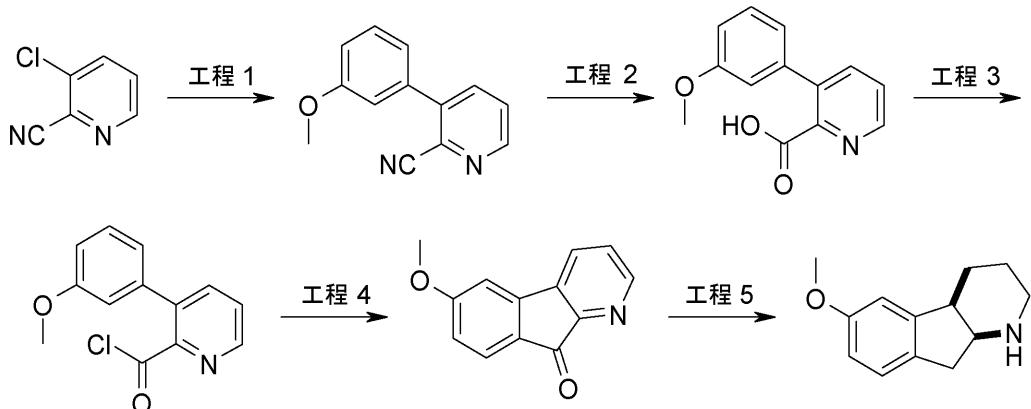
40

【0325】

中間体41

シス-6-メトキシ-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン

【化48】



10

20

30

40

50

【0326】

工程1：3-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-カルボニトリル

攪拌棒、3-クロロ-2-シアノピリジン(8.16g)、3-メトキシフェニルボロン酸(13.42g)、 K_3PO_4 (25.00g)、及びトルエン(100mL)を装填したフラスコに、アルゴンを10分間散布した。酢酸パラジウム(II)(0.13g)及びn-ブチル-ジ-(1-アダマンチル)-ホスフィン(0.42g)を加え、得られた混合物を100の高温の油浴に入れ、この中で3.5時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチル(250mL)を加え、混合物を2M NaOH水溶液及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を蒸発させた。残留物をメタノールで粉碎し、乾燥させて、標記化合物を無色の固体として得た。収率：12.05g(理論値の97%)；LC(方法1)： t_R = 3.32分；質量スペクトル(ESI⁺)： m/z = 211[M+H]⁺。

【0327】

工程2：3-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-カルボン酸

3-(3-メトキシフェニル)-ピリジン-2-カルボニトリル(12.00g)、15M NaOH水溶液(40mL)、及びメタノール(60mL)の混合物を還流温度で7時間攪拌した。室温に冷却した後、メタノールの大部分を蒸発させ、残留物を冰浴中で冷却し、濃塩酸を注意深く加えてpH値を約4~5に調整した。得られた混合物を蒸発により約50mLに濃縮し、ジクロロメタン/メタノール(9:1)で数回抽出した。次に、濃塩酸を使用して水相をpH値2~3に調整し、ジクロロメタン/メタノール(9:1)で再び抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を蒸発させて、標記化合物を泡状物様の固体として得た。収率：11.88g(理論値の91%)；LC(方法1)： t_R = 1.70分；質量スペクトル(ESI⁺)： m/z = 230[M+H]⁺。

【0328】

工程3：3-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-カルボニルクロリド

塩化チオニル(8mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(数滴)を、ジクロロメタン(80mL)中の3-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-カルボン酸(11.86g)の溶液に加えた。混合物を40に加熱し、この温度で一晩攪拌した。次に、溶液を濃縮し、残留物をトルエンに取り、再び濃縮して、粗標記化合物を得て、それを更に精製しないで次の工程で使用した。収率：12.80g(粗)。

【0329】

工程4：6-メトキシ-インデノ[2,1-b]ピリジン-9-オン

塩化アルミニウム(7.33g)を、冰浴中で冷やしたジクロロメタン(100mL)中の3-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-カルボニルクロリド(粗、5.40g)の溶液に加えた。冷却浴を除去し、混合物を室温で一晩攪拌した。次に、混合物を碎氷に注ぎ、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、乾燥させた(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、残留物をシクロヘキサ

ン及び酢酸エチル(1:1)の混合物で粉碎し、乾燥させて、標記化合物を黄色を帯びた固体として得た。収率: 3.00 g (理論値の65%) ; LC(方法1): $t_R = 2.8$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 212$ [M+H]⁺。

【0330】

工程5: シス-6-メトキシ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン

6-メトキシ-インデノ[2,1-b]ピリジン-9-オン(2.00 g)、10%パラジウム担持炭(0.30 g)、4M塩酸水溶液(6 mL)、及びメタノール(100 mL)の混合物を、水素雰囲気下(3 bar)、室温で4時間振とうした。次に、PtO₂(0.20 g)を加え、振とうを、水素雰囲気下(1 bar)、室温で更に36時間続けた。触媒を濾過により分離し、濾液を濃縮した。残留物を、2M NaOH水溶液を加えて塩基性化し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(1%NH₃を含有するジクロロメタン/メタノール 90:10 75:25)に付して、標記化合物を無色の油状物として得た。収率: 1.00 g (理論値の52%) ; LC(方法1): $t_R = 1.50$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 204$ [M+H]⁺。

10

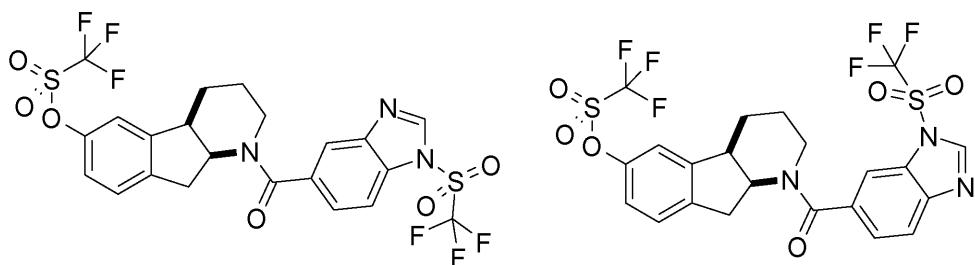
【0331】

中間体42

トリフルオロメタンスルホン酸シス-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル及びトリフルオロメタンスルホン酸シス-1-(3-トリフルオロメタンスルホニル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル

20

【化49】



30

ジクロロメタン(3 mL)に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.60 mL)を、-10℃に冷却したジクロロメタン(10 mL)中の(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-6-ヒドロキシ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン(0.45 g)及びピリジン(0.40 mL)の溶液に滴下した。溶液を冷却浴中で1時間攪拌し、次にジクロロメタンで希釈した。溶液をクエン酸水溶液及びNaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させて、2つの標記化合物を混合物として得て、それをそのまま次の工程で使用した。収率: 0.72 g (理論値の89%) ; LC(方法1): $t_R = 4.75$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 598$ [M+H]⁺。

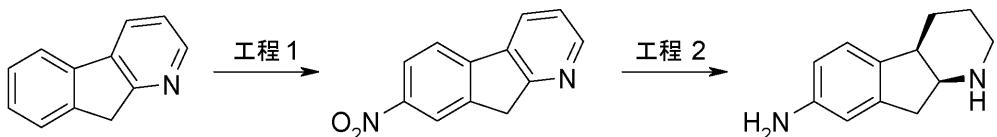
40

【0332】

中間体43

シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イルアミン

【化50】



【0333】

工程1：7-ニトロ-9H-インデノ[2,1-b]ピリジン

硝酸(65%、1.1mL)と硫酸(96%、1.6mL)の約10の冷混合物を、氷浴中で冷やした硫酸(96%、3mL)中の9H-インデノ[2,1-b]ピリジン(2.44g)の溶液に滴下した。溶液を冷却浴中で1時間攪拌し、次に碎氷に注いだ。生じた沈殿物を濾過により分離し、4M NaOH水溶液を使用して濾液を中和した。生じた沈殿物を濾過により分離し、前に分離した沈殿物と合わせた。沈殿物をアセトンで粉碎し、乾燥させて、標記化合物を固体として得た。収率：2.64g(理論値の85%)；LC(方法1)： $t_R = 2.93$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 213$ [M+H]⁺。

【0334】

工程2：シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イルアミン

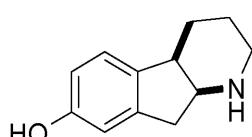
7-ニトロ-9H-インデノ[2,1-b]ピリジン(3.25g)、10%パラジウム担持炭(0.35g)、及びメタノール(50mL)の混合物を、水素雰囲気下(3bar)、室温で22時間振とうした。次に、PtO₂(0.50g)及び4M塩酸水溶液(3.2mL)を加え、振とうを、水素雰囲気下(1bar)、室温で更に22時間続けた。触媒を濾過により分離し、濾液を濃縮して、粗標記化合物をその塩酸塩として得て、それを更に精製しないで使用するか、又はNaOH水溶液で処理し、酢酸エチルに抽出することにより、遊離塩基に変換した。収率：4.20g(約80%純粋)；LC(方法1)： $t_R = 0.52$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 189$ [M+H]⁺。

【0335】

中間体44

シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-オール

【化51】



水(0.5mL)に溶解した亜硝酸ナトリウム(92mg)を、氷浴中で冷やした半濃硫酸(0.6mL)中のシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イルアミン二塩酸塩(0.30g)の溶液に滴下した。溶液を冷却浴中で15分間攪拌し、その後半濃硫酸(5mL)を加えた。得られた溶液を120

に加熱し、この温度で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、4M NaOHで塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー[ジクロロメタン/(ジクロロメタン/メタノール/NH₄OH 50:48:2) 80:20 40:60]に付して、標記化合物を得た。収率：0.07g(理論値の32%)；LC(方法1)： $t_R = 0.83$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 190$ [M+H]⁺。

【0336】

中間体45

10

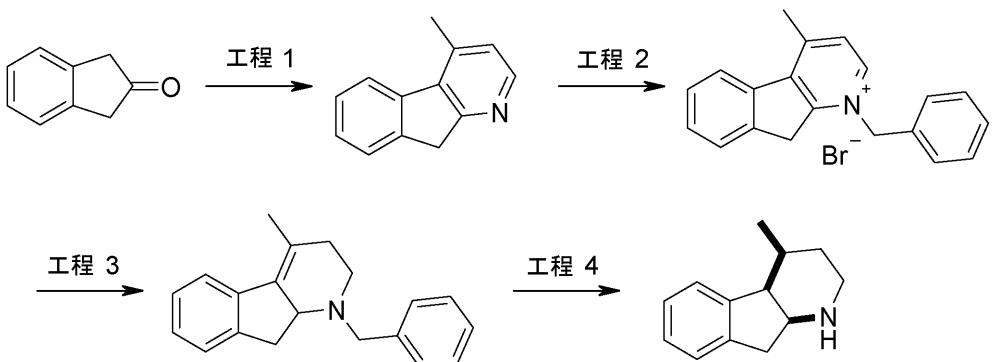
20

30

40

50

シス - 4 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン
 【化 5 2】



10

20

40

50

【0337】

工程 1 : 4 - メチル - 9 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン

標記化合物を、インダン - 2 - オン及びブタ - 2 - イニルアミンから、中間体 1 及び 2 の工程 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。反応を、マイクロ波オーブン中、100 で 12 分間実施した。収率：理論値の 22 %；LC (方法 1) : $t_R = 1.98$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 182$ [M + H]⁺。

【0338】

工程 2 : 1 - ベンジル - 4 - メチル - 9 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジニウムプロミド

アセトン (5 mL) 中の 4 - メチル - 9 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン (0.64 g) 及び臭化ベンジル (0.42 mL) の混合物を還流温度で 4 時間攪拌した。室温に冷却した後、沈殿物を濾過により分離し、少量のジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、標記化合物をベージュ色の固体として得た。収率：0.93 g (理論値の 75 %)；LC (方法 1) : $t_R = 2.49$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 272$ [M - Br]⁺。

【0339】

工程 3 : 1 - ベンジル - 4 - メチル - 2 , 3 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン

水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g) を、氷浴中で冷やしたエタノール (10 mL) 中の 1 - ベンジル - 4 - メチル - 9 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジニウムプロミド (0.92 g) の懸濁液に加えた。冷却浴を除去し、混合物を、室温で 1 時間、そして 60 で 2 時間攪拌した。更なる水素化ホウ素ナトリウム (0.18 g) を加え、攪拌を還流温度で 4 時間続けた。更なる水素化ホウ素ナトリウム (0.10 g) を加えた後、混合物を還流温度で一晩攪拌した。室温に冷却した後、氷冷水を加え、沈殿物を濾過により分離した。沈殿物をエーテルに溶解し、得られた溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させて、粗生成物を得て、それを更に精製しないで使用した。収率：0.66 g (粗)；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 276$ [M + H]⁺。

【0340】

工程 4 : シス - 4 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン

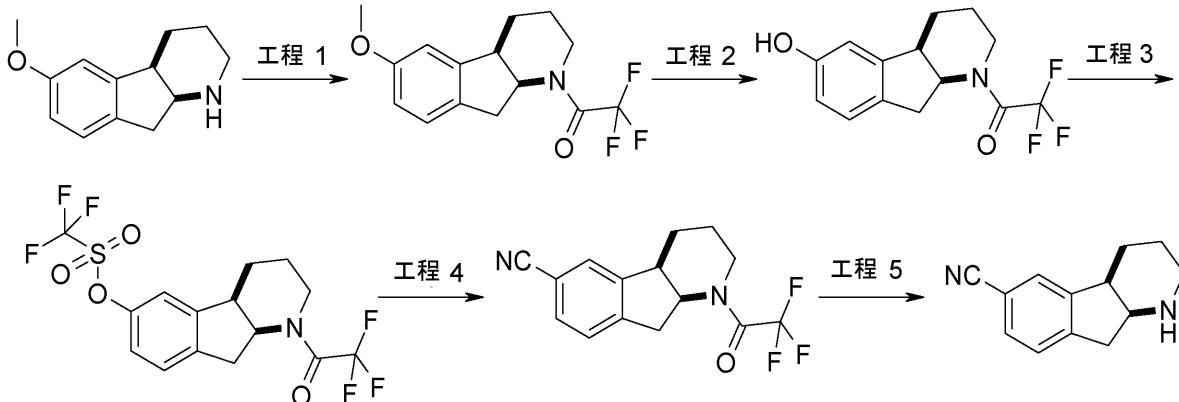
1 - ベンジル - 4 - メチル - 2 , 3 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン (0.65 g)、Pd(OH)₂ (200 mg)、及びエタノール (10 mL) の混合物を、水素雰囲気下 (5 bar)、室温で 16 時間振とうした。次に、更なる少量の Pd(OH)₂ (100 mg) を加え、振とうを、水素雰囲気下 (5 bar)、一晩続けた。触媒を濾過により分離し、溶媒を蒸発させて、粗標記化合物を得て、それを更に精製しないで使用した。収率：0.43 g (粗)。

【0341】

中間体 4 6

シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル

【化 5 3】



10

【0 3 4 2】

工程 1 : 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (シス - 6 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン

無水トリフルオロ酢酸 (4.5 mL) を、10 未満に維持したジクロロメタン (60 mL) 中のシス - 6 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン (5.0 g) 、トリエチルアミン (5.6 mL) 、及び 4 - ジメチルアミノピリジン (約 5 mol%) の溶液に滴下した。溶液を冷却しながら 1 時間、そして室温で 2 時間攪拌した。溶液をジクロロメタン (100 mL) 及び NaHCO_3 水溶液で希釈し、次に激しく 15 分間攪拌した。有機相を分離し、1M 塩酸 (25 mL) 及び水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させた (MgSO_4)。溶媒を蒸発させて、標記化合物を油状物として得た。収率: 8.1 g (定量的) ; LC (方法 1) : $t_R = 4.24$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 300$ [M + H]⁺。

【0 3 4 3】

工程 2 : 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (シス - 6 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン

三臭化ホウ素 (ヘプタン中 1 mol/L、27 mL) を、氷浴中で冷やしたジクロロメタン (120 mL) 中の 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (シス - 6 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン (8.1 g) の溶液に加えた。得られた混合物を冷却浴中で室温に一晩温めた。溶液を再び氷浴中で冷却し、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、次に 25% K_2CO_3 水溶液 (20 mL) を注意深く加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次に 4M 塩酸水溶液 (60 mL) を加えて酸性化した。有機相を分離し、1M 塩酸水溶液 (40 mL) で洗浄し、乾燥させた (MgSO_4)。溶媒を蒸発させて、標記化合物を固体として得た。収率: 7.3 g (理論値の 95%) ; LC (方法 1) : $t_R = 3.43$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 286$ [M + H]⁺。

【0 3 4 4】

工程 3 : トリフルオロメタンスルホン酸シス - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5.6 mL) を、氷浴中で冷やしたジクロロメタン (60 mL) 中の 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (シス - 6 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン (7.3 g) 、トリエチルアミン (7.2 mL) 、及び 4 - ジメチルアミノピリジン (5.0 mg) の溶液に滴下した。溶液を、冷却しながら 1 時間、そして室温で 2 時間攪拌した

20

30

40

50

。次に、水(100mL)及びジクロロメタン(100mL)を加え、有機相を分離した。有機相を水(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、標記化合物を暗色の油状物として得た。収率: 10.7g(定量); TLC: *r_f* = 0.50(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル 3:1); 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 418 [M + H]⁺。

【0345】

工程4: シス-1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル
攪拌棒、シアン化亜鉛(5.0g)、トリフルオロメタンスルホン酸シス-1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル(10.7g)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)を装填したフラスコに、5分間アルゴンを散布した。次に、テトラキス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(0)(4.0g)を加え、得られた混合物を100で2時間攪拌した。室温に冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(酢酸エチル/シクロヘキサン1:9 4:1)に付して、標記化合物を固体として得た。収率: 5.5g(理論値の73%); TLC: *r_f* = 0.25(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル 3:1); 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 295 [M + H]⁺。

【0346】

工程5: シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル
メタノール(30mL)中のシス-1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル(5.50g)及び4M NaOH溶液(5.6mL)の溶液を室温で2時間攪拌した。次に、ブライン(150mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(3×75mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、標記化合物を油状物として得て、それを放置して凝固させた。収率: 3.70g(定量的); 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 295 [M + H]⁺。

【0347】

ラセミ混合物を、キラル相のSFC(カラム: Daicel ADH 250×20 mm、5 μm; 移動相: 0.2%ジエチルアミンを含有するイソプロパノール/SC 二酸化炭素 20:80; 流量: 70mL/分)により分離して、

1. (4a-R, 9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル(収率: 1.60g(理論値の43%); LC(キラル相の分析SFC: カラム: Daicel ADH 250×4.6 mm; 移動相: 0.2%ジエチルアミンを含有するイソプロパノール/SC 二酸化炭素 20:80; 流量: 4mL/分): *t_R* = 4.05分)

2. (4a-S, 9a-R)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル(収率: 1.70g(理論値の46%); LC(キラル相の分析SFC: カラム: Daicel ADH 250×4.6 mm; 移動相: 0.2%ジエチルアミンを含有するイソプロパノール/SC 二酸化炭素 20:80; 流量: 4mL/分): *t_R* = 2.81分)を得てもよい。

【0348】

鏡像異性体的に純粋な(ee > 99%)中間体46を、以下のプロトコルを用いて更に得た:

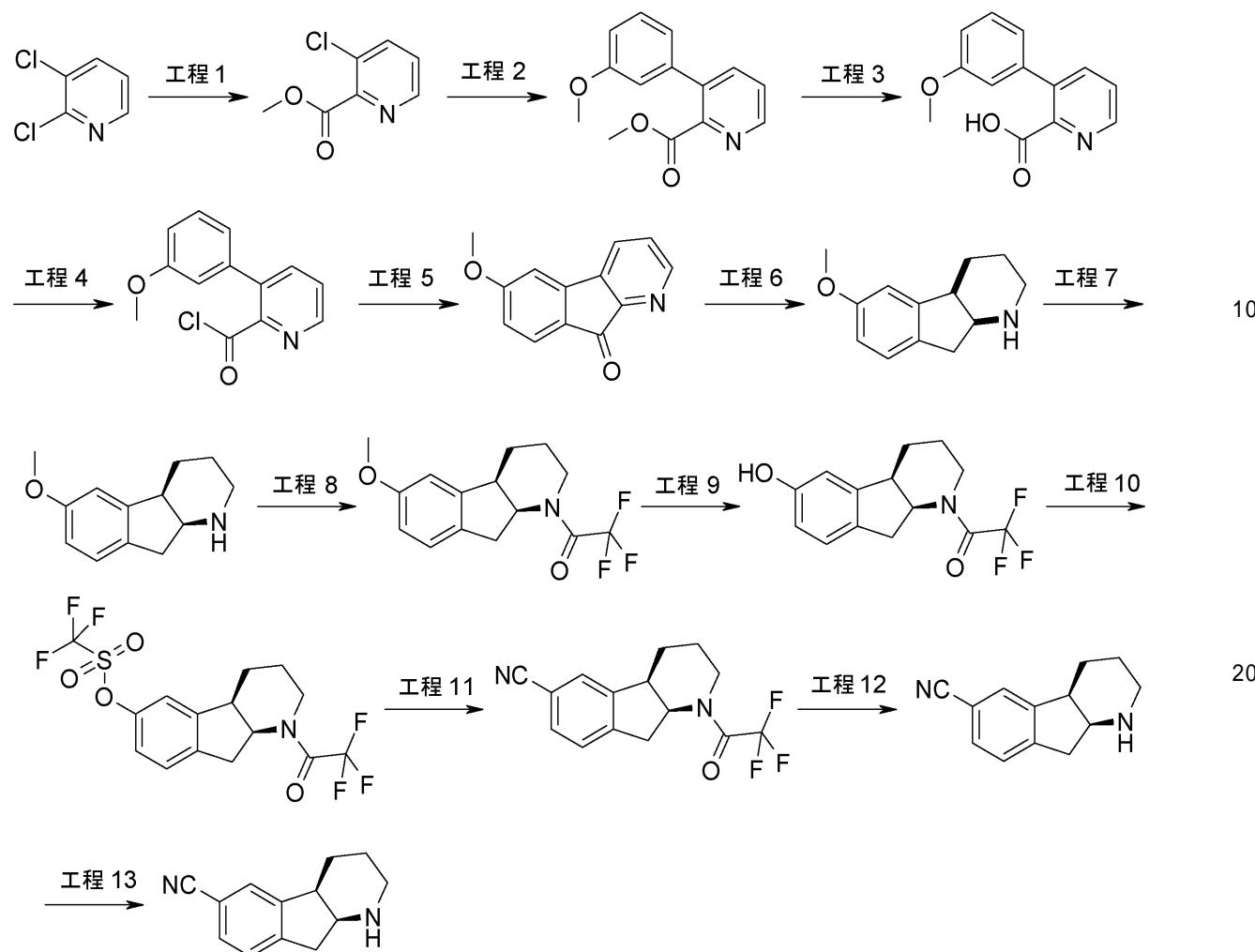
10

20

30

40

【化54】



【0349】

工程1：3-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

オートクレーブに、2,3-ジクロロピリジン(2.5 kg)、脱気したメタノール(12.5 L)、及びトリエチルアミン(3.42 kg)を装填した。触媒溶液[以下のとおり調製：フラスコに、酢酸パラジウム(19 g)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(38.5 g)、及びメタノール(1 L)を装填した。酢酸パラジウムが完全に溶解するまで(約30分間)、混合物を20~25℃で攪拌した。]を加えた。装置を窒素で2回、そして一酸化炭素で2回バージした後、混合物を、一酸化炭素雰囲気下(100 psi)、60~65℃で20時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。

【0350】

工程2/3：3-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-カルボン酸

2-メチル-テトラヒドロフラン(500 mL)を粗3-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(58.0 g)に加え、得られた溶液を水(200 mL)及び5%塩化ナトリウム水溶液(200 mL)で洗浄し、濃縮した(総容量約450 mLに)。3-メトキシベンゼンボロン酸(61.6 g)及びリン酸カリウム(143.3 g)を加え、得られた混合物に窒素を20分間散布した。酢酸パラジウム(0.76 g)及びジアダマンチル-n-ブチル-ホスフィン(2.42 g)を加え、得られた混合物を80℃に加熱し、この温度で12時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を水(300 mL)及び1 mol/L NaOH水溶液(200 mL)で洗浄した。有機相をメタノール(100 mL)で希釈し、30% NaOH水溶液(27.04 g)を、溶液の温度を40℃未満に維持するような速度で加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次に水(100 mL)及びメチルtert-

ブチルエーテル (100mL) で希釈した。エーテル層を分離し、濃塩酸 (60mL) を水相に加えた (pH 値約 2 ~ 3)。水相をジクロロメタン (2 × 250mL) で抽出し、合わせた抽出物をトルエン (6L) で希釈した。有機溶液を 40 未満で濃縮し、粗標記化合物をそのまま次の工程に使用した。

【0351】

工程 4 / 5 : 6 - メトキシ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 9 - オン

塩化チオニル (0.95L) を、40 で、30 分間かけて、ジクロロメタン (9L) 中の 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (粗生成物; 2.0kg) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (34mL) の溶液に加えた。添加容器をジクロロメタン (1L) ですすぎ、溶液を 40 で 2 時間攪拌した。溶液をトルエン (10L) で希釈し、溶媒の大部分を蒸発させた (残留トルエン約 2L)。ジクロロメタン (10L) を加えて、均質な溶液を得た。溶液を 35 に加熱し、穏やかな還流を保持しながら、30 分間かけて、塩化アルミニウム (1.75kg) 及びジクロロメタン (10L) を装填した容器に加えた。混合物を 40 で 30 分間攪拌し、次に 0 に冷却した。水 (4L) を、溶液の温度を 40 未満に維持するような速度で加えた。水層を、2M NaOH 水溶液を使用して、pH 値 2.5 ~ 3.5 に調整し、得られた混合物を 15 分間攪拌した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2 ×) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し (約 10L に)、トルエン (10L) を残留物に加えた。ジクロロメタンの残留量を蒸発させ、沈殿物を分離し、トルエン (2L) 及びヘプタン (4L) で洗浄し、真空下で乾燥させて、標記化合物を得た。

10

20

30

40

50

【0352】

工程 6 : シス - 6 - メトキシ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン

硫酸 (98%、6kg)、水 (6L)、及びメタノール (6L) の混合物を、6 - メトキシ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 9 - オン (1.2kg) 及び湿った 10% パラジウム担持炭 (50%、0.48kg) を装填したオートクレーブに加えた。オートクレーブを窒素でバージし、次に水素 (100psi) を充填した。混合物を 60 に加熱し、出発物質が完全に消費されるまで (2 ~ 12 時間)、この温度及び水素圧で維持した。混合物を 50 ~ 55 に冷却し、セライトで濾過した。セライトを水とメタノールの温かい 1 : 1 の混合物で数回洗浄した (総量 20L)。合わせた濾液を、湿った 10% パラジウム担持炭 (50%、0.96kg) を装填したオートクレーブに加えた。オートクレーブを窒素でバージし、次に水素 (100psi) を充填した。混合物を 60 に加熱し、中間体が完全に消費されるまで (12 ~ 24 時間)、この温度及び水素圧で維持した。混合物を周囲温度に冷却し、セライトで濾過した。セライトをメタノールと水の混合物 (5L / 5L) で洗浄した。合わせた濾液を 0 ~ 10 に冷却し、溶液の温度を 40 未満に維持しながら、30% NaOH 水溶液を使用して、pH 値を 10 ~ 11 に調整した。水 (10L) を加え、得られた混合物をジクロロメタン (2 × 5L) で抽出した。合わせた抽出物を 10% NaCl 水溶液で洗浄し、濃縮した。残留物を 2 回メチルエチルケトンに取り、再び濃縮して、粗標記化合物を得た。

【0353】

工程 7 : (4a - R, 9a - S) - 6 - メトキシ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン

ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸 (403g) を、メチルエチルケトン (5.3L) に溶解した粗シス - 6 - メトキシ - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン (純粋な化合物約 0.53kg) に加えた。溶液を 50 に加熱し、幾つかの種を加えた。混合物を 50 で 1 時間、そして 15 で一晩攪拌した。得られたスラリーを濾過して、白色の固体 (386g、95% de) を得た。固体をジクロロメタン (6L) に取り、10% NaOH 水溶液を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機相を分離し、濃縮して、標記化合物を得た。収率: 170g (95% ee)。

【0354】

工程8： (4 a - R, 9 a - S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシ - 2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン

4 - ジメチルアミノピリジン (6.9 g)、トリエチルアミン (0.24 L)、(4 a - R, 9 a - S) - 6 - メトキシ - 2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン (231 g)、及びジクロロメタン (2.3 L) を装填した容器を 10 ~ 15 に冷却した。無水トリフルオロ酢酸 (0.21 L) を、溶液の温度を 25 未満に維持するような速度で加えた。混合物を 20 ~ 25 に加熱し、この温度で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1.5 L) を加え、得られた混合物を 15 分間攪拌した。有機層を分離し、1M HCl 水溶液 (1.2 L) 及び水 (0.9 L) で洗浄し、濃縮し、ジクロロメタンを使用して共沸により脱水させて、標記化合物を得た。

10

【0355】

工程9： (4 a - R, 9 a - S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - ヒドロキシ - 2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン

三臭化ホウ素 (0.14 kg) を、溶液の温度を 25 未満に維持するような速度で、10 ~ 15 に冷却したジクロロメタン (5.7 L) 中の (4 a - R, 9 a - S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシ - 2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン (0.34 kg) の溶液に加えた。溶液を 20 ~ 25 で 5 時間攪拌した。溶液を、溶液の温度を 35 未満に維持するような速度で、水 (1.7 L) に注ぎ、得られた混合物を 30 分間攪拌した。有機相を分離し、水 (1.3 L) で洗浄し、濃縮した。残留物を、ジクロロメタンを用いて共沸により脱水させて、標記化合物を得た。

20

【0356】

工程10： (4 a - R, 9 a - S) - トリフルオロメタンスルホン酸 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - 2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.23 L) を、溶液の温度を 0 ~ 5 に維持するような速度で、0 ~ 5 に冷却したジクロロメタン (3.4 L) 中の 4 - ジメチルアミノ - ピリジン (6.9 g)、トリエチルアミン (0.24 L)、及び (4 a - R, 9 a - S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - ヒドロキシ - 2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン (0.32 kg) の溶液に加えた。溶液を 0 ~ 5 で 30 分間攪拌した後、溶液の温度を 0 ~ 5 に維持するような速度で、水 (1.2 L) を加えた。15 分間攪拌した後、有機相を分離し、水 (1.2 L) で洗浄し、濃縮した。残留物をシリカゲルのプラグ (酢酸エチル / ヘキサン 1 : 2) を通して、標記化合物を油状物として得た。収率：0.42 kg (理論値の 98 %)。

30

【0357】

工程11： (4 a - R, 9 a - S) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - 2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル

40

(4 a - R, 9 a - S) - トリフルオロメタンスルホン酸 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - 2, 3, 4, 4 a, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル (189 g)、シアノ化亜鉛 (79.8 g)、及び N, N - ジメチルホルムアミド (1.9 L) の混合物を窒素で 15 分間バージした。トリス (ジベンジリデン - アセトン) ジパラジウム (0) (16.6 g) 及び 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (25.1 g) を加え、得られた混合物を室温にて窒素でバージした。混合物を 80 に加熱し、この温度で 12 時間攪拌した。室温に冷却した後、水 (2 L) 及び酢酸エチル (2 L) を加え、得られた混合物を 10 分間攪拌した

50

。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水（4×1L）で洗浄し、濃縮した。残留物をシリカゲルのプラグ（ヘキサン／酢酸エチル 2:1.5）を通して、標記化合物を固体として得た。収率：133g（定量）。

【0358】

工程12/13：（4a-R, 9a-S）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-6-カルボニトリル

2M NaOH水溶液（300mL）を、スラリーの温度を40℃未満に維持するような速度で、メタノール（600mL）中の（4a-R, 9a-S）-1-（2, 2, 2-トリフルオロオロ-アセチル）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-6-カルボニトリル（135g）のスラリーに加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次に水（300mL）及びジクロロメタン（600mL）で希釈した。有機相を分離し、水相をジクロロメタン（2×500mL）で抽出した。合わせた有機相を10% NaCl水溶液で洗浄し、濃縮して、粗標記化合物を油状物として得た（90g、93~95% ee）。イソプロパノール（540mL）中の粗標記化合物（90g）を50℃に加熱し、ジ-ベンゾイル-D-酒石酸（109g）を加えた。得られた混合物を90℃で1時間、そして室温で2時間攪拌した。沈殿物を分離し、イソプロパノール（3×50mL）で洗浄した。沈殿物をジクロロメタン（1L）に取り、得られた混合物を2M NaOH水溶液（500mL）で処理した。混合物を室温で1時間攪拌した。有機相を分離し、10% NaCl水溶液（500mL）で洗浄し、濃縮して、標記化合物を油状物として得た。収率：80g（>99% ee）。

10

20

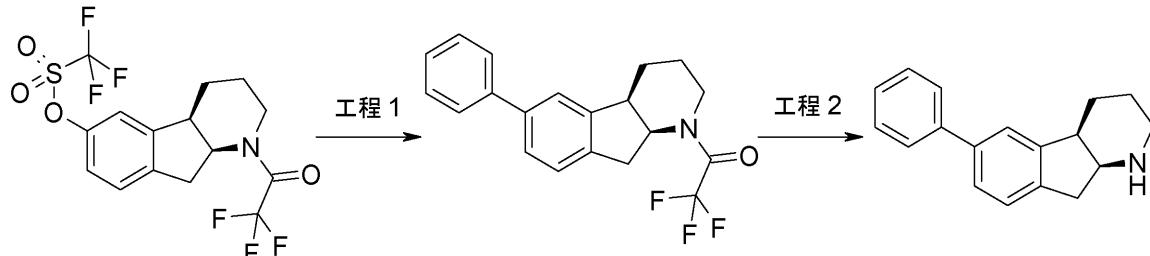
30

【0359】

中間体47

シス-6-フェニル-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン

【化55】



【0360】

工程1：シス-2, 2, 2-トリフルオロオロ-1-（6-フェニル-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2, 1-b]ピリジン-1-イル）-エタノン

標記化合物を、トリフルオロメタンスルホン酸シス-1-（2, 2, 2-トリフルオロオロ-アセチル）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-6-イルエステル及びフェニルボロン酸から、中間体17及び18の工程2に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の70%；LC（方法1）： $t_R = 5.02$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 346$ [M+H]⁺。

40

【0361】

工程2：シス-6-フェニル-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン

標記化合物を、シス-2, 2, 2-トリフルオロオロ-1-（6-フェニル-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2, 1-b]ピリジン-1-イル）-エタノンから、中間体46の工程5に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の60%；LC（方法1）： $t_R = 2.70$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 250$ [M+H]⁺。

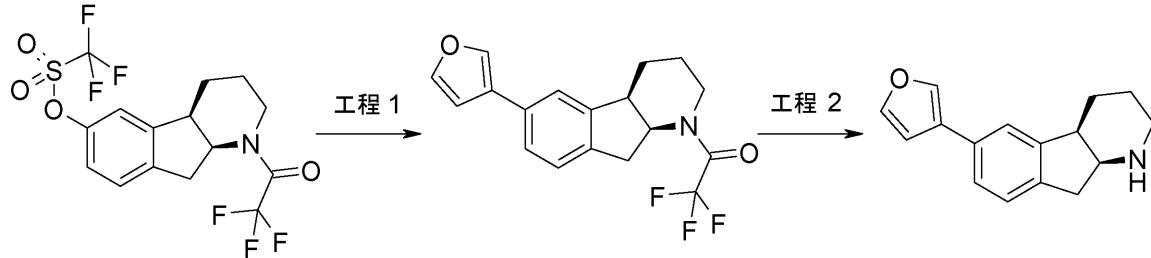
【0362】

50

中間体 4 8

シス - 6 - フラン - 3 - イル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン

【化 5 6】



10

【0 3 6 3】

工程 1 : シス - 2 , 2 , 2 - トリフルオロオロ - 1 - (6 - フラン - 3 - イル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノン

標記化合物を、トリフルオロメタンスルホン酸シス - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロオロ - アセチル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル及びフラン - 3 - イル - ボロン酸から、中間体 1 7 及び 1 8 の工程 2 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率 : 理論値の 6 1 % ; LC (方法 1) : $t_R = 4.60$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 336$ [M + H]⁺。

20

【0 3 6 4】

工程 2 : シス - 6 - フラン - 3 - イル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン

標記化合物を、シス - 2 , 2 , 2 - トリフルオロオロ - 1 - (6 - フラン - 3 - イル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - エタノンから、中間体 4 6 の工程 5 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率 : 理論値の 9 3 % ; LC (方法 1) : $t_R = 2.27$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 240$ [M + H]⁺。

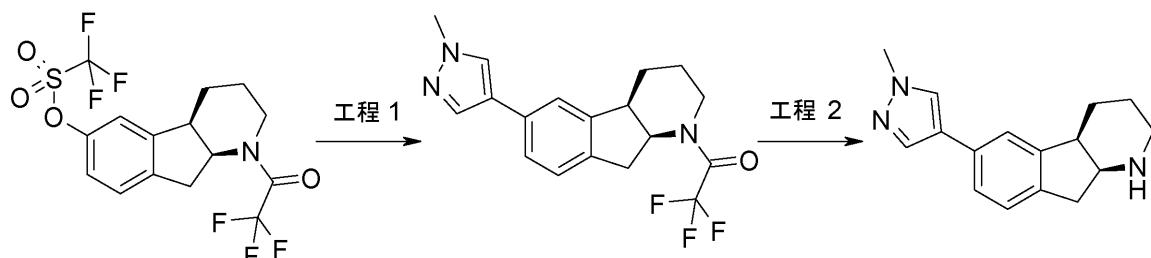
30

【0 3 6 5】

中間体 4 9

シス - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン

【化 5 7】



40

【0 3 6 6】

工程 1 : シス - 2 , 2 , 2 - トリフルオロオロ - 1 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル] - エタノン

標記化合物を、トリフルオロメタンスルホン酸シス - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロオロ - アセチル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル及び 1 - メチル - ピラゾール - 4 - イル - ボロン酸から

50

、中間体 17 及び 18 の工程 2 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 32%；LC（方法 1）： $t_R = 3.88$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 350 [M + H]⁺。

【0367】

工程 2：シス-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン

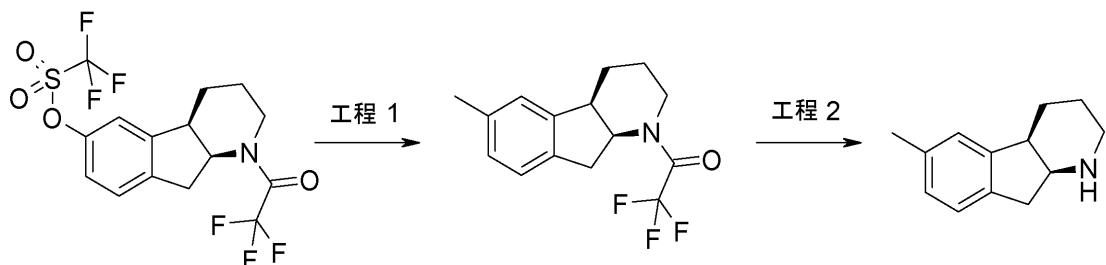
標記化合物を、シス-2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-エタノンから、中間体 46 の工程 5 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：定量的；LC（方法 1）： $t_R = 1.70$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 254 [M + H]⁺。

【0368】

中間体 50

シス-6-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン

【化 58】



【0369】

工程 1：シス-2,2,2-トリフルオロ-1-(6-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-エタノン

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (17 mg)を、アルゴン雰囲気下、室温で、攪拌棒、トリフルオロメタンスルホン酸シス-1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル (200 mg)、トリメチルボロキシン (81 μ L)、K₃PO₄ (0.15 g)、及び 1,4-ジオキサン (4 mL) を装填したフラスコに加えた。反応混合物を 100 に加熱し、この温度で一晩攪拌した。次に、更なる少量のトリメチルボロキシン (40 μ L) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (17 mg) を加え、攪拌を 100 で続けた。更なる量のトリメチルボロキシン及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の添加を、6 時間の攪拌毎に、出発物質が完全に消費されるまで繰り返した。室温に冷却した後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 1:0.9:1)に付して、標記化合物を得た。収率：50 mg (理論値の 37%)；LC（方法 1）： $t_R = 4.62$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 284 [M + H]⁺。

【0370】

工程 2：シス-6-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン

標記化合物を、シス-2,2,2-トリフルオロ-1-(6-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-エタノンから、中間体 46 の工程 5 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 94%；LC（方法 1）： $t_R = 1.91$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 188 [M + H]⁺。

【0371】

10

20

30

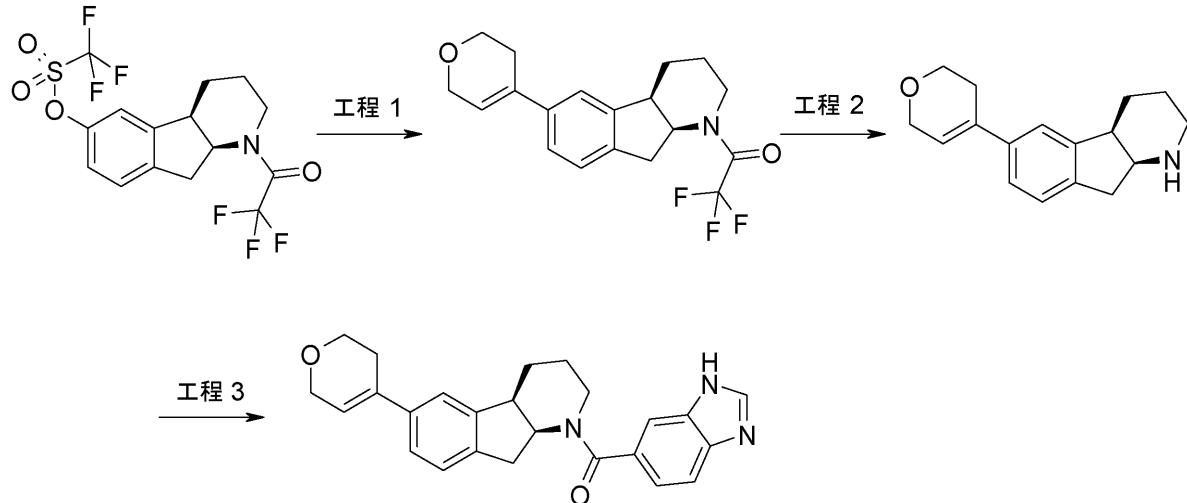
40

50

中間体 5 1

シス - (3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル] - メタノン

【化 5 9】



【0 3 7 2】

工程 1 : 1 - [シス - 6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノン

攪拌棒、トリフルオロメタンスルホン酸 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル (0 . 2 0 g)、3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (0 . 2 3 g)、炭酸セシウム (水中 2 mol/L 、 0 . 7 mL)、テトラヒドロフラン (4 mL)、及びトルエン (1 mL) を装填したフラスコに、アルゴンを 5 分間散布した。ビス (1 , 1 ' - ジフェニルホスフィノ) フェロセン - ジクロロパラジウム (4 4 mg) を加え、混合物を 1 0 0 に加熱した。1 0 0 で一晩攪拌した後、更なる少量の 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (0 . 0 5 g) 及びビス (1 , 1 ' - ジフェニルホスフィノ) フェロセン - ジクロロパラジウム (2 0 mg) を加え、攪拌を 1 0 0 で 5 時間続けた。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、N H 4 C 1 水溶液で洗浄し、乾燥させ (N a 2 S O 4) 、濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 1 : 0 9 : 1) に付して、標記化合物を得た。収率 : 0 . 1 6 g (不純) ; L C (方法 1) : t R = 4 . 3 6 分 ; 質量スペクトル (E S I +) : m / z = 3 5 2 [M + H] + 。

【0 3 7 3】

工程 2 : シス - 6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン

標記化合物を、1 - [シス - 6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノンから、中間体 4 6 の工程 5 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率 : 理論値の 3 7 % ; L C (方法 1) : t R = 1 . 9 7 分 ; 質量スペクトル (E S I +) : m / z = 2 5 6 [M + H] + 。

【0 3 7 4】

工程 3 : シス - (3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル] - メタノン

標記化合物を、1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 6 - (3 , 6 -

10

20

30

40

50

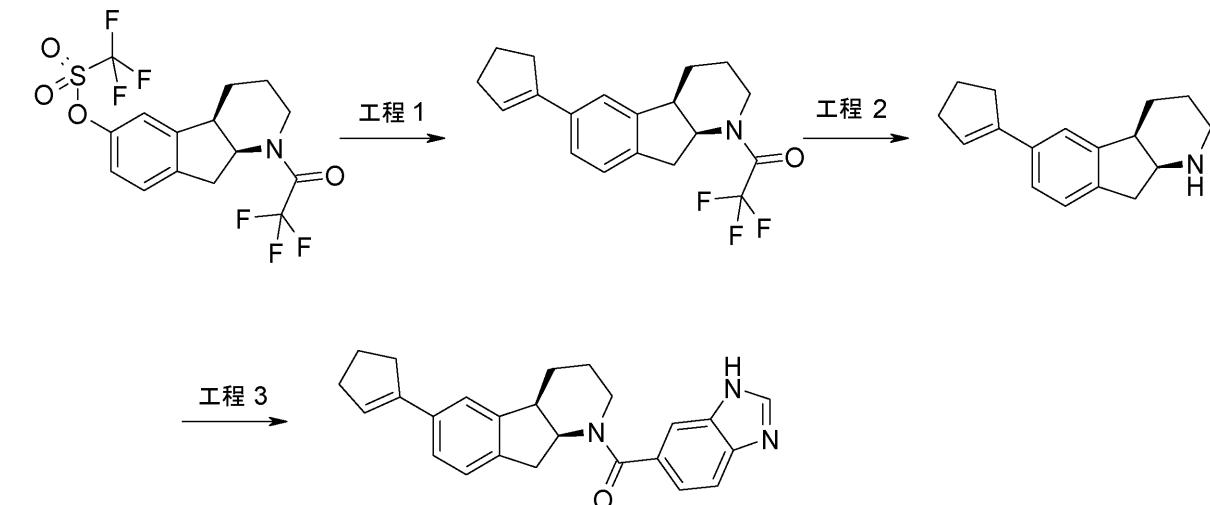
ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 69 %；LC (方法 1) : $t_R = 2.65$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 400$ [M + H]⁺。

【0375】

中間体 52

シス - (3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (6 - シクロペンタ - 1 - エニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 60】



【0376】

工程 1 : 1 - (シス - 6 - シクロペンタ - 1 - エニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノン

標記化合物を、トリフルオロメタンスルホン酸 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル及びシクロペンテニル - 1 - ボロン酸ピナコールエステルから、中間体 51 の工程 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 31 %；LC (方法 1) : $t_R = 5.34$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 336$ [M + H]⁺。

【0377】

工程 2 : シス - 6 - シクロペンタ - 1 - エニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン

標記化合物を、1 - (シス - 6 - シクロペンタ - 1 - エニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノンから、中間体 46 の工程 5 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：定量的；LC (方法 1) : $t_R = 2.73$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 240$ [M + H]⁺。

【0378】

工程 3 : シス - (3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (6 - シクロペンタ - 1 - エニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

標記化合物を、1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 6 - シクロペンタ - 1 - エニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 49 %；LC (方法 1) : $t_R = 2.64$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z

10

20

30

40

50

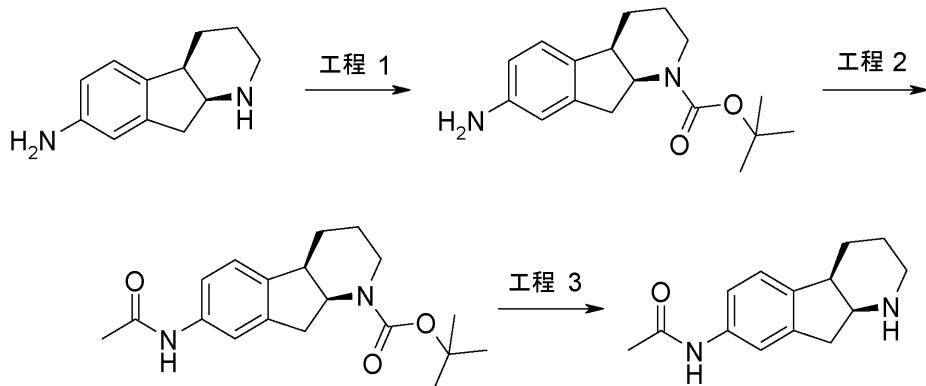
= 384 [M + H]⁺。

【0379】

中間体53

N-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イル)-アセトアミド

【化61】



10

20

30

40

【0380】

工程1：シス-7-アミノ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

標記化合物を、シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イルアミン及び二炭酸ジ-tert-ブチルから、中間体32の工程3に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の25%；LC（方法1）：t_R = 2.69分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 289 [M + H]⁺。

【0381】

工程2：シス-7-アセチルアミノ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

無水酢酸（50 μL）を、室温で、ジクロロメタン（3mL）中のシス-7-アミノ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（140mg）及びトリエチルアミン（70 μL）の溶液に加えた。溶液を室温で1時間攪拌し、次にNaHCO₃水溶液を加えた。混合物を20分間激しく攪拌し、次にジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー（シクロヘキサン/酢酸エチル 7:3 1:9）に付して、標記化合物を得た。収率：100mg（理論値の62%）；LC（方法1）：t_R = 3.60分。

【0382】

工程3：N-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イル)-アセトアミド

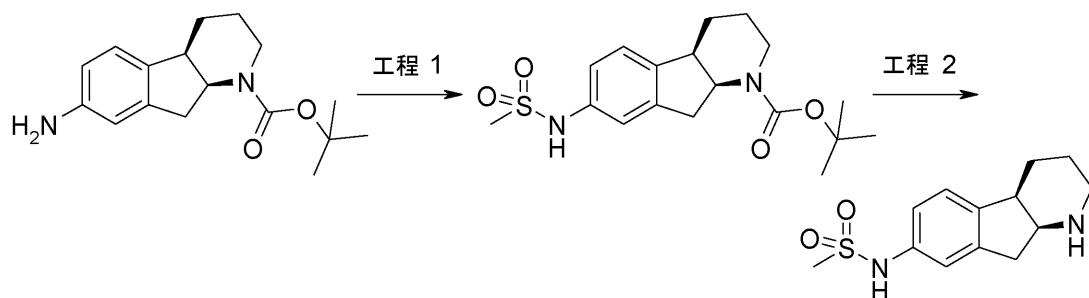
標記化合物を、シス-7-アセチルアミノ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから、中間体32の工程5に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：定量的；LC（方法1）：t_R = 0.92分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 231 [M + H]⁺。

【0383】

中間体54

N-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イル)-メタンスルホンアミド

【化62】



【0384】

10

工程1：シス-7-メタンスルホニルアミノ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

塩化メチルスルホニル(42 μL)を、室温で、ジクロロメタン(3mL)中のシス-7-アミノ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(160mg)及びトリエチルアミン(76 μL)の溶液に加えた。溶液を室温で1時間攪拌し、次にNaHCO₃水溶液を加えた。混合物を20分間激しく攪拌し、次にジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル7:3 1:9)に付して、標記化合物を得た。収率：120mg(理論値の59%)；LC(方法1)：t_R = 3.80分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 365 [M-H]⁺。

20

【0385】

工程2：N-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イル)-メタンスルホンアミド

標記化合物を、シス-7-メタンスルホニルアミノ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから、中間体32の工程5に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：定量的；LC(方法1)：t_R = 0.97分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 267 [M+H]⁺。

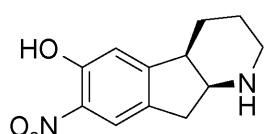
【0386】

30

中間体55

シス-7-ニトロ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-オール

【化63】



硝酸(65%、0.36mL)及び硫酸(96%、0.55mL)の約10の冷混合物を、氷浴中で冷やした硫酸(96%、1.2mL)中のトリフルオロメタンスルホン酸シス-1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル(2.00g)の溶液に滴下した。溶液を冷却浴中で1時間攪拌し、次に碎氷に注いだ。生じた沈殿物を濾過により分離し、メタノール(10mL)に取った。トリフルオロメチルスルホニル及びトリフルオロアセチル基が開裂するまで(TLC又はHPLC)、得られた溶液を飽和K₂CO₃水溶液(代替的にはNaOHを使用)で処理した。次に水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を濃縮して、粗標記化合物を得て、それを更に精製しないで使用した。収率：1.10g(粗)；LC(方法1)：t_R = 1.44分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 235 [M+H]⁺。

40

50

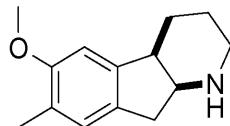
【0387】

中間体56

シス-6-メトキシ-7-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-

インデノ[2,1-b]ピリジン

【化64】



10

標記化合物を、3-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸及び4-メチル-3-メトキシボロン酸から、中間体41について記載の合成順序及びプロトコルに従って調製した。3-ブロモ-ピリジン-2-カルボニトリルの代わりに、3-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸を、鈴木・宮浦カップリングに使用した（中間体41の工程1）ので、ニトリルの加水分解（中間体41の工程2）を省略した。LC（方法7）： $t_R = 0.74$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 218 [M + H]^+$ 。

【0388】

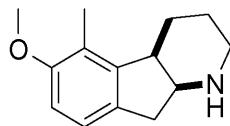
中間体57

シス-6-メトキシ-5-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-

20

インデノ[2,1-b]ピリジン

【化65】



標記化合物を、3-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸及び2-(3-メトキシ-2-メチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン（記載されたWO 2001053268のとおり調製しうる）から、中間体41について記載の合成順序及びプロトコルに従って調製した。3-ブロモ-ピリジン-2-カルボニトリルの代わりに、3-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸を、鈴木・宮浦カップリングに使用した（中間体41の工程1）ので、ニトリルの加水分解（中間体41の工程2）を省略した。

30

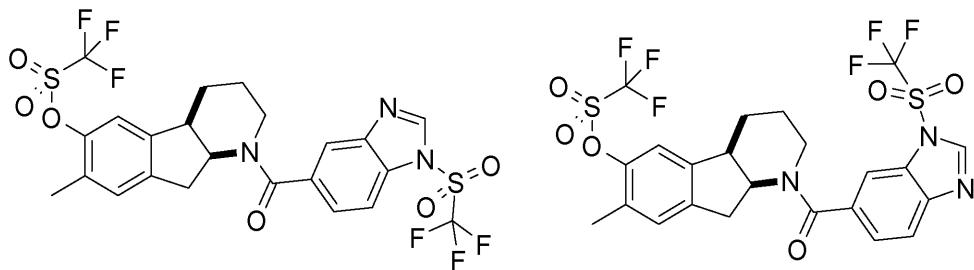
【0389】

中間体58

トリフルオロメタンスルホン酸シス-7-メチル-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル及びトリフルオロメタンスルホン酸シス-7-メチル-1-(3-トリフルオロメタンスルホニル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル

40

【化66】



50

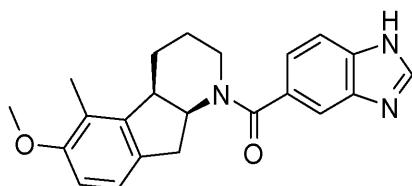
標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-ヒドロキシ-7-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノンから、中間体42において記載のものと同様の手順に従って調製し、以下の工程において混合物として使用した。

【0390】

中間体59

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-メトキシ-5-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-
メタノン

【化67】



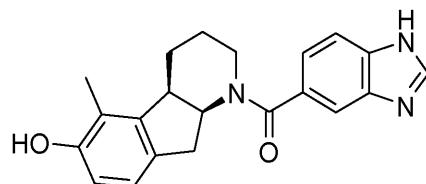
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-6-メトキシ-5-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。

【0391】

中間体60

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-ヒドロキシ-5-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-
メタノン

【化68】



標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-メトキシ-5-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。

【0392】

中間体61

トリフルオロメタンスルホン酸シス-5-メチル-1-(1-トリフルオロメタンスルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル及びトリフルオロメタンスルホン酸シス-5-メチル-1-(3-トリフルオロメタンスルホニル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル

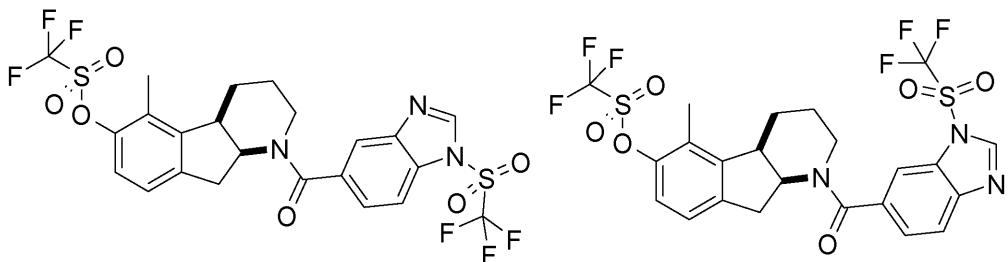
10

20

30

40

【化 6 9】



10

標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(シス-6-ヒドロキシ-5-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノンから、中間体42において記載のものと同様の手順に従って調製し、以下の工程において混合物として使用した。

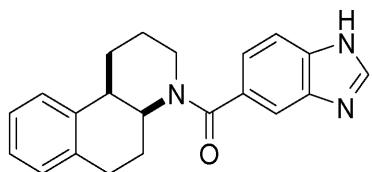
〔 0 3 9 3 〕

実施例 1

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 7 0 】

20



2 - (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テトラフルオロボラート (0 . 50 g ; 代替的には、 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ァートを使用してもよい) を、 室温で、 N , N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (0 . 23 g) 及びエチル - ジイソプロピル - アミン (0 . 50 mL) の溶液に加えた。溶液を 20 分間攪拌し、その後 N , N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解したシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン (0 . 30 g) を加えた。得られた溶液を室温で 3 時間攪拌した。次に、メタノール (2 mL) 中の 32 % アンモニア水 (1 mL) を加え、混合物を更に 30 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄) 。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 1 % NH₃ を含有するメタノール 95 : 5 80 : 20) に付して、標記化合物を泡状物様の固体として得て、それをエーテルで粉碎し、乾燥させて、無色の固体を得た [代替的には、生成物は、逆相 HPLC (MeOH / H₂O) により精製してもよい] 。收率 : 0 . 38 g (理論値の 80 %) ; LC (方法 1) : t_R = 2 . 53 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m / z = 332 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ , 2 つの回転異性体の混合物) 1.52-1.82 (m, 4H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.24-約2.48 (m, 1.5H), 2.71-3.02 (m, 3H), 3.03-3.18 (m, 0.5H), 3.50-3.65 (m, 0.5H), 3.88-4.05 (m, 0.5H), 4.39-4.56 (m, 0.5H), 4.83-4.99 (m, 0.5H), 6.89-7.20 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.56-7.70 (m, 2H), 8.23-8.35 (m, 1H), 12.58 (ブロード s, 1H) 。

30

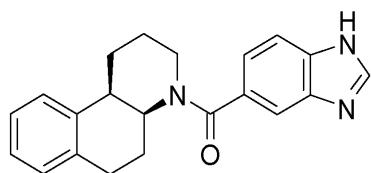
40

[0 3 9 4]

実施例 2

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - [(4 a - S, 10 b - R) - 2, 3, 4 a, 5, 6, 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル] - メタノン

【化71】



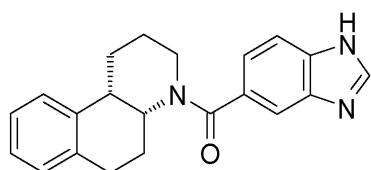
標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノンのラセミ混合物(100mg)を、キラル相のクロマトグラフィー(SFC;カラム:1×ASH 250×10 mm、5 μm;移動相:0.2%ジエチルアミンを含有するメタノール/s c 二酸化炭素 25:75;流量:10 mL/分)に付すことにより得た。収率:48 mg; LC(SFC;カラム:Daicel ASH 250×4.6 mm、5 μm;移動相:0.2%ジエチルアミンを含有するメタノール/s c 二酸化炭素 25:75;流量:4 mL/分): $t_R = 2.73$ 分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z = 332 [M + H]⁺; ¹H NMRについては、実施例1を参照。

【0395】

実施例3

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- [(4a-R,10b-S)-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-メタノン

【化72】



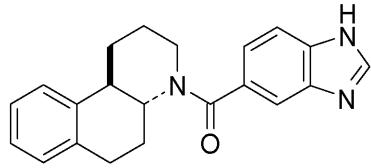
標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノンのラセミ混合物(100mg)を、キラル相のクロマトグラフィー(SFC;カラム:1×ASH 250×10 mm、5 μm;移動相:0.2%ジエチルアミンを含有するメタノール/s c 二酸化炭素 25:75;流量:10 mL/分)に付すことにより得た。収率:45 mg; LC(SFC;カラム:Daicel ASH 250×4.6 mm、5 μm;移動相:0.2%ジエチルアミンを含有するメタノール/s c 二酸化炭素 25:75;流量:4 mL/分): $t_R = 2.13$ 分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z = 332 [M + H]⁺; ¹H NMRについては、実施例1を参照。

【0396】

実施例4

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化73】



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びトランス-1,2,3,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率:理論値の31%; TLC: $r_f = 0.4$

10

20

30

40

50

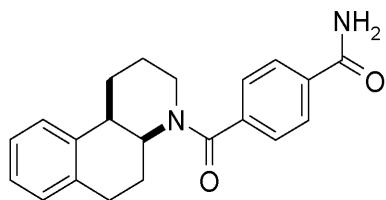
0 (シリカゲル、 $\text{C H}_2\text{Cl}_2$ / MeOH / 32% NH_3 水溶液 90 : 10 : 1) ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 332 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1.32-1.46 (m, 1H), 1.53-1.76 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 1H), 約 2.49-2.56 $\text{D}_3\text{CSOCHD}_2$ シグナルと重複 (m, 1H), 2.77-2.93 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 1H), 約 3.25-3.34 H_2O シグナルと重複 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.59-7.70 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 12.60 (ブロード s, 1H)。

【0397】

実施例5

4 - (シス - 2, 3, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [f] キノリ
ン - 4 - カルボニル) - ベンズアミド

【化74】



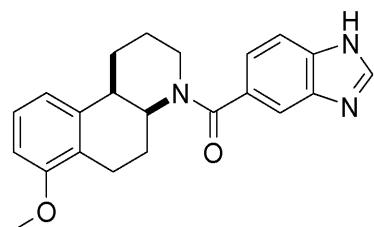
標記化合物を、テレフタルアミド酸及びシス - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 58%；LC (方法1) : t_R = 3.16 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 335 [M + H]⁺。

【0398】

実施例6

(1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 7 - メトキシ - 2, 3, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化75】



標記化合物を、1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 7 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 85%；LC (方法1) : t_R = 2.62 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 362 [M + H]⁺。

【0399】

実施例7

(1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 7 - ヒドロキシ - 2, 3, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

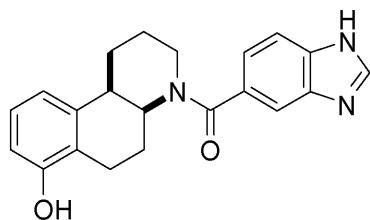
10

20

30

40

【化76】



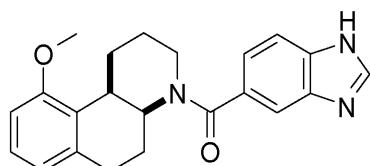
三臭化ホウ素（ジクロロメタン中 1 mol/L、0.5 mL）を、室温で、ジクロロメタン（5 mL）中の（1H-ベンゾ-イミダゾール-5-イル）-（シス-7-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル）-メタノン（60 mg）の溶液に加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。半飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、得られた中性混合物をジクロロメタン及びジクロロメタン/メタノール（95:5）で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させた（ Na_2SO_4 ）。溶媒を蒸発させ、残留物をジエチルエーテルで粉碎し、乾燥させて、標記化合物を無色の固体として得た。収率：30 mg（理論値の 52%）；TLC： $r_f = 0.45$ （シリカゲル、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/32\% \text{NH}_3$ 水溶液 90:10:1）；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 348 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0400】

実施例8

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-（シス-10-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化77】



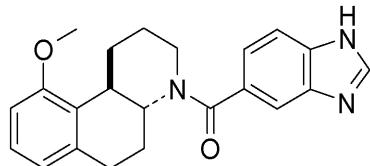
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-10-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 55%；LC（方法1）： $t_R = 2.67$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 362 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0401】

実施例9

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-（トランス-10-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化78】



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びトランス-10-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 51%；LC（方法2）： $t_R = 3.63$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 362 [\text{M} + \text{H}]^+$

10

20

30

40

50

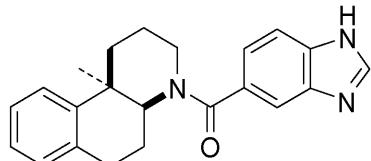
] ⁺。

【0402】

実施例 10

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-10b-メチル-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化79】



10

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-10b-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンとトランス-10b-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンの異性体混合物から、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製して、実施例10及び実施例11の混合物を得て、それを、逆相HPLC (MeOH/H₂O/NH₄OH)により分離した。収率：理論値の20%；LC（方法2）：t_R = 3.40分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 346 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 2つの回転異性体の混合物) 1.33 (s, 3H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 3H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.56 (ブロードs, 0.75H), 7.58 (ブロードs, 0.25H), 7.67 (ブロードs, 0.75H), 7.69 (ブロードs, 0.25H), 8.29 (s, 1H), 12.53-12.62 (m, 1H)。

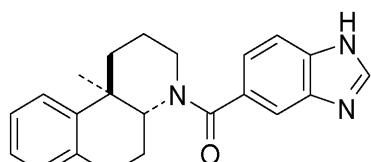
20

【0403】

実施例 11

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-10b-メチル-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化80】



30

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-10b-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンとトランス-10b-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンの異性体混合物から、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製して、実施例10及び実施例11の混合物を得て、それを、逆相HPLC (MeOH/H₂O/NH₄OH)により分離した。収率：理論値の15%；LC（方法2）：t_R = 3.26分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 346 [M + H]⁺。

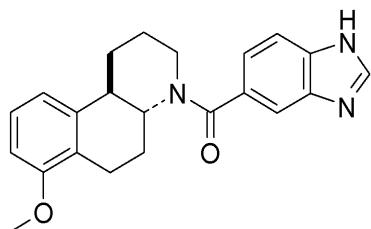
40

【0404】

実施例 12

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-7-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化 8 1】



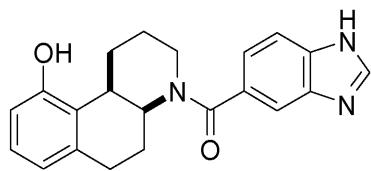
10
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びトランス-7-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の49%；LC(方法1)： $t_R = 2.68$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 362$ [M+H]⁺。

【0405】

実施例13

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-10-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[*f*]キノリン-4-イル)-メタノン

【化 8 2】



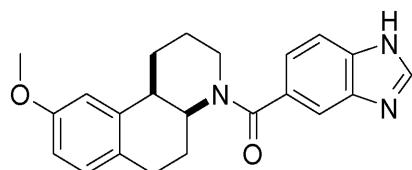
20
標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-10-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[*f*]キノリン-4-イル)-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の68%；LC(方法1)： $t_R = 2.25$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 348$ [M+H]⁺。

【0406】

実施例14

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-9-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[*f*]キノリン-4-イル)-メタノン

【化 8 3】



30
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-9-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の69%；LC(方法1)： $t_R = 2.55$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 362$ [M+H]⁺。

【0407】

実施例15

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-9-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[*f*]キノリン-4-イル)-メタノン

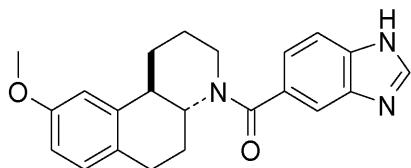
10

20

30

40

【化 8 4】



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びトランス-9-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の77%；LC(方法1)： $t_R = 2.61$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 362 [M + H]⁺。

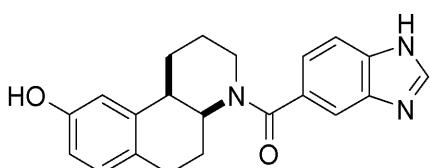
10

【0408】

実施例16

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-9-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化85】



20

標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-9-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の58%；LC(方法1)： $t_R = 2.08$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 348 [M + H]⁺。

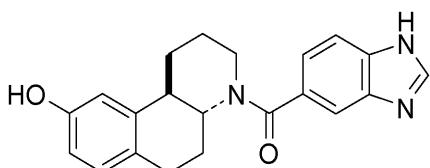
30

【0409】

実施例17

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-9-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化86】



40

標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-9-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の61%；LC(方法1)： $t_R = 2.10$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 348 [M + H]⁺。

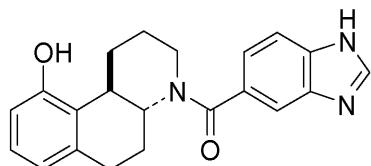
【0410】

実施例18

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-10-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

50

【化 8 7】



標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[トランス-10-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の14%；LC(方法1)： $t_R = 2.33$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 348 [M + H]⁺。

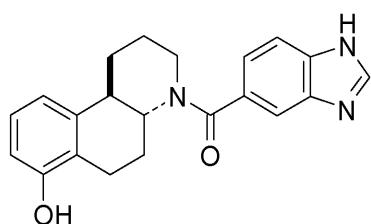
10

【0411】

実施例19

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[トランス-7-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-メタノン

【化 8 8】



20

標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[トランス-7-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の36%；LC(方法1)： $t_R = 2.19$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 348 [M + H]⁺。

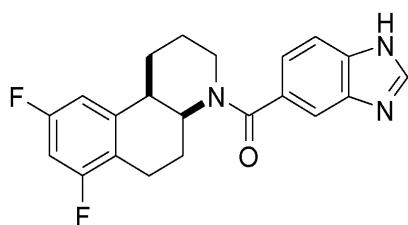
30

【0412】

実施例20

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-7,9-ジフルオロ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-メタノン

【化 8 9】



40

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-7,9-ジフルオロ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の72%；LC： $r_f = 0.37$ (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / 32% NH₃水溶液 90 : 10 : 1)；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 368 [M + H]⁺。

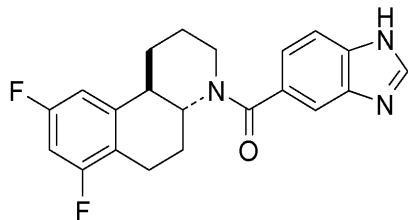
【0413】

実施例21

50

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - (トランス-7,9-ジフルオロ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル) - メタノン

【化90】



10

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びトランス-7,9-ジフルオロ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の70%；TLC： $r_f = 0.43$ （シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH / 32% NH₃水溶液 90 : 10 : 1）；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 368 [M + H]⁺。

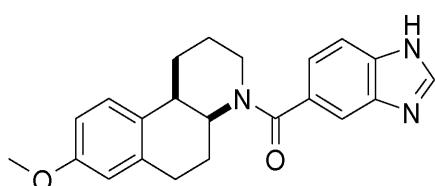
【0414】

実施例22

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - (シス-8-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル) - メタノン

20

【化91】



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-8-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の78%；LC（方法1）：t_R = 2.54分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 362 [M + H]⁺。

30

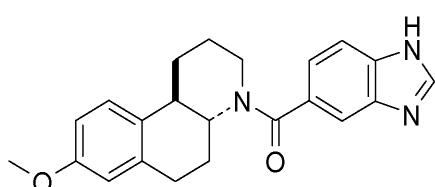
【0415】

実施例23

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - (トランス-8-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル) - メタノン

30

【化92】



40

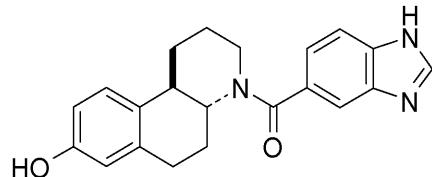
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びトランス-8-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の71%；LC（方法1）：t_R = 2.61分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 362 [M + H]⁺。

【0416】

50

実施例 2 4

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-8-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン
【化93】



10

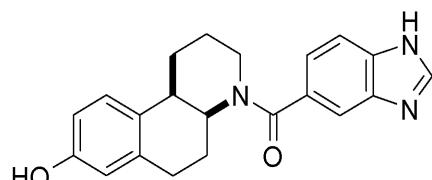
標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-8-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の48%；LC(方法1)： $t_R = 2.07$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 348 [M+H]⁺。

【0417】

実施例 2 5

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-8-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン
【化94】

20



標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-8-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の39%；LC(方法1)： $t_R = 2.03$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 348 [M+H]⁺。

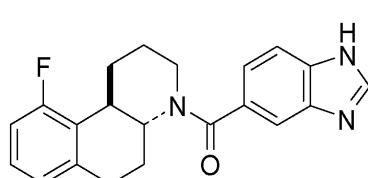
30

【0418】

実施例 2 6

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-10-フルオロ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン
【化95】

40



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びトランス-10-フルオロ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の41%；LC(方法1)： $t_R = 2.76$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 350 [M+H]⁺。

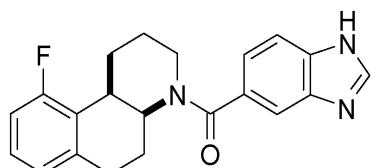
【0419】

実施例 2 7

50

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-10-フルオロ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化96】



10

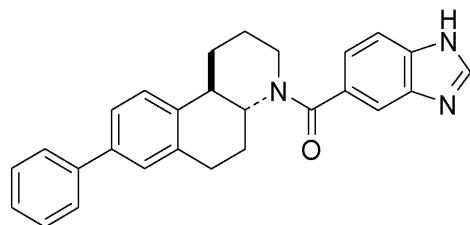
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-10-フルオロ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の75%；LC（方法1）： $t_R = 2.66$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 350$ [M+H]⁺。

【0420】

実施例28

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (トランス-8-フェニル-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化97】



20

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びトランス-8-フェニル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の19%；TLC： $r_f = 0.43$ （シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH/32% NH₃水溶液 90:10:1）；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 408$ [M+H]⁺。

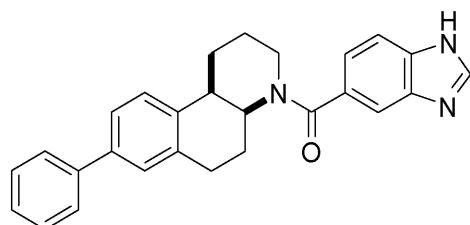
30

【0421】

実施例29

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-8-フェニル-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化98】



40

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-8-フェニル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の29%；TLC： $r_f = 0.49$ （シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH/32% NH₃水溶液 90:10:1）

50

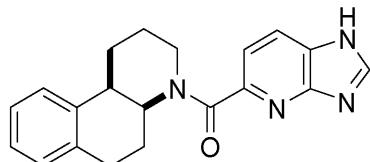
: 1) ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 4 0 8 [M + H] ⁺ 。

【 0 4 2 2 】

実施例 3 0

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - (1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - メタノン

【 化 9 9 】



10

標記化合物を、 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 5 7 % ; L C (方法 3) : t _R = 2 . 1 0 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 3 3 3 [M + H] ⁺ 。

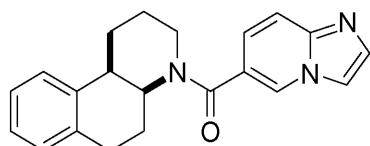
【 0 4 2 3 】

実施例 3 1

20

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル - メタノン

【 化 1 0 0 】



標記化合物を、 イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 7 2 % ; L C (方法 3) : t _R = 1 . 8 2 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 3 3 5 [M + H] ⁺ 。

【 0 4 2 4 】

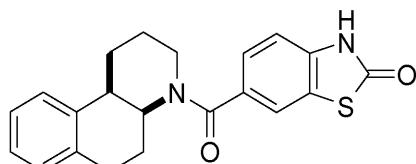
実施例 3 2

30

6 - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - カルボニル) - 3 H - ベンゾチアゾール - 2 - オン

【 化 1 0 1 】

40



標記化合物を、 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1 H - ベ

50

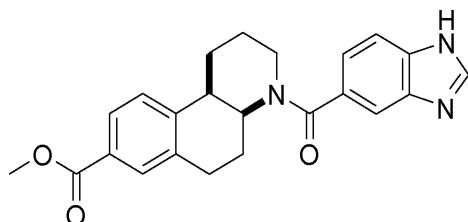
ンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率: 理論値の 56% ; LC (方法 3) : $t_R = 2.32$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 365$ [M + H]⁺。

【0425】

実施例 3 3

シス - 4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル

【化 102】



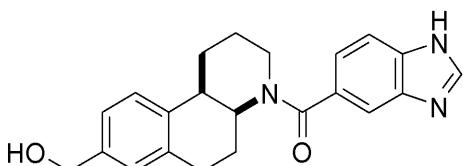
標記化合物を、1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステルから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率: 理論値の 92% ; LC (方法 1) : $t_R = 2.57$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 390$ [M + H]⁺。

【0426】

実施例 3 4

(1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 8 - ヒドロキシメチル - 2 , 3 , 4a , 5 , 6 , 10b - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 103】



水素化アルミニウムリチウム (テトラヒドロフラン中 1 mol/L、0.5 mL) を、-10 に冷却したテトラヒドロフラン (6 mL) 中のシス - 4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル (150 mg) の溶液に加えた。得られた溶液を、冷却浴中で約 -3 に温めながら、2 時間攪拌した。少量の水を注意深く加え、得られた混合物をセライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、乾燥させた (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで粉碎し、乾燥させて、標記化合物を固体として得た。収率: 56 mg (理論値の 40%) ; LC (方法 1) : $t_R = 2.03$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 362$ [M + H]⁺。

【0427】

実施例 3 5

シス - 4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 6 , 10b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボン酸

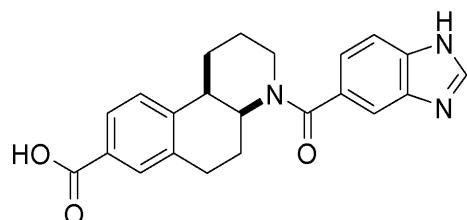
10

20

30

40

【化104】



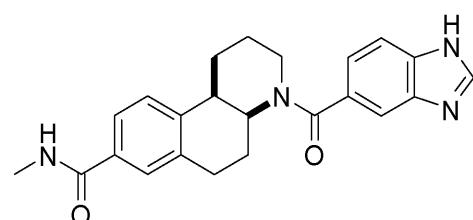
1 M NaOH水溶液(15mL)を、室温で、テトラヒドロフラン(15mL)中のシス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸メチルエステル(1.60g)の溶液に加えた。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、水(100mL)を残留物に加えた。次に、1M塩酸水溶液(15mL)を加え、生じた沈殿物を濾過により分離した。沈殿物を水及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、標記化合物を固体として得た。収率: 1.24g(理論値の80%) ; LC(方法1): $t_R = 2.09$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 376$ [M+H]⁺。

【0428】

実施例36

シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸メチルアミド

【化105】



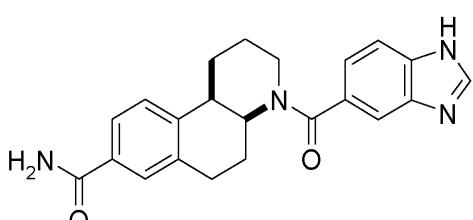
標記化合物を、シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸及びメチルアミン(テトラヒドロフラン中2mol/L)から、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率: 理論値の75%; LC(方法1): $t_R = 1.91$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 389$ [M+H]⁺。

【0429】

実施例37

シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸アミド

【化106】



標記化合物を、シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸及びアンモニア(水中28%)から、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製し

10

20

30

40

50

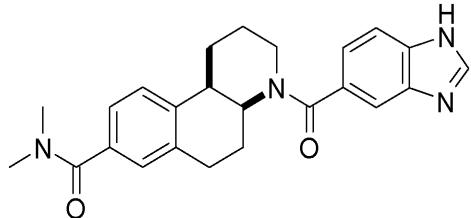
た。収率：理論値の 5.8%；LC（方法 1）： $t_R = 1.78$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 375$ [M + H]⁺。

【0430】

実施例 38

シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸ジメチルアミド

【化107】



10

標記化合物を、シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸及びジメチルアミン（テトラヒドロフラン中 2 mol/L）から、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 20%；LC（方法 1）： $t_R = 2.08$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 403$ [M + H]⁺。

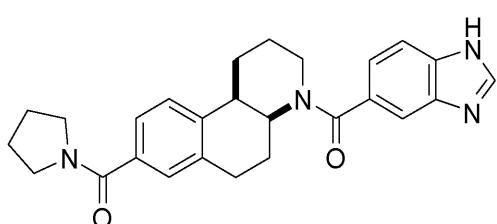
20

【0431】

実施例 39

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-8-(ピロリジン-1-カルボニル)-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-メタノン

【化108】



30

標記化合物を、シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-8-カルボン酸及びピロリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 5.7%；LC（方法 1）： $t_R = 2.27$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 429$ [M + H]⁺。

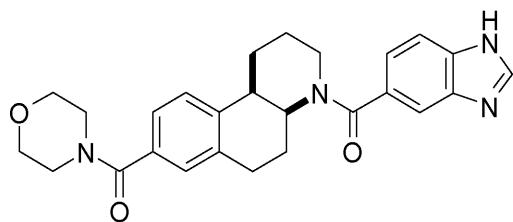
40

【0432】

実施例 40

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-8-(モルホリン-4-カルボニル)-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-メタノン

【化109】



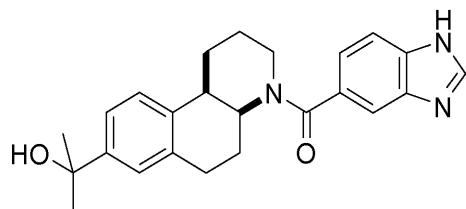
標記化合物を、シス - 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボン酸及びモルホリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 63 % ; L C (方法 1) : $t_R = 2.05$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 445 [M + H] ⁺ 。

【0433】

実施例 4 1

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - [シス - 8 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル] - メタノン

【化110】



M e M g B r [トルエン / テトラヒドロフラン (3 : 1) 中 1 . 4 mol / L 、 1 . 1 mL] を、 - 10 に冷却したテトラヒドロフラン (4 mL) 中のシス - 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル (200 mg) の溶液に加えた。得られた溶液を冷却しながら 3 時間攪拌し、その後更なる少量の M e M g B r [トルエン / テトラヒドロフラン (3 : 1) 中 1 . 4 mol / L 、 0 . 8 mL] を加えた。溶液を冷却浴中で室温に一晩温めた。溶液を氷冷水に注ぎ、得られた混合物をセライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させた (M g S O ₄) 。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー [ジクロロメタン / (ジクロロメタン / メタノール / メタノール 中の 7M NH ₃ 50 : 48 : 2) 88 : 12 50 : 50] に付して、標記化合物を無色の固体として得た。収率： 59 mg (理論値の 29 %) ; L C (方法 1) : $t_R = 2.27$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 390 [M + H] ⁺ 。

【0434】

実施例 4 2

シス - 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 8 - カルボニトリル

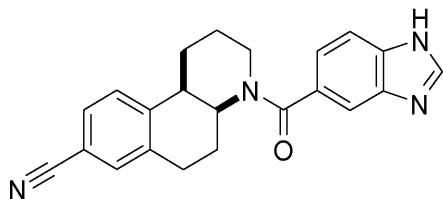
10

20

30

40

【化111】



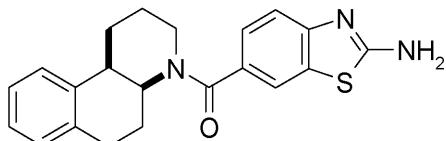
無水トリフルオロ酢酸（0.4mL）を、氷浴中で冷やしたジクロロメタン（4mL）中のシス-4-（1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル）-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリン-8-カルボン酸アミド（140mg）及びトリエチルアミン（0.6mL）の溶液に加えた。冷却浴を除去し、溶液を室温で3時間攪拌した。次に、更なる無水トリフルオロ酢酸（0.4mL）及びトリエチルアミン（0.6mL）を加え、攪拌を35℃で一晩続けた。溶液をジクロロメタンで希釈し、水及びブラインで洗浄した。乾燥（MgSO₄）後、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 20:1 1:1）に付して、標記化合物を、黄色を帯びた固体として得た。収率：50mg（理論値の38%）；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 357 [M + H]⁺。

【0435】

実施例43

(2-アミノ-ベンゾチアゾール-6-イル)-（シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[*f*]キノリン-4-イル)-メタノン

【化112】



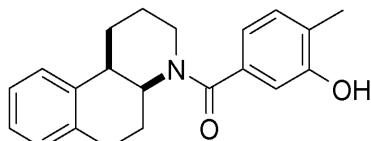
標記化合物を、2-アミノ-ベンゾチアゾール-6-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の24%；LC（方法4）：t_R = 1.80分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 364 [M + H]⁺。

【0436】

実施例44

(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[*f*]キノリン-4-イル)-（3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-メタノン

【化113】



標記化合物を、3-ヒドロキシ-4-メチル-安息香酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]

10

20

30

40

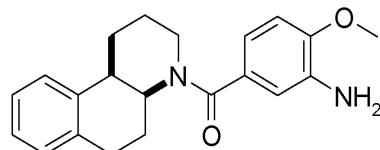
50

。収率：理論値の 77%；LC（方法4）： $t_R = 2.00$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 322$ [M+H]⁺。

【0437】

実施例45

(3-アミノ-4-メトキシ-フェニル)- (シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン
【化114】



10

標記化合物を、3-アミノ-4-メトキシ-安息香酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の63%；LC（方法4）： $t_R = 1.79$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 337$ [M+H]⁺。

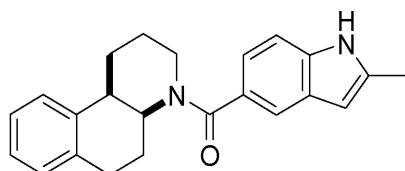
【0438】

実施例46

(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)- (2-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノン

20

【化115】



30

標記化合物を、2-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の46%；LC（方法4）： $t_R = 2.03$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 345$ [M+H]⁺。

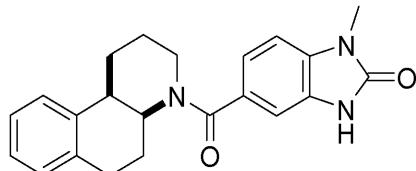
【0439】

実施例47

5-(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-カルボニル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

40

【化116】



標記化合物を、1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾー

50

ル - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 15 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.92$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 362 [M + H]⁺。

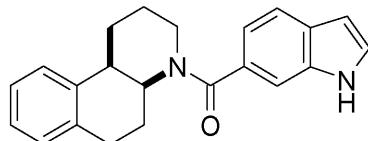
【0440】

実施例 4 8

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - (1 H - インドール - 6 - イル) - メタノン

【化117】

10



標記化合物を、1 H - インドール - 6 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 27 %；LC (方法 4) : $t_R = 2.01$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 331 [M + H]⁺。

20

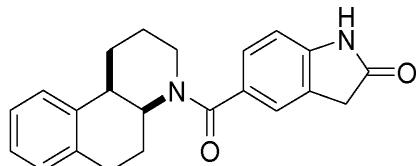
【0441】

実施例 4 9

5 - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - カルボニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

【化118】

30



標記化合物を、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 25 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.90$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 347 [M + H]⁺。

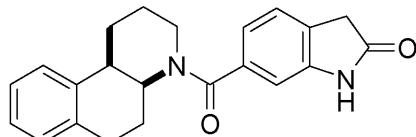
40

【0442】

実施例 5 0

6 - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - カルボニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

【化119】



50

標記化合物を、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の12%；LC（方法4）： $t_R = 1.90$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 347$ [M+H]⁺。

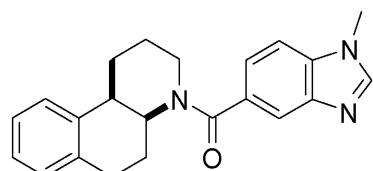
【0443】

実施例51

(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-メタノン

10

【化120】



標記化合物を、1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の83%；LC（方法5）： $t_R = 1.05$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 346$ [M+H]⁺。

20

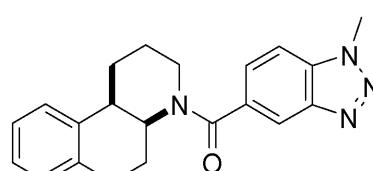
【0444】

実施例52

(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-メタノン

30

【化121】



標記化合物を、1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の53%；LC（方法4）： $t_R = 1.90$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 347$ [M+H]⁺。

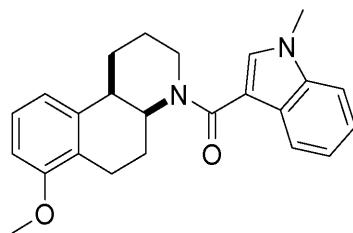
40

【0445】

実施例53

(シス-7-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-メタノン

【化122】



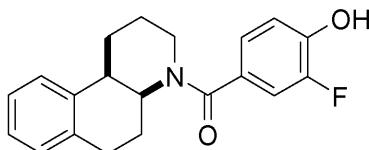
10
標記化合物を、1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸及びシス-7-メトキシ-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の82%；LC(方法1)： $t_R = 4.39$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 375$ [M+H]⁺。

【0446】

実施例54

(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化123】



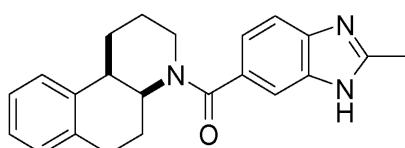
20
標記化合物を、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-安息香酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の40%；LC(方法4)： $t_R = 1.94$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 326$ [M+H]⁺。

【0447】

実施例55

(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン

【化124】



30
40
標記化合物を、2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製し[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。収率：理論値の59%；LC(方法4)： $t_R = 1.64$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 346$ [M+H]⁺。

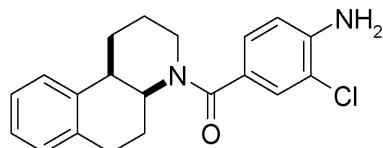
【0448】

実施例 5 6

(4 - アミノ - 3 - クロロ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキ

サヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 1 2 5】



10

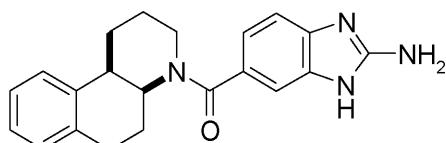
標記化合物を、4 - アミノ - 3 - クロロ - 安息香酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した] 。収率：理論値の 5 2 % ; LC (方法 4) : $t_R = 1.99$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 341 / 343$ (C1) [M + H]⁺ 。

【0 4 4 9】

実施例 5 7

(2 - アミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 1 2 6】



20

標記化合物を、2 - アミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製し [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ァートを使用した] 、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。収率：理論値の 5 8 % ; LC (方法 4) : $t_R = 1.66$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 347$ [M + H]⁺ 。

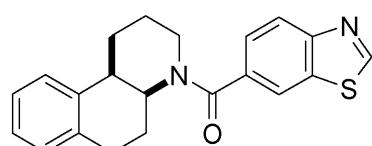
30

【0 4 5 0】

実施例 5 8

ベンゾチアゾール - 6 - イル - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 1 2 7】



40

標記化合物を、ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した] 。収率：理論値の 2 4 % ; LC (方法 4) : $t_R = 1.97$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺)

50

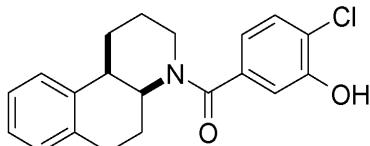
: m / z = 3 4 9 [M + H] + .

〔 0 4 5 1 〕

実施例 5 9

(4-クロロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化 1 2 8 】



10

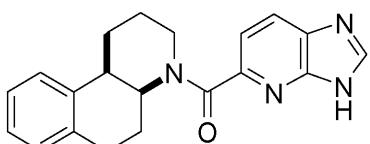
標記化合物を、4-クロロ-3-ヒドロキシ-安息香酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の46%；LC(方法4)： $t_R = 1.99$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 342/344$ (C1) [$M + H$]⁺。

[0 4 5 2]

实施例 6 0

(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[*f*]キノリン-4-イル)-(3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)-メタノン

【化 1 2 9 】



20

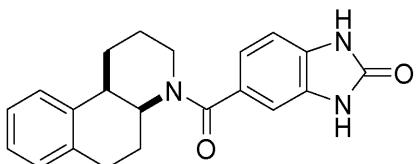
標記化合物を、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製し[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した。収率：理論値の40%；LC(方法4)： $t_R = 1.83$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 333$ [$M + H$]⁺。

[0 4 5 3]

案 例 6.1

5 - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリ
ン - 4 - カルボニル) - 1 . 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン

【化 1 3 0 】



40

標記化合物を、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した「2-(7-アザ-

50

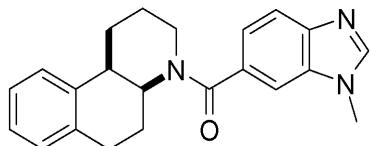
1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率: 理論値の 14%; LC (方法 4): $t_R = 1.89$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 348$ [M + H]⁺。

【0454】

実施例 6 2

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - (3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - メタノン

【化 131】



10

標記化合物を、3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率: 理論値の 91%; LC (方法 4): $t_R = 1.65$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 346$ [M + H]⁺。

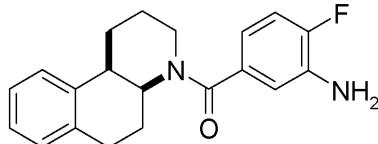
20

【0455】

実施例 6 3

(3 - アミノ - 4 - フルオロ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 132】



30

標記化合物を、3 - アミノ - 4 - フルオロ - 安息香酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率: 理論値の 47%; LC (方法 4): $t_R = 1.94$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 325$ [M + H]⁺。

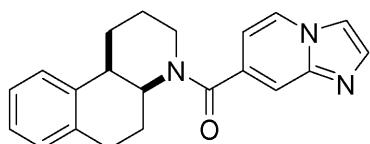
【0456】

実施例 6 4

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル - メタノン

40

【化 133】



標記化合物を、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に

50

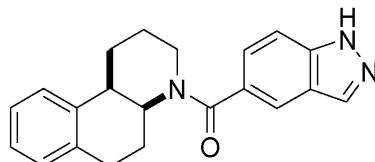
記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の 95 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.59$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 332$ [M + H]⁺。

【0457】

実施例 65

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - メタノン

【化134】



10

標記化合物を、1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 39 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.94$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 332$ [M + H]⁺。

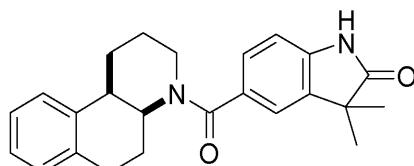
20

【0458】

実施例 66

5 - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン

【化135】



30

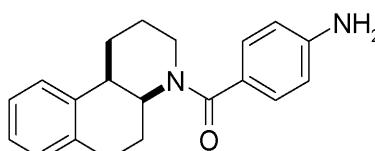
標記化合物を、3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の 19 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.95$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 375$ [M + H]⁺。

【0459】

実施例 67

(4 - アミノ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化136】



40

標記化合物を、4 - アミノ - 安息香酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10

50

b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 66%；LC (方法 4) : $t_R = 1.81$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 307 [M + H]⁺。

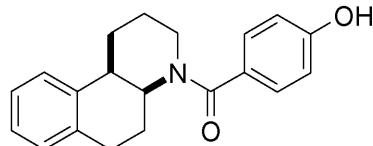
【0460】

実施例 68

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - メタノン

【化137】

10



標記化合物を、4 - ヒドロキシ - 安息香酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 28%；LC (方法 4) : $t_R = 1.93$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 308 [M + H]⁺。

20

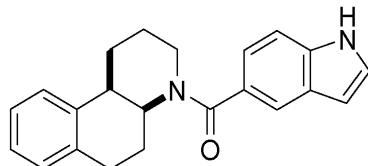
【0461】

実施例 69

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - (1 H - インドール - 5 - イル) - メタノン

【化138】

30



標記化合物を、1 H - インドール - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 51%；LC (方法 4) : $t_R = 1.99$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 331 [M + H]⁺。

40

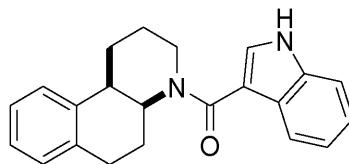
【0462】

実施例 70

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - (1 H - インドール - 3 - イル) - メタノン

【化139】

50



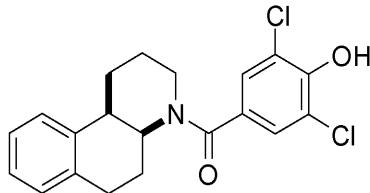
標記化合物を、1H-インドール-3-カルボン酸及びシス-1,2,3,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の43%；LC(方法4)： $t_R = 2.01$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 331 [M + H]⁺。

【0463】

実施例71

(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化140】



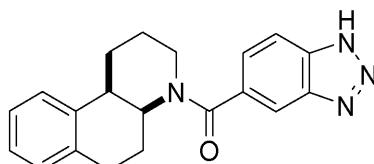
標記化合物を、3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-安息香酸及びシス-1,2,3,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の26%；LC(方法4)： $t_R = 2.03$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 376/378/380 (2CL) [M + H]⁺。

【0464】

実施例72

(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化141】



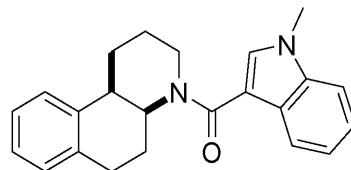
標記化合物を、1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及びシス-1,2,3,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の58%；LC(方法4)： $t_R = 1.90$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 333 [M + H]⁺。

【0465】

実施例73

(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-メタノン

【化142】



標記化合物を、1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 28 %；LC (方法 4) : $t_R = 2.05$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 345$ [M + H]⁺。

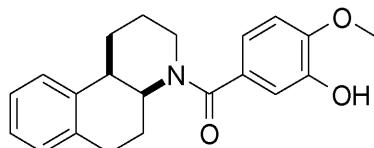
10

【0466】

実施例 7 4

(シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - メタノン

【化143】



20

標記化合物を、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 安息香酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 42 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.93$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 338$ [M + H]⁺。

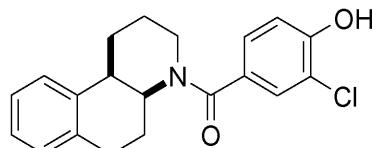
30

【0467】

実施例 7 5

(3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化144】



40

標記化合物を、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 安息香酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 42 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.98$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 342 / 344$ (C1) [M + H]⁺。

【0468】

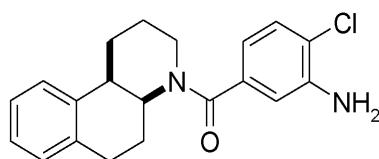
実施例 7 6

(3 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキ

50

サヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 145】



標記化合物を、3 - アミノ - 4 - クロロ - 安息香酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 46 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.28$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 341 / 343 (C1) [M + H]⁺。

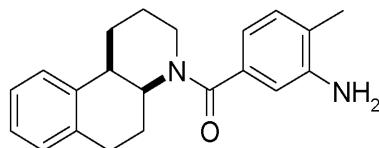
10

【0469】

実施例 77

(3 - アミノ - 4 - メチル - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 146】



20

標記化合物を、3 - アミノ - 4 - メチル - 安息香酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 95 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.85$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 321 [M + H]⁺。

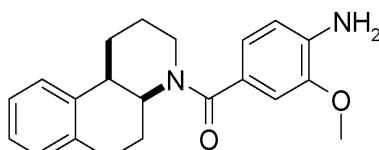
30

【0470】

実施例 78

(4 - アミノ - 3 - メトキシ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 147】



40

標記化合物を、4 - アミノ - 3 - メトキシ - 安息香酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 64 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.84$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 337 [M + H]⁺。

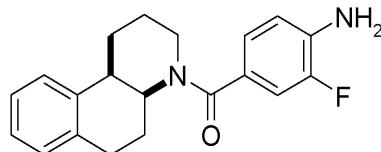
【0471】

実施例 79

50

(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化148】



標記化合物を、4-アミノ-3-フルオロ-安息香酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の64%；LC(方法4)： $t_R = 1.94$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 325$ [M+H]⁺。

10

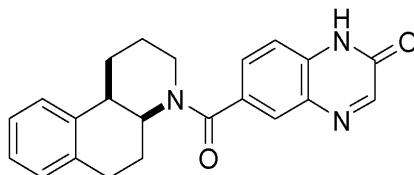
【0472】

実施例80

6-(シス-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-カルボニル)-1H-キノキサリン-2-オン

【化149】

20



標記化合物を、2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キノキサリン-6-カルボン酸及びシス-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の19%；LC(方法4)： $t_R = 1.92$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 362$ [M+H]⁺。

30

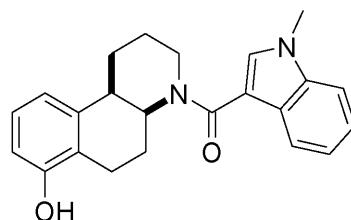
【0473】

実施例81

(シス-7-ヒドロキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-メタノン

【化150】

40



標記化合物を、(シス-7-メトキシ-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の10%；LC(方法1)： $t_R = 3.58$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 362$ [M+H]⁺。

50

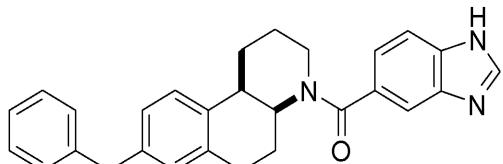
$$= 361 [M + H]^+.$$

【 0 4 7 4 】

実施例 8-2

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 8 - ベンジル - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 1 5 1】



10

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-8-ベンジル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンとシス-8-シクロヘキシリメチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンの混合物(約30:70)から、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製し、逆相HPLC(MeOH/H₂O/NH₄OH)により、更に形成される実施例83から分離した。収率:理論値の12%;LC(方法1):t_R=3.35分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=422[M+H]⁺。

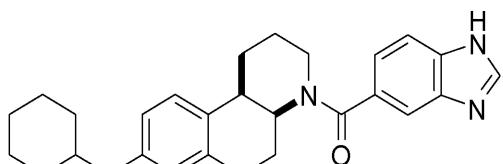
20

【 0 4 7 5 】

実施例 8 3

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 8 - シクロヘキシリメチル - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 1 5 2 】



30

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-8-ベンジル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンとシス-8-シクロヘキシリメチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンの混合物(約30:70)から、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製し、逆相HPLC(MeOH/H₂O/NH₄OH)により、更に形成される実施例82から分離した。収率:理論値の50%;LC(方法1):t_R=4.06分;質量スペクトル(ESI⁺):m/z=428[M+H]⁺。

40

【 0 4 / 0 】

実施例 4

(1 H - ベンゾイミダゾール - 3 - イル) - (クス - 1 0 - ハドロキヌスアル - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル) - メタノン

【化 1 5 3 】



50

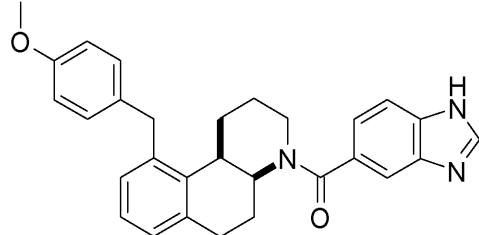
標記化合物を、シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-10-カルボン酸メチルエステルから、実施例34に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の46%；TLC： $r_f = 0.27$ （シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH/32%NH₃水溶液 90:10:1）；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 362 [M+H]⁺。

【0477】

実施例85

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-10-(4-メトキシ-ベンジル)-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-メタノン

【化154】



10

20

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-10-(4-メトキシ-ベンジル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の17%；LC（方法1）：t_R = 3.21分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 452 [M+H]⁺。

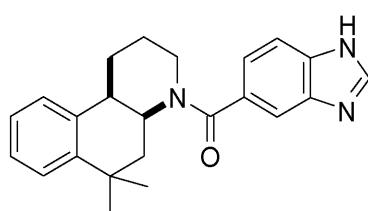
【0478】

実施例86

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-6,6-ジメチル-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル]-メタノン

30

【化155】



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-6,6-ジメチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の58%；LC（方法1）：t_R = 2.84分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 360 [M+H]⁺。

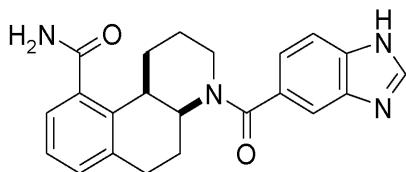
40

【0479】

実施例87

シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリン-10-カルボン酸アミド

【化156】



標記化合物を、シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリン-10-カルボン酸及びアンモニア(メタノール中7mol/L)から、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の58%；TLC： $r_f = 0.24$ (シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH/32% NH₃水溶液 90:10:1)；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 375$ [M+H]⁺。

10

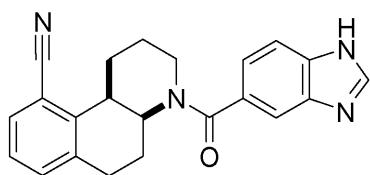
【0480】

実施例88

シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリン-10-カルボニトリル

20

【化157】



標記化合物を、シス-4-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリン-10-カルボン酸アミドから、実施例42に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の66%；TLC： $r_f = 0.45$ (シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH/32% NH₃水溶液 90:10:1)；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 357$ [M+H]⁺。

30

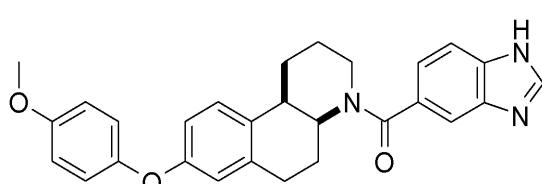
【0481】

実施例89

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-8-(4-メトキシ-フェノキシ)-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[*f*]キノリン-4-イル]-メタノン

40

【化158】



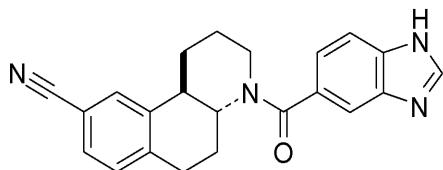
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-8-(4-メトキシ-フェノキシ)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[*f*]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の72%；LC(方法1)： $t_R = 3.16$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 454$ [M+H]⁺。

50

【0482】

実施例 9 0

トランス - 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 9 - カルボニトリル
【化 159】



10

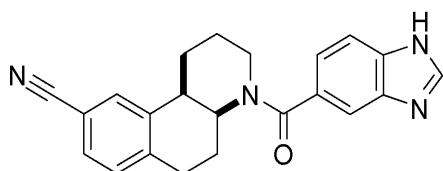
標記化合物を、1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びトランス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 9 - カルボニトリルから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 18 % ; LC (方法 1) : $t_R = 2.49$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 357$ [M + H]⁺。

【0483】

実施例 9 1

シス - 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 9 - カルボニトリル
【化 160】

20



標記化合物を、1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリン - 9 - カルボニトリルから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 64 % ; LC (方法 1) : $t_R = 2.40$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 357$ [M + H]⁺。

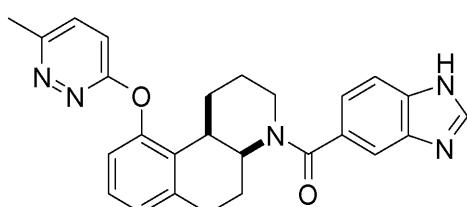
30

【0484】

実施例 9 2

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - [シス - 10 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - 2 , 3 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f] キノリン - 4 - イル] - メタノン
【化 161】

40



標記化合物を、1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 10 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 10 b - オクタヒドロ - ベンゾ [f] キノリンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 17 % ; LC (方法 1) : $t_R = 2.39$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 440$ [M + H]⁺。

50

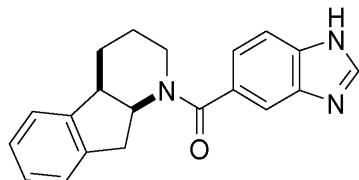
【0485】

実施例93

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキ

サヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン

【化162】



10

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の60%；LC（方法1）： $t_R = 2.44$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 318$ [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 回転異性体の混合物) 1.20-1.34 (m, 1H), 1.41-1.56 (m, 1H), 1.56-1.71 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.68-3.11 (m, 3H), 3.11-3.27 (m, 1H), 3.47-5.43 (大きなブロードシグナル, 2H), 7.07-7.30 (m, 5H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 12.51-12.65 (m, 1H)。

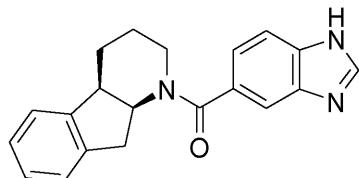
20

【0486】

実施例94

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(4a-R,9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン

【化163】



30

標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノンのラセミ混合物(100mg)を、キラル相のクロマトグラフィー(カラム: 1×ASH 250×10 mm, 250 μm; 移動相: 0.2%ジエチルアミンを含有するメタノール/SC 二酸化炭素 25:75; 流量: 10 mL/分)に付すことにより得た。収率: 47mg; LC(上記キラル相の方法): $t_R = 2.35$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 318$ [M+H]⁺；¹H NMRについては、実施例94を参照。

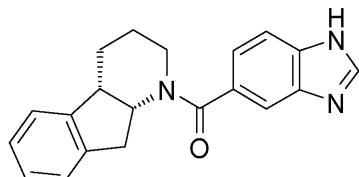
40

【0487】

実施例95

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(4a-S,9a-R)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン

【化164】



50

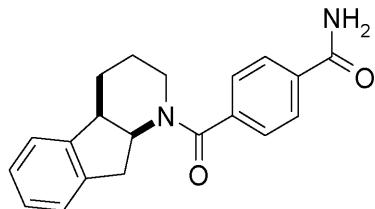
標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノンのラセミ混合物(100mg)を、キラル相のクロマトグラフィー(カラム: 1×ASH 250×10mm、250μm; 移動相: 0.2%ジエチルアミンを含有するメタノール/s c 二酸化炭素 25:75; 流量: 10mL/分)に付すことにより得た。収率: 44mg; LC(上記キラル相の方法): $t_R = 1.98$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 318 [M + H]⁺; ¹H NMRについては、実施例94を参照。

【0488】

実施例96

4-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボニル)-ベンズアミド

【化165】



10

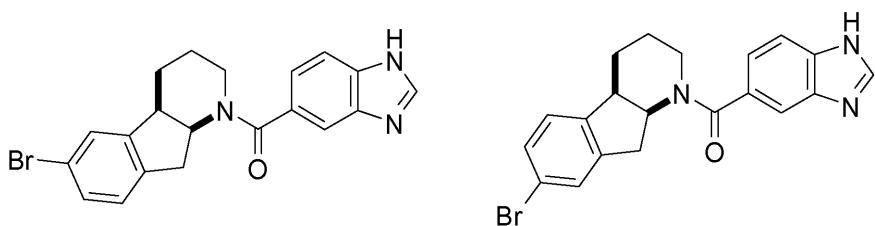
標記化合物を、テレフタルアミド酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率: 理論値の50%; LC(方法1): $t_R = 3.07$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 321 [M + H]⁺。

【0489】

実施例97

シス-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (6-ブロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノンとシス-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (7-ブロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノンの約1:1の混合物

【化166】



30

中間体34及び35の工程4で得られた不純な混合物の一部分を、逆相HPLC(アセトニトリル/水)により精製して、標記化合物の約1:1の混合物を得た。質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 396/398(Br) [M + H]⁺。

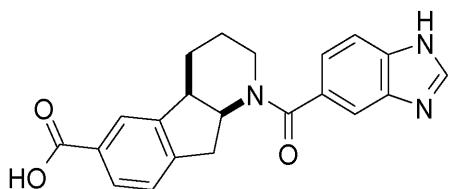
【0490】

実施例98

シス-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボン酸

40

【化167】



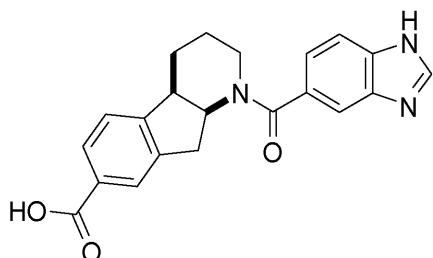
標記化合物を、シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステルとシス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸メチルエステルの約 1 : 1 の混合物から、実施例 35 に記載のものと同様の手順に従って調製し、逆相 HPLC (MeCN / H₂O) により、実施例 99 から分離した。収率：理論値の 4 %；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 362 [M + H]⁺。

【0491】

実施例 99

シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸

【化168】



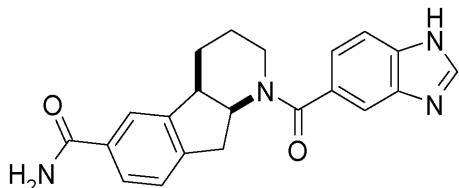
標記化合物を、シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステルとシス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸メチルエステルの約 1 : 1 の混合物から、実施例 35 に記載のものと同様の手順に従って調製し、逆相 HPLC (MeCN / H₂O) により、実施例 98 から分離した。収率：理論値の 5 %；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 362 [M + H]⁺。

【0492】

実施例 100

シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸アミド

【化169】



標記化合物を、シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カル

10

20

30

40

50

ボン酸及びアンモニア (1, 4-ジオキサン中 0.5 mol/L) から、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率: 理論値の 64%; LC (方法 1): $t_R = 1.64$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 361$ [M + H]⁺。

[0 4 9 3]

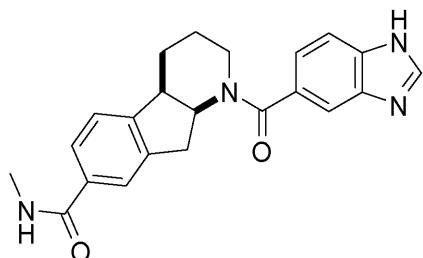
寒施例 1 0 1

シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 - 3 - 4 - 4 a - 9 - 9

a - ヘキサヒドロ - 1H - インデンノ[2,1-b]ピリジン - 7-カルボン酸メチルアミド

下

〔化 170 〕



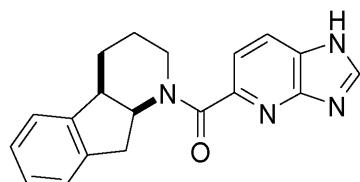
標記化合物を、シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸及びメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 mol/L) から、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 19 % ; LC (方法 1) : $t_R = 1.8$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 375 [M + H]⁺ 。

(0 4 9 4)

寒施例 1 0 2

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-メタノン

【化 1 7 1 】



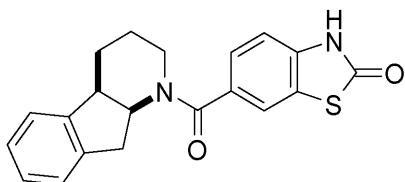
標記化合物を、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の74%；LC(方法3)： $t_R = 2.10$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 319$ [M+H]⁺。

〔 0 4 9 5 〕

実施例 1 0 3

6 - (シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3 H - ベンゾチアゾール - 2 - オン

【化172】



標記化合物を、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾチアゾール-6-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の74%；LC(方法3)： $t_R = 2.28$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 351$ [M+H]⁺。

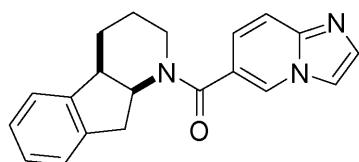
10

【0496】

実施例104

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル-メタノン

【化173】



20

標記化合物を、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の85%；LC(方法3)： $t_R = 1.81$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 318$ [M+H]⁺。

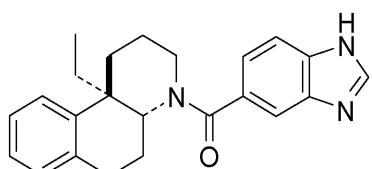
30

【0497】

実施例105

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(トランス-10b-エチル-2,3,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]キノリン-4-イル)-メタノン

【化174】



40

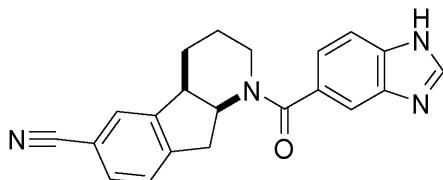
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びトランス-10b-エチル-1,2,3,4,4a,5,6,10b-オクタヒドロ-ベンゾ[f]キノリンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の44%；LC： $r_f = 0.42$ (シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH/32% NH₃水溶液 90:10:1)；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 360$ [M+H]⁺。

【0498】

実施例106

50

シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル
 【化 1 7 5】



10

標記化合物を、シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリルから、実施例 4 2 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 6 4 % ; L C (方法 1) : $t_R = 2.33$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 343 [M + H] ⁺ ; ¹H NMRについては、実施例 1 0 8 を参照。

【0 4 9 9】

標記化合物を更に、以下のとおり得た。

攪拌棒、シアノ化亜鉛 (0 . 3 2 g) 、トリフルオロメタンスルホン酸シス - 1 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル (ベンゾイミダゾールの N - 1 又は N - 3 でのスルホニル基結合に関する異性体の混合物、 1 . 0 8 g) 、及び N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) を装填したフ拉斯コに、 1 0 分間アルゴンを散布した。次に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 3 1 g) を加え、得られた混合物を 1 0 0 に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0 . 4 5 g) 及び水 (1 . 5 mL) を加え、攪拌を室温で 3 時間続けた。酢酸エチル、少量のメタノール、及び飽和 Na₂CO₃ 水溶液を加え、混合物をセライトで濾過した。濾液の水相を分離し、2M クエン酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄) 。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 9 6 : 4 9 0 : 1 0) に付して、

20

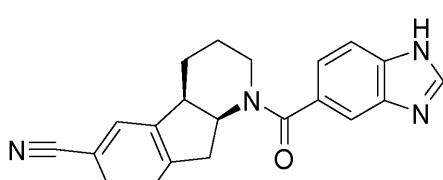
標記化合物を固体として得た。収率： 0 . 4 2 g (理論値の 6 8 %) 。

30

【0 5 0 0】

実施例 1 0 7

(4 a - R , 9 a - S) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル
 【化 1 7 6】



40

標記化合物を、シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリルのラセミ混合物 (6 0 0 mg) を、キラル相のクロマトグラフィー (S F C ; カラム : Daicel ASH 250 × 20 mm, 5 μm ; 移動相 : 0 . 2 % ジエチルアミンを含有するイソプロパノール / s c 二酸化炭素 2 5 : 7 5 ; 流量 : 9 0 mL / 分 ; 4 0) に付すことにより得た。収率： 1 1 2 mg ; L C (上記キラル相の分取 S F C) : $t_R = 8.45$ 分 ; 質

50

量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 318 [M + H]⁺; ¹H NMRについては、実施例108を参照。

【0501】

代替的には、該化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(4a-R,9a-S)-6-ブロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノンから、実施例148に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の26%。

【0502】

代替的には、標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及び(4a-R,9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリルから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の81%。

【0503】

標記化合物を更により調製した：

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(138.0g)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(172.7g)、及びトリエチルアミン(262mL)を、所与の順序で、室温にて、N,N-ジメチルホルムアミド(600mL)中の1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(146.1g)及び(4a-R,9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル(149.0g)の溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。水(1.5L)及びジクロロメタン(1.5mL)を加え、有機相を分離し、水相をジクロロメタン(750mL)で抽出した。合わせた有機相を2mol/L NaOH水溶液(750mL)、2mol/L塩酸水溶液(630mL)、及び水(3×1.5L)で洗浄し、50未満で濃縮した。酢酸エチル(700mL)を残留物に加え、得られた混合物を加熱して、均質な溶液を得た。溶液を室温に一晩冷却し、沈殿物を濾過により分離し、酢酸エチル(2×100mL)で洗浄した。沈殿物を、真空下、50で5時間乾燥させて、標記化合物を白色の固体として得た。収率：208.0g(84%純粋、>99%ee)。

【0504】

標記化合物を更により調製した：

(4a-R,9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル(19.8g)及び2-メチルテトラヒドロフラン40mLを、オーバーヘッド攪拌器を備えた500mL容量の反応器に加え、続いて水(200mL)及びNa₂CO₃(21.2g、200mmol、2当量)を添加した。2-メチルテトラヒドロフラン中の1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸クロリドのスラリー(19.8g、110mmol、2-メチルテトラヒドロフラン200mL中1.1当量)を、3時間かけてゆっくりと加え、得られた2-相の反応混合物を更に3時間攪拌した。水相を除去し、有機相を10%ブライൻで洗浄した。溶液を、減圧下、約50で濃縮し、溶媒を酢酸エチル250mLに取り替えた。スラリーがこの段階で生成され、反応混合物を室温に冷まし、2時間攪拌した。沈殿物を濾過により分離し、酢酸エチル(2×15mL)で洗浄した。沈殿物を減圧下、50で5時間乾燥させて、標記化合物を白色の固体として得た。収量：34.4g(酢酸エチル溶媒和化合物として86wt%、収率86%、>99%ee)。

【0505】

(4a-R,9a-S)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリルの塩化水素塩を、2つの異なる結晶変態として得た：

【0506】

結晶形I：

(4a-R,9a-S)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリルの塩化水素塩を、2つの異なる結晶変態として得た：

10

20

30

40

40

50

ルボニトリル * 塩化水素

塩酸（イソプロパノール中 5 ~ 6 mol/L、1.46 mL）を、室温で、エタノール（10 mL）中の（4a-R, 9a-S）-1-（1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-6-カルボニトリル（2.10 g）の搅拌溶液に滴下した。種晶を加え、搅拌を室温で2時間、そして0で更に2時間続けた。沈殿物を濾過により分離し（濾液を使用して、結晶形IIを調製、下記を参照）、少量のエタノールで洗浄し、乾燥させて（60）、橙色の固体を得た（1.60 g）。固体をエタノール（250 mL）に再溶解し、木炭（1 g）を溶液に加えた。混合物を5分間搅拌し、次に濾過した。濾液を約100 mLに濃縮し、種晶を加えた。溶液を室温で2時間、そして約-10で30分間搅拌した。沈殿物を濾過により分離し（濾液を使用して、結晶形IIを調製、下記を参照）、乾燥させて（60）、標記化合物を無色の結晶質固体として得た（0.90 g）； m_p （開始）= 252。

【0507】

種晶を以下のとおり調製した：塩酸（イソプロパノール中 5 ~ 6 mol/L、40 μ L）を、エタノール（0.5 mL）中の（4a-R, 9a-S）-1-（1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-6-カルボニトリル（63 mg）の搅拌溶液に加えた。得られた溶液を室温で一晩搅拌した。沈殿物を濾過により分離し、少量の冷エタノールで洗浄し、乾燥させて、無色の固体を得た（30 mg）。

【0508】

結晶形Iは更に以下の手順により調製することができた：

エタノール（3.92 g）中の（4a-R, 9a-S）-1-（1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-6-カルボニトリル（1.5 g）の溶液を、50に加熱することにより調製した。次に溶液を30分以内に周囲温度に冷ました。溶液に、HCl水溶液（36.5 wt%；0.4 g）を入れ、スラリーが生成されるまで熟成させた。スラリーを濾過し、減圧下、約25で乾燥させた。

【0509】

結晶形II：

（4a-R, 9a-S）-1-（1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-6-カルボニトリル * 塩化水素

上述の結晶形Iの調製物の濾液を濃縮し、合わせ、酢酸エチル（75 mL）に取った。得られた混合物を50で4時間搅拌した。懸濁液を室温に冷却し、沈殿物を濾過により分離し、酢酸エチル（20 mL）で洗浄し、乾燥させて（60）、無色の固体を得た（0.58 g）。この固体（0.58 g）と、結晶形Iの反復調製からの濾液の濃縮により得られた残留物（約1 g）とを一緒に、室温にて一晩エタノール中で搅拌した。沈殿物を濾過により分離し、乾燥させて（60）、標記化合物の無色の結晶形IIを得た（0.65 g）； m_p （開始）= 約240。この手順は、マルチグラム（multi-gram）、百グラム又はキログラム規模までにもスケールアップすることができる。

【0510】

結晶形IIを更に以下の手順により得た：

（4a-R, 9a-S）-1-（1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-6-カルボニトリル（331.5 g）及びイソプロパノール（331.5 g）を装填した反応容器を、均質な溶液が形成されるまで、75で加熱した。イソプロパノール（29.7 g）中の5.12 mol/L HCl、続いてイソプロパノール（5 g）を加えて、添加容器をすすいだ。（4a-R, 9a-S）-1-（1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジ

10

20

30

40

50

ン - 6 - カルボニトリル塩酸塩（結晶形II；19.88 g；種を微粉碎し、イソプロパノール30 g 中で約1時間スラリー化）、続いてイソプロパノール（20 g）を加えて、添加容器をすすいだ。溶液を1時間熟成させ、次にイソプロパノール（171.3 g）中の5.12 mol/L HClを4時間かけて加えた。混合物を1時間かけて0～5℃に冷却し、この温度で30分間熟成させた。沈殿物を濾過により分離し、ヘプタン（0～5）で洗浄し、真空下、65℃で8時間乾燥させた。収率：368.9 g（収率：95%；種充填（seed charge）に関して修正）。

【0511】

結晶形IIを更に以下の手順により得た：

結晶形I（150 mg）及び無水エタノール（0.6 mL）を、室温で1週間攪拌した。沈殿物を濾過により分離して、少量の無水エタノールで洗浄し、40℃で乾燥させた。 10

【0512】

結晶形IIは更に以下の手順により調製することができた：

200 proof 無水エタノール（104.30 g）中の（4a-R, 9a-S）-1-（1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル）-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-6-カルボニトリル（26.07 g）の溶液を、50℃に加熱することにより調製した。溶液に、200 proof 無水エタノール中のHCl（6.55 N）4.587 gを50℃で加えた。形IIの摩碎した種スラリー 3.605 gを加え（種スラリーは、摩碎した形II 0.782 gをEtOH 2.823 gと混合することにより調製した）、50℃で2時間を超えて熟成させた。溶液に、EtOH中のHCl（6.55 N）5.045 gを2時間かけて加え、次に0℃に1時間かけて冷却した。溶液を0℃で1時間を超えて熟成させた。結晶を濾過により分離し、減圧下、70℃で12時間を超えて乾燥させた。この手順は、マルチグラム、百グラム又はキログラム規模までにもスケールアップすることができる。 20

【0513】

粉末X線回析 - XRD

形I及び形IIのサンプルについての粉末X線回析の分析を、Bruker AXS 粉末X線回析計Model D8 Advanceで、パラ集束モードでCu K α 線（1.54 Å）を使用し、グラファイト単色光分光器及びシンチレーション検出器を用いて実施した。2°で2°～35°の範囲に亘り、2°で0.05°のステップサイズ、1ステップにつき4秒のステップタイムの走査によりパターンが得られた。形I及び形IIの例示的XRDスペクトラは、それぞれ図1及び図5に見ることができる。 30

【0514】

固体NMR - SSNMR

形I及び形IIのサンプルに関する¹³C固体NMR（SSNMR）データを、Bruker Avance III NMR分光器（Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA）で、9.4 T（1H = 400.46 MHz、¹³C = 100.70 MHz）にて得た。サンプルを、KBr-F（登録商標）駆動先端部分を備えた外径4 mmのジルコニアローターに詰めた。Brukerモデル4BL C P BB WVTプローブをデータ収集のために使用し、そしてサンプルをマジック角（54.74°）で回転させた。サンプルのスペクトル収集は、12 kHzの回転速度を使用した。標準交差分極パルスシーケンスを、周囲温度及び周囲圧力でプロトンチャネルについて傾斜的Hartman-Hahn一致パルスで使用した。パルスシーケンスは、接触パルス5ミリ秒及びリサイクル遅延30秒を使用した。2-パルス位相変調（tppm）デカップリングもまたパルスシーケンスで用いた。指標関数線広幅化は、自由誘導減衰のフーリエ変換の前には使用しなかった。高磁場共鳴が29.5 ppmに設定される、アダマンタンの二次基準を使用して、化学シフトを参照した。マジック角は、5 kHzの回転速度でのKBr粉末からの79 Br信号を使用して設定した。形I及び形IIの例示的¹³C SSNMRスペクトラは、それぞれ図2及び図6に見ることができる。 40

【0515】

TGA

10

20

30

40

50

T G A 分析を、Perkin Elmer Pyris 1 T G A 機器 SN 537N9120103を用い、一般手順 02-GP-00342を使用して実施した。サンプルを室温(約25)から300に加熱し、室温から150までの減量を計算した。形I及び形IIの例示的T G A追跡は、それぞれ図4及び図8に見ることができる。結果を、以下に報告する。

【0516】

【表10】

サンプルID	%減量	平均%減量
形II	0.041	0.05
	0.066	
形I	2.050	2.09
	2.125	

10

【0517】

D S C

D S C 分析を、Diamond D S C 機器 SN 536N6102101を用い、一般手順 002-GP-00343を使用して実施した。サンプルを25から300に加熱し、そして熱イベントを測定した。形I及び形IIの例示的D S C追跡は、それぞれ図3及び図7に見ることができる。結果を、以下に報告する。サンプルが吸湿性の証拠を示したので、おそらくは表面水の損失のせいで、形Iはまた、67.4で熱イベントを示した。

20

【0518】

【表11】

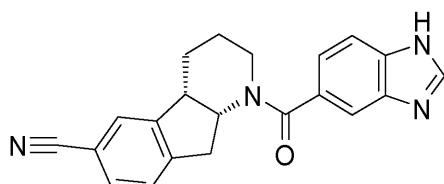
サンプルID	分解に伴う溶解の開始(°C)
形II	235.5
形I	231.7

30

【0519】

実施例108

(4a - S, 9a - R) - 1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ[2, 1 - b]ピリジン - 6 - カルボニトリル
【化177】



40

標記化合物を、シス - 1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ[2, 1 - b]ピリジン - 6 - カルボニトリルのラセミ混合物(600mg)を、キラル相のクロマトグラフィー(SFC; カラム: Daicel ASH 250 × 20 mm, 5 μm; 移動相: 0.2%ジエチルアミンを含有するイソプロパノール / sc 二酸化炭素 25:75; 流量: 90 mL/分; 40)に付すことにより、約90% ee純度(実施例108 / 実施例107 約95:5)で得た。収率: 115mg; LC(上記キラル相の分取SFC): tR = 6.00分; 質量スペクトル(ESI)

50

⁺) : m/z = 318 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 回転異性体の混合物) 1.22-1.35 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.86-3.18 (m, 3H), 3.20-約3.29 (m, 1H), 約3.62-5.58 (非常に大きなブロードシグナル, 2H), 7.19-7.31 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.54-7.74 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 12.60 (ブロード s, 1H)。

(0 5 2 0)

実施例 1 0 9

(2 - アミノ - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - (シス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 1 7 8 】

10



標記化合物を、2-アミノ-ベンゾチアゾール-6-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の63%；LC（方法4）： $t_R = 1.76$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 350$ [M + H]⁺。

20

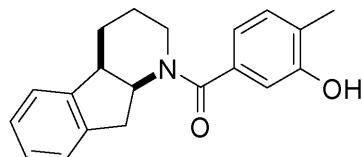
〔 0 5 2 1 〕

实施例 1 1 0

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-メタノン

【化 1 7 9 】

30



標記化合物を、3-ヒドロキシ-4-メチル-安息香酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の45%；LC(方法4)： $t_R = 1.98$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 308$ [M+H]⁺。

40

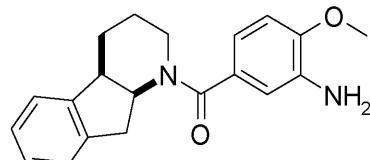
【 0 5 2 2 】

実施例 1 1 1

(3 - アミノ - 4 - メトキシ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

40

【化 1 8 0 】



50

標記化合物を、3-アミノ-4-メトキシ-安息香酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の77%；LC（方法4）： $t_R = 1.75$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 323$ [M+H]⁺。

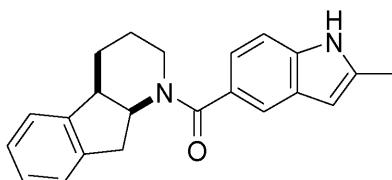
【0523】

実施例112

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノン

10

【化181】



標記化合物を、2-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の39%；LC（方法4）： $t_R = 2.01$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 331$ [M+H]⁺。

20

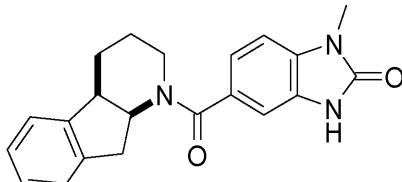
【0524】

実施例113

5-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボニル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オノン

30

【化182】



標記化合物を、1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の27%；LC（方法4）： $t_R = 1.89$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 348$ [M+H]⁺。

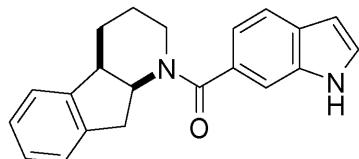
40

【0525】

実施例114

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-(1H-インドール-6-イル)-メタノン

【化183】



標記化合物を、1H-インドール-6-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の41%；LC(方法4)： $t_R = 2.00$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 317$ [M+H]⁺。

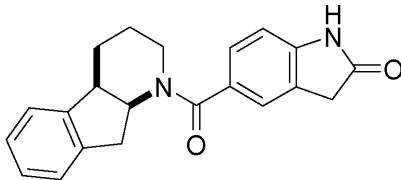
10

【0526】

実施例115

5-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化184】



20

標記化合物を、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の29%；LC(方法5)： $t_R = 0.98$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 333$ [M+H]⁺。

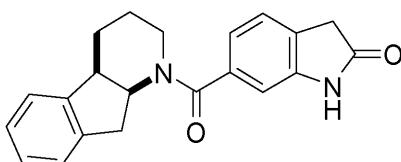
30

【0527】

実施例116

6-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化185】



40

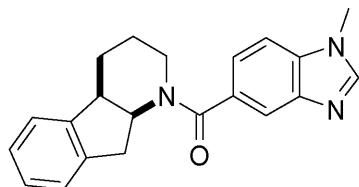
標記化合物を、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の34%；LC(方法4)： $t_R = 1.88$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 333$ [M+H]⁺。

【0528】

実施例117

50

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン
【化186】



10

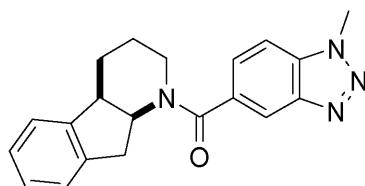
標記化合物を、1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の90%；LC(方法4)： $t_R = 1.62$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 332 [M + H]⁺。

【0529】

実施例118

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-メタノン
【化187】

20



標記化合物を、1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の65%；LC(方法4)： $t_R = 1.88$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 333 [M + H]⁺。

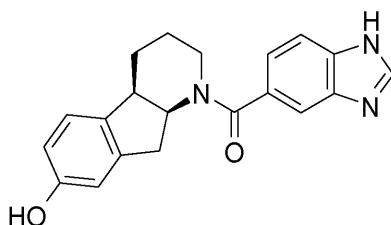
30

【0530】

実施例119

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(シス-7-ヒドロキシ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン
【化188】

40



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-オールから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の18%；LC(

50

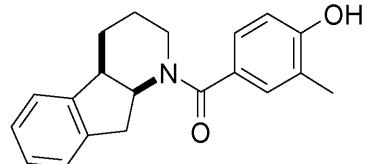
方法 1) : $t_R = 1.97$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : $m/z = 334$ [M + H] ⁺ 。

【 0531 】

実施例 120

(シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニル) - メタノン

【 化 189 】



10

標記化合物を、4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 安息香酸及びシス - 2 , 3 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率 : 理論値の 35 % ; L C (方法 4) : $t_R = 1.92$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : $m/z = 313$ [M + H] ⁺ 。

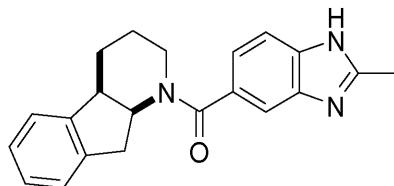
20

【 0532 】

実施例 121

(シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - (2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - メタノン

【 化 190 】



30

標記化合物を、2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率 : 理論値の 89 % ; L C (方法 5) : $t_R = 0.95$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : $m/z = 332$ [M + H] ⁺ 。

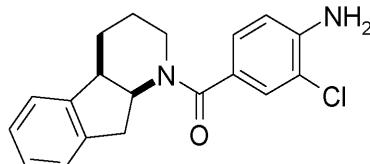
40

【 0533 】

実施例 122

(4 - アミノ - 3 - クロロ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【 化 191 】



50

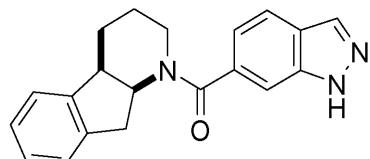
標記化合物を、4-アミノ-3-クロロ-安息香酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の38%；LC（方法4）： $t_R = 1.96$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 327/329$ （C1）[M+H]⁺。

【0534】

実施例123

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-(1H-インダゾール-6-イル)-メタノン

【化192】



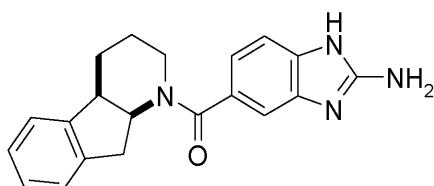
標記化合物を、1H-インダゾール-6-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の5%；LC（方法4）： $t_R = 1.92$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 318$ [M+H]⁺。

【0535】

実施例124

(2-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

【化193】



標記化合物を、2-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の71%；LC（方法4）： $t_R = 1.64$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 333$ [M+H]⁺。

【0536】

実施例125

ベンゾチアゾール-6-イル-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

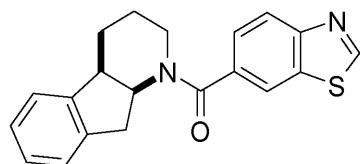
10

20

30

40

【化194】



標記化合物を、ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリニアゾール - 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ァートを使用した]。収率：理論値の 36 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.94$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 335 [M + H]⁺。

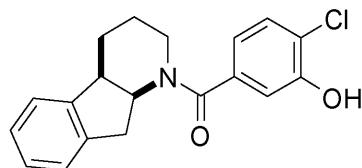
10

【0537】

実施例 126

(4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化195】



20

標記化合物を、4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 安息香酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリニアゾール - 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ァートを使用した]。収率：理論値の 44 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.97$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 328 [M + H]⁺。

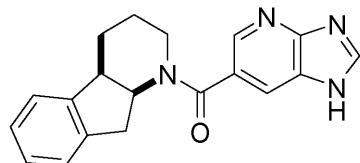
30

【0538】

実施例 127

(シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - (1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - イル) - メタノン

【化196】



40

標記化合物を、1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリニアゾール - 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ァートを使用した]。収率：理論値の 71 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.79$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 319 [M + H]⁺。

【0539】

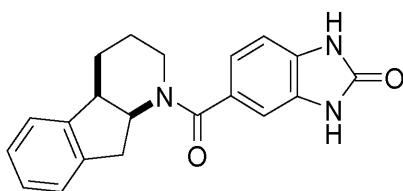
実施例 128

5 - (シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリ

50

ジン - 1 - カルボニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン

【化197】



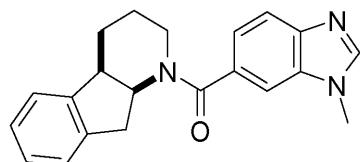
標記化合物を、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリニアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の 11%；LC (方法4) : $t_R = 1.86$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 334 [M + H]⁺。

【0540】

実施例129

(シス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - (3 - メチル - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - メタノン

【化198】



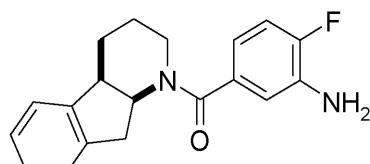
標記化合物を、3 - メチル - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリニアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の 94%；LC (方法4) : $t_R = 1.62$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 332 [M + H]⁺。

【0541】

実施例130

(3 - アミノ - 4 - フルオロ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化199】



標記化合物を、3 - アミノ - 4 - フルオロ - 安息香酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリニアゾール - 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ァートを使用した]。収率：理論値の 68%；LC (方法4) : $t_R = 1.91$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 311 [M + H]⁺。

【0542】

10

20

30

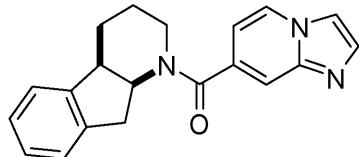
40

50

実施例 1 3 1

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル-メタノン

【化 2 0 0】



10

標記化合物を、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の18%；LC（方法4）： $t_R = 1.56$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 318$ [M+H]⁺。

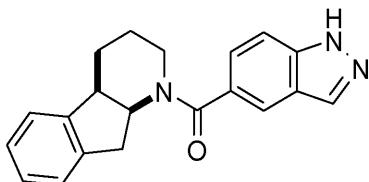
【0 5 4 3】

実施例 1 3 2

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-(1H-インダゾール-5-イル)-メタノン

20

【化 2 0 1】



標記化合物を、1H-インダゾール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の31%；LC（方法4）： $t_R = 1.91$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 318$ [M+H]⁺。

30

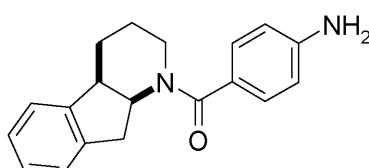
【0 5 4 4】

実施例 1 3 3

(4-アミノ-フェニル)-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

40

【化 2 0 2】



標記化合物を、4-アミノ-安息香酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の70%；LC（方法4）： $t_R = 1.77$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： m/z

50

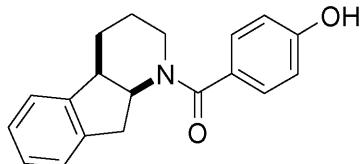
$z = 293 [M + H]^+$ 。

【0545】

実施例 134

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)- (4-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン

【化203】



10

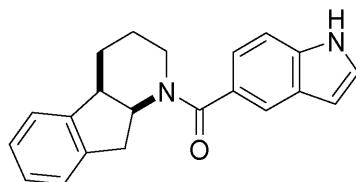
標記化合物を、4-ヒドロキシ-安息香酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の25%；LC(方法4)： $t_R = 1.91$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 294 [M + H]^+$ 。

【0546】

実施例 135

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)- (1H-インドール-5-イル)-メタノン

【化204】



20

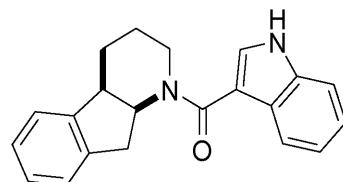
標記化合物を、1H-インドール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の43%；LC(方法4)： $t_R = 1.97$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 317 [M + H]^+$ 。

【0547】

実施例 136

(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)- (1H-インドール-3-イル)-メタノン

【化205】



40

標記化合物を、1H-インドール-3-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のも

50

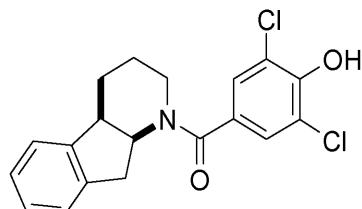
のと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の 35 %；LC（方法 4）： $t_R = 1.99$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 317 [M + H]⁺。

【0548】

実施例 137

(3 , 5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化206】



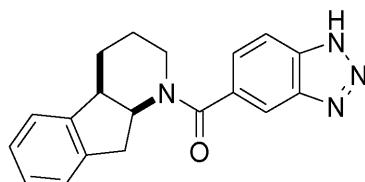
標記化合物を、3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-安息香酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の 32 %；LC（方法 4）： $t_R = 2.01$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 362 / 364 / 366 (C1) [M + H]⁺。

【0549】

実施例 138

(1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - (シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化207】



標記化合物を、1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 19 %；LC（方法 4）： $t_R = 1.87$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 319 [M + H]⁺。

【0550】

実施例 139

(シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - メタノン

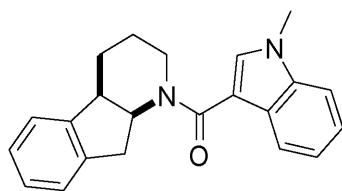
10

20

30

40

【化 2 0 8】



標記化合物を、1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 26 %；LC (方法 4) : $t_R = 2.02$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 331$ [M + H]⁺。

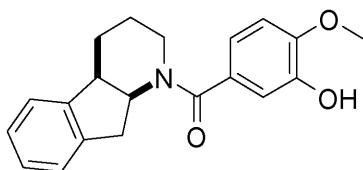
10

【0 5 5 1】

実施例 1 4 0

(シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - メタノン

【化 2 0 9】



20

標記化合物を、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 安息香酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 45 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.91$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 324$ [M + H]⁺。

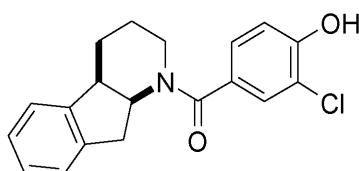
30

【0 5 5 2】

実施例 1 4 1

(3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 2 1 0】



40

標記化合物を、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 安息香酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [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ァートを使用した]。収率：理論値の 32 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.96$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 328 / 330$ (C1) [M + H]⁺。

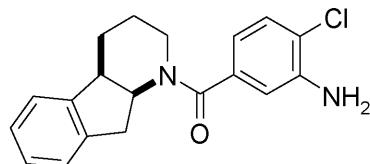
50

【0 5 5 3】

実施例 1 4 2

(3-アミノ-4-クロロ-フェニル)-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

【化211】



標記化合物を、3-アミノ-4-クロロ-安息香酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の43%；LC（方法4）： $t_R = 1.97$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 327/329（C1）[M+H]⁺。

【0554】

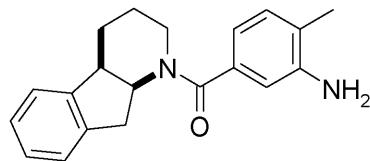
実施例143

(3-アミノ-4-メチル-フェニル)-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

【化212】

10

20



標記化合物を、3-アミノ-4-メチル-安息香酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の63%；LC（方法4）： $t_R = 1.81$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 307 [M+H]⁺。

【0555】

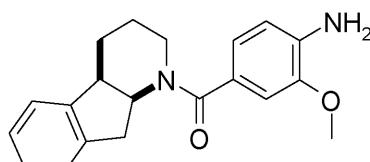
実施例144

(4-アミノ-3-メトキシ-フェニル)-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

【化213】

30

40



標記化合物を、4-アミノ-3-メトキシ-安息香酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した[2-(7-アザ-1H-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ァートを使用した]。収率：理論値の59%；LC（方法4）： $t_R = 1.80$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 323 [M+H]⁺。

【0556】

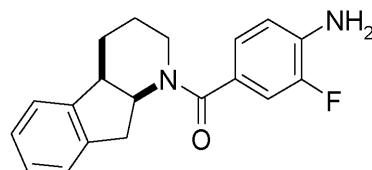
50

実施例 145

(4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - (シス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキ

サヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 214】



10

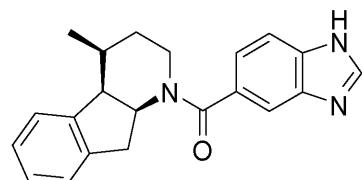
標記化合物を、4 - アミノ - 3 - フルオロ - 安息香酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用した]。収率：理論値の 62 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.91$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 311$ [M + H]⁺。

【0557】

実施例 146

(1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 4 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 215】



20

標記化合物を、1H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及びシス - 4 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 16 %；LC (方法 1) : $t_R = 2.68$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 332$ [M + H]⁺。

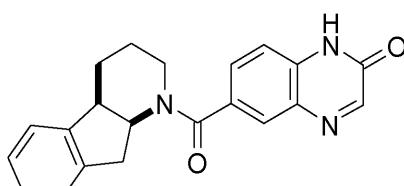
30

【0558】

実施例 147

6 - (シス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 1H - キノキサリン - 2 - オン

【化 216】



40

標記化合物を、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - キノキサリン - 6 - カルボン酸及びシス - 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジンから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した [2 - (7 - アザ - 1H - 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ァートを使用した]。収率：理論値の 45 %；LC (方法 4) : $t_R = 1.8$

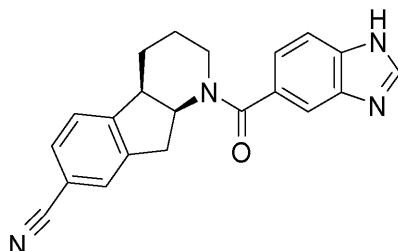
50

9分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 346 [M + H]⁺。

〔 0 5 5 9 〕

实施例 1 4 8

(4 a - R , 9 a - S) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3
 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 7 - カ
 ルボニトリル
 【化 2 1 7 】

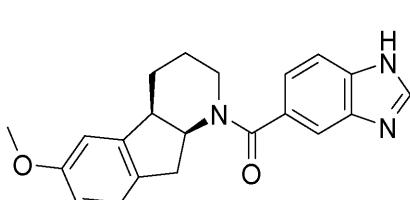


攪拌棒、シアノ化亜鉛 (9.4 mg)、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - [(4a-R, 9a-S)-7-ブロモ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデン-2,1-b]ピリジン-1-イル] - メタノン (0.30 g)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) を装填したフラスコに、アルゴンを10分間散布した。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (0) (0.10 g) を加え、得られた混合物を100℃に加熱し、この温度で一晩攪拌した。室温に冷却した後、メタノールを加え、得られた混合物を濾過した。濾液を濃縮し、水を残留物に加えた。水性混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残留物を、逆相HPLC (アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)により精製して、標記化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。収率: 0.09 g (理論値の25%) ; LC (方法1) : t_R = 2.31分; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 343 [M]⁺, H₁⁺。

[0 5 6 0]

实施例 1 4 9

(4 a - R , 9 a - S) - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (6 - メトキシ -
2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イ
ル) - メタノン



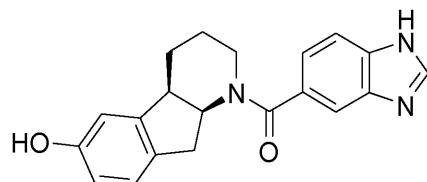
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及び(4a-R, 9a-S)-6-メトキシ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率:理論値の89%; LC(方法1): $t_R = 2.43$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 348 [M + H]^+$ 。

[0 5 6 1]

实施例 150

(4 a - R , 9 a - S) - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (6 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化 2 1 9】



標記化合物を、(4a-R, 9a-S)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-
(6-メトキシ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の78%；LC(方法1)： $t_R = 1.89$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 334$ [M+H]⁺。

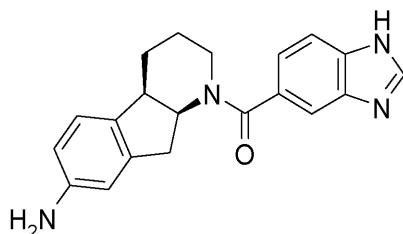
10

【0562】

実施例151

(シス-7-アミノ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン

【化220】



20

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イルアミンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の30%；LC(方法1)： $t_R = 0.79$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 333$ [M+H]⁺。

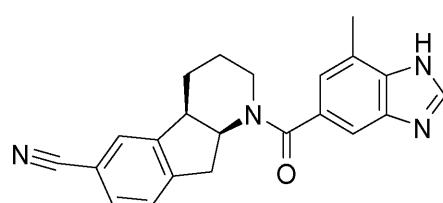
30

【0563】

実施例152

(4a-R, 9a-S)-1-(7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル

【化221】



40

標記化合物を、7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及び(4a-R, 9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリルから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の53%；LC(方法6)： $t_R = 1.05$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 357$ [M+H]⁺。

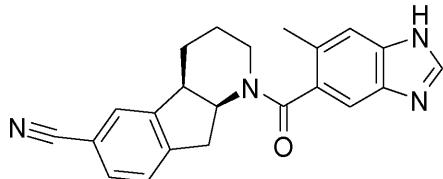
50

【0564】

実施例 153

(4a - R, 9a - S) - 1 - (6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル

【化222】



10

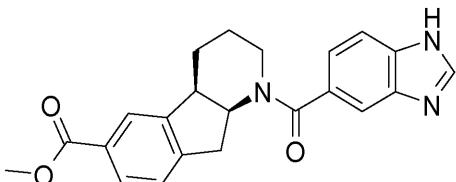
標記化合物を、6 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及び(4a - R, 9a - S) - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリルから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の69%；LC(方法6)： $t_R = 0.99$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 357$ [M + H]⁺。

【0565】

実施例 154

シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル

【化223】



20

30

攪拌棒、トリフルオロメタンスルホン酸シス - 1 - (1 - トリフルオロメタン - スルホニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル(ベンゾイミダゾールのN - 1又はN - 3へのスルホニル基結合に関する異性体の混合物、0.50g)、トリエチルアミン(0.18mL)、N, N - ジメチルホルムアミド(2mL)、及びメタノール(1mL)を装填したフラスコに、アルゴンを5分間散布した。[1, 1' - ピス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] - ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(53mg)を加え、混合物に更に5分間一酸化炭素を散布した。次に、混合物を一酸化炭素雰囲気下(4bar)で70℃に加熱し、この温度で一晩振とうした。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 1 : 0 ~ 9 : 1)に付して、標記化合物を得た。収率：0.27g(理論値の87%)；LC(方法1)： $t_R = 2.43$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 376$ [M + H]⁺。

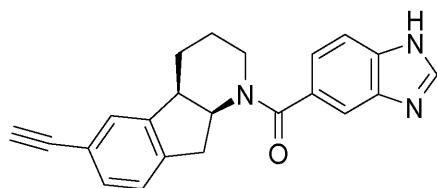
40

【0566】

実施例 155

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 6 - エチニル - 2, 3, 4, 4a, 9, 9a - ヘキサヒドロ - インデノ [2, 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化224】



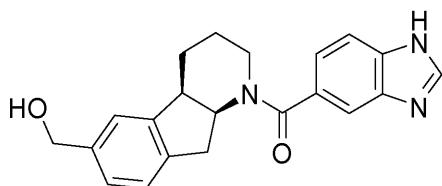
攪拌棒、トリフルオロメタンスルホン酸シス - 1 - (1 - トリフルオロメタン - スルホニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル (ベンゾイミダゾールの N - 1 又は N - 3 へのスルホニル基結合に関する異性体の混合物、0 . 20 g) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (2 mL) を装填したフラスコに、アルゴンを 5 分間散布した。ヨウ化銅 (I) (13 mg) 、 Pd (PPh₃)₂C₁₂ (25 mg) 、トリエチルアミン (0 . 31 mL) 、及びトリメチルシリルアセチレン (0 . 14 mL) を所与の順序で加え、容器を密閉し、得られた混合物を 60 に加熱した。混合物を 60 で一晩攪拌した後、それを室温に冷却し、K₂CO₃ 水溶液を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄) 、溶媒を蒸発させた。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 1 : 0 9 : 1) に付して、トリメチルシリル化した標記化合物を得て、それをメタノール (3 mL) に取り、室温にて 2 時間飽和 K₂CO₃ 水溶液で処理した。次に、混合物を濃縮し、水を残留物に加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濃縮した。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 1 : 0 9 : 1) に付して、標記化合物を得た。収率 : 0 . 03 g (理論値の 26 %) ; LC (方法 1) : t_R = 2 . 65 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m / z = 342 [M + H]⁺ 。

【0567】

実施例 156

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 6 - ヒドロキシメチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【化225】



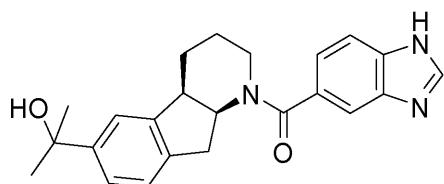
標記化合物を、シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステルから、実施例 34 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率 : 理論値の 30 % ; LC (方法 1) : t_R = 1 . 87 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m / z = 348 [M + H]⁺ 。

【0568】

実施例 157

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - [シス - 6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル] - メタノン

【化226】



標記化合物を、シス-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルから、MeMgBrの代わりにMeLiを使用したことを除いては、実施例41に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の21%；LC(方法1)： $t_R = 2.13$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 376 [M+H]⁺。

10

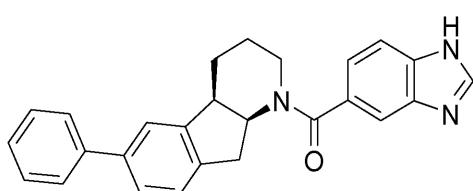
【0569】

実施例158

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-フェニル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

【化227】

20



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-6-フェニル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の63%；LC(方法1)： $t_R = 3.28$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 394 [M+H]⁺。

30

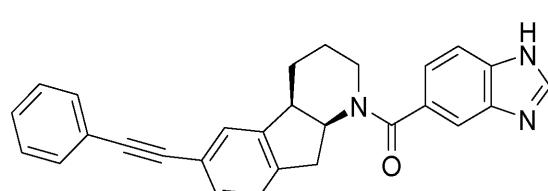
【0570】

実施例159

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-フェニルエチニル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

【化228】

40



標記化合物を、シス-1-(1-トリフルオロメタン-スルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル(ベンゾイミダゾールのN-1又はN-3へのスルホニル基結合に関する異性体の混合物)及びフェニルアセチレンから、実施例155に記載のものと同様の手順に従って調製した。反応後、1個のベンゾイミダゾール窒素上のスルホニル基が完全に除去されない場合は、混合物を1-ヒドロキシ-ベンゾト

50

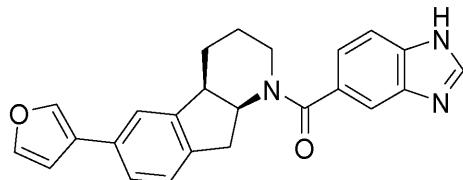
リアゾール及び水で処理する。収率：理論値の 24%；LC（方法1）： $t_R = 3.58$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 418$ [M + H]⁺。

【0571】

実施例 160

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-6-フラン-3-イル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン

【化229】



10

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-6-フラン-3-イル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の14%；LC（方法1）： $t_R = 2.89$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 384$ [M + H]⁺。

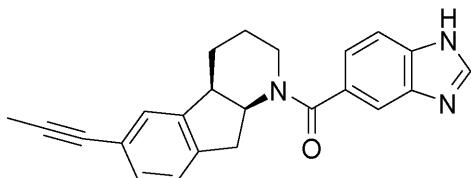
20

【0572】

実施例 161

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-6-プロパ-1-イニル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン

【化230】



30

標記化合物を、シス-1-(1-トリフルオロメタン-スルホニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-イルエステル（ベンゾイミダゾールのN-1又はN-3へのスルホニル基結合に関する異性体の混合物）及びプロピンから、実施例155に記載のものと同様の手順に従って調製した。反応後、1個のベンゾイミダゾール窒素上のスルホニル基が完全に除去されない場合は、混合物を1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール及び水で処理する。収率：理論値の30%；LC（方法1）： $t_R = 2.92$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 356$ [M + H]⁺。

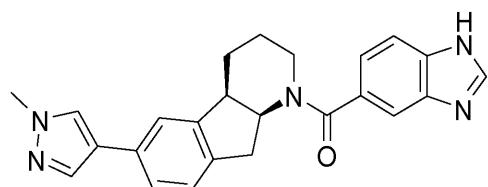
40

【0573】

実施例 162

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン

【化231】



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の78%；LC(方法1)： $t_R = 2.35$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 398$ [M+H]⁺。

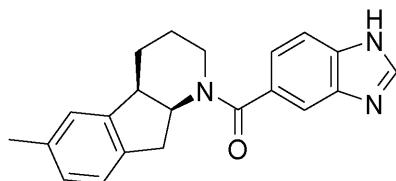
10

【0574】

実施例163

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-6-(2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン]

【化232】



20

標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-6-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の60%；LC(方法1)： $t_R = 2.75$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 332$ [M+H]⁺。

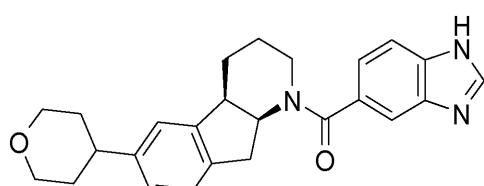
30

【0575】

実施例164

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[シス-6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン

【化233】



40

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル]-メタノン(4.8mg)、10%パラジウム担持炭(1.0mg)、及びメタノール(3mL)の混合物を、水素雰囲気下(5bar)、室温で一晩振とうした。次に、触媒を濾過により分離し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 1:0 9:1)により精製して、標記化合物を得た。収率：1.5mg(理論値の31%)；LC(方法1)： $t_R = 2.63$ 分；質量スペクトル(ESI⁺)： $m/z = 398$ [M+H]⁺。

50

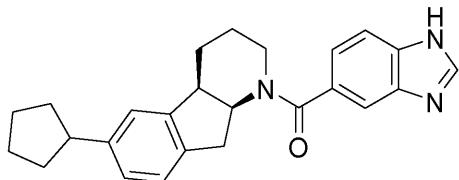
E S I ⁺) : m / z = 4 0 2 [M + H] ⁺。

【 0 5 7 6 】

実施例 1 6 5

(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (シス - 6 - シクロペンチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノン

【 化 2 3 4 】



10

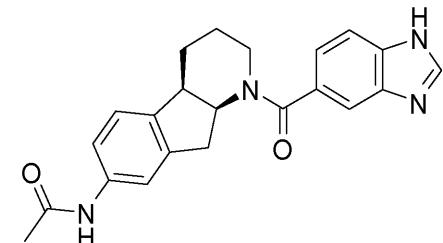
標記化合物を、(1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - (6 - シクロペンタ - 1 - エニル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 1 - イル) - メタノンから、実施例 1 6 4 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 5 0 % ; L C (方法 1) : t _R = 3 . 5 3 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 3 8 6 [M + H] ⁺。

【 0 5 7 7 】

実施例 1 6 6

N - [シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 7 - イル] - アセトアミド

【 化 2 3 5 】



30

標記化合物を、1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸及び N - (シス - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 7 - イル) - アセトアミドから、実施例 1 に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の 3 4 % ; L C (方法 1) : t _R = 1 . 9 7 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 3 7 5 [M + H] ⁺。

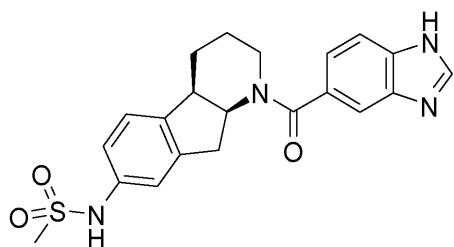
【 0 5 7 8 】

実施例 1 6 7

N - [シス - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 7 - イル] - メタンスルホンアミド

40

【化236】



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びN-(シス-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-7-イル)-メタンスルホンアミドから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。
収率：理論値の7%；LC（方法1）： $t_R = 2.07$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 411$ [M+H]⁺。

10

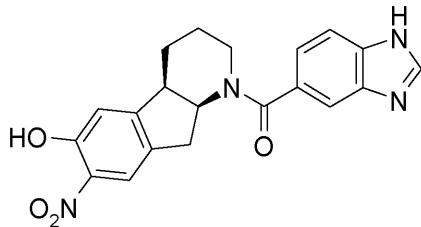
【0579】

実施例168

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-ヒドロキシ-7-ニトロ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)
-メタノン

20

【化237】



標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-7-ニトロ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-オールから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。収率：理論値の32%；LC（方法1）： $t_R = 2.43$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 379$ [M+H]⁺。

30

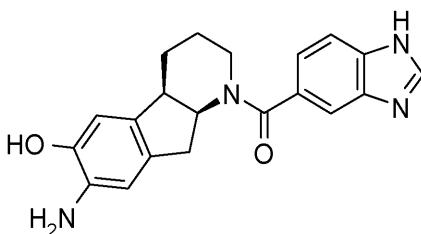
【0580】

実施例169

(シス-7-アミノ-6-ヒドロキシ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)- (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)
-メタノン

40

【化238】



(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-ヒドロキシ-7-ニトロ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)
-メタノン (0.56g)、10%パラジウム担持炭 (50mg)、及びメタノール (1

50

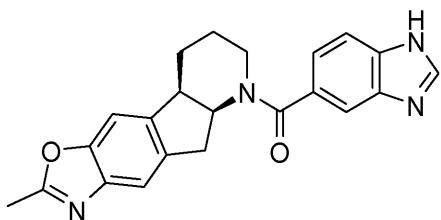
0 mL) の混合物を、水素雰囲気下 (1 bar) 、室温で 3 時間振とうした。触媒を濾過により分離し、濾液を濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 1 : 1 7 : 3) に付して、標記化合物を得た。収率 : 0.32 g (理論値の 63%) ; LC (方法 1) : $t_R = 0.65$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 349 [M + H]⁺。

【0581】

実施例 170

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - (シス-2-メチル-4b,5,6,7,8a,9-ヘキサヒドロ-3-オキサ-1,8-ジアザ-シクロペンタ[b]フルオレン-8-イル) - メタノン

【化239】



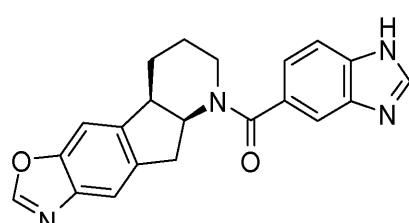
オルトギ酸トリエチル (0.5 mL) 中の (シス-7-アミノ-8-ヒドロキシ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル) - (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - メタノン (0.10 g) を 60 で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 1 : 0 7 : 3) に付して、標記化合物を得た。収率 : 理論値の 64% ; LC (方法 1) : $t_R = 2.28$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 373 [M + H]⁺。

【0582】

実施例 171

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - (シス-4b,5,6,7,8a,9-ヘキサヒドロ-3-オキサ-1,8-ジアザ-シクロペンタ[b]フルオレン-8-イル) - メタノン

【化240】



(シス-7-アミノ-8-ヒドロキシ-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル) - (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - メタノン (100 mg)、4-トルエンスルホン酸水和物 (5 mg)、オルトギ酸トリエチル (40 μ L)、及びメタノール (1 mL) の混合物を 60 で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた溶液を 1M NaOH 溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、標記化合物を得た。収率 : 50 mg (理論値の 49%) ; LC (方法 1) : $t_R = 2.24$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 359 [M + H]⁺。

【0583】

実施例 172

10

20

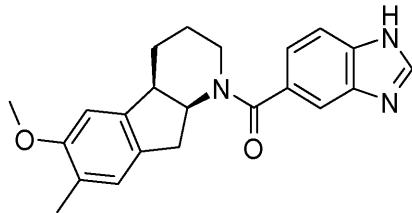
30

40

50

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-メトキシ-7-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

【化241】



10

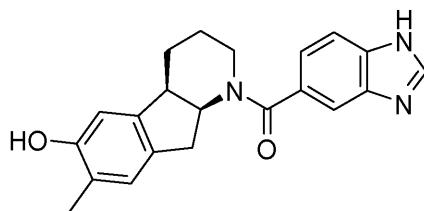
標記化合物を、1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸及びシス-6-メトキシ-7-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジンから、実施例1に記載のものと同様の手順に従って調製した。LC(方法7) : $t_R = 1.04$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : $m/z = 362$ [M+H]⁺。

【0584】

実施例173

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-ヒドロキシ-7-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン

【化242】



20

標記化合物を、(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)- (シス-6-メトキシ-7-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-インデノ[2,1-b]ピリジン-1-イル)-メタノンから、実施例7に記載のものと同様の手順に従って調製した。LC(方法7) : $t_R = 0.82$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : $m/z = 348$ [M+H]⁺。

30

【0585】

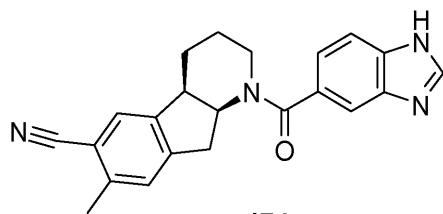
実施例174及び175

(4a-R, 9a-S)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-7-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル(174)及び(4a-S, 9a-R)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-7-メチル-2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2,1-b]ピリジン-6-カルボニトリル(175)

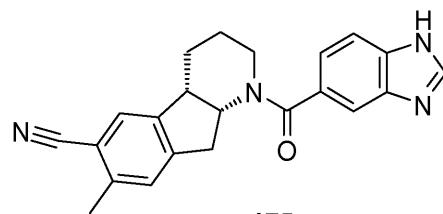
(2つの化合物の絶対配置は任意に割り当てられる)

40

【化243】



174



175

50

標記化合物を、トリフルオロメタンスルホン酸シス - 7 - メチル - 1 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル (ベンゾイミダゾールの N - 1 又は N - 3 でのスルホニル基結合に関する異性体の混合物) 及びシアン化亜鉛から、実施例 106 に記載のものと同様の手順に従って調製した。標記化合物を、キラル相の SFC により分離した。

(4 a - R , 9 a - S) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 7 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (174) : LC (方法 7) : t_R = 0.88 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 357 [M + H]⁺ 、 379 [M + Na]⁺ 。

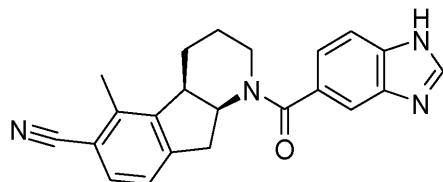
(4 a - S , 9 a - R) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 7 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (175) : LC (方法 7) : t_R = 0.88 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 357 [M + H]⁺ 、 379 [M + Na]⁺ 。

【 0586 】

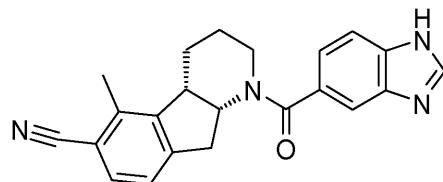
実施例 176 及び 177

(4 a - R , 9 a - S) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (176) 及び (4 a - S , 9 a - R) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (177)
(2 つの化合物の絶対配置は任意に割り当てられる)

【 化 244 】



176



177

標記化合物を、トリフルオロメタンスルホン酸シス - 5 - メチル - 1 - (1 - トリフルオロメタンスルホニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - イルエステル (ベンゾイミダゾールの N - 1 又は N - 3 でのスルホニル基結合に関する異性体の混合物) 及びシアン化亜鉛から、実施例 106 に記載のものと同様の手順に従って調製した。標記化合物を、キラル相の SFC により分離した。

(4 a - R , 9 a - S) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (176) : LC (方法 7) : t_R = 0.89 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 357 [M + H]⁺ 、 379 [M + Na]⁺ 。

(4 a - S , 9 a - R) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデノ [2 , 1 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (177) : LC (方法 7) : t_R = 0.89 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 357 [M + H]⁺ 、 379 [M + Na]⁺ 。

【 0587 】

ここで製剤の幾つかの例を記載するが、用語「活性物質」は、塩を含む本発明に係る 1 個以上の化合物を示す。1 つの又は更なる前述の活性物質との組み合わせの 1 つの場合、用語「活性物質」はまた、更なる活性物質を含む。

【 0588 】

実施例 A活性物質 1 0 0 mg を含有する錠剤組成 :

1 個の錠剤は、以下を含有する：

活性物質	1 0 0 . 0 mg
乳糖	8 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン	3 4 . 0 mg
ポリビニルピロリドン	4 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 mg
	2 2 0 . 0 mg

10

【 0 5 8 9 】

調製方法 :

活性物質、乳糖及びデンプンと一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で均一に湿らせる。湿った組成物を篩にかけ（メッシュサイズ 2 . 0 mm）た後、ラック型乾燥機（rack-type drier）内で 50 °C にて乾燥させ、それを再び篩にかけ（メッシュサイズ 1 . 5 mm）、潤滑剤を加える。工程の終了した混合物を圧縮して、錠剤を形成する。

錠剤重量 : 2 2 0 mg

直径 : 1 0 mm、2 平面で、両側面に切子面があり、かつ一側面に切り込みがある。

20

【 0 5 9 0 】

実施例 B活性物質 1 5 0 mg を含有する錠剤組成 :

1 個の錠剤は、以下を含有する：

活性物質	1 5 0 . 0 mg
粉末乳糖	8 9 . 0 mg
トウモロコシデンプン	4 0 . 0 mg
コロイド状シリカ	1 0 . 0 mg
ポリビニルピロリドン	1 0 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 mg
	3 0 0 . 0 mg

30

【 0 5 9 1 】

調製 :

乳糖、トウモロコシデンプン及びシリカと混合した活性物質を 20 % ポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、メッシュサイズ 1 . 5 mm の篩に通す。45 °C で乾燥させた顆粒を再び同じ篩に通し、規定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。錠剤を混合物より圧縮する。

錠剤重量 : 3 0 0 mg

ダイ : 1 0 mm、平面

40

【 0 5 9 2 】

実施例 C活性物質 1 5 0 mg を含有する硬ゼラチンカプセル剤組成 :

1 個のカプセル剤は、以下を含有する：

活性物質	1 5 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン（乾燥）	約 1 8 0 . 0 mg
乳糖（粉末）	約 8 7 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 mg
	約 4 2 0 . 0 mg

【 0 5 9 3 】

50

調製 :

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ0.75mmの篩に通し、適切な装置を使用して、均一に混合する。工程の終了した混合物をサイズ1の硬ゼラチンカプセルに詰める。

カプセル充填物： 約320mg

カプセルシェル： サイズ1の硬ゼラチンカプセル。

【0594】

実施例D活性物質150mgを含有する座剤組成 :

1個の座剤は、以下を含有する：

活性物質	150.0mg
ポリエチレングリコール1500	550.0mg
ポリエチレングリコール6000	460.0mg
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	840.0mg
	2,000.0mg

【0595】

調製 :

座剤用錬剤を溶融した後、活性物質を内部で均一に分散させ、溶融物を冷やした鋳型に注ぐ。

【0596】

実施例E活性物質10mgを含有するアンプル剤組成 :

活性物質	10.0mg
0.01N塩酸 適量	
再蒸留水	2.0mLになる量

【0597】

調製 :

活性物質を必要量の0.01N HClに溶解し、食塩で等張にし、無菌状態で濾過し、2mLアンプルに移す。

【0598】

実施例F活性物質50mgを含有するアンプル剤組成 :

活性物質	50.0mg
0.01N塩酸 適量	
再蒸留水	10.0mLになる量

【0599】

調製 :

活性物質を必要量の0.01N HClに溶解し、食塩で等張にし、無菌状態で濾過し、10mLアンプルに移す。

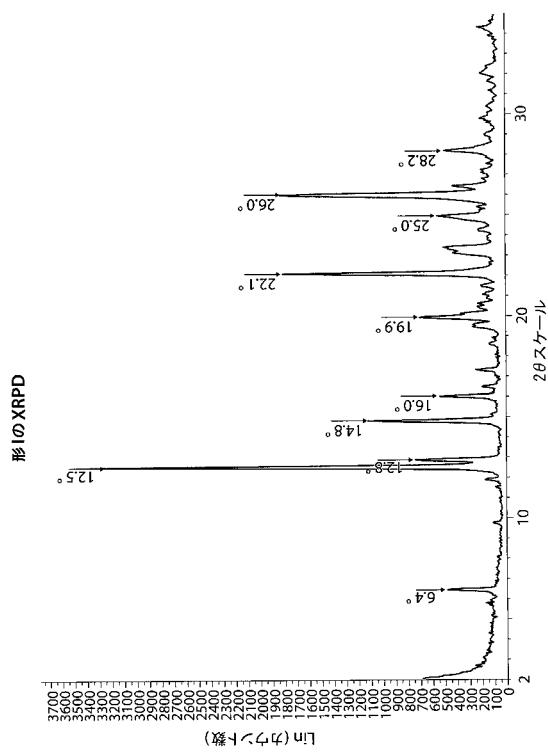
10

20

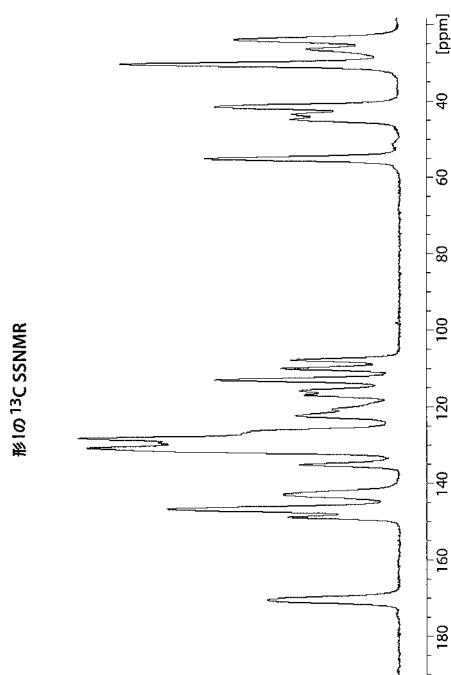
30

40

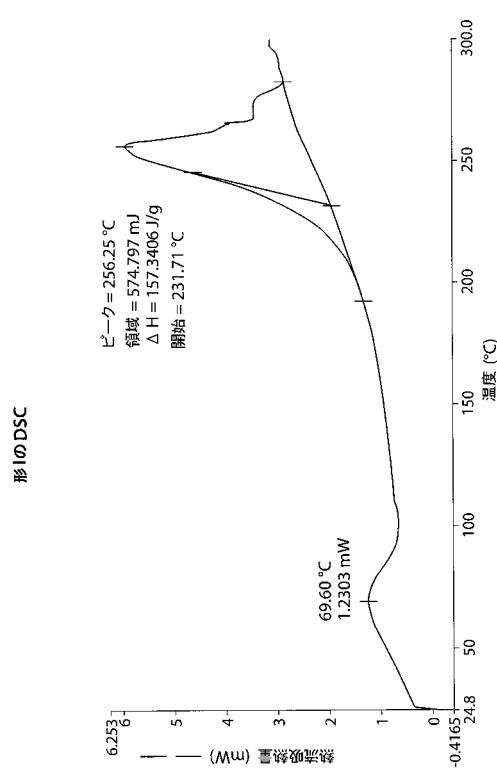
【図1】



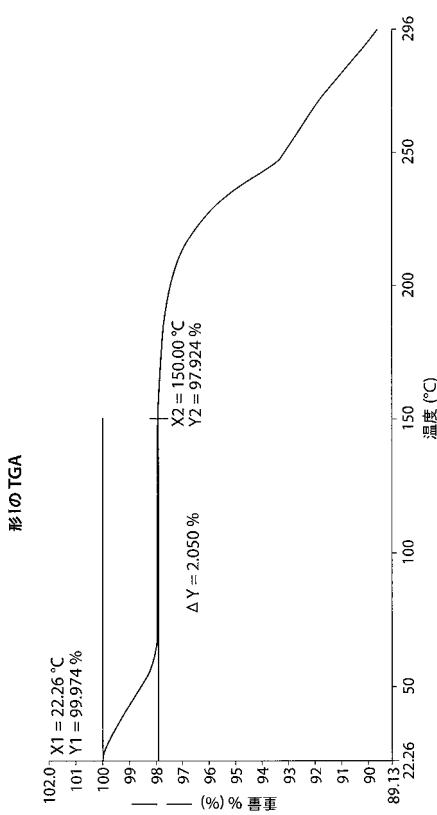
【図2】



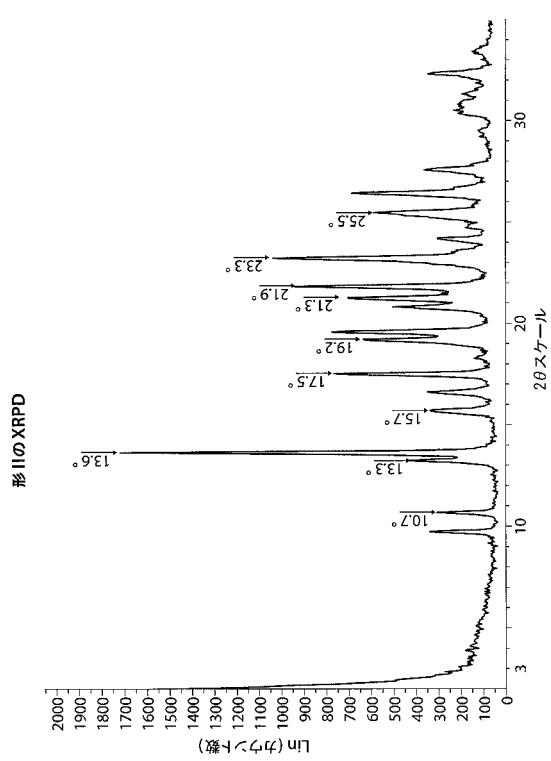
【図3】



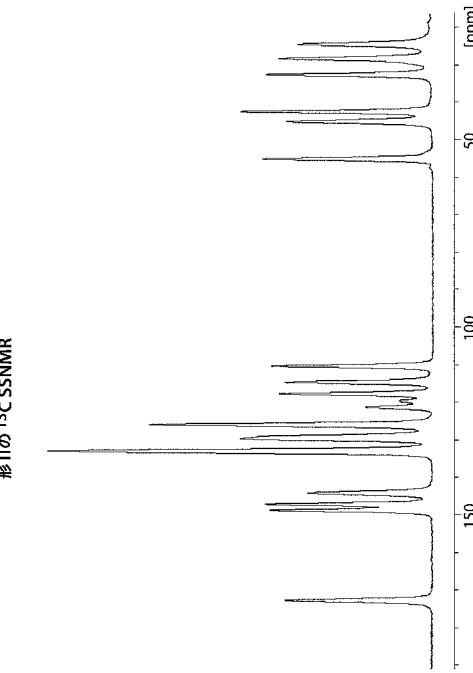
【図4】



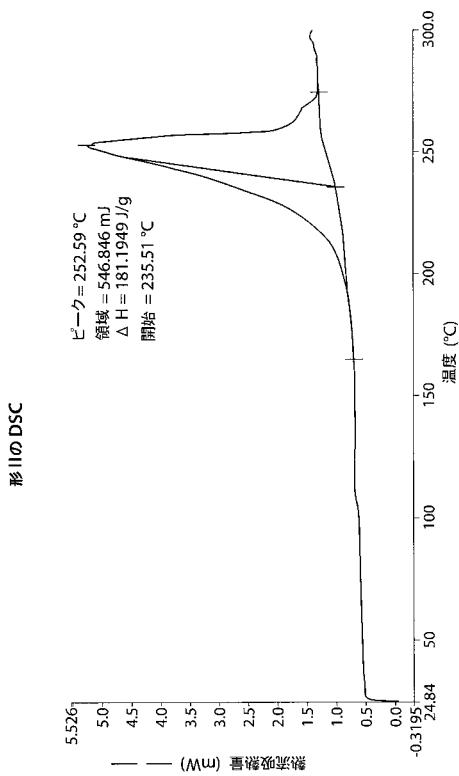
【図5】



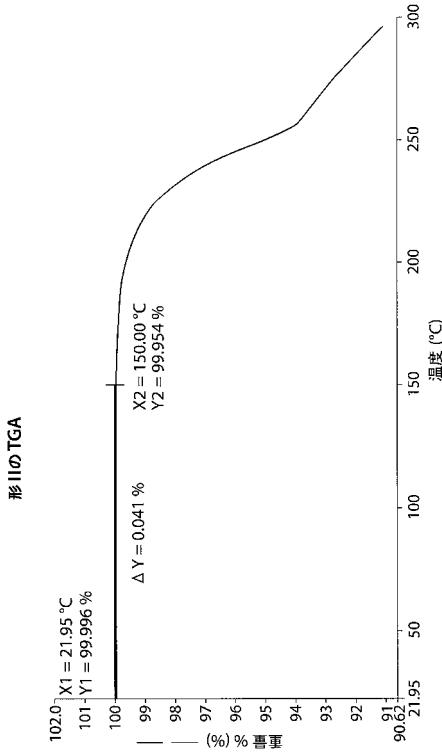
【図6】



【図7】



【図8】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2011/059331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/06 A61K31/435 A61P3/00 ADD.
--

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 practical, search terms used)
--

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/063061 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HIMMELSBACH FRANK [DE]; ECKHARDT MATTHI) 22 May 2009 (2009-05-22) the whole document; in particular the claims; the abstract; formula I.10 on page 40, compounds 330, 345 -----	1-39
X, P	WO 2011/057054 A1 (VITAE PHARMACEUTICALS INC [US]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; ECKHARD) 12 May 2011 (2011-05-12) page 141, line 25 - page 142 -----	1-39

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
---	--

15 December 2011	03/01/2012
------------------	------------

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
--	--------------------

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/059331

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2009063061	A2 22-05-2009	AR 069545	A1	03-02-2010
		CA 2704628	A1	22-05-2009
		EP 2220048	A2	25-08-2010
		JP 2011503150	A	27-01-2011
		TW 200927115	A	01-07-2009
		US 2011190262	A1	04-08-2011
		WO 2009063061	A2	22-05-2009
<hr/>				
WO 2011057054	A1 12-05-2011	US 2011136800	A1	09-06-2011
		UY 33001	A	31-05-2011
		WO 2011057054	A1	12-05-2011

フロントページの続き

(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,MD,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74)代理人 100135873

弁理士 小澤 圭子

(74)代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(72)発明者 エクハルト, マティアス

ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ 173、ペーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 マルティン, ハンス - ユルゲン

ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ 173、ペーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 シュエーレ, マルティン

ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ 173、ペーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 ジック, サンドラ

ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ 173、ペーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテンツ

(72)発明者 ヤン, ピン - シオウ

アメリカ合衆国、コネチカット 06877、リッジフィールド、リッジベリー・ロード 900、ベーリンガー・インゲルハイム・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB04 CC26 DD17 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC39 GA07 GA15 MA01 MA04 NA14

ZC20 ZC21