

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6258937号  
(P6258937)

(45) 発行日 平成30年1月10日 (2018. 1. 10)

(24) 登録日 平成29年12月15日 (2017. 12. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/54 (2006. 01)

C O 7 D 215/54 C S P

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 13/12 (2006. 01)

A 6 1 P 13/12

請求項の数 33 (全 324 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-527878 (P2015-527878)  
(86) (22) 出願日 平成25年8月19日 (2013. 8. 19)  
(65) 公表番号 特表2015-526452 (P2015-526452A)  
(43) 公表日 平成27年9月10日 (2015. 9. 10)  
(86) 国際出願番号 PCT/EP2013/067220  
(87) 国際公開番号 W02014/029723  
(87) 国際公開日 平成26年2月27日 (2014. 2. 27)  
審査請求日 平成28年8月17日 (2016. 8. 17)  
(31) 優先権主張番号 12181739.9  
(32) 優先日 平成24年8月24日 (2012. 8. 24)  
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013  
エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
F. HOFFMANN-LA ROCH  
E AKTIENGESELLSCHAFT  
スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・  
グレンツアーヘルストラツセ１２４  
(74) 代理人 110001508  
特許業務法人 津国  
(74) 代理人 100078662  
弁理士 津国 肇  
(74) 代理人 100116528  
弁理士 三宅 俊男  
(74) 代理人 100146031  
弁理士 柴田 明夫

最終頁に続く

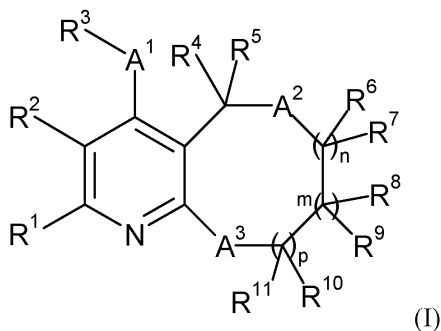
(54) 【発明の名称】 新規二環式ピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

〔式中、

R<sup>1</sup> は、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、カルボキシ、カルボシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコシアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、シクロアルコシアルキル、置換シクロアルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシク

ロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、置換ヘテロシクロアルコキシ、ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換ヘテロシクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル又は置換アミノカルボニルであり、ここで、置換シクロアルキル、置換シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシアルキル、置換アリール、置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルコキシ、置換ヘテロシクロアルキルアルコキシ及び置換ヘテロアリールは、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシ及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、そして、ここで、置換アミノ及び置換アミノカルボニルは、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基でその窒素原子上が置換されており；

$R^2$  は、-COOH、テトラゾール - 5 - イル、[ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - オン - 5 - イル、[ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - チオン - 5 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オン - 3 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - チオン - 3 - イル、[ 1 , 2 , 3 , 5 ] オキサチアジアゾール - 2 - オキシド - 4 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾール - 5 - オン - 3 - イル、イソオキサゾール - 3 - オール - 5 - イル、5 - アルキルイソオキサゾール - 3 - オール - 4 - イル、5 - シクロアルキルイソオキサゾール - 3 - オール - 4 - イル、フラザン - 3 - オール - 4 - イル、5 - アルキルスルホニルアミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル、5 - シクロアルキルスルホニルアミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル、5 - アルキルスルホニルアミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル、5 - シクロアルキルスルホニルアミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル、5 - アルキルイソチアゾール - 3 - オール - 4 - イル、5 - シクロアルキルイソチアゾール - 3 - オール - 4 - イル、[ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾール - 3 - オール - 4 - イル、1 , 4 - ジヒドロ - テトラゾール - 5 - オン - 1 - イル、テトラゾール - 5 - イルカルバモイル、テトラゾール - 5 - カルボニル、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾリジン - 3 , 5 - ジオン - 2 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オン - 3 - イル、2 , 4 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - オン - 5 - スルファニル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - スルファニル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - スルフィニル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - スルホニル、4 - アルキル - ピラゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - シクロアルキル - ピラゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - アルキル - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - シクロアルキル - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - オール - 5 - イル、5 - アルキル - イミダゾール - 1 - オール - 2 - イル、5 - シクロアルキル - イミダゾール - 1 - オール - 2 - イル、4 - アルキル - イミダゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - シクロアルキル - イミダゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - アルキル - 1 , 1 - ジオキソ - 1 <sup>6</sup> - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、4 , 4 - ジアルキル - 1 , 1 - ジオキソ - 1 <sup>6</sup> - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、4 , 4 - ジシクロアルキル - 1 , 1 - ジオキソ - 1 <sup>6</sup> - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、4 , 4 - ジシクロアルキル - 1 , 1 - ジオキソ - 1 <sup>6</sup> - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン - 5 - イル、オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン - 5 - イル、3 - [ 1 - ヒドロキシ - メタ - ( E ) - イリデン ] - ピロリジン - 2 , 4 - ジオン - 1 - イル、3 - [ 1 - ヒドロキシ - メタ - ( Z ) - イリデン ] - ピロリジン - 2 , 4 - ジオン - 1 - イル、5 - メチル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、5 , 5 - ジアルキル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、5 - シクロアルキル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、5 , 5 - ジシクロアルキル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、3 - ヒドロキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン - 4 - イル又は 3 - ヒドロキシシクロブタ - 3 - エ

10

20

30

40

50

ン - 1, 2 - ジオン - 4 - アミノであり;

R<sup>3</sup> は、フェニル、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル及び置換ヘテロアリールは、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、アミノ、ならびにアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基でその窒素原子上が置換されているアミノ、から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており;

A<sup>1</sup> は、結合又は  $\text{--C(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)--}$  であり;

A<sup>2</sup> は、 $\text{--C(R}^{14}\text{)(R}^{15}\text{)--}$ 、 $\text{--NR}^{16}\text{--}$ 、 $\text{--O--}$ 、 $\text{--S--}$ 、 $\text{--S(O)--}$  又は  $\text{--S(O)}_2\text{--}$  であり;

A<sup>3</sup> は、 $\text{--C(R}^{17}\text{)(R}^{18}\text{)--}$ 、 $\text{--C(O)NR}^{19}\text{--}$ 、 $\text{--NR}^{19}\text{--}$ 、 $\text{--O--}$ 、 $\text{--S--}$ 、 $\text{--S(O)--}$  又は  $\text{--S(O)}_2\text{--}$  であり;

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>17</sup> 及び R<sup>18</sup> は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ハロアルコキシ及びハロアルキルから独立して選択され、

R<sup>12</sup> 及び R<sup>13</sup> は、水素、アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルから独立して選択され、

R<sup>16</sup> 及び R<sup>19</sup> は、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル及びアルキルカルボニルから独立して選択され、

n、m 及び p は、0 及び 1 から独立して選択される ]  
で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

R<sup>1</sup> が、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、置換アリール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、置換ヘテロシクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ又は置換アミノであり、ここで、置換シクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキルアルコキシ及び置換ヘテロアリールが、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルコキシカルボニル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、そして、ここで、置換アミノが、2 個のアルキルでその窒素原子上が置換されている、請求項 1 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルコキシ又は置換アミノであり、ここで、置換シクロアルキル及び置換ヘテロシクロアルキルが、1 個のアルキル又はアルコキシアルキルで置換されており、そして、ここで、置換アミノが、2 個のアルキルでその窒素原子上が置換されている、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4】

R<sup>1</sup> が、シクロペンチル、置換シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、置換テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニルオキシ、ピペリジニル又は置換アミノであり、ここで、置換シクロペンチル及び置換テトラヒドロフラニルが、1 個のアルキル又はアルコキシアルキルで置換されており、そして、ここで、置換アミノが、2 個のアルキルでその窒素原子上が置換されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5】

$R^2$  が、 $-COOH$ 、テトラゾール - 5 - イル又は [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - チオン - 5 - イルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 6】

$R^2$  が、テトラゾール - 5 - イルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 7】

$R^3$  が、フェニル、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル及び置換ヘテロアリールが、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ならびにアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基でその窒素原子上が置換されているアミノ、から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

10

## 【請求項 8】

$R^3$  が、フェニル、置換フェニル又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル及び置換ヘテロアリールが、ハロゲン及びアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

20

## 【請求項 9】

$R^3$  が、フェニル、置換フェニル、置換ピラゾリル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換フェニル、置換ピラゾリル及び置換ピリジニルが、ハロゲン及びアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 10】

$R^3$  が、置換ピラゾリル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換ピラゾリル及び置換ピリジニルが、1 個のアルキルで置換されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

30

## 【請求項 11】

$R^3$  が、1 個のアルキル又はハロゲンで置換されているピリジニルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 12】

$A^1$  が、結合である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 13】

$A^2$  が、 $-CR^{14}R^{15}-$ 、 $-NR^{16}-$ 、 $-O-$  又は  $-S-$  である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

40

## 【請求項 14】

$A^2$  が、 $-CR^{14}R^{15}-$  である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 15】

$A^3$  が、 $-CR^{17}R^{18}-$ 、 $-C(O)NR^{19}-$  又は  $-NR^{19}-$  である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 16】

$A^3$  が、 $-CR^{17}R^{18}-$  である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 17】

50

n が、1 である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 8】

p が、0 である、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 9】

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> が、H である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2 0】

R<sup>14</sup> 及び R<sup>15</sup> が、独立して、H、ハロゲン及びアルキルから選択される、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。 10

【請求項 2 1】

R<sup>17</sup> 及び R<sup>18</sup> が、独立して、H 及びアルキルから選択される、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2 2】

R<sup>16</sup> が、ハロアルキル又はアルキルカルボニルである、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2 3】

R<sup>19</sup> が、アルキル又はアルキルカルボニルである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩。 20

【請求項 2 4】

以下：

2 - イソプロピル - 6 , 8 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

8 - アセチル - 2 - イソプロピル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

8 - エチル - 2 - イソプロピル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシル - 8 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸； 30

2 - シクロヘキシル - 8 - エチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロペンチル - 8 - エチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロペンチル - 8 - エチル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロペンチル - 6 , 8 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

2 - イソプロピル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸； 40

6 - エチル - 2 - イソプロピル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

2 - イソプロピル - 6 , 6 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロペンチル - 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロペンチル - 4 - ( 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸；

4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸； 50

2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

2 - ( ジエチルアミノ ) - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

6 - メチル - 2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

2 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

10

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

2 - ( ジエチルアミノ ) - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

5 - ( 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - チオン ;

20

6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

N , N - ジエチル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - アミン ;

4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

N , N - ジエチル - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - アミン ;

6 - メチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

30

4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

N , N - ジエチル - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - N , N - ジエチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

40

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [ 4 , 3 - b ] ピリジン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1

50

- イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - N , N - ジエチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

5 - メチル - 3 - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル) イソオキサゾール ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ( ピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

N , N - ジエチル - 4 - ( ピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N , N - ジエチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

10

20

30

40

50

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) チアゾール ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン ;

ジエチル - [ 4 - ピリミジン - 5 - イル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ] - アミン ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

2 - プロピル - 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( ペンタン - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ピリジン - 4 - イル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - シクロペンチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

5 - ( 2 - シクロヘキシル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

5 - ( 2 - シクロヘキシル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9

10

20

30

40

50

- テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - 1 - エチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 5 - ( 2 - シクロヘキシル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9
- テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 2 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 1 - ( 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 ( 5 H ) - イル ) エタノン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロヘキシル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロヘキシル - 4 - ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 5 - ( 2 - シクロブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - 1 - メチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

2 - シクロペンチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

2 - シクロペンチル - 4 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

2 - (1 - (メトキシメチル)シクロペンチル) - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

10

2 - シクロペンチル - 4 - (ピリダジン - 4 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

2 - シクロペンチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

2 - シクロペンチル - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

2 - イソプロピル - 4 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

20

2 - シクロペンチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

2 - (2 - (2 - シクロペンチル - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 4 - イル)フェノキシ)エタノール;

2 - シクロペンチル - 4 - (2 - イソプロピルピリミジン - 4 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

2 - イソプロピル - 4 - (2 - イソプロピルピリミジン - 4 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

30

4 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 - シクロペンチル - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

2 - (1 - (メトキシメチル)シクロペンチル) - 4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

4 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 2 - (ペンタン - 3 - イル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [b] ピリジン;

40

4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - (ペンタン - 3 - イル) - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン;

2 - シクロヘキシル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン;

2 - シクロヘキシル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン;

2 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)

50

- 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - シクロペンチル - 6 , 6 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - シクロペンチル - 6 - メチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 4 - ( 2 - シクロヘキシル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) - 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール ;
- 4 - ( 2 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) - 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン ;
- 2 - シクロペンチル - 6 , 6 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 6 - メチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - tert - ペンチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - tert - ブチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - tert - ブチル - 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - tert - ブチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

ル - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - ( 3, 3 - ジフルオロシクロブチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール  
 - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - tert - ブチル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5  
 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 4 - ( 2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 -  
 テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) オキサゾール ;  
 2 - tert - ブチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H -  
 テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ]  
 ピリジン ;  
 2 - tert - ブチル - 4 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H -  
 テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ]  
 ピリジン ;  
 2 - tert - ブチル - 4 - ( 3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 -  
 ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプ  
 タ [ b ] ピリジン ;  
 4 - ( 2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 -  
 テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - 2 - メチルオキサゾ  
 ール ;  
 2 - tert - ブチル - 4 - ( 4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H -  
 テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ]  
 ピリジン ;  
 2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 4 - ( トリフルオ  
 ロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H -  
 シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 1 H - 1, 2, 3  
 - トリアゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b  
 ] ピリジン ;  
 2 - tert - ブチル - 4 - ( 2 - ブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H  
 - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b  
 ] ピリジン ;  
 2 - フラン - 2 - イル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6,  
 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - sec - ブチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7,  
 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル  
 ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ; 及び  
 2 - sec - ブチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾ  
 ール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 から選択される請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し  
 うる塩。

10

20

30

40

【請求項 25】

以下：

4 - フェニル - 2 - ( R ) - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル - 3 - ( 1 H - テトラゾ  
 ール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン  
 ;  
 4 - フェニル - 2 - ( S ) - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル - 3 - ( 1 H - テトラゾ  
 ール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン  
 ;  
 ( R ) - 4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イ

50

ル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン ;

10

( R ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( ( S ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( ( R ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

20

4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 2 - ( ( S ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

30

4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - [ ( 2 S ) - 2 - メチルオキソラン - 2 - イル ] - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルオキソラン - 2 - イル ] - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

40

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( ( S ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - (

50

1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ  
[ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 -  
イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 2 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 3 -  
( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプ  
タ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) -  
6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル) ピリジ  
ン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 1 - メチル - シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H -  
テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ]  
ピリジン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - ( 1 - メチルシクロヘキシル  
) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シ  
クロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - メチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1  
H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ  
[ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - メトキシメチル - シクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール  
- 3 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ  
- 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペン  
チル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H  
- シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾー  
ル - 3 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒド  
ロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1 H - インドール - 4 - イル) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル  
) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シ  
クロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチ  
ル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H -  
シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - エチルピリジン - 4 - イル) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチ  
ル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H -  
シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

3 - ( 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール -  
5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 -  
イル) - 2 - メチルフェノール ;

4 - ( 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール -  
5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 -  
イル) - 2 - メチルオキサゾール ;

4 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチ  
ル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H -  
シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イ  
ル) - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テト  
ラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イ

10

20

30

40

50

ル) - 4 - ( 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - エトキシピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 1 - メトキシメチル - シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 3 - ( メトキシメチル ) ペンタン - 3 - イル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 3 - ( メトキシメチル ) ペンタン - 3 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - エチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - シクロペンチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - N - メチルピリジン - 2 - アミン ;

2 - シクロペンチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 3 - メチルペンタン - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - エチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - イソプロピル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - イソプロピル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - エトキシピリジン - 4 - イル ) - 2 - イソプロピル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5

10

20

30

40

50

- イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5
- イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) - 3
- ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘ
- プタ [ b ] ピリジン ;
- 4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 3 -
- ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプ
- タ [ b ] ピリジン ;
- 2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - 10
- ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプ
- タ [ b ] ピリジン ;
- ( 1 - ( 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テ
- トラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ) シクロペンチル ) メタノー
- ール ;
- ( 1 - ( 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テ
- トラヒドロキノリン - 2 - イル ) シクロペンチル ) メタノール ;
- ( 1 - ( 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イ
- ル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル )
- シクロペンチル ) メタノール ; 20
- ( 1 - ( 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6,
- 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ) シクロペン
- チル ) メタノール ;
- ( 1 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6
- , 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ) シクロペ
- ンチル ) メタノール ;
- ( S ) - tert - ブチル 2 - ( 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル )
- 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ) ピロ
- リジン - 1 - カルボキシラート ;
- ( S ) - 4 - フェニル - 2 - ( ピロリジン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 30
- 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン 2,
- 2, 2 - トリフルオロアセタート ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 7, 8
- ジヒドロ - 5 H - ピリド [ 2, 3 - c ] アゼピン - 9 ( 6 H ) - オン ;
- 2 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 6, 6 - ジメチル - 4 - ( 1
- メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5
- , 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 6, 6 - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - tert - ペ
- ンチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリ
- ン ; 40
- 2 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 6, 6 - ジメチル - 4 - ( 2
- メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7,
- 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラ
- ゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 6, 6 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル
- 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 6, 6 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - メトキシメチル - シクロヘキシル ) - 4 - フェニル -
- 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン ;
- 6, 6 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メ 50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

10

2 - ( 1 - ( メチルスルホニルメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

( R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

( S ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

20

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

4 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

4 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

30

2 - ( 1 - ( エトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

( R ) - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

( S ) - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

40

2 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

50

2 - sec - ブチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 6 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン ;

2 - tert - ブチル - 6 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン ;

2 - tert - ブチル - 6 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン ;

10

2 - tert - ブチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - チオピラノ [ 4 , 3 - b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 8 , 8 - ジメチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - tert - ブチル - 7 , 7 - ジメチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 8 , 8 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - tert - ブチル - 8 , 8 - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

20

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロブチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロブチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロブチル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

30

2 - ( ペルフルオロエチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 8 , 8 - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 , 4 - ビス ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - イソプロポキシ - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

40

2 - メトキシ - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - エトキシ - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル ;

( R ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル ;

2 - エトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリ

50

ジン；

2 - イソプロポキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

2 - エトキシ - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - フェニル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

10

2 - ( 3 - フルオロプロポキシ ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

( S ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン；

4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

20

( S ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

( S ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン；

2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

30

( S ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン；

4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

( S ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

40

( S ) - 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

( S ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール -

50

5 - イル) - 4 - (チオフエン - 2 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 3 - フルオロプロボキシ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 - (チオフエン - 2 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 - (チオフエン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

10

2 - ( 1 - メチルシクロペンチル) - 4 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

4 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ( 1 - メチルシクロペンチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - ( 1 - メチルシクロヘキシル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

2 - ( 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

20

2 - シクロヘキシル - 4 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

2 - ( 1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;

2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

2 - ( 1 - (メトキシメチル)シクロペンチル) - 6 - ペンチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;

30

tert - ブチル 2 - メチル - 2 - ( 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル)プロパノアート ; 及び

2 - メチル - 2 - ( 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル)プロパン酸 ;

から選択される請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容する塩。

#### 【請求項 26】

以下 :

40

6 - メチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル) - N, N - ジエチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール -

50

5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イ  
 ル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H -  
 シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - シクロペンチル - 6, 6 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール  
 - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 2 - シクロペンチル - 6 - メチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2  
 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ; 及び  
 2 - シクロペンチル - 6, 6 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3  
 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 から選択される請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し  
 うる塩。

10

【請求項 27】

以下：

2 - ( ( R ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 4 - フェニル - 3 -  
 ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプ  
 タ [ b ] ピリジン ;  
 2 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1  
 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ  
 [ b ] ピリジン ;  
 4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチ  
 ル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H -  
 シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 ( R ) - 6, 6 - ジメチル - 2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 4 -  
 フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノ  
 リン ;  
 ( R ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 4 - フェニ  
 ル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 ( S ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 6, 7, 8,  
 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル ; 及び  
 2 - ( 1 - メチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 6, 7  
 , 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;  
 から選択される請求項 1 ~ 23 及び 25 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的  
 に許容しうる塩。

20

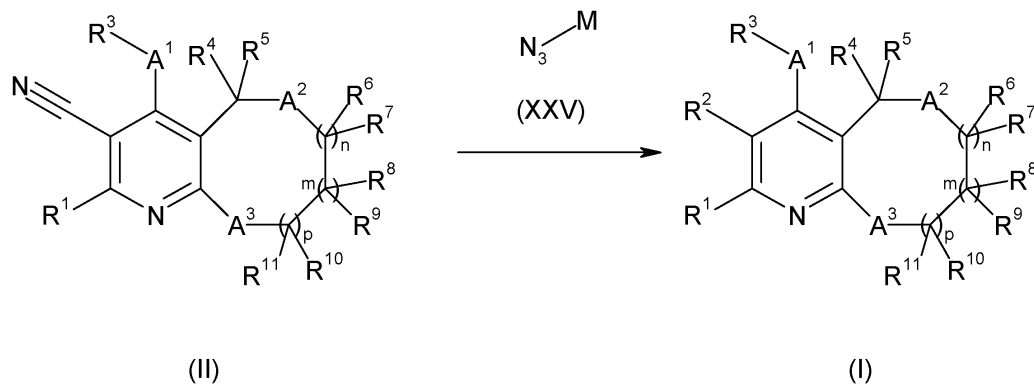
30

【請求項 28】

請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の式 ( I ) で示される化合物又はその薬学的に許  
 容しうる塩を調製するためのプロセスであって、式 ( XXV ) で示される化合物の存在下  
 で、式 ( II ) で示される化合物を反応させることを含む、プロセス ( これらの式中、M  
 は、ナトリウム、トリアルキルスズ又はトリアルキルシリルであり、R<sup>2</sup> は、テトラゾー  
 ル - 5 - イルである ) 。

40

## 【化 2】



10

## 【請求項 29】

治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

## 【請求項 30】

請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、治療上不活性な担体とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 31】

2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、癌、慢性腎疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎を治療又は予防するための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物或いはその薬学的に許容しうる塩。

20

## 【請求項 32】

2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、癌、慢性腎疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎を治療又は予防するための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物或いはその薬学的に許容しうる塩の使用。

## 【請求項 33】

2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、癌、慢性腎疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎を治療又は予防するための、請求項 30 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

30

## 【技術分野】

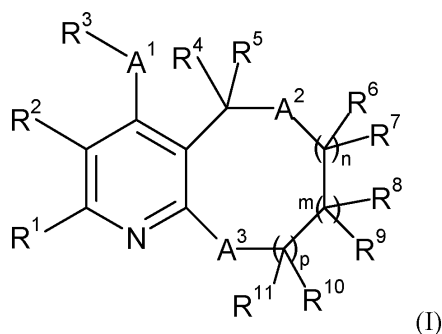
## 【0001】

本発明は、哺乳動物における治療又は予防に有用な有機化合物、特に、例えば、2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、慢性腎疾患、非アルコール性脂肪性肝炎及び癌の治療又は予防のための脂肪酸結合タンパク質 (FABP) 4 及び / 又は 5 阻害剤、より特に、二重 FABP 4 / 5 阻害剤に関する。

## 【0002】

本発明は、式 (I) :

## 【化 1】



40

50

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、置換シクロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、置換ヘテロシクロアルコキシ、ヘテロシクロアルキルアルコキシ、置換ヘテロシクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル又は置換アミノカルボニルであり、ここで、置換シクロアルキル、置換シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシアルキル、置換アリール、置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルコキシ、置換ヘテロシクロアルキルアルコキシ及び置換ヘテロアリールは、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシ及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、そして、ここで、置換アミノ及び置換アミノカルボニルは、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基でその窒素原子上が置換されており；

R<sup>2</sup> は、-COOH、テトラゾール - 5 - イル、[ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - オン - 5 - イル、[ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - チオン - 5 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オン - 3 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - チオン - 3 - イル、[ 1 , 2 , 3 , 5 ] オキサチアジアゾール - 2 - オキシド - 4 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾール - 5 - オン - 3 - イル、イソオキサゾール - 3 - オール - 5 - イル、5 - アルキルイソオキサゾール - 3 - オール - 4 - イル、5 - シクロアルキルイソオキサゾール - 3 - オール - 4 - イル、フラザン - 3 - オール - 4 - イル、5 - アルキルスルホニルアミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル、5 - シクロアルキルスルホニルアミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル、5 - アルキルスルホニルアミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル、5 - シクロアルキルスルホニルアミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル、5 - アルキルイソチアゾール - 3 - オール - 4 - イル、5 - シクロアルキルイソチアゾール - 3 - オール - 4 - イル、[ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾール - 3 - オール - 4 - イル、1 , 4 - ジヒドロ - テトラゾール - 5 - オン - 1 - イル、テトラゾール - 5 - イルカルバモイル、テトラゾール - 5 - カルボニル、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾリジン - 3 , 5 - ジオン - 2 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オン - 3 - イル、2 , 4 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - オン - 5 - スルファニル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - スルファニル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - スルフィニル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - スルホニル、4 - アルキル - ピラゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - シクロアルキル - ピラゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - アルキル - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - シクロアルキル - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - オール - 5 - イル、5 - アルキル - イミダゾール - 1 - オール - 2 - イル、5 - シクロアルキル - イミダゾール - 1 - オール - 2 - イル、4 - アルキル - イミダゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - シクロアルキル - イミダゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - アルキル - 1 , 1 - ジオキソ - 1<sup>6</sup> - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、4 , 4 - ジアルキル - 1 , 1 - ジオキソ - 1<sup>6</sup> - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、4 - シクロアルキル - 1 , 1 - ジオキソ - 1<sup>6</sup> - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、4 , 4 - ジシクロアルキル - 1 , 1 - ジオキソ - 1<sup>6</sup> - [ 1 , 2 , 5 ] チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン - 5 - イル、オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン - 5 - イル、3 - [ 1 - ヒドロキシ - メタ - ( E )

10

20

30

40

50

- イリデン ] - ピロリジン - 2 , 4 - ジオン - 1 - イル、 3 - [ 1 - ヒドロキシ - メタ - ( Z ) - イリデン ] - ピロリジン - 2 , 4 - ジオン - 1 - イル、 5 - メチル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、 5 , 5 - ジアルキル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、 5 - シクロアルキル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、 5 , 5 - ジシクロアルキル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、 3 - ヒドロキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン - 4 - イル又は 3 - ヒドロキシシクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン - 4 - アミノであり ;

$R^3$  は、フェニル、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル及び置換ヘテロアリールは、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、アミノ、ならびにアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基でその窒素原子上が置換されているアミノから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており ;

$A^1$  は、結合又は  $CR^{12}R^{13}$  であり ;

$A^2$  は、 $-CR^{14}R^{15}-$ 、 $-NR^{16}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  又は  $-S(O)_2-$  であり ;

$A^3$  は、 $-CR^{17}R^{18}-$ 、 $-C(O)NR^{19}-$ 、 $-NR^{19}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  又は  $-S(O)_2-$  であり ;

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ハロアルコキシ及びハロアルキルから独立して選択され、

$R^{12}$  及び  $R^{13}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルから独立して選択され、

$R^{16}$  及び  $R^{19}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル及びアルキルカルボニルから独立して選択され、

$n$ 、 $m$  及び  $p$  は、0 及び 1 から独立して選択される ]  
で表される新規化合物又は薬学的に許容しうる塩を提供する。

#### 【 0 0 0 3 】

FABP4 ( a P 2 ) 及び FABP5 ( m a l 1 ) は、脂肪酸結合タンパク質ファミリーのメンバーである。FABP は、水性の細胞基質環境において脂肪酸のシャペロンとして作用し、かつ、細胞内コンパートメント間の移動を容易にする 14 ~ 15 KDa のタンパク質である。これまでに、このファミリーで組織特異的な発現パターンを有する少なくとも 9 種類のメンバーが同定されている。FABP4 は、主に脂肪組織及びマクロファージにおいて発現されるが、その他の細胞タイプにおいても発現され、一方で、FABP5 は、広範な組織及び器官において発現される。FABP は、異なる細胞コンパートメントへの、脂肪酸の移動に関与しており、そのために、脂肪細胞における脂質貯蔵、ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化、ER シグナル伝達、脂肪酸依存性の遺伝子発現、細胞質酵素活性の調節、炎症反応のモジュレーション及びロイコトリエン合成などの重要な細胞機能に関係している。マウスにおいて血漿 FABP4 は脂肪組織によって分泌され、肥満症において分泌はデレギュレーションされ、抗体による血漿 FABP4 のインビボ遮断がインスリン感受性を改善する。

#### 【 0 0 0 4 】

ヒトでは、いくつかの遺伝学的証拠が、代謝性疾患において、FABP4 及び FABP5 の役割を支持する。遺伝子発現の、50 % 減少に至る FABP4 プロモーター ( SNP T - 87C ) の突然変異は、心血管疾患 ( CVD ) 及び 2 型糖尿病 ( T2D ) のリスクの低下と血漿トリグリセリド ( TG ) の低下と関連している。

F A B P 5 遺伝子の 2 つの突然変異 - 1 つは、5'UTR ( r s 4 5 4 5 5 0 ) の突然変異、1 つは、プロモーター ( n S N P ) の突然変異は、それぞれ、T 2 D の、増加するリスク ( O R 4 . 2 4 ) 及び減少するリスク ( O R 0 . 4 8 ) と関連する。また、アテローム硬化性プラークのマクロファージの F A B P 4 タンパク質及び m R N A レベルが、プラークの不安定性及び C V 死と関連していることが示された。最後に、多くの刊行物は、F A B P 4 及び F A B P 5 の血漿レベルと代謝性疾患の重症度との間の関連性を報告している。上昇する F A B P 4 の血漿レベルは、アテローム遺伝子性脂質異常症、低下する内皮機能、増加する内膜中膜 ( I M ) 厚、代謝症候群、肥満症及びインスリン抵抗性 I R と関連している。上昇する F A B P 5 の血漿レベルは、代謝症候群と関連している。

#### 【 0 0 0 5 】

マウスの遺伝学的及び薬理学的研究は、ヒトでの証拠を概ね裏付けている。F A B P 4 及び F A B P 5 の機能喪失が、インスリン感受性を改善し、グルコースを低下させ、そして、アテローム性動脈硬化症を防ぐことが実証された。高脂肪食を与えた F A B P 4 ノックアウトマウスは、脂肪中の F A B P 5 の補償性アップレギュレーションによって調節されて代謝の改善を示した。高脂肪 ( H F ) 食を与えた F A B P 5 遺伝子欠失マウスは体重減を示し、グルコース及びインスリン耐性が改善した。F A B P 4 / F A B P 5 二重ノックアウトマウスは、高血糖、インスリン抵抗性及び肝臓脂肪症を強く防いだ。また、A p o E 欠損背景では、F A B P 4 及び F A B P 5 の欠失は、アテローム性動脈硬化症の発症を高度に防ぎ、寿命を延ばした。特異的な F A B P 4 阻害剤 ( B M S 3 0 9 4 0 3 ) は、o b / o b マウスでのクランプ研究において、肝臓のグルコース産生の低下、筋肉及び脂肪における、増加するグルコースの取り込みならびに肝臓脂肪症の低下を示したが、体重及びエネルギー消費に変化を示さなかった。また、A p o E K O マウスにおいて、アテローム硬化性プラークの形成における減少を示した。二重 F A B P 4 / 5 阻害剤 ( J. Lipid Res. 2011, 52, 646 に記載される化合物 3 ) は、H F 食が与えられたマウスにおいて、血漿トリグリセリド及び遊離脂肪酸の減少を示したが、インスリン及びグルコース耐性の改善を示さなかった。

#### 【 0 0 0 6 】

本発明の目的は、式 ( I ) の化合物ならびにそれらの前述の塩及びエステル、治療活性物質としてのそれらの使用、前記化合物の製造のためのプロセス、中間体、医薬組成物、前記化合物、それらの薬学的に許容しうる塩又はエステルを含有する医薬、病気の治療又は予防のための、とりわけ、2 型糖尿病、代謝症候群、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、炎症、脂肪変性及び / 又は線維化を伴う肝疾患、例えば、非アルコール性脂肪肝疾患、特に、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満症、リポジストロフィー、例えば、遺伝性及び医原性のリポジストロフィー、癌、内皮増殖及び血管新生によって支持される眼疾患、例えば、黄斑変性症及び網膜症、肺疾患、例えば、喘息、気管支肺異形成症及び慢性閉塞性肺疾患、サルコイドーシス、慢性腎疾患、例えば、血管炎、巣状分節性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、ループス腎炎、多発性嚢胞腎及び薬物又は毒物誘発性の慢性尿細管間質性腎炎、慢性炎症性及び自己免疫性炎症性疾患、子癇前症ならびに多嚢胞性卵巣症候群の治療又は予防のための前記化合物、塩又はエステルの使用、ならびに 2 型糖尿病、代謝症候群、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、炎症、脂肪変性及び / 又は線維化を伴う肝疾患、例えば、非アルコール性脂肪肝疾患、特に、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満症、リポジストロフィー、例えば、遺伝性及び医原性のリポジストロフィー、癌、内皮増殖及び血管新生によって支持される眼疾患、例えば、黄斑変性症及び網膜症、肺疾患、例えば、喘息、気管支肺異形成症及び慢性閉塞性肺疾患、サルコイドーシス、慢性腎疾患、例えば、血管炎、巣状分節性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、ループス腎炎、多発性嚢胞腎及び薬物又は毒物誘発性の慢性尿細管間質性腎炎、慢性炎症性及び自己免疫性炎症性疾患、子癇前症ならびに多嚢胞性卵巣症候群の治療又は予防のための医薬の製造のための前記化合物、塩又はエステルの使用である。

#### 【 0 0 0 7 】

本発明の化合物は、F A B P 4 及び / 又は 5 阻害剤、より特には、二重 F A B P 4 及び

5 阻害剤である。また、本発明の式 (I) のいくつかの特定の化合物は、F A B P 3 及び / 又は 1 と比較して選択的な F A B P 4 及び / 又は 5 阻害剤でもある。

【0008】

用語「アルコキシ」は、式 - O - R' (式中、R' は、アルキル基である) で表される基を示す。アルコキシ基の例は、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、イソブトキシ及びtert - ブトキシを含む。特定のアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ及びイソプロポキシを含む。より特には、アルコキシ基はメトキシである。

【0009】

用語「アルコキシアルコキシ」は、アルコキシ基の水素原子の少なくとも1個が別のアルコキシ基によって置き換えられている、アルコキシ基を示す。アルコキシアルコキシ基の例は、メトキシエトキシを含む。

10

【0010】

用語「アルコキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルコキシ基により置き換わっている、アルキル基を表す。典型的なアルコキシアルキル基は、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシジメチルエチル、メトキシメチルペンタニル、メトキシメチルプロパニル、エトキシエチル、メトキシプロピル及びエトキシプロピルを含む。特定のアルコキシアルキル基は、メトキシメチルおよび2 - メトキシ - 1, 1 - ジメチルエチルを含む。

【0011】

20

用語「アルコキシカルボニル」は、式 - C (O) - R' (式中、R' はアルコキシ基である) で表される基を示す。アルコキシカルボニル基の例は、式 - C (O) - R' (式中、R' が、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、イソブトキシ及びtert - ブトキシである) の基を含む。特定のアルコキシカルボニル基は、式 - C (O) - R' (式中、R' がtert - ブトキシである) の基である。

【0012】

用語「アルコキシカルボニルアルキル」は、アルキル基の1個の水素原子がアルコキシカルボニル基により置き換わっている、アルキル基を示す。特定のアルコキシカルボニルアルキルは、2 - tert - ブトキシ - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチルを含む。

【0013】

30

用語「アルキル」は、1 ~ 12 個の炭素原子、特に1 ~ 7 個の炭素原子、より特には1 ~ 4 個の炭素原子の一価の直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、エチルプロピル及びジメチルプロピルを示す。特定のアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、エチルプロピル及びジメチルプロピルを含む。さらに特定のアルキル基は、メチル及びエチルプロピルを含む。

【0014】

用語「アルキルカルボニル」は、式 - C (O) - R' (式中、R' はアルキル基である) で表される基を示す。アルキルカルボニル基の例は、式 - C (O) - R' (式中、R' が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル及びtert - ブチルである) の基を含む。特定のアルキルカルボニル基は、式 - C (O) - R' (式中、R' がメチルである) の基である。

40

【0015】

用語「アルキルシクロアルキル」は、シクロアルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルキル基により置き換わっている、シクロアルキル基を示す。アルキルシクロアルキルの例は、メチル - シクロプロピル、ジメチル - シクロプロピル、メチル - シクロブチル、ジメチル - シクロブチル、メチル - シクロペンチル、ジメチル - シクロペンチル、メチル - シクロヘキシル及びジメチル - シクロヘキシルを含む。特定のアルキルシクロアルキル基は、メチル - シクロプロピル及びジメチル - シクロプロピルを含む。

【0016】

50

用語「アルキルシクロアルキルアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がアルキルシクロアルキル基により置き換わっている、アルキル基を示す。アルキルシクロアルキルアルキルの例は、メチル-シクロプロピルメチル、ジメチル-シクロプロピルメチル、メチル-シクロプロピルエチル、ジメチル-シクロプロピルエチル、メチル-シクロブチルメチル、ジメチル-シクロブチルメチル、メチル-シクロブチルエチル、ジメチル-シクロブチルエチル、メチル-シクロペンチルメチル、ジメチル-シクロペンチルメチル、メチル-シクロペンチルエチル、ジメチル-シクロペンチルエチル、メチル-シクロヘキシルメチル、ジメチル-シクロヘキシルメチル、メチル-シクロヘキシルエチル、ジメチル-シクロヘキシルエチル、メチル-シクロヘプチルメチル、ジメチル-シクロヘプチルメチル、メチル-シクロヘプチルエチル、ジメチル-シクロヘプチルエチル、メチル-シクロオクチルメチル、ジメチル-シクロオクチルメチル、メチル-シクロオクチルエチル及びジメチル-シクロオクチルエチルを含む。

10

## 【0017】

用語「アルキルスルホニル」は、式 -  $S(O)_2 - R'$  (式中、 $R'$  はアルキル基である) で表される基を示す。アルキルスルホニル基の例は、式 -  $S(O)_2 - R'$  (式中、 $R'$  が、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル及びtert-ブチルである) の基を含む。特定の例は、式 -  $S(O)_2 - R'$  (式中、 $R'$  がメチルである) の基である。

## 【0018】

用語「アルキルスルホニルアルキル」は、アルキル基の1個の水素原子がアルキルスルホニル基により置き換わっている、アルキル基を示す。アルキルスルホニルアルキルの特定の例は、メチルスルホニルメチルである。用語「アルキルスルホニルアミノ」は、式 -  $NH - S(O)_2 - R'$  (式中、 $R'$  がアルキル基である) で表される基を示す。アルキルスルホニルアミノの例は、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、 $n$ -ブチルスルホニルアミノ、イソ-ブチルスルホニルアミノ、sec-ブチルスルホニルアミノ及びtert-ブチルスルホニルアミノを含む。

20

## 【0019】

用語「アミノ」は、 $-NH_2$  基を示す。

## 【0020】

用語「アミノカルボニル」は、式 -  $C(O) - NH_2$  の基を示す。

30

## 【0021】

用語「アリール」は、6 ~ 10 個の炭素環原子を含む一価の芳香族炭素環式の単又は二環式環システムを示す。アリール部分の例は、フェニル及びナフチルを含む。特定のアリール基は、フェニルである。

## 【0022】

用語「カルボニル」は、 $-C(O) -$  基を示す。

## 【0023】

用語「シクロアルコキシ」は、式 -  $O - R'$  (式中、 $R'$  がシクロアルキル基である) で表される基を示す。シクロアルコキシ基の例は、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ及びシクロオクチルオキシを含む。特定のシクロアルコキシは、シクロペンチルオキシである。

40

## 【0024】

用語「シクロアルコキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がシクロアルコキシ基により置き換わっている、アルキル基を示す。シクロアルコキシアルキル基の例は、シクロプロポキシメチル、シクロプロポキシエチル、シクロブトキシメチル、シクロブトキシエチル、シクロペンチルオキシメチル、シクロペンチルオキシエチル、シクロヘキシルオキシメチル、シクロヘキシルオキシエチル、シクロヘプチルオキシメチル、シクロヘプチルオキシエチル、シクロオクチルオキシメチル及びシクロオクチルオキシエチルを含む。

50

## 【 0 0 2 5 】

用語「シクロアルキル」は、3～10個の環炭素原子の一価の飽和単環式又は二環式炭化水素基、特に3～8個の環炭素原子の一価の飽和単環式炭化水素基を示す。二環式は、2個の炭素原子を共有する2つの飽和又は部分飽和の炭素環からなることを意味する。特定のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプテニルである。さらに特定のシクロアルキル基は、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。

## 【 0 0 2 6 】

用語「シクロアルキルアルコキシ」は、アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子がシクロアルキル基により置き換わっている、アルコキシ基を示す。シクロアルキルアルコキシの例は、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘプチルメトキシ及びシクロオクチルメトキシを含む。

## 【 0 0 2 7 】

用語「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がシクロアルキル基により置き換わっている、アルキル基を示す。シクロアルキルアルキルの例は、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルプロピル及びシクロペンチルブチルを含む。

## 【 0 0 2 8 】

用語「シクロアルキルスルホニルアミノ」は、式 -NH-S(O)<sub>2</sub>-R' (式中、R' はシクロアルキル基である) で表される基を示す。シクロアルキルスルホニルアミノの例は、シクロプロピルスルホニルアミノ、シクロブタニルスルホニルアミノ、シクロペンチルスルホニルアミノ又はシクロヘキシルスルホニルアミノを含む。

## 【 0 0 2 9 】

用語「ハロアルコキシ」は、アルコキシ基の少なくとも1つの水素原子が同一又は異なるハロゲン原子によって置き換わっているアルコキシ基を示す。用語「ペルハロアルコキシ」は、アルコキシ基の全ての水素原子が同一又は異なるハロゲン原子によって置き換わっているアルコキシ基を示す。ハロアルコキシの例は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルエトキシ、トリフルオロジメチルエトキシ及びペンタフルオロエトキシを含む。特定のハロアルコキシ基は、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ及びトリフルオロメチルエトキシである。

## 【 0 0 3 0 】

用語「ハロアルコキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がハロアルコキシ基により置き換わっている、アルキル基を示す。ハロアルコキシアルキルの例は、フルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、フルオロエトキシメチル、ジフルオロエトキシメチル、トリフルオロエトキシメチル、フルオロメトキシエチル、ジフルオロメトキシエチル、トリフルオロメトキシエチル、フルオロエトキシエチル、ジフルオロエトキシエチル、トリフルオロエトキシエチル、フルオロメトキシプロピル、ジフルオロメトキシプロピル、トリフルオロメトキシプロピル、フルオロエトキシプロピル、ジフルオロエトキシプロピル及びトリフルオロエトキシプロピルを含む。特定のハロアルコキシアルキルは、2,2-ジフルオロエトキシエチルである。

## 【 0 0 3 1 】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が同一又は異なるハロゲン原子により置き換わっている、アルキル基を表す。用語「ペルハロアルキル」は、アルキル基のすべての水素原子が、同一又は異なるハロゲン原子により置き換えられている、アルキル基を示す。ハロアルキルの例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメチルエチル及びペンタフルオロエチルを含む。特定のハロアルキル基は、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

## 【 0 0 3 2 】

用語「ハロゲン」及び「ハロ」は、本明細書において互換的に使用され、フルオロ、ク

10

20

30

40

50

ロロ、プロモ又はヨードを示す。特定のハロゲンは、クロル及びフルオロである。より特定のハロゲンは、フルオロである。

【 0 0 3 3 】

用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5～12個の環原子の一価の芳香族複素環式単環又は二環システムを表す。ヘテロアリール部分の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、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、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、又はキノキサリニルを含む。特定のヘテロアリール基は、フラニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル及びイソオキサゾリルである。

10

【 0 0 3 4 】

R<sup>1</sup> の場合では、特定のヘテロアリールは、フラニルである。

【 0 0 3 5 】

R<sup>3</sup> の場合では、特定のヘテロアリールは、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル及びイソオキサゾリルである。また、特定のヘテロアリールは、オキサゾリル、インドリル、ピリジノニル及びインダゾリルである。

20

【 0 0 3 6 】

用語「ヘテロシクロアルコキシ」は、式 - O - R' (式中、R' はヘテロシクロアルキル基である) で表される基を示す。特定のR' は、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロ - 2H - ピラニルである。さらに特定のR' は、テトラヒドロフラニルである。

【 0 0 3 7 】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、N、O及びSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、4～9個の環原子の一価の飽和又は部分不飽和の単環式又は二環式環システムを示す。二環式は、2個の環原子を共有する2個の環からなるもの(すなわち、2個の環を分離する橋が単結合又は1もしくは2個の環原子の鎖である)を意味する。単環式飽和ヘテロシクロアルキルの例は、4,5 ジヒドロ オキサゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ チエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、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、チオ・モルホリニル、1,1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル又はオキサゼパニルである。二環式飽和ヘテロシクロアルキルの例は、8 - アザ - ビシクロ[3.2.1] オクチル、キヌクリジニル、8 - オキサ - 3 - アザ ビシクロ[3.2.1] オクチル、9 - アザ ビシクロ[3.3.1] ノニル、3 - オキサ - 9 - アザ ビシクロ[3.3.1] ノニルまたは3 - チア - 9 - アザ ビシクロ[3.3.1] ノニルである。部分不飽和ヘテロシクロアルキルの例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ - オキサゾリル、テトラヒドロ - ピリジニル又はジヒドロピラニルである。ヘテロシクロアルキル基の特定の例は、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル及びおよびテトラヒドロピラニルである。ヘテロシクロアルキル基の更なる特定の例は、テトラヒドロフラニル及びピペリジニルである。

30

40

【 0 0 3 8 】

用語「ヘテロシクロアルキルアルコキシ」は、アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子がヘテロシクロアルキル基により置き換えられる、アルコキシ基を示す。ヘテロシクロア

50

ルキルアルコキシの特定の例は、テトラヒドロフラニルメチルである。

【 0 0 3 9 】

用語「ヒドロキシ」は、 $-OH$ 基を示す。

【 0 0 4 0 】

用語「ヒドロキシアルコキシ」は、アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基により置き換わっている、アルコキシ基を示す。ヒドロキシアルコキシの例は、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、ヒドロキシメチルプロポキシ及びジヒドロキシプロポキシを含む。ヒドロキシアルコキシ基の特定の例は、ヒドロキシエトキシである。

【 0 0 4 1 】

用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基により置き換わっている、アルキル基を示す。ヒドロキシアルキルの例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシメチルプロピル及びジヒドロキシプロピルを含む。特定の例は、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルである。

【 0 0 4 2 】

用語「カルボキシ」は、 $-COOH$ 基を示す。

【 0 0 4 3 】

用語「カルボキシアルキル」は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子がカルボキシ基により置き換わっている、アルキル基を示す。特定のカルボキシアルキル基は、1 - カルボキシ - 1 - メチル - エチルである。

【 0 0 4 4 】

用語「オキソ」は、 $=O$ 基を示す。

【 0 0 4 5 】

用語「スルホニル」は、 $-S(O)_2-$ 基を示す。

【 0 0 4 6 】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、遊離塩基又は遊離酸の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的にも又はその他の点でも望ましくないことはない塩を指す。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸（特に、塩酸）及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、サリチル酸、*N*-アセチルシステインなどの有機酸と形成される。また、これらの塩は、遊離酸に無機塩基又は有機塩基を添加することにより調製されうる。無機塩基から生成される塩は、非限定的に、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩などを包含する。有機塩基から誘導される塩は、第一級、第二級及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、*N*-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂などの塩を、非限定的に含む。式（I）の化合物の特定の薬学的に許容しうる塩は、塩酸塩、メタンスルホン酸塩及びクエン酸塩である。また、式（I）の化合物の特定の薬学的に許容しうる塩は、ナトリウムおよびカリウム塩である。

【 0 0 4 7 】

「薬学的に許容しうるエステル」は、一般式（I）の化合物が、官能基で誘導化され、インビボで親化合物に逆変換することができる誘導体を提供することができることを意味する。そのような化合物の例は、生理学的に許容しうる、代謝的に不安定なエステル誘導体、例えば、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル及びピバロイルオキシメチルエステルを含む。また、インビボで一般式（I）の親化合物を生成することができる代謝的に不安定なエステルと類似する、一般式（I）の化合物の任意の生理学的に許容しうる等価体も本発明の範囲内である。

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

50

用語「保護基」(PG)は、合成化学において従来それに関連する意味で、化学反応を別の保護されていない反応部位で選択的に行うことができるように、多官能性化合物中の反応部位を選択的にブロックする基を表す。保護基は、適切な時点で除去されうる。保護基の例は、アミノ保護基、カルボキシ保護基又はヒドロキシ保護基である。特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)及びベンジル(Bn)である。更に特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)及びフルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)である。より特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)である。

【0049】

式(I)の化合物は、幾つかの不斉中心及び/又はステレオ軸(stereoaxis)を含有することができ、そして、光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物(例えば、ラセミ体など)、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

【0050】

Cahn-Ingold-Prelog順位則に従って、不斉炭素原子は、「R」又は「S」立体配置をとることができる。

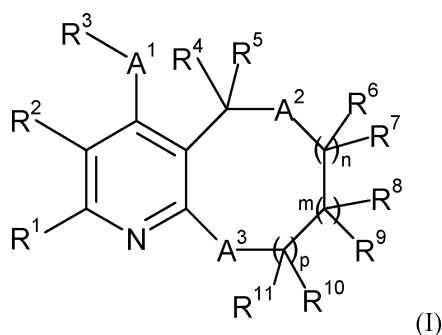
【0051】

また、本発明の一実施態様は、本明細書に記載される式(I)の化合物及びその薬学的に許容しうる塩又はエステル、特に、本明細書に記載される式(I)の化合物及びその薬学的に許容しうる塩、より特には、本明細書に記載される式(I)の化合物である。

【0052】

本発明の1つの実施態様は、式(I)：

【化2】



[式中、

R<sup>1</sup>は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、置換シクロアルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル又は置換アミノカルボニルであり、ここで、置換シクロアルキル、置換シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシアルキル、置換アリール、置換ヘテロシクロアルキル及び置換ヘテロアリールは、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ及びアルコキシアルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換されており、そして、ここで、置換アミノ及び置換アミノカルボニルは、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される1~2個の置換基でその窒素原子上が置換されてお

り；

$R^2$  は、 $-COOH$ 、テトラゾール - 5 - イル、 $[1, 3, 4]$  オキサジアゾール - 2 - オン - 5 - イル、 $[1, 3, 4]$  オキサジアゾール - 2 - チオン - 5 - イル、 $[1, 2, 4]$  オキサジアゾール - 5 - オン - 3 - イル、 $[1, 2, 4]$  オキサジアゾール - 5 - チオン - 3 - イル、 $[1, 2, 3, 5]$  オキサチアジアゾール - 2 - オキシド - 4 - イル、 $[1, 2, 4]$  チアジアゾール - 5 - オン - 3 - イル、イソオキサゾール - 3 - オール - 5 - イル、5 - アルキルイソオキサゾール - 3 - オール - 4 - イル、5 - シクロアルキルイソオキサゾール - 3 - オール - 4 - イル、フラザン - 3 - オール - 4 - イル、5 - アルキルスルホニルアミノ -  $[1, 3, 4]$  オキサジアゾール - 2 - イル、5 - シクロアルキルスルホニルアミノ -  $[1, 3, 4]$  オキサジアゾール - 2 - イル、5 - アルキルスルホニルアミノ -  $[1, 2, 4]$  トリアゾール - 3 - イル、5 - シクロアルキルスルホニルアミノ -  $[1, 2, 4]$  トリアゾール - 3 - イル、5 - アルキルイソチアゾール - 3 - オール - 4 - イル、5 - シクロアルキルイソチアゾール - 3 - オール - 4 - イル、 $[1, 2, 5]$  チアジアゾール - 3 - オール - 4 - イル、1, 4 - ジヒドロ - テトラゾール - 5 - オン - 1 - イル、テトラゾール - 5 - イルカルバモイル、テトラゾール - 5 - カルボニル、 $[1, 2, 4]$  オキサジアゾリジン - 3, 5 - ジオン - 2 - イル (y)、 $[1, 2, 4]$  オキサジアゾール - 5 - オン - 3 - イル、2, 4 - ジヒドロ -  $[1, 2, 4]$  トリアゾール - 3 - オン - 5 - スルファニル、 $[1, 2, 4]$  トリアゾール - 3 - スルファニル、 $[1, 2, 4]$  トリアゾール - 3 - スルフィニル、 $[1, 2, 4]$  トリアゾール - 3 - スルホニル、4 - アルキル - ピラゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - シクロアルキル - ピラゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - アルキル -  $[1, 2, 3]$  トリアゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - シクロアルキル -  $[1, 2, 3]$  トリアゾール - 1 - オール - 5 - イル、5 - アルキル - イミダゾール - 1 - オール - 2 - イル、5 - シクロアルキル - イミダゾール - 1 - オール - 2 - イル、4 - アルキル - イミダゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - シクロアルキル - イミダゾール - 1 - オール - 5 - イル、4 - アルキル - 1, 1 - ジオキソ - 1<sup>6</sup> -  $[1, 2, 5]$  チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、4, 4 - ジアルキル - 1, 1 - ジオキソ - 1<sup>6</sup> -  $[1, 2, 5]$  チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、4 - シクロアルキル - 1, 1 - ジオキソ - 1<sup>6</sup> -  $[1, 2, 5]$  チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、4, 4 - ジシクロアルキル - 1, 1 - ジオキソ - 1<sup>6</sup> -  $[1, 2, 5]$  チアジアゾリジン - 3 - オン - 5 - イル、チアゾリジン - 2, 4 - ジオン - 5 - イル、オキサゾリジン - 2, 4 - ジオン - 5 - イル、3 -  $[1 - \text{ヒドロキシ} - \text{メタ} - (E) - \text{イリデン}] - \text{ピロリジン} - 2, 4 - \text{ジオン} - 1 - \text{イル}$ 、3 -  $[1 - \text{ヒドロキシ} - \text{メタ} - (Z) - \text{イリデン}] - \text{ピロリジン} - 2, 4 - \text{ジオン} - 1 - \text{イル}$ 、5 - メチル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、5, 5 - ジアルキル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、5 - シクロアルキル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、5, 5 - ジシクロアルキル - 4 - ヒドロキシフラン - 2 - オン - 3 - イル、3 - ヒドロキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル又は 3 - ヒドロキシシクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン - 4 - アミノであり；

$R^3$  は、フェニル、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル及び置換ヘテロアリールは、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、ならびにアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基でその窒素原子上が置換されているアミノから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

$A^1$  は、結合又は  $CR^{12}R^{13}$  であり；

$A^2$  は、 $-CR^{14}R^{15}-$ 、 $-NR^{16}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  又は  $-S(O)_2-$  であり；

10

20

30

40

50

$A^3$  は、 $-CR^{17}R^{18}-$ 、 $-C(O)NR^{19}-$ 、 $-NR^{19}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  又は  $-S(O)_2-$  であり；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{17}$  及び  $R^{18}$  は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ハロアルコキシ及びハロアルキルから独立して選択され、

$R^{12}$  及び  $R^{13}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルから独立して選択され、

$R^{16}$  及び  $R^{19}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル及びアルキルカルボニルから独立して選択され、

$n$ 、 $m$  及び  $p$  は、0 及び 1 から独立して選択される ]  
で表される化合物及び薬学的に許容しうる塩である。

10

#### 【0053】

また、本発明のさらなる実施態様は、 $R^1$  が、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、置換アリール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、置換ヘテロシクロアルキルアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ又は置換アミノであり、ここで、置換シクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキルアルコキシ及び置換ヘテロアリールが、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルコキシカルボニル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、そして、ここで、置換アミノが、2 個のアルキルでその窒素原子上が置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

20

#### 【0054】

本発明の 1 つのさらなる実施態様は、 $R^1$  が、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシアルキル、置換アリール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アミノ又は置換アミノであり、ここで、置換シクロアルキル、置換アリール及び置換ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、そして、ここで、置換アミノが、2 個のアルキルでその窒素原子上が置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

30

#### 【0055】

本発明の 1 つの特定の実施態様は、 $R^1$  が、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルコキシ又は置換アミノであり、ここで、置換シクロアルキル及び置換ヘテロシクロアルキルが、1 個のアルキル又はアルコキシアルキルで置換されており、そして、ここで、置換アミノが、2 個のアルキルでその窒素原子上が置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

#### 【0056】

本発明の 1 つの特定の実施態様は、 $R^1$  が、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル又は置換アミノであり、ここで、置換シクロアルキルが、1 個のアルコキシアルキルで置換されており、そして、ここで、置換アミノが、アルキルから独立して選択される 2 個の置換基でその窒素原子上が置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

40

#### 【0057】

本発明の 1 つのさらに特定の実施態様は、 $R^1$  が、シクロペンチル、置換シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、置換テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニルオキシ、ピペリジニル又は置換アミノであり、ここで、置換シクロペンチル及び置換テトラヒドロフラニルが、1 個のアルキル又はアルコキシアルキルで置換されており、そして、ここで、置換アミノが、2 個のアルキルでその窒素原子上が置換されている、本明細書に記載さ

50

れる式 (I) の化合物である。

【0058】

本発明の1つの特定の実施態様は、 $R^1$  が、シクロペンチル、置換シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル又は置換アミノであり、ここで、置換シクロペンチルが、1個のアルコキシアルキルで置換されており、そして、ここで、置換アミノが、アルキルから独立して選択される2個の置換基でその窒素原子上が置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0059】

本発明の1つのさらなる実施態様は、 $R^2$  が、 $-COOH$ 、テトラゾール-5-イル又は[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-チオン-5-イルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

10

【0060】

本発明の別のさらなる実施態様は、 $R^2$  が、テトラゾール-5-イルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0061】

本発明の別の実施態様は、 $R^3$  が、フェニル、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル及び置換ヘテロアリールが、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニルならびにアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される1~2個の置換基でその窒素原子上が置換されているアミノから独立して選択される1~3個の置換基で置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

20

【0062】

本発明の別の実施態様は、 $R^3$  が、フェニル、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル、置換ジヒドロピリジニル及び置換ヘテロアリールが、オキソ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルコキシ及びアルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

30

【0063】

本発明の別の特定の実施態様は、 $R^3$  が、フェニル、置換フェニル又は置換ヘテロアリールであり、ここで、置換フェニル及び置換ヘテロアリールが、ハロゲン及びアルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0064】

本発明は、また、 $R^3$  が、フェニル、置換フェニル、置換ピラゾリル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換フェニル、置換ピラゾリル及び置換ピリジニルが、ハロゲン及びアルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物に関する。

40

【0065】

本発明のさらなる特定の実施態様は、 $R^3$  が、置換ピラゾリル又は置換ピリジニルであり、ここで、置換ピラゾリル及び置換ピリジニルが、1個のアルキルで置換されている、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0066】

本発明の特定の実施態様は、 $R^3$  が、1個のアルキル又はハロゲンで置換されているピリジニルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

【0067】

本発明のより特定の実施態様は、 $R^3$  が、1個のアルキルで置換されているピリジニルである、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

50

## 【 0 0 6 8 】

また、本発明の実施態様は、 $A^1$  が、結合である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 6 9 】

本発明は、また、 $A^2$  が、 $-CR^{14}R^{15}-$ 、 $-NR^{16}-$ 、 $-O-$  又は  $-S-$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物に関する。

## 【 0 0 7 0 】

本発明は、また、 $A^2$  が、 $-CR^{14}R^{15}-$ 、 $-NR^{16}-$  又は  $-O-$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物に関する。

## 【 0 0 7 1 】

本発明の別の実施態様は、 $A^2$  が、 $-CR^{14}R^{15}$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 7 2 】

本発明のさらなる特定の実施態様は、 $A^3$  が、 $-CR^{17}R^{18}-$ 、 $-C(O)NR^{19}$  又は  $-NR^{19}$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 7 3 】

本発明のさらなる特定の実施態様は、 $A^3$  が、 $-CR^{17}R^{18}-$  又は  $-NR^{19}$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 7 4 】

本発明の特定の実施態様は、 $A^3$  が、 $-CR^{17}R^{18}-$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 7 5 】

また、本発明の実施態様は、 $n$  が 1 である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 7 6 】

本発明のさらなる特定の実施態様は、 $p$  が 0 である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 7 7 】

本発明は、また、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  が、 $H$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物に関する。

## 【 0 0 7 8 】

本発明の別の実施態様は、 $R^4$  及び  $R^5$  が、 $H$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 7 9 】

本発明は、また、 $R^6$  及び  $R^7$  が、 $H$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物に関する。

## 【 0 0 8 0 】

また、本発明の実施態様は、 $R^8$  及び  $R^9$  が、 $H$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 8 1 】

また、本発明の実施態様は、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  が、 $H$  である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 8 2 】

本発明の別の実施態様は、 $R^{14}$  が、 $H$ 、ハロゲン、アルキル、アルコキシ又はハロアルキルである、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 8 3 】

本発明の特定の実施態様は、 $R^{15}$  が、 $H$ 、ハロゲン又はアルキルである、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

## 【 0 0 8 4 】

本発明のさらなる特定の実施態様は、 $R^{14}$  及び  $R^{15}$  が、独立して、 $H$ 、ハロゲン及

10

20

30

40

50

びアルキルから選択される、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

【 0 0 8 5 】

本発明の特定の実施態様は、 $R^{17}$  及び  $R^{18}$  が、独立して、H 及びアルキルから選択される、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

【 0 0 8 6 】

本発明のより特定の実施態様は、 $R^{17}$  及び  $R^{18}$  が、H である、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

【 0 0 8 7 】

また、本発明の特定の実施態様は、 $R^{16}$  が、ハロアルキル又はアルキルカルボニルである、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

10

【 0 0 8 8 】

また、本発明の特定の実施態様は、 $R^{19}$  が、アルキル又はアルキルカルボニルである、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

【 0 0 8 9 】

また、本発明の実施態様は、 $R^{16}$  及び  $R^{17}$  が、ハロゲンである、本明細書に記載される式 ( I ) の化合物である。

【 0 0 9 0 】

本明細書に記載される式 ( I ) の特定の例は、以下から選択される化合物及びその薬学的に許容しうる塩である：

2 - イソプロピル - 6 , 8 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

20

8 - アセチル - 2 - イソプロピル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

8 - エチル - 2 - イソプロピル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロヘキシル - 8 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロヘキシル - 8 - エチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロペンチル - 8 - エチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

30

2 - シクロペンチル - 8 - エチル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロペンチル - 6 , 8 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸；

2 - イソプロピル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

6 - エチル - 2 - イソプロピル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

2 - イソプロピル - 6 , 6 - ジメチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸；

40

2 - シクロペンチル - 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロペンチル - 4 - ( 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸；

4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸；

2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸；

6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ

50

- ヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;  
 2 - ( ジエチルアミノ ) - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;  
 6 - メチル - 2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;  
 2 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;  
 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;  
 2 - ( ジエチルアミノ ) - 4 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ;  
 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;  
 5 - ( 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - チオン ;  
 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 N , N - ジエチル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - アミン ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 N , N - ジエチル - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - アミン ;  
 6 - メチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 N , N - ジエチル - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;  
 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - N , N - ジエチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;  
 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピラノ [ 4 , 3 - b ] ピリジン ;  
 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - N , N - ジエチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

ール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

N, N - ジエチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

5 - メチル - 3 - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) イソオキサゾール ;

N, N - ジエチル - 4 - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ( ピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

N, N - ジエチル - 4 - ( ピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

N, N - ジエチル - 4 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N, N - ジエチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( 3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( 4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - ( 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

10

20

30

40

50

4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - メチル - 5 - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) チアゾール ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

10

4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン ;

ジエチル - [ 4 - ピリミジン - 5 - イル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ] - アミン ;

20

N , N - ジエチル - 4 - ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

N , N - ジエチル - 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - アミン ;

2 - プロピル - 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

30

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( ペンタン - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ピリジン - 4 - イル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - シクロペンチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

40

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

5 - ( 2 - シクロヘキシル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

5 - ( 2 - シクロヘキシル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - 1 - エチルピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

5 - ( 2 - シクロヘキシル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9

50

- テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル) - 1 - メチルピリジン  
- 2 ( 1 H ) - オン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H  
- テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ]  
] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 -  
イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H  
- テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ]  
] ピリジン ;

10

1 - ( 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - シクロブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール -  
5 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 ( 5 H ) - イル ) エタノン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラ  
ゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジ  
ン ;

4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラ  
ゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジ  
ン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾ  
ール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン  
;

20

4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール -  
5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラ  
ゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジ  
ン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7  
, 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7  
, 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

30

4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール -  
5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラ  
ゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジ  
ン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラ  
ゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジ  
ン ;

4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラ  
ゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジ  
ン ;

40

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラ  
ゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジ  
ン ;

5 - ( 2 - シクロブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 -  
テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - 1 - メチルピリジン -  
2 ( 1 H ) - オン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ( ピリミジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5  
- イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( ピリミジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5

50

- イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル) シクロペンチル) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( ピリダジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( ピリジン - 2 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - イソプロピル - 4 - ( 2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( ピリミジン - 2 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 2 - ( 2 - シクロペンチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル) フェノキシ) エタノール ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - イソプロピルピリミジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - イソプロピル - 4 - ( 2 - イソプロピルピリミジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 - シクロペンチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル) シクロペンチル) - 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) - 2 - ( ペンタン - 3 - イル) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - ( ペンタン - 3 - イル) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - ( トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - ( トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 - ( トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン ;

10

20

30

40

50

2 - シクロペンチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - シクロペンチル - 6 , 6 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - シクロペンチル - 6 - メチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

4 - ( 2 - シクロヘキシル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) - 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール ;

10

4 - ( 2 - シクロヘキシル - 6 - メチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) - 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン ;

2 - シクロペンチル - 6 , 6 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

20

2 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

6 - メチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - tert - ペンチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 6 - メチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

30

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ;

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

40

2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

50

2 - tert - ブチル - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) オキサゾール ;

2 - tert - ブチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 4 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

10

2 - tert - ブチル - 4 - ( 3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - 2 - メチルオキサゾール ;

2 - tert - ブチル - 4 - ( 4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

20

2 - tert - ブチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - tert - ブチル - 4 - ( 2 - ブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - フラン - 2 - イル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

30

2 - sec - ブチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ; 及び

2 - sec - ブチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

【 0 0 9 1 】

また、本明細書に記載される式 ( I ) の特定の例は、以下から選択される化合物及びその薬学的に許容しうる塩である :

4 - フェニル - 2 - ( R ) - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

40

4 - フェニル - 2 - ( S ) - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( R ) - 4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H -

50

シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン ;

( R ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

10

2 - ( ( S ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( ( R ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

20

4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 2 - ( ( S ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

30

2 - [ ( 2 S ) - 2 - メチルオキソラン - 2 - イル ] - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルオキソラン - 2 - イル ] - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( ( S ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

40

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

50

4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) ピリジン - 2 ( 1 H ) - オン ;

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 1 - メチル - シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 1 - メチルシクロヘキシル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - メチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - メトキシメチル - シクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 1 H - インドール - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - エチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

3 - ( 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - 2 - メチルフェノール ;

4 - ( 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - 2 - メチルオキサゾール ;

4 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン

10

20

30

40

50

ン；

4 - ( 2 - エトキシピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

10

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 1 - メトキシメチル - シクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

2 - ( 3 - ( メトキシメチル ) ペンタン - 3 - イル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

20

2 - ( 3 - ( メトキシメチル ) ペンタン - 3 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - エチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 2 - シクロペンチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 4 - イル ) - N - メチルピリジン - 2 - アミン；

30

2 - シクロペンチル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 3 - メチルペンタン - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

4 - ( 2 - エチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - イソプロピル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

2 - イソプロピル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

40

4 - ( 2 - エトキシピリジン - 4 - イル ) - 2 - イソプロピル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン；

2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン；

2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) - 3

50

- ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- ( 1 - ( 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ) シクロペンチル ) メタノール ; 10
- ( 1 - ( 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) シクロペンチル ) メタノール ;
- ( 1 - ( 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ) シクロペンチル ) メタノール ;
- ( 1 - ( 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ) シクロペンチル ) メタノール ;
- ( 1 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ) シクロペンチル ) メタノール ; 20
- ( S ) - tert - ブチル 2 - ( 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート ;
- ( S ) - 4 - フェニル - 2 - ( ピロリジン - 2 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセタート ;
- 2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - c ] アゼピン - 9 ( 6 H ) - オン ; 30
- 2 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 6 , 6 - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 6 , 6 - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - tert - ペンチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 6 , 6 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ; 40
- 6 , 6 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 6 , 6 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - メトキシメチル - シクロヘキシル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン ;
- 6 , 6 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ; 50

10

20

30

40

50

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 50

- ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 1 - ( メチルスルホニルメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- ( R ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- ( S ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 4 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 4 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 1 - ( エトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- ( R ) - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- ( S ) - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;
- 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - tert - ブチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - sec - ブチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;
- 2 - tert - ブチル - 6 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 2 - メチル - ピリジン - 4 - イル ) -

- 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン ;  
 2 - tert - ブチル - 6 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン ;  
 2 - tert - ブチル - 6 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン ;  
 2 - tert - ブチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - チオピラノ [ 4 , 3 - b ] ピリジン ;  
 2 - tert - ブチル - 8 , 8 - ジメチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 2 - tert - ブチル - 7 , 7 - ジメチル - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - tert - ブチル - 8 , 8 - ジメチル - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 2 - tert - ブチル - 8 , 8 - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロブチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロブチル ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロブチル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - ( ペルフルオロエチル ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - tert - ブチル - 8 , 8 - ジメチル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;  
 2 , 4 - ビス ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - イソプロポキシ - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - メトキシ - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - エトキシ - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 ( S ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル ;  
 ( R ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル ;  
 2 - エトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;  
 2 - イソプロポキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

10

20

30

40

50

2 - エトキシ - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - フェニル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 3 - フルオロプロボキシ ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 4 - フェニル - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - フェニル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン ;

4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

( S ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン ;

2 - ( 3 - フルオロプロボキシ ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリ

10

20

30

40

50

ジン；

(S) - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 - (チオフエン - 3 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン；

4 - フェニル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン；

2 - (1 - メチルシクロペンチル) - 4 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 3 - カルボン酸；

4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - メチルシクロペンチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 3 - カルボン酸；

4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - メチルシクロヘキシル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 3 - カルボン酸；

2 - (1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロヘキシル - 4 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 3 - カルボン酸；

2 - (1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロヘキシル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 3 - カルボン酸；

2 - シクロペンチル - 4 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

2 - (1 - (メトキシメチル)シクロペンチル) - 6 - ペンチル - 4 - フェニル - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン；

tert - ブチル 2 - メチル - 2 - (4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 2 - イル)プロパノアート；及び

2 - メチル - 2 - (4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 2 - イル)プロパン酸；

【0092】

本明細書に記載される式 (I) のさらに特定の例は、以下から選択される化合物及びその薬学的に許容しうる塩である：

6 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン；

4 - (3 - クロロフェニル) - N, N - ジエチル - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 2 - アミン；

2 - シクロペンチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン；

4 - フェニル - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン；

2 - (1 - (メトキシメチル)シクロペンチル) - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン；

2 - シクロペンチル - 6, 6 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 3 - (2H - テトラゾール

10

20

30

40

50

- 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン;  
 2 - シクロペンチル - 6 - メチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (2  
 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン; 及び  
 2 - シクロペンチル - 6, 6 - ジメチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3  
 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン;

#### 【0093】

また、本明細書に記載される式(I)のさらに特定の例は、以下から選択される化合物及びその薬学的に許容しうる塩である:

2 - ((R) - 2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 4 - フェニル - 3 -  
 (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプ  
 タ[b]ピリジン;

10

2 - (1 - メチルシクロペンチル) - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (1  
 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ  
 [b]ピリジン;

4 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2 - (1 - (メトキシメチル)シクロペンチ  
 ル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H -  
 シクロヘプタ[b]ピリジン;

(R) - 6, 6 - ジメチル - 2 - (2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 4 -  
 フェニル - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノ  
 リン;

20

(R) - 2 - (2 - (メトキシメチル)テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 4 - フェニ  
 ル - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン;

(S) - 4 - フェニル - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - 6, 7, 8,  
 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ[b]ピリジン - 3 - カルボニトリル; 及び

2 - (1 - メチルシクロヘキシル) - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6, 7,  
 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ[b]ピリジン - 3 - カルボン酸;

#### 【0094】

本明細書に記載される式(I)の化合物の製造プロセスは、本発明の目的である。

#### 【0095】

本発明の式(I)の化合物の調製は、逐次又は収束合成経路で実施されうる。本発明の  
 合成は、以下の一般スキームに示される。本反応及び生じた生成物の精製を実施するのに  
 必要な技能は、当業者には知られている。エナンチオマー又はジアステレオ異性体の混合  
 物が反応の間に生成される場合、これらのエナンチオマー又はジアステレオ異性体は、本  
 明細書に記載されている方法又は当業者に公知の方法、例えば、キラルクロマトグラフィー  
 又は結晶化により分離されうる。出発物質又は式(I)の化合物の1つが、1つ以上の  
 反応工程の反応条件下で安定でないか又は反応性である1つ以上の官能基を含有する場合  
 、適切な保護基を、当技術分野で周知の方法を適用して、重要な工程の前に導入すること  
 ができる。そのような保護基は、文献に記載される標準的な方法を使用して、合成の後の  
 段階で除去されうる。方法の以下の記載に使用される置換基及び指数は、本明細書で先に  
 与えられた意味を有する。

30

40

#### 【0096】

#### 略語

下記の略語を本文中で使用する:

d = 日、DCM = ジクロロメタン、DMA = N, N - ジメチルアセトアミド、DMF = N  
 , N - ジメチルホルムアミド、DMSO = ジメチルスルホキシド、EtOAc = 酢酸エチ  
 ル、ESP = エレクトロスプレーイオン化、正イオン、ESN = エレクトロスプレーイオ  
 ン化、負イオン、EtOH = エタノール、h = 時間、HCl = 塩化水素酸、MeOH = メ  
 タノール、min = 分、NaOH = 水酸化ナトリウム、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 硫酸ナトリウム、  
 OTf = CF<sub>3</sub> - SO<sub>2</sub> - O - 、THF = テトラヒドロフラン。

#### 【0097】

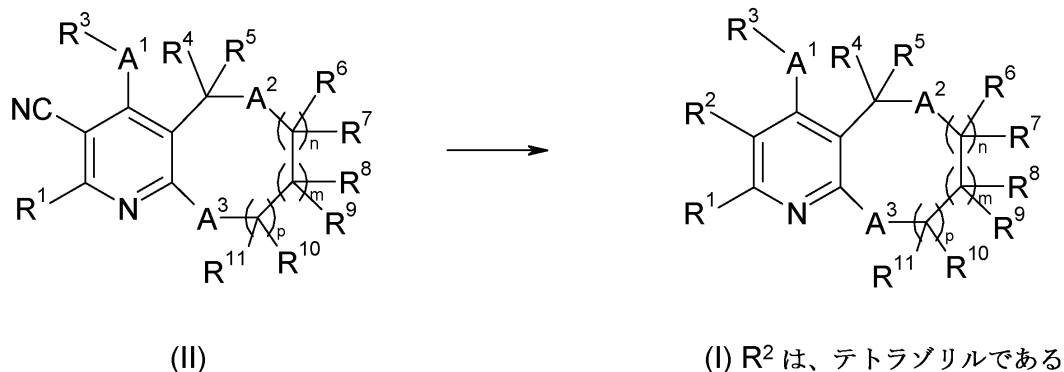
50

式 (I) (式中、 $R^2$  は、5 - テトラゾリルである) の化合物は、スキーム 1 に例示するように調製されうる。

【0098】

【化3】

スキーム 1



【0099】

式 (II) のニトリル誘導体は、場合により亜鉛塩又はジブチルスズオキシドなどの添加剤の存在下で、アジド試薬  $M - N_3$  (式中、 $M$  は、ナトリウム、トリアルキルスズ又はトリアルキルシリルを表す) と反応によって、式 (I) (式中、 $R^2$  は、5 - テトラゾリルである) の化合物に変換されうる。典型的な条件は、DMF などの溶媒中、高温で、塩化亜鉛の存在下でのアジ化ナトリウム、キシレンなどの溶媒中、高温で、トリメチルスズアジド、又はジオキサンなどの溶媒中、高温で、ジブチルスズオキシドの存在下でのトリメチルシリルアジドを含む。

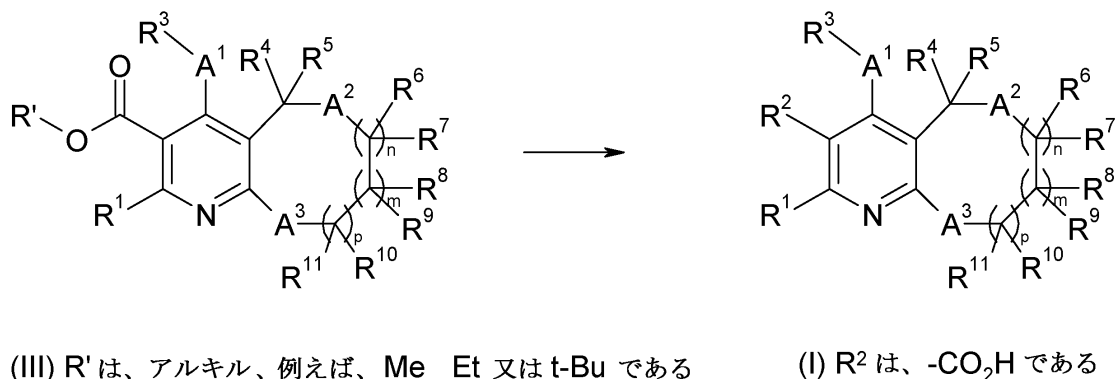
【0100】

式 (I) (式中、 $R^2$  は、 $-COOH$  である) の化合物は、スキーム 2 に例示するように調製されうる。

【0101】

【化4】

スキーム 2



【0102】

式 (III) のエステル誘導体は、DMSO - 水、エタノール - 水、THF - メタノール - 水又はメタノール - 水を含有する溶媒混合物中、高温で、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金属水酸化物との反応によって、式 (I) (式中、 $R^2$  は、 $-COOH$  である) の化合物に変換されうる。あるいは、エステル開裂は、また、ピリジン中、高温で、ヨウ化リチウムなどの求核剤との反応によって達成されうる。式 (III) (式中、 $R'$  は、tert - ブチルである) のエステル誘導体は、ジオキサンなどの溶媒中、HCl などの酸との、又はDCMなどの溶媒中、TFAとの反応によって、式 (I) (式中、 $R^2$  は、 $-COOH$  である) の化合物に変換されうる。エステルの開裂の他

の方法は、文献に見いだされうる。

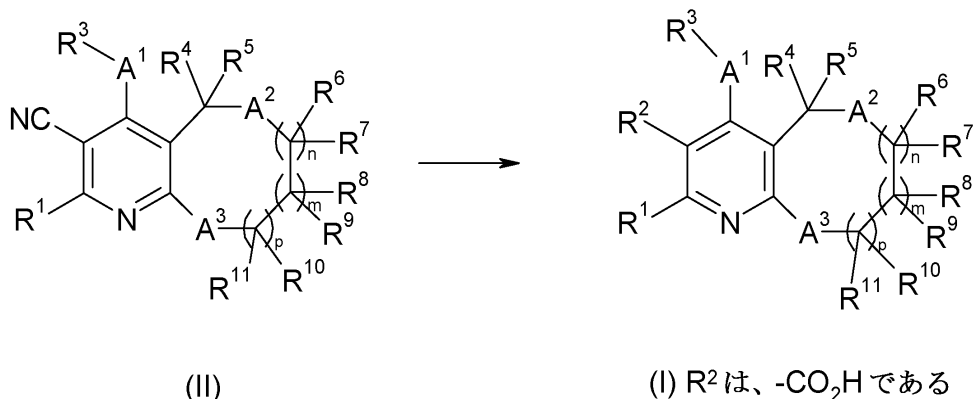
【 0 1 0 3 】

あるいは、式 ( I ) ( 式中、 $R^2$  は、 $-COOH$  である ) の化合物は、スキーム 3 に例示するように調製されうる。

【 0 1 0 4 】

【 化 5 】

スキーム 3



10

【 0 1 0 5 】

式 ( II ) のニトリル誘導体は、高温で、 $HCl$  などの水性酸で、あるいは水酸化カリウムなどの水性塩基で処理され、式 ( I ) ( 式中、 $R^2$  は、 $-COOH$  である ) の化合物を得ることができる。式 ( II ) のニトリルは、また、種々の温度、好ましくは  $0 \sim 100$  の範囲で、 $HCl$ 、 $HBr$  等などの酸のアルコール性溶液の添加による、対応するイミノエーテルへの変換、続いて、イミノエーテルの、対応するエステルへ加水分解及び、そのエステルの、上述のような加水分解によって、式 ( I ) ( 式中、 $R^2$  は、 $-COOH$  である ) の化合物に変換されうる。

20

【 0 1 0 6 】

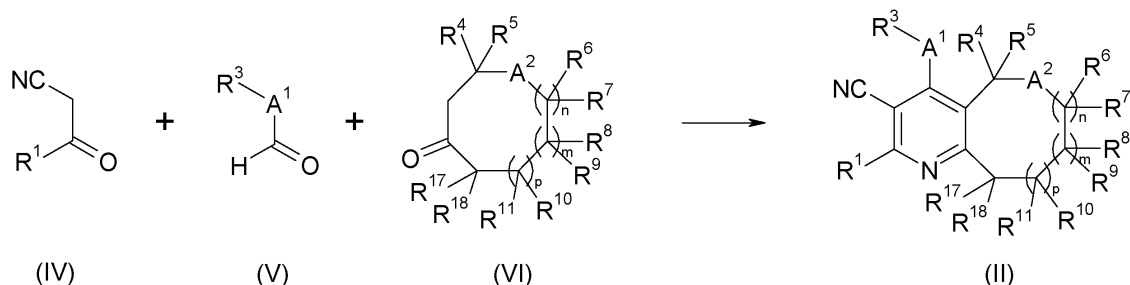
式 ( II ) ( 式中、 $A^3$  は、 $-CR^{17}R^{18}-$  である ) のニトリル中間体は、スキーム 4 に例示するように得られうる。

30

【 0 1 0 7 】

【 化 6 】

スキーム 4



40

【 0 1 0 8 】

適切な  $\alpha$ -ケトニトリル ( IV )、アルデヒド ( V )、式 ( VI ) の環状ケトン及び酢酸アンモニウムの 4 成分の、トルエンなどの不活性溶媒中、高温で、場合による水の除去を伴う、反応が、ジヒドロピリジン化合物を与え、これを硝酸アンモニウムセリウムなどの酸化剤を使用して、式 ( II ) の誘導体に変換することができる。

【 0 1 0 9 】

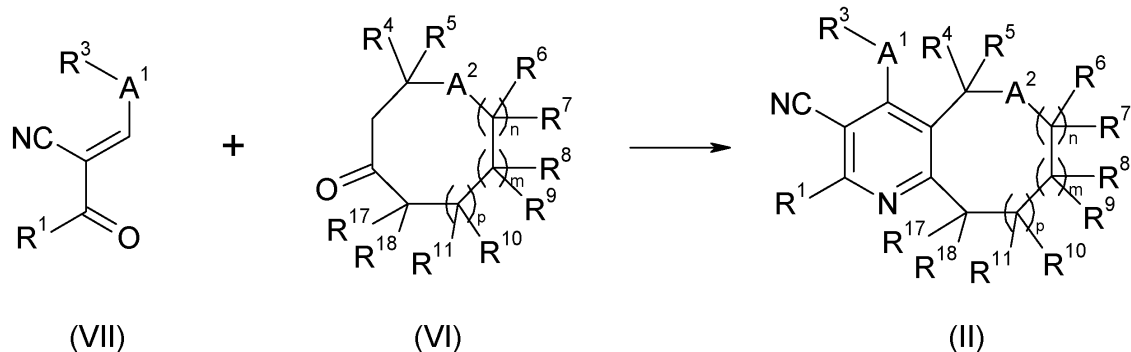
式 ( II ) ( 式中、 $A^3$  は、 $-CR^{17}R^{18}-$  である ) の中間体の代替調製をスキーム 5 に例示する。

50

【 0 1 1 0 】

【 化 7 】

スキーム 5



10

【 0 1 1 1 】

、 - 不飽和ケトニトリル (VII)、式 (VI) の環状ケトン及び酢酸アンモニウムの 3 成分の、大気雰囲気下、高温での反応が、式 (II) の中間体を与える。式 (VII) の化合物は、適切な - ケトニトリル (IV) 及びアルデヒド (V) を使用したクネーフェナーゲル縮合によって調製されうる。この変換のための典型的な条件は、エタノール又はメタノールなどのアルコール性溶媒中、場合により L - プロリンの存在下、室温での式 (IV) の化合物と式 (V) の化合物の反応、あるいはピペリジンなどのアミンの存在下、溶媒としてトルエン中、還流温度で、場合による水の除去を伴う式 (IV) の化合物と式 (V) の化合物の反応を含む。

20

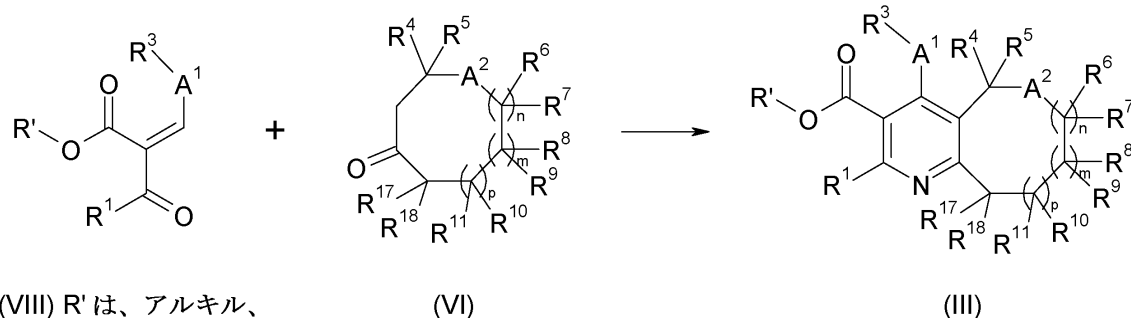
【 0 1 1 2 】

式 (III) (式中、A<sup>3</sup> は、- C R<sup>17</sup> R<sup>18</sup> - であり、そして、R' は、アルキル、例えばメチル、エチル又は tert - ブチルである) のエステル中間体は、スキーム 6 に例示するように得られうる。

【 0 1 1 3 】

【 化 8 】

スキーム 6



(VIII) R' は、アルキル、  
例えば、Me、Et 又は t-Bu である

30

40

【 0 1 1 4 】

式 (VI) の環状ケトンから誘導されるエノラートの、 - 不飽和ケトエステル (VIII) とのマイケル付加、その後の酢酸アンモニウム (ammonium acetate) との反応及び酸化が、式 (III) のエステル中間体を与える。式 (VI) のケトンからのエノラートの形成は、THF などの不活性溶媒中、低温で、LDA、LiHMDS 及び NaHMDS などの塩基を用いて達成されうる。得られたマイケル付加体の、触媒量の p - トルエンスルホン酸などの酸の存在下、エタノールなどのアルコール性溶媒中、高温での、酢酸アンモニウムを用いる環化が、ジヒドロピリジンを与え、これを DDQ などの酸化剤を使用して式 (III) の誘導体に変換することができる。

【 0 1 1 5 】

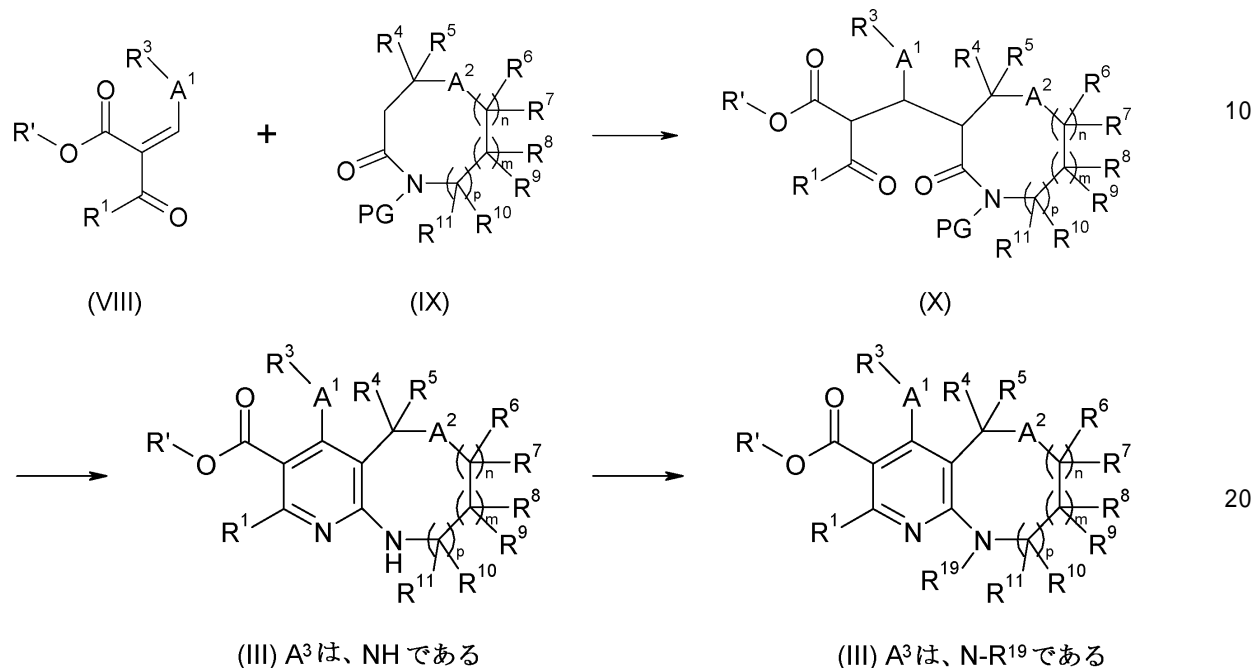
50

式(III)(式中、 $A^3$ は、 $N-R^{19}$ であり、そして、 $R'$ は、アルキル、例えばメチル、エチル又はtert-ブチルである)のエステル中間体は、スキーム7に例示するように得られうる。

【0116】

【化9】

スキーム7



【0117】

式(IX)のラクタムから誘導されるエノラートの、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトエステル(VIII)とのマイケル付加が、式(X)の化合物を与える。エノラートの形成は、THFなどの溶媒中、低温で、式(IX)のラクタムとLDA、LiHMDS又はNaHMDSなどの塩基との反応によって達成されうる。式(X)の化合物の、式(III)(式中、 $A^3$ は、NHである)の化合物への変換は、五塩化リン、酢酸アンモニウム及び酢酸銅(I)を用いた段階反応を要する。式(III)(式中、 $A^3$ は、NHである)の誘導体は、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、適切な試薬 $R^{19}-X$ (式中、Xは、Br又はIである)との反応によって、式(III)(式中、 $A^3$ は、 $N-R^{19}$ であり、そして、 $R^{19}$ は、アルキル、シクロアルキル及びハロアルキルを表す)の化合物へ合成されうる。同様の方法で、式(III)(式中、 $A^3$ は、 $N-R^{19}$ であり、そして、 $R^{19}$ は、アルキルカルボニルを表す)の化合物は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、適切なカルボン酸無水物との反応によって得られうる。

【0118】

スキーム4及び5に記載の調製法の代わりに、式(II)(式中、 $A^3$ は、 $-CR^{17}R^{18}-$ である)のニトリル中間体を、スキーム8に例示するように得られうる。

【0119】

10

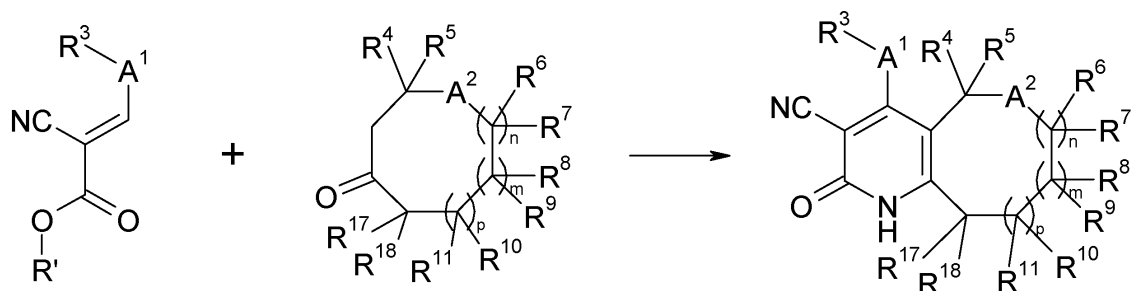
20

30

40

## 【化 10】

スキーム 8

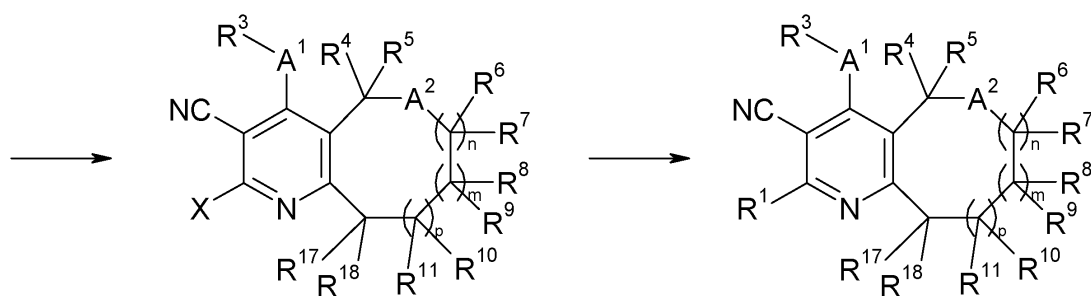


10

(XI) R' は、アルキル、  
例えば、Me 又は Et である

(VI)

(XII)



20

(XIII) X は、Cl 又は OTf である

(II)

## 【 0 1 2 0 】

、 - 不飽和エステルニトリル (XI) と式 (VI) のケトン及び酢酸アンモニウムとの、大気雰囲気下、高温での反応が、式 (XII) の化合物を与える。、 - 不飽和エステルニトリル (XI) は、シアノ酢酸アルキル及びアルデヒド (V) を使用したクネーフェナーゲル縮合によって調製されうる。この変換のための典型的な条件は、エタノール又はメタノールなどのアルコール性溶媒中、室温での両方の成分の反応、あるいはピペリジンなどのアミンの存在下、溶媒としてトルエン中、還流温度で、場合による水の除去を伴う、両方の成分の反応を含む。式 (XII) の化合物は、2工程で式 (II) の誘導体に合成されうる。式 (XII) の化合物とオキシ塩化リンの反応は、式 (XIII) (式中、X は、Cl である) のピリジンを届ける。あるいは、式 (XII) の化合物を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で、N - フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)と反応させて、式 (XIII) (式中、X は、OTf である) の誘導体を得ることができる。式 (XIII) (式中、X は、Cl 又は OTf である) の化合物を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で、アルコールと反応させ、式 (II) (式中、R<sup>1</sup> は、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルコキシ又はハロシクロアルコキシを表す) の化合物を得ることができる。式 (XIII) (式中、X は、Cl 又は OTf である) の化合物を、また、場合によりトリエチルアミン、炭酸カリウム又は水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で、アミン又はアミドと反応させ、式 (II) (式中、R<sup>1</sup> は、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル又は置換アミノを表す) の化合物を得ることができる。

30

40

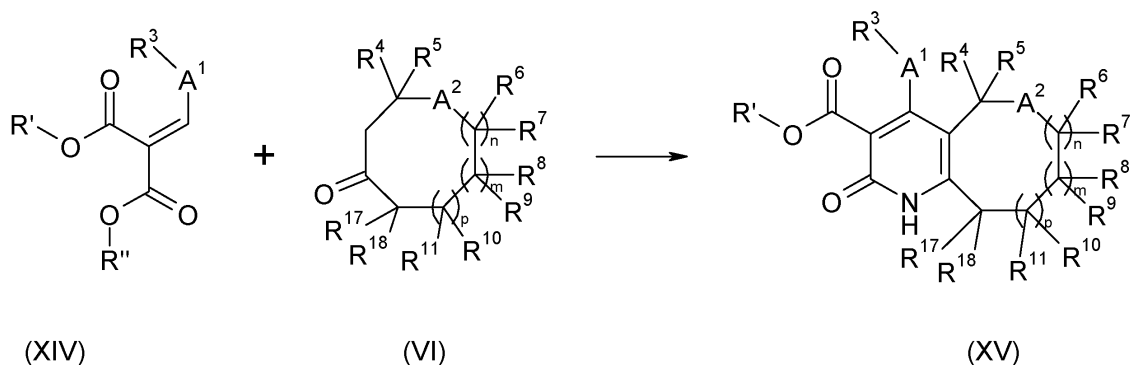
## 【 0 1 2 1 】

スキーム 6 及び 7 に記載の調製法の代わりに、式 (III) (式中、A<sup>3</sup> は、-CR<sup>1</sup><sub>7</sub>R<sup>18</sup>- であり、そして、R' は、アルキル、例えば、メチル、エチル又は tert - ブチルである) のエステル中間体を、スキーム 9 に例示するように得ることができる。

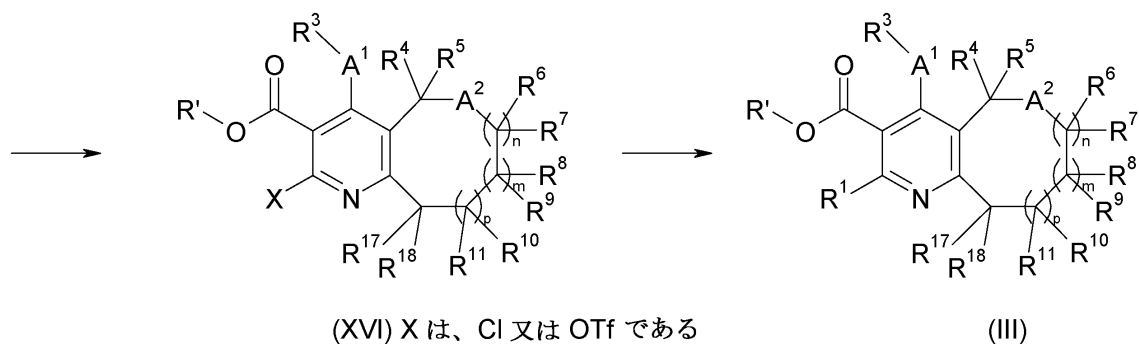
## 【 0 1 2 2 】

## 【化 1 1】

スキーム 9



10



20

## 【 0 1 2 3 】

式 (XV) のピリドン誘導体は、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ジエステル (XIV) 及び式 (VI) のケトンから 3 工程で入手しやすい。式 (VI) のケトンから誘導されるエノラートの、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ジエステル (XIV) との反応から生じるマイケル付加体は、酢酸アンモニウムを用いて高温で環化されうる。還流プロピオン酸中での  $FeCl_3$  などの酸化剤を使用した最後の酸化は、式 (XV) のピリジンを経る。式 (XV) の化合物は、2 工程で式 (III) の誘導体合成されうる。式 (XV) の化合物の、オキシ塩化リンとの反応は、式 (XVI) (式中、X は、Cl である) のピリジンを経る。

30

## 【 0 1 2 4 】

あるいは、式 (XV) の化合物を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)と反応させ、式 (XVI) (式中、X は、OTf である) の誘導体を得ることができる。式 (XVI) (式中、X は、Cl 又は OTf である) の化合物を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で、アルコールと反応させ、式 (III) (式中、 $R^1$  は、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルコキシ又はハロシクロアルコキシを表す) の化合物を得ることができる。式 (XVI) (式中、X は、Cl 又は OTf である) の化合物を、また、場合によりトリエチルアミン、炭酸カリウム又は水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で、アミン又はアミドと反応させ、式 (III) (式中、 $R^1$  は、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル又は置換アミノを表す) の化合物を得ることができる。

40

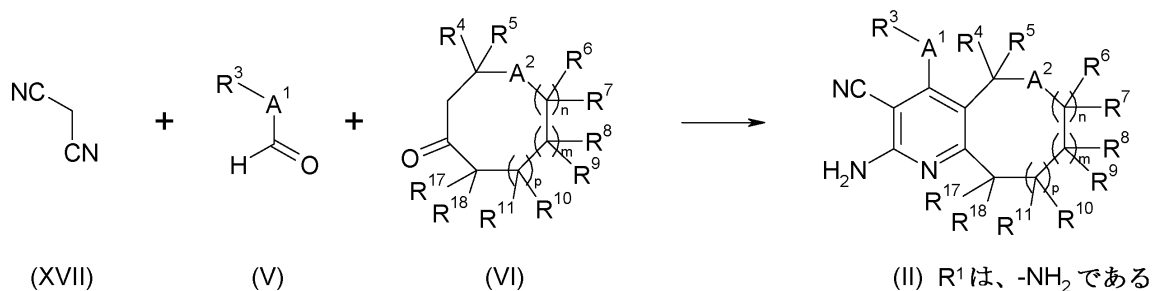
## 【 0 1 2 5 】

式 (III) (式中、 $A^3$  は、 $-CR^{17}R^{18}-$  であり、そして、 $R^2$  は、 $-NH_2$  である) のニトリル中間体は、スキーム 10 に例示するように得られうる。

## 【 0 1 2 6 】

## 【化 1 2】

スキーム 1 0



10

## 【 0 1 2 7】

マロノニトリル (XVII) の、適切なアルデヒド (V)、式 (VI) の環状ケトン及び酢酸アンモニウムとの 4 成分の、ベンゼンなどの不活性溶媒中、高温での反応が、式 (II) (式中、 $\text{R}^2$  は、 $-\text{NH}_2$  である) の化合物を与える。

## 【 0 1 2 8】

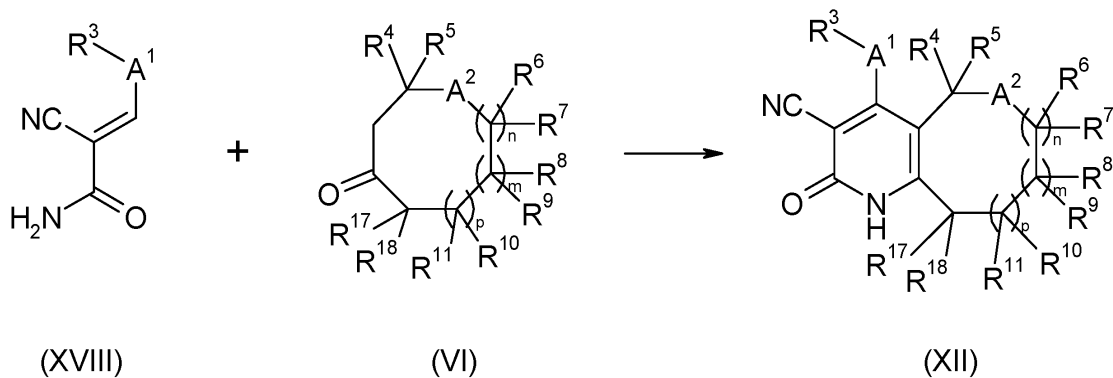
スキーム 8 に記載の調製法の代わりに、式 (XII) (式中、 $\text{A}^3$  は、 $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$  である) の中間体を、また、スキーム 11 に例示するように得ることができる。

## 【 0 1 2 9】

## 【化 1 3】

20

スキーム 1 1



30

## 【 0 1 3 0】

、不飽和ニトリルアミド (XVIII) を、カリウム *tert*-ブトキシドの存在下、DMSO などの極性非プロトン性溶媒中、室温で、大気又は酸素雰囲気下で、式 (VI) のケトンと反応させ (R. Jain et. al., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3307)、式 (XII) の化合物を得ることができる。

## 【 0 1 3 1】

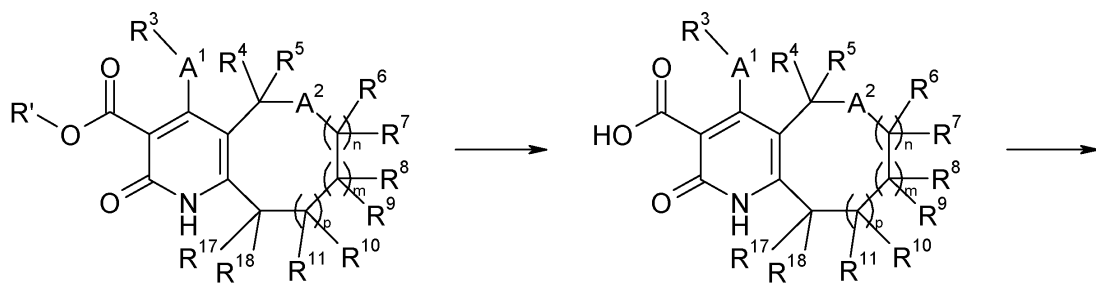
式 (I) (式中、 $\text{A}^3$  は、 $-\text{CR}^{17}\text{R}^{18}-$  であり、そして、 $\text{R}^2$  は、[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-オン-イル又は [1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-チオン-イルである) の化合物は、スキーム 12 に記載するように調製されうる。

40

## 【 0 1 3 2】

## 【化 1 4】

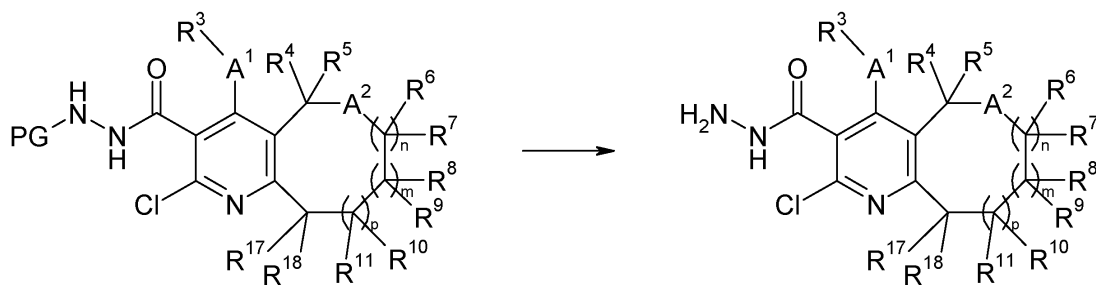
スキーム 1 2



10

(XV) R' は、アルキル、例えば、Me Et 又は t-Bu である

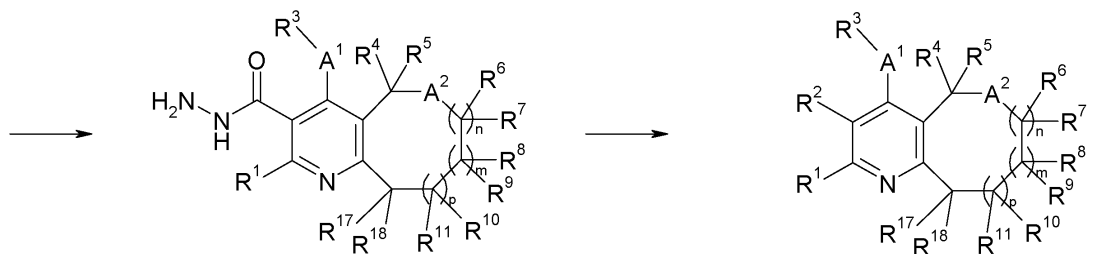
(XIX)



20

(XX)

(XXI)



30

(XXII)

(I) R<sup>2</sup> は、[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-オン-イル  
又は[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-チオン-イルである

## 【 0 1 3 3 】

式 (XV) の誘導体を、メタノール又はエタノールなどの溶媒中、高温で、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムと反応させ、式 (XIX) のカルボン酸を得ることができる。式 (XIX) の化合物を、式 (XX) (式中、PG は、保護基である) の誘導体に合成させるために、それらを最初にフェニルホスホン酸ジクロリドと反応させ、次に、適切に保護されたヒドラジンと反応させることができる。PG が 9 - フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 基を表し、非環式又は環式第二級アミンが R<sup>1</sup> 置換基として導入される場合、保護基の開裂及び求核置換を式 (XXI) の化合物を介して段階的に実施するか又は 1 工程で実施して、式 (XXII) の化合物を得ることができる。式 (XXII) の化合物を、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、THF などの溶媒中で、N, N' - カルボニルジイミダゾール又は 1, 1' - チオカルボニルジイミダゾールと反応させ、式 (I) (式中、R<sup>2</sup> は、[1, 3, 4] - オキサジアゾール - 2 - オン - イル又は [1, 3, 4] - オキサジアゾール - 2 - チオン - イル) の化合物を得ることができる。

40

## 【 0 1 3 4 】

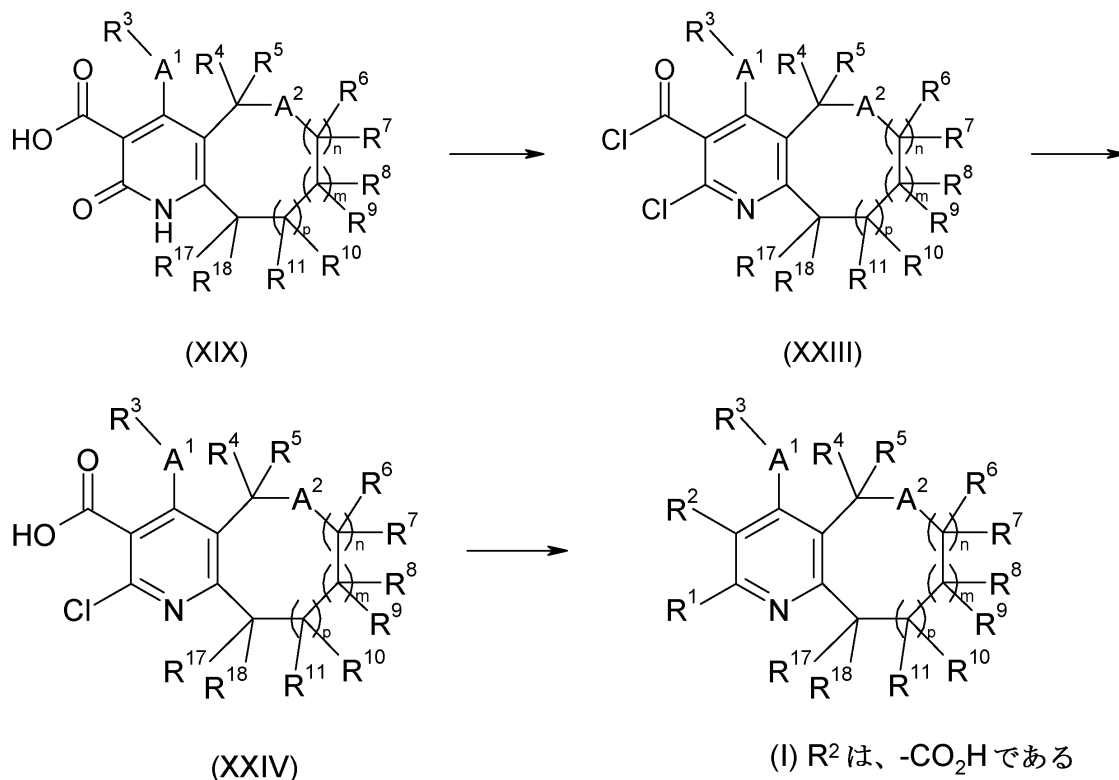
式 (I) (式中、A<sup>3</sup> は、-CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>- であり、そして、R<sup>2</sup> は、-COOH である) の化合物は、また、スキーム 13 に例示するように調製されうる。

50

【 0 1 3 5 】

【 化 1 5 】

スキーム 13



【 0 1 3 6 】

式 (XIX) の誘導体の、フェニルホスホン酸ジクロリドとの高温での反応が、式 (XXIII) のジクロロ中間体を与える。式 (XXIV) の誘導体は、水を用いて、THF などの共溶媒中、室温又は高温で、(XXIII) の酸塩化物部分の、カルボン酸への加水分解によって得られうる。式 (XXIV) の誘導体を、銅粉、臭化銅 (I) 及び炭酸カリウムの存在下、DMA などの溶媒中、高温で、アミンと反応させ、式 (I) (式中、 $R^1$  は、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル又は置換アミノを表す) の化合物を得ることができる。

30

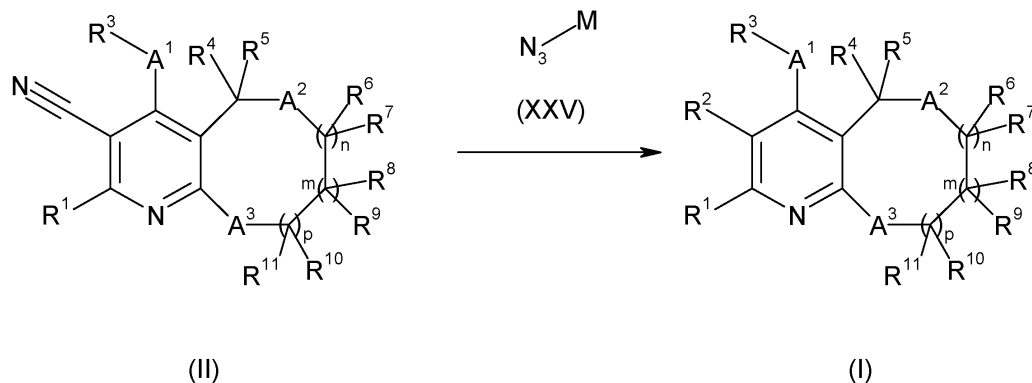
【 0 1 3 7 】

また、本発明の 1 つの実施態様は、上記に定義される式 (I) 化合物を調製するためのプロセスであって、場合により亜鉛塩又はジブチルスズオキシドなどの添加剤の存在下で、DMF、キシレン又はジオキサンなどの溶媒中、高温で、式 (II) の化合物の、式 (XXV) (式中、M は、ナトリウム、トリアルキルスズ、例えばトリメチルスズ、又はトリアルキルシリル、例えばトリメチルシリルである) の化合物の存在下での反応を含むプロセスである。

【 0 1 3 8 】

40

## 【化 16】



10

## 【0139】

また、本発明の一つの目的は、治療活性物質として使用するための、本明細書に記載される式 (I) の化合物である。

## 【0140】

同様に、本発明の一つの目的は、本明細書に記載される式 (I) の化合物及び治療上不活性な担体を含む医薬組成物である。

## 【0141】

本発明によれば、式 (I) の化合物又はそれらの薬学的に許容しうる塩及びエステルは、2型糖尿病、代謝症候群、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、肝疾患、肥満症、リポジストロフィー、癌、眼疾患、肺疾患、サルコイドーシス、慢性腎疾患、慢性炎症及び自己免疫性炎症性疾患、子癇前症ならびに多嚢胞性卵巣症候群の治療又は予防のための使用されうる。

20

## 【0142】

特定の肝疾患は、炎症、脂肪肝及び/又は線維症を伴う肝疾患、例えば (such)、非アルコール性脂肪肝疾患、より特には、非アルコール性脂肪性肝炎である。

## 【0143】

特定のリポジストロフィーは、遺伝性及び医原性リポジストロフィーである。

## 【0144】

特定の眼疾患は、内皮の増殖及び血管新生によって支持される眼疾患、特に、黄斑変性症及び網膜症である。

30

## 【0145】

特定の肺疾患は、喘息、気管支肺異形成症及び慢性閉塞性肺疾患である。

## 【0146】

特定の慢性腎疾患は、脈管炎、巣状分節性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、ループス腎炎、多嚢性嚢胞腎疾患及び薬物又は毒素誘導性の慢性尿管間質性腎炎である。

## 【0147】

本発明は、また、2型糖尿病、代謝症候群、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、肝疾患、肥満症、リポジストロフィー、癌、眼疾患、肺疾患、サルコイドーシス、慢性腎疾患、慢性炎症及び自己免疫性炎症性疾患、子癇前症ならびに多嚢胞性卵巣症候群の治療又は予防のための、本明細書に記載される式 (I) の化合物の使用に関する。

40

## 【0148】

本発明は、特に、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、癌、慢性腎疾患及び非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、本明細書に記載される式 (I) の化合物の使用に関する。

## 【0149】

本発明は、また、非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、本明細書に記載される式 (I) の化合物の使用に関する。

## 【0150】

50

本発明の特定の実施態様は、2型糖尿病、代謝症候群、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、肝疾患、肥満症、リポジストロフィー、癌、眼疾患、肺疾患、サルコイドーシス、慢性腎疾患、慢性炎症及び自己免疫性炎症性疾患、子癇前症ならびに多嚢胞性卵巣症候群の治療又は予防のための、本明細書に記載される式(I)の化合物である。

【0151】

本発明の別の特定の実施態様は、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、癌、慢性腎疾患及び非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、本明細書に記載される式(I)の化合物である。

【0152】

また、本発明の特定の実施態様は、非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための、本明細書に記載される式(I)の化合物である。

10

【0153】

本発明は、また、2型糖尿病、代謝症候群、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、肝疾患、肥満症、リポジストロフィー、癌、眼疾患、肺疾患、サルコイドーシス、慢性腎疾患、慢性炎症及び自己免疫性炎症性疾患、子癇前症ならびに多嚢胞性卵巣症候群の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載される式(I)の化合物の使用に関する。

【0154】

本発明は、特に、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、癌、慢性腎疾患及び非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載される式(I)の化合物の使用に関する。

20

【0155】

また、本発明の一つの実施態様は、非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための医薬の調製のための、本明細書に記載される式(I)の化合物の使用である。

【0156】

また、本発明の一つの目的は、2型糖尿病、代謝症候群、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、肝疾患、肥満症、リポジストロフィー、癌、眼疾患、肺疾患、サルコイドーシス、慢性腎疾患、慢性炎症及び自己免疫性炎症性疾患、子癇前症ならびに多嚢胞性卵巣症候群の治療又は予防のための方法であり、該方法は、有効量の本明細書に記載される式(I)の化合物を投与することを含む。

30

【0157】

本発明の別の目的は、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、癌、慢性腎疾患及び非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための方法であり、該方法は、有効量の本明細書に記載される式(I)の化合物を投与することを含む。

【0158】

また、本発明の一つの実施態様は、非アルコール性脂肪性肝炎の治療又は予防のための方法であり、該方法は、有効量の本明細書に記載される式(I)の化合物を投与することを含む。

【0159】

また、本発明の一つの実施態様は、リポジストロフィーの治療又は予防のための方法であり、該方法は、有効量の本明細書に記載される式(I)の化合物を投与することを含む。

40

【0160】

また、本発明の特定の実施態様は、記載するプロセスのいずれか1つに従って製造される、本明細書に記載される式(I)の化合物である。

【0161】

アッセイ手順

化合物は、ヒトFABP4(huFABP4)及び/又はヒトFABP5(huFABP5)に対する活性のため、テルビウム(Tb)時間分割蛍光エネルギー移動(TR-FRET)アッセイでプロファイリングされ、このアッセイは、Bodipy標識脂肪酸の、テル

50

ビウム標識抗His6タグ抗体に結合しているHis6タグ化FABPタンパク質(huFABP4は、社内で、E. Coliで発現させて精製し、huFABP5は、Cayman Chemical Co. (カタログ番号10010364) から購入した)への直接結合をモニタリングする。読み出しアッセイは、リガンドの、FABPタンパク質への結合について、テルビウムドナー分子からアクセプターBodipy部分へのエネルギー移動を反映した。最終リガンド濃度(125nM)が各タンパク質のKdを概算した。

#### 【0162】

化合物のストックDMSO溶液(1.8mM)を、100%DMSOで10種の濃度に3倍段階希釈した(50μM~0.003μMの最終化合物濃度)。これらの化合物の希釈物1μlとBodipy標識脂肪酸(Bodipy FL C11、カタログ番号D3862、Invitrogen)(100%DMSO中4.5μM)1μlを、384ウェル黒色ポリプロピレンプレート(Thermo Matrix、カタログ番号4344)のウェル中で連続的にピペットした。次に、FABP4又はFABP5タンパク質を加えた(25mM トリス(pH7.5)、0.4mg/ml - グロブリン、1mM DTT、0.012% NP40中64nMのタンパク質28μl、最終タンパク質濃度:50nM)。アッセイブランクはリガンドを含むが、タンパク質は含まなかった。中性コントロールはリガンドを含むが、化合物は含まなかった。検出試薬(Tb抗His6抗体、Columbia Biosciences、TB-110、25mM トリス(pH7.5)、0.4mg/ml - グロブリン中24nMのAb溶液6μl、最終Tb抗His6Ab濃度:4nM)を加えた後、プレートを1000rpmで1分間スピンした。室温で30分間振とうを有するインキュベーションの後、プレートをEnvision読取機(Perkin Elmer、消衰波長:340nm、発光:490nm及び520nm、時間遅延:100μs;時間ウィンドウ:200μs、50フラッシュ)を用いて読み取った。

#### 【0163】

最終アッセイ条件は、全最終アッセイ容量36μl中、50nM FABPタンパク質、125nM Bodipy標識脂肪酸、0.009%(vol/vol)NP40、5.5%(vol/vol)DMSOであった。アッセイを、三連で実施した。

#### 【0164】

相対蛍光単位(RFU)比(520nm×10000/488nm)を使用して、阻害率を計算した:100-(RFU比:化合物-ブランク)/(中性コントロール-ブランク)×100。次に、これらの阻害率値を、4パラメーターロジスティックモデル(Hillシグモイド用量反応モデル)を用いて用量反応曲線にフィットさせた。IC<sub>50</sub>は、タンパク質活性の、中性コントロールのそれと比較して、50%阻害に関する化合物濃度を反映した。

#### 【0165】

【表 1】

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
1	0.23	10.98
2	2.06	
3	0.06	0.95
4	0.42	1.36
5	0.07	0.75
6	0.22	0.73
7	0.01	0.61
8	0.03	1.38
9	0.11	33.73
10	0.33	8.68
11	0.96	
12	0.3	12.09
13	9.96	13.82
14	0.26	6.13
15	0.23	10.14
16	0.32	
17	0.16	6.01
18	0.28	12.24
19	0.05	2.25
20	0.42	6.52

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
21	2.97	26.94
22	3.95	
23	0.33	1.83
24	0.02	0.07
25	0.06	0.19
26	0.01	0.13
27	0.11	0.17
28	0.02	0.12
29	0.04	0.27
30	0.03	0.38
31	0.02	0.19
32	0.04	0.25
33	0.02	0.23
34	0.32	1.04
35	0.04	0.13
36	0.42	11.1
37	0.02	0.25
38	0.01	0.26
39	0.08	0.38
40	0.04	0.57

10

20

30

40

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
41	4.63	7.94
42	1.46	10.96
43	0.17	0.82
44	0.05	0.42
45	0.03	0.31
46	0.52	2.01
47	0.13	0.86
48	3.33	4.34
49	1.19	3.21
50	0.07	0.28
51	0.18	0.43
52	0.25	2.16
53	0.09	1.51
54	4.17	10.34
55	0.05	1.09
56	0.04	0.24
57	0.04	0.12
58	0.03	0.7
59	0.07	0.97
60	0.04	0.77

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
61	0.14	5.36
62	0.03	0.13
63	0.03	0.78
64	0.23	
65	0.03	3.74
66	0.04	3.1
67	0.01	0.52
68	0.11	1.24
69	0.02	0.26
70	0.12	0.63
71	0.31	10.53
72	1.41	46.17
73	3.46	
74	0.15	0.74
75	0.03	0.2
76	0.08	1.76
77	13.01	
78	0.04	1.32
79	0.18	2.13
80	0.04	0.22

10

20

30

40

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
81	0.06	1.75
82	0.004	0.167
83	0.086	0.18
84	0.012	0.074
85	0.024	0.54
86	0.11	0.38
87	0.03	0.4
88	0.14	1.54
89	16.37	16.43
90	0.22	21.12
91	2.9833	7.6219
92	0.2621	6.5653
93	0.7122	4.2287
94	0.026	0.0996
95	0.9872	3.5918
96	0.86	4.71
97	0.28	1.81
98	0.08	7.53
99	2.78	11.46
100	0.29	0.97

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
101	3.22	16.2
102	1.06	21.81
103	0.08	0.44
104	0.04	0.37
105	0.15	1.6
106	0.59	1.61
107	1.29	0.09
108	1.8	1.67
109	0.08	0.37
110	0.02	0.31
111	0.69	0.71
112	0.042	0.726
113	0.01	0.066
114	2.097	2.104
115	0.206	1.097
116	0.16	0.1
117	5.03	1.23
118	0.06	0.2835
119	0.24	1.49
120	0.02	0.05

10

20

30

40

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
121	0.02	0.3
122	0.19	0.48
123	0.04	0.37
124	0.09	2.47
125	0.77	1.67
126	0.01	0.07
127	0.015	0.051
128	0.046	0.462
129	0.01	0.13
130	0.01	0.08
131	0.03	0.37
132	0.02	0.05
133	0.03	0.61
134	0.0591	2.4221
135	0.0165	0.3187
136	0.0979	5.6834
137	0.043	2.3478
138	0.02	0.09
139	0.2	19.85
140	0.08	9.35

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
141	0.17	5.08
142	0.93	2.46
143	0.01	0.28
144	0.77	3.56
145	0.03	0.57
146	0.05	0.86
147	0.04	0.98
149	0.06	0.86
150	0.12	6.74
151	0.17	2.58
152	0.1	1.68
153	0.09	1.04
154	0.01	0.09
155	0.02	0.14
156	0.02	0.06
157	0.02	0.17
158	0.01	0.09
159	0.01	0.2
160	0.04	0.16
161	0.02	0.17

10

20

30

40

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
162	0.02	0.13
163	0.02	0.13
164	0.02	0.09
165	0.02	0.18
166	0.01	0.04
167	0.02	0.04
168	0.02	0.05
169	0.24	0.26
170	0.01	0.05
171	0.01	0.25
172	0.01	0.06
173	0.09	1.96
174	0.02	0.14
175	0.15	2.19
176	0.05	0.09
177	0.03	0.66
178	0.02	0.28
179	0.05	0.36
180	3.44	20.61
181	0.04	0.1

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
182	0.07	1.35
183	4.15	23.2
184	0.01	0.1
185	0.11	0.87
186	0.01	0.11
187	0.02	0.12
188	0.02	0.1
189	0.02	0.12
190	0.02	0.11
191	0.09	4.19
192	0.02	0.19
193	0.01	0.1
194	0.02	0.04
195	0.11	1.29
196	0.05	0.64
197	0.02	0.77
198	1.04	16.16
199	0.08	3.08
200	0.02	0.04
201	0.02	0.06

10

20

30

40

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
202	0.03	0.21
203	0.04	0.27
204	0.02	0.12
205	0.05	0.06
206	0.02	0.05
207	0.02	0.03
208	0.02	0.04
209	0.02	0.06
210	5.96	24.15
211	3.56	49.02
212	28.08	>50
213	0.08	2.29
214	0.03	0.14
215	0.03	0.48
216	0.02	0.18
217	0.03	1.01
218	0.02	1.13
219	0.04	0.26
220	0.02	0.44
221	0.09	0.29

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
222	0.02	0.09
223	0.02	0.09
224	0.14	7.92
225	0.24	0.98
226	0.02	0.2
227	0.02	0.63
228	0.04	0.22
229	0.05	1.56
230	0.33	1.04
231	0.01	0.19
232	0.01	0.19
233	0.02	0.28
234	0.03	0.49
235	0.02	0.11
236	0.09	0.32
237	0.03	1.55
238	0.04	0.9
239	0.12	0.64
240	0.04	3.14
241	0.08	5.84

10

20

30

40

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
242	0.03	0.61
243	0.11	7.11
244	0.16	0.58
245	0.1	2.35
246	0.02	0.15
247	0.03	0.18
248	0.03	0.39
249	0.02	0.75
250	0.12	1.22
251	0.05	1.81
252	0.28	10.78
253	0.08	0.54
254	0.58	2.64
255	0.1	2.92
256	0.08	2.51
257	0.04	1.59
258	0.02	0.47
259	0.02	2.66
260	0.02	1.36
261	0.04	0.49

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
262	0.01	1.88
263	0.05	11.91
264	0.7	>50
265	0.02	0.49
266	0.03	2.68
267	3.72	>50
268	0.02	0.14
269	0.12	1.65
270	0.77	12.24
271	3.66	14.62
272	6.6	32
273	0.02	1.57
274	0.17	1.4
275	0.49	1.31
276	0.02	0.1
277	0.2	4.04
278	0.04	1.46
279	0.02	0.29
280	0.02	0.03
281	0.02	0.05

10

20

30

40

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
282	0.03	0.07
283	0.01	0.27
284	0.03	0.72
285	0.02	1
286	2.75	12.4
287	0.01	0.18
288	0.02	0.08
289	0.24	1.31
290	0.02	0.22
291	0.02	0.61
292	0.03	1.04
293	0.02	0.16
294	0.02	0.59
295	2.63	5.53
296	3.23	8.29
297	0.03	0.54
298	0.02	1.22
299	0.13	1.04
300	0.02	0.2
301	0.02	0.4

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
302	0.03	0.73
303	0.1	1.31
304	0.04	0.74
305	0.05	0.51
306	6.61	8.77
307	0.14	2.89
308	0.1	1.18
309	0.1	2.12
310	0.08	0.64
311	0.15	0.83
312	0.07	0.29
313	0.03	1.32
314	0.02	0.46
315	0.02	0.39
316	0.02	0.76
317	0.1	0.51
318	0.03	0.24
319	0.03	0.18
320	0.03	0.65
321	0.01	0.07

10

20

30

40

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
322	0.85	1.06
323	0.02	0.14
324	1.61	3.9
325	0.14	4.91
326	0.02	0.02

実施例	IC50 h-fabp4- ecoli-r μM	IC50 h-fabp5- ecoli-r μM
327	0.22	2.47
328	0.02	1.36

10

## 【0166】

本明細書に記載される式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩又はエステルは、0.000001 μM~1000 μMのIC<sub>50</sub> (FABP4 阻害) 値を有し、特定の化合物は、0.000005 μM~500 μMのIC<sub>50</sub> 値を有し、さらなる特定の化合物は、0.000005 μM~5 μMのIC<sub>50</sub> 値を有する。

20

## 【0167】

本明細書に記載される式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩又はエステルは、0.000001 μM~1000 μMのIC<sub>50</sub> (FABP5 阻害) 値を有し、特定の化合物は、0.000005 μM~500 μMのIC<sub>50</sub> 値を有し、さらなる特定の化合物は、0.000005 μM~50 μMのIC<sub>50</sub> 値を有する。

## 【0168】

式(I)で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、(例えば、医薬調製物の形態で) 医薬として使用されうる。この医薬調製物は、経口(例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で)、鼻内(例えば、鼻内スプレーの剤形で)又は直腸内(例えば、坐剤の剤形で)のように、内服されうる。しかし、投与はまた、筋肉内又は静脈内のように、非経口的に(例えば、注射剤の剤形で)達成されうる。

30

## 【0169】

式(I)で示される化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機補助剤と共に加工されうる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などは、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用のそのような補助剤として使用されうる。

40

## 【0170】

軟ゼラチンカプセル剤のため適切な補助剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体物質及び液体ポリオールなどである。

## 【0171】

液剤及びシロップ剤の製造のため適切な補助剤は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、ブドウ糖などである。

## 【0172】

注射剤のため適切な補助剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

## 【0173】

50

坐剤のため適切な補助剤は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半固体又は液体ポリオールなどである。

【0174】

更には、本医薬調製物は、保存料、可溶化剤、増粘性物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、更に他の治療有用物質を含有することができる。

【0175】

用量は、広い範囲内で変化させることができ、当然ながら、各特定症例における個々の要求に合わせられるであろう。一般に、経口投与の場合には、好ましくは1～3回の個々の用量（例えば、同量からなりうる）に分割した、体重1kgあたり約0.1mg～20mg、好ましくは体重1kgあたり約0.5mg～4mgの1日用量（例えば、一人あたり約300mg）が、適切であるべきである。しかし、本願明細書において与えられる上限値は、必要が示されれば、超えられうることは明らかであろう。

10

【0176】

本発明によれば、式(I)の化合物又はそれらの薬学的に許容しうる塩及びエステルは、2型糖尿病関連微小血管性合併症（非限定的に、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー及び糖尿病性腎症など）、冠動脈疾患、肥満症及び基礎炎症性疾患、慢性炎症及び自己免疫性炎症性疾患の治療又は予防のための使用されうる。

20

【0177】

本発明は、実施例により以降説明され、これらは限定性を持つものではない。

【0178】

調製例が、エナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載される方法又は当業者に公知の方法、例えば、キラルクロマトグラフィー又は結晶化により分離されうる。

【0179】

実施例

全ての実施例及び中間体は、特に指示しない限り、アルゴン雰囲気下で調製された。

【0180】

一般法A：ピリジン（3ml）中のエステル（中間体E）（0.129mmol、1当量）及びヨウ化リチウム（10当量）の混合物を135℃で1～4日間加熱する。次に、ピリジンを除去し、残った残留物を水で希釈し、0.1N HClを加えることによってpHを2～3に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を水（0.1N HClでpH2～3に酸性化）及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、蒸発させる。残った残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製する。

30

【0181】

一般法B：DMSO（3ml）及び水（0.1ml）中のエステル（中間体E）（0.1mmol、1当量）の溶液にNaOH（2当量）を加え、混合物を、密閉管中、100℃で1～4日間加熱する。必要に応じて、追加のNaOH（1当量）及び水（0.15ml）をこの間に加える。次に、反応混合物を水で希釈し、0.1N HClを加えることによってpHを2～3に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を水（0.1N HClでpH2～3に酸性化）で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、蒸発させる。残った残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製する。

40

【0182】

一般法C：キシレン（3.5ml）中のニトリル（中間体N）（0.336mmol、1当量）及びアジドトリメチルスタンナン（3当量）の溶液を120℃で1～7日間加熱する。生じた沈殿物を濾別し、温トルエンで洗浄し、酢酸エチルと0.1N HClの混合物中に懸濁する。全ての固体が溶解するまで懸濁液を室温で激しく攪拌する。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を水及びブライン（共にHClでpH1に酸性化）で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、蒸発させる。残った残留物をカラムクロマト

50

グラフィーによって精製する。

【0183】

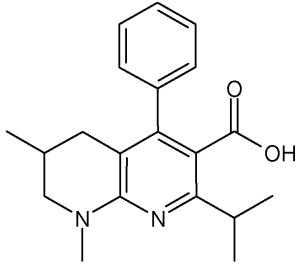
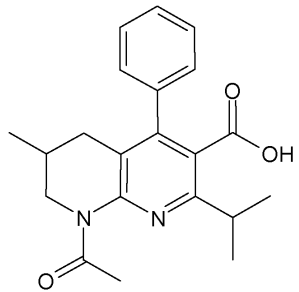
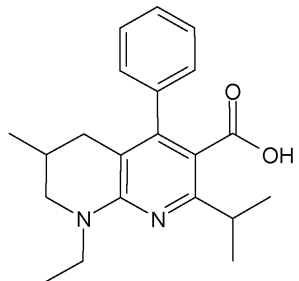
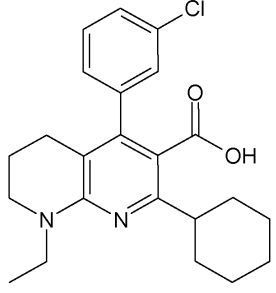
加熱中に沈殿物が生じなければ、反応混合物を室温まで冷まし、酢酸エチル及び0.1 N HClを加える。混合物を1.5時間攪拌し、層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を水及びブライン（共にHClでpH1に酸性化）で洗浄し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、蒸発させる。残った残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0184】

一般法D：DMF（5ml）中のニトリル（中間体N）（2.5 mmol、1当量）、アジ化ナトリウム（2.2当量）及び塩化亜鉛（0.5当量）の混合物を3日間還流する。溶媒を蒸発させた後、残留物をEtOAc / 水と共に攪拌する。沈殿物を濾過し、1 N HCl / 水と共に攪拌し、濾過する。得られた固体をエタノールでトリチュレートし、カラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0185】

【表 2】

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
1	2-イソプロピル-6,8-ジメチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 325.3	A	E1
2	8-アセチル-2-イソプロピル-6-メチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 353.3	A	E2
3	8-エチル-2-イソプロピル-6-メチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 339.3	A	E3
4	4-(3-クロロフェニル)-2-シクロヘキシル-8-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 399.1	A	E4

10

20

30

40

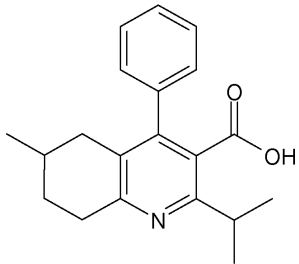
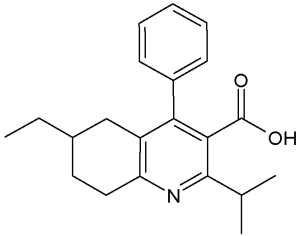
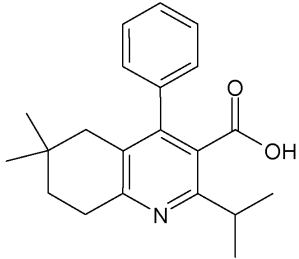
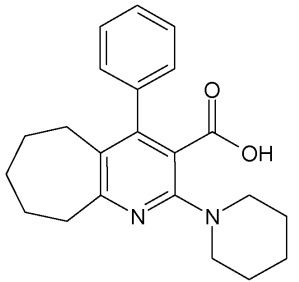
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
5	2-シクロヘキシル-8-エチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 365.2	B	E5
6	2-シクロペンチル-8-エチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 351.4	A	E6
7	2-シクロペンチル-8-エチル-6-メチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 365.5	A	E7
8	2-シクロペンチル-6,8-ジメチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 351.4	A	E8

10

20

30

40

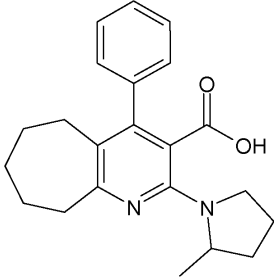
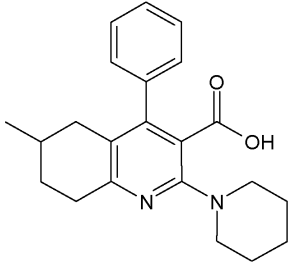
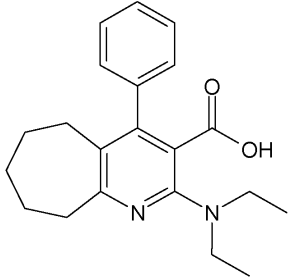
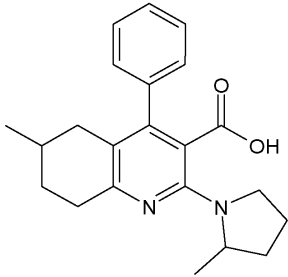
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
9	2-イソプロピル-6-メチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 310.3	A	E9
10	6-エチル-2-イソプロピル-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 324.2	A	E10
11	2-イソプロピル-6,6-ジメチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 322.3	A	E11
14	4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボン酸		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 349.4	A	E14

10

20

30

40

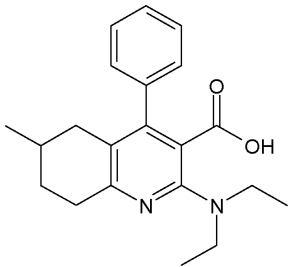
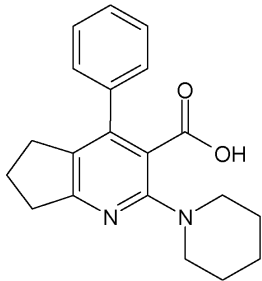
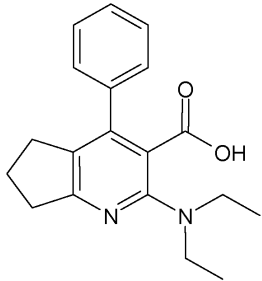
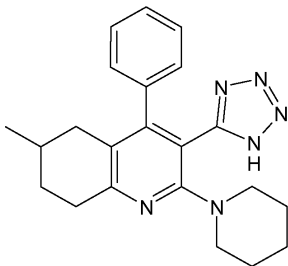
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
15	2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボン酸		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 349.4	A	E15
16	6-メチル-4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 349.4	A	E16
17	2-(ジエチルアミノ)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボン酸		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 337.5	A	E17
18	6-メチル-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 349.4	A	E18

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
19	2-(ジエチルアミノ)-6-メチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 337.5	A	E19
21	4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 321.3	A	E21
22	2-(ジエチルアミノ)-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 309.4	A	E22
25	6-メチル-4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 375.2	C	N25

10

20

30

40

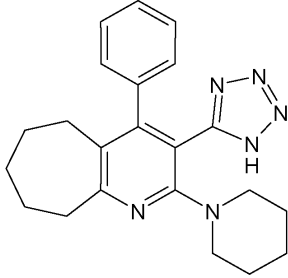
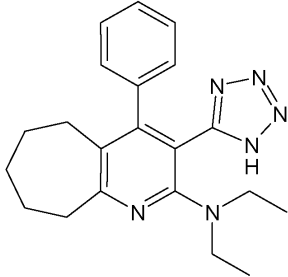
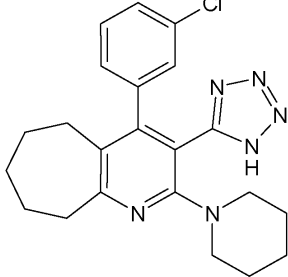
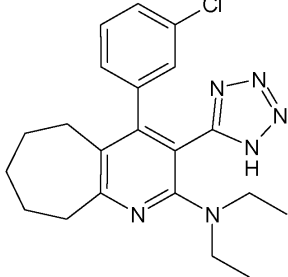
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
26	N, N-ジエチル-6-メチル-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 363.4	C	N26
27	4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 429.5	C	N27
28	N, N-ジエチル-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 417.5	C	N28
29	6-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 377.5	C	N29

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
30	4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 373.4	C	N30
31	N,N-ジエチル-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-アミン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 361.1	C	N31
32	4-(3-クロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 407.6	C	N32
33	4-(3-クロロフェニル)-N,N-ジエチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-アミン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 395.4	C	N33

10

20

30

40

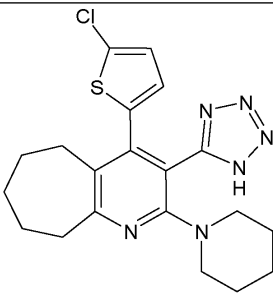
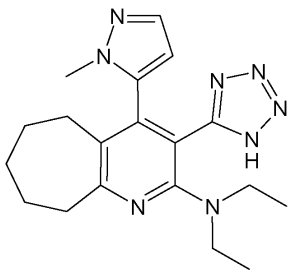
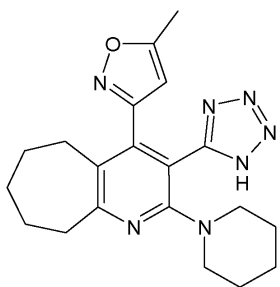
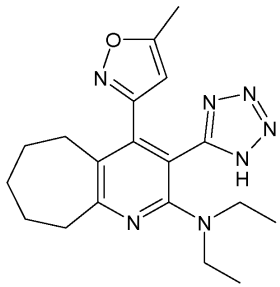
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
34	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 377.2	C	N34
35	4-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 391.5	C	N35
36	4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 379.5	C	N36
38	4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-N,N-ジエチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 403.5	C	N38

10

20

30

40

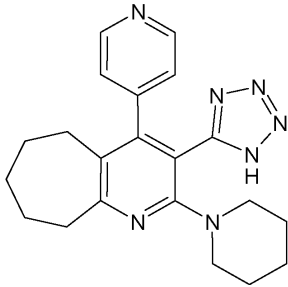
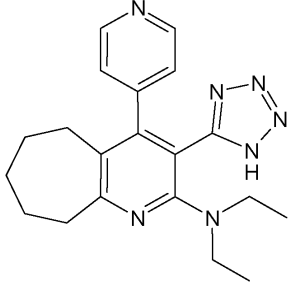
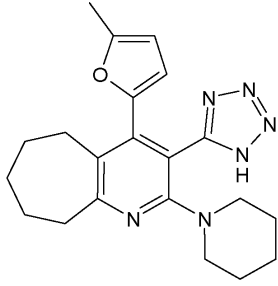
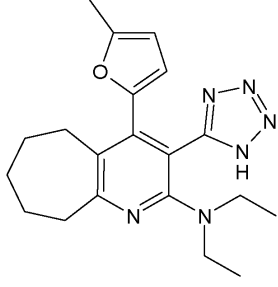
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
39	4-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 413.5	C	N39
40	N,N-ジエチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-アミン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 365.6	C	N40
41	5-メチル-3-(2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)イソオキサゾール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 380.5	C	N41
42	N,N-ジエチル-4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 368.5	C	N42

10

20

30

40

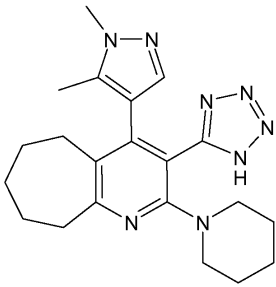
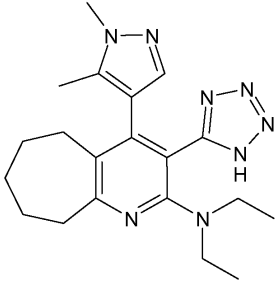
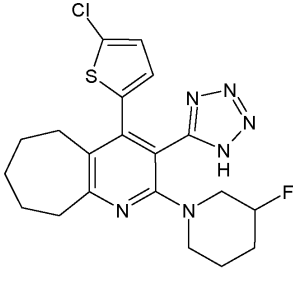
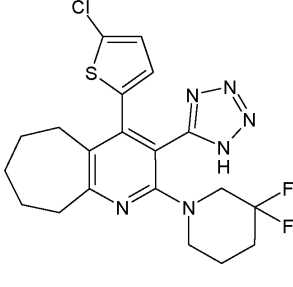
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
44	2-(ピペリジン-1-イル)-4-(ピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.5	C	N44
45	N, N-ジエチル-4-(ピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 364.6	C	N45
46	4-(5-メチルフラン-2-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 379.4	C	N46
47	N, N-ジエチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 367.5	C	N47

10

20

30

40

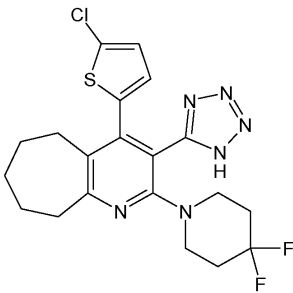
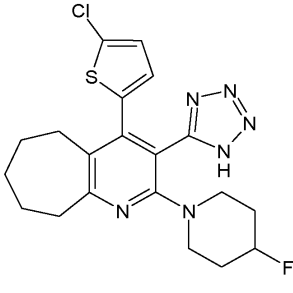
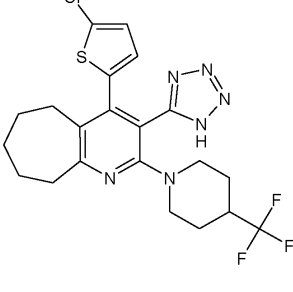
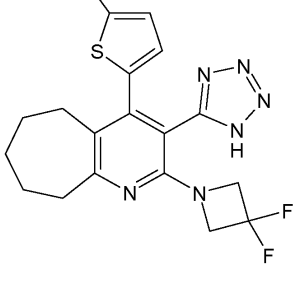
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
48	4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 393.6	C	N48
49	4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N,N-ジエチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 381.5	C	N49
50	4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-(3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 433.4	C	N50
51	4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 451.4	C	N51

10

20

30

40

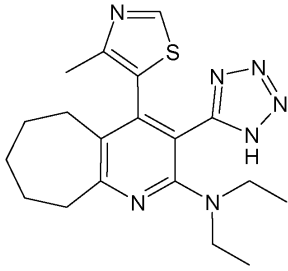
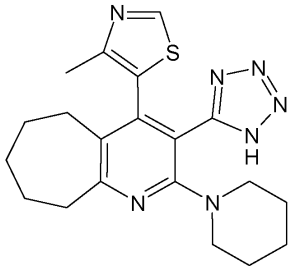
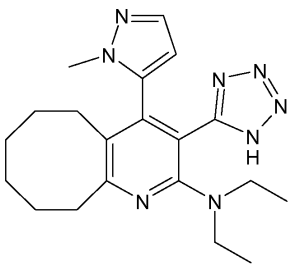
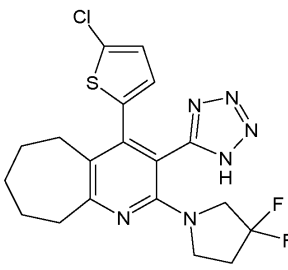
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
52	4-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 451.4	C	N52
53	4-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 433.4	C	N53
54	4-(5-クロロチオフエン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 483.4	C	N54
55	4-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 423.5	C	N55

10

20

30

40

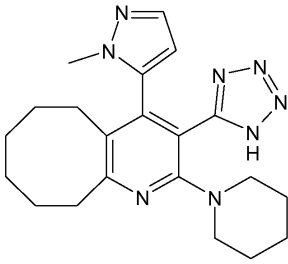
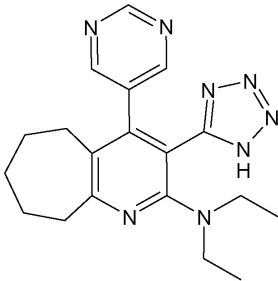
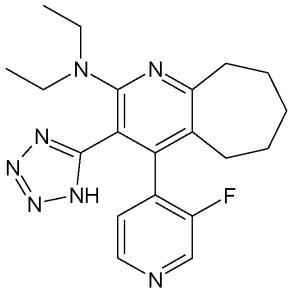
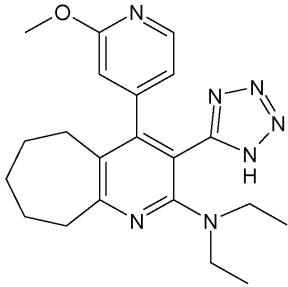
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
56	N, N-ジエチル-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 384.4	C	N56
57	4-メチル-5-(2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-4-イル)チアゾール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 396.5	C	N57
58	N, N-ジエチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [b] ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 381.5	C	N58
59	4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 437.4	C	N59

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
60	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 393.5	C	N60
61	ジエチル-[4-ピリミジン-5-イル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イル]-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 365.4	C	N61
62	N,N-ジエチル-4-(3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 382.5	C	N62
63	N,N-ジエチル-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 394.5	C	N63

10

20

30

40

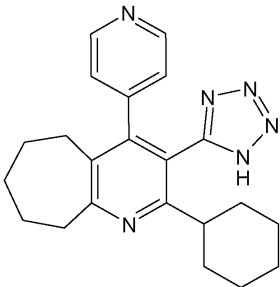
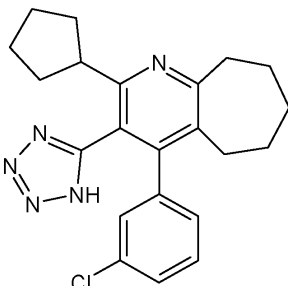
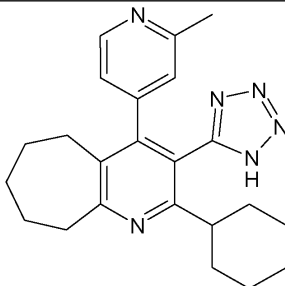
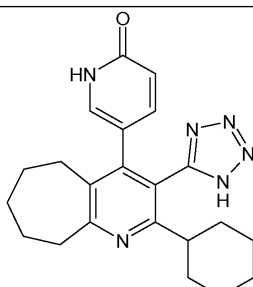
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
64	4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 307.5	D	N64
65	2-プロピル-4-(ピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 335.5	C	N65
66	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ペンタン-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 366.5	C	N66
67	4-(3-クロロフェニル)-2-シクロブチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 380.5	C	N67

10

20

30

40

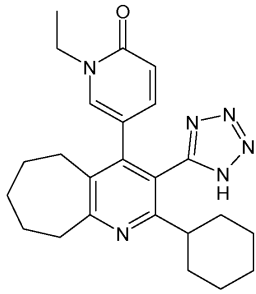
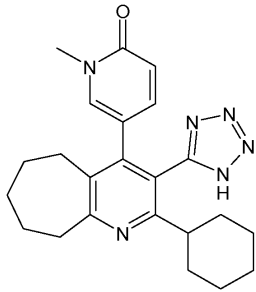
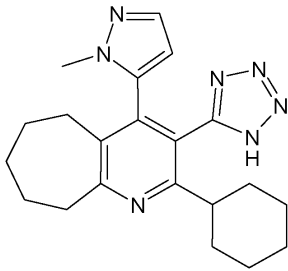
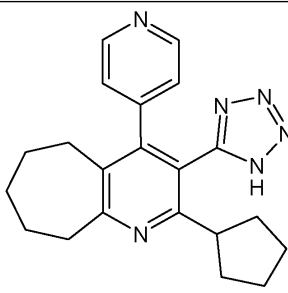
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
68	2-シクロヘキシル-4-ピリジン-4-イル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 375.5	C	N68
69	4-(3-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 394.4	C	N69
70	2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 389.5	C	N70
71	5-(2-シクロヘキシル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 391.5	C	N71

10

20

30

40

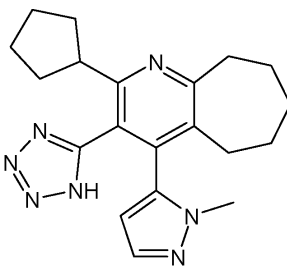
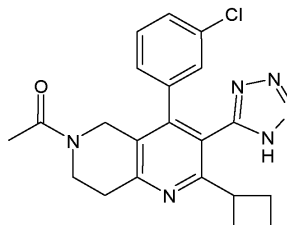
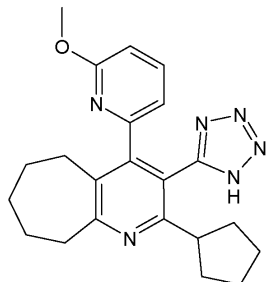
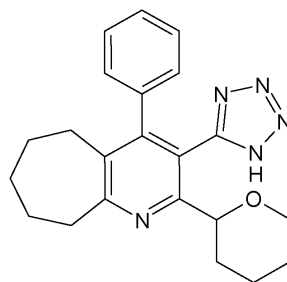
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
72	5-(2-シクロヘキシル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)-1-エチルピリジン-2(1H)-オン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 419.5	C	N72
73	5-(2-シクロヘキシル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 405.5	C	N73
74	2-シクロヘキシル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 378.5	C	N74
75	2-シクロペンチル-4-(ピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 361.5	C	N75

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
76	2-シクロペンチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 364.5	C	N76
77	1-(4-(3-クロロフェニル)-2-シクロブチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)エタノン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 409.4	C	N77
78	2-シクロペンチル-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 391.5	C	N78
79	4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.5	C	N79

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
80	2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 375.5	C	N80
81	4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.5	C	N81
82	2-シクロペンチル-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 391.5	C	N82
83	2-シクロヘキシル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 374.6	C	N83

10

20

30

40

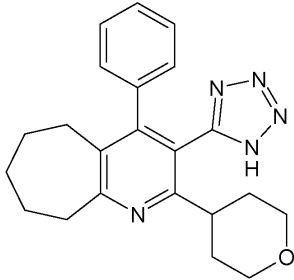
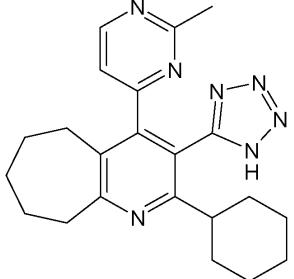
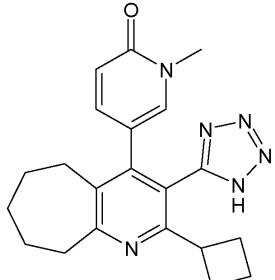
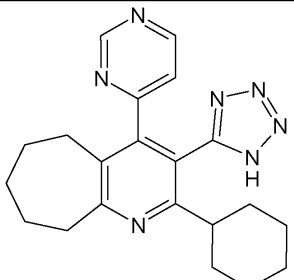
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
84	2-シクロペンチル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 360.6	C	N84
85	4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.5	C	N85
86	2-シクロヘキシル-4-(3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 393.5	C	N86
87	2-シクロペンチル-4-(3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 379.5	C	N87

10

20

30

40

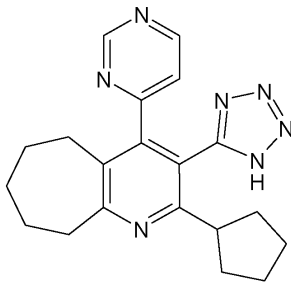
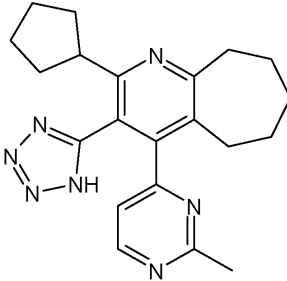
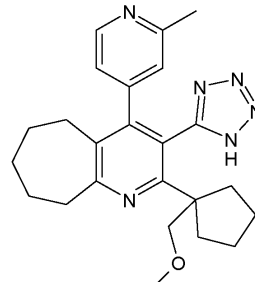
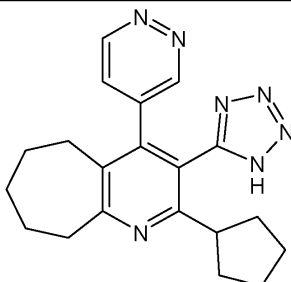
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
88	4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.5	C	N88
89	2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 390.5	C	N89
90	5-(2-シクロブチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 377.5	C	N90
91	2-シクロヘキシル-4-(ピリミジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.5	C	N91

10

20

30

40

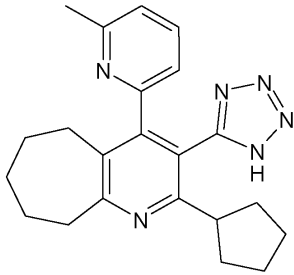
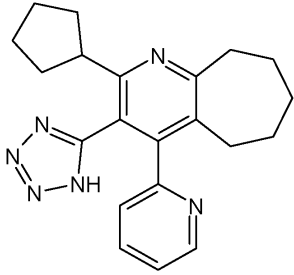
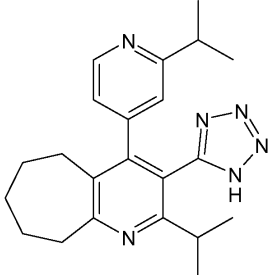
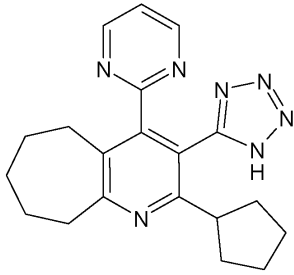
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
92	2-シクロペンチル-4-(ピリミジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.5	C	N92
93	2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.5	C	N93
94	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 419.5	C	N94
95	2-シクロペンチル-4-(ピリダジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.5	C	N95

10

20

30

40

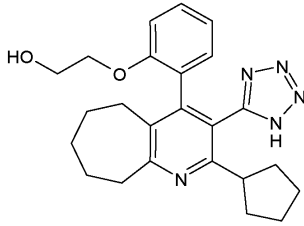
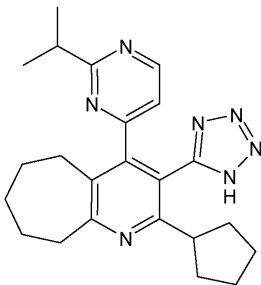
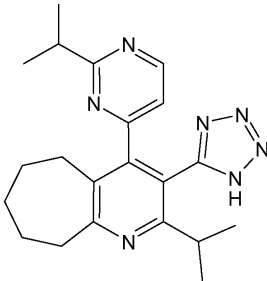
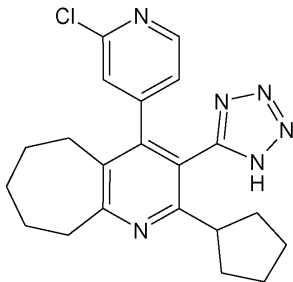
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
96	2-シクロペンチル-4-(6-メチルピリジン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 375.5	C	N96
97	2-シクロペンチル-4-(ピリジン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 361.5	C	N97
98	2-イソプロピル-4-(2-イソプロピルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 377.5	C	N98
99	2-シクロペンチル-4-(ピリミジン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.6	C	N99

10

20

30

40

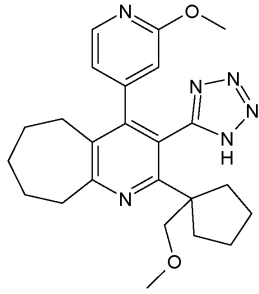
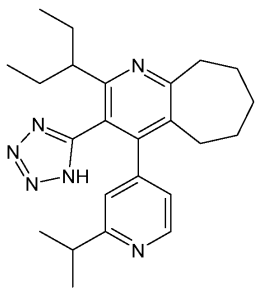
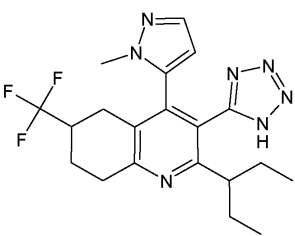
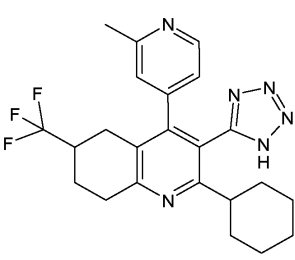
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
100	2-(2-(2-シクロペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)フェノキシ)エタノール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 420.6	C	N100
101	2-シクロペンチル-4-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 404.6	C	N101
102	2-イソプロピル-4-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 378.6	C	N102
103	4-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 395.5	C	N103

10

20

30

40

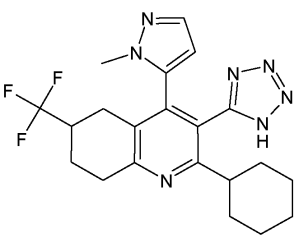
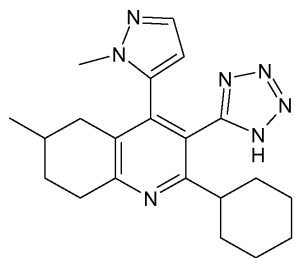
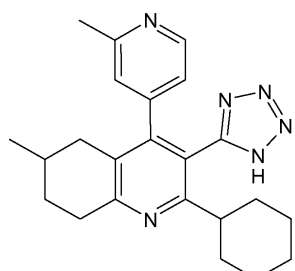
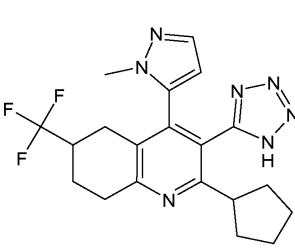
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
104	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 435.5	C	N104
105	4-(2-イソプロピルピリジン-4-イル)-2-(ペンタン-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 405.6	C	N105
106	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ペンタン-3-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 420.5	C	N106
107	2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 443.5	C	N107

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
108	2-シクロヘキシル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 432.5	C	N108
109	2-シクロヘキシル-6-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 378.5	C	N109
110	2-シクロヘキシル-6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 389.5	C	N110
111	2-シクロペンチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 418.5	C	N111

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
112	2-シクロペンチル-6,6-ジフルオロ-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 382.4	C	N112
113	2-シクロペンチル-6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 375.5	C	N113
114	4-(2-シクロヘキシル-6-メチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 447.6	C	N114
115	4-(2-シクロヘキシル-6-メチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 393.6	C	N115

10

20

30

40

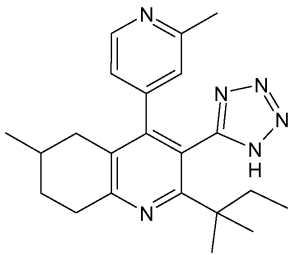
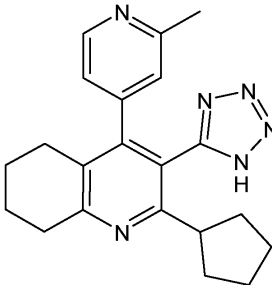
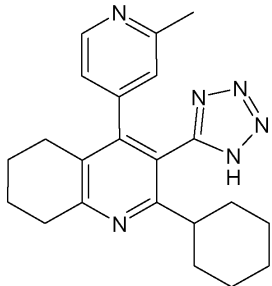
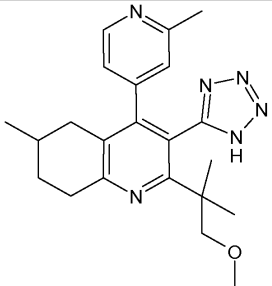
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
116	2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 429.5	C	N116
117	2-シクロペンチル-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6-(2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 429.4	C	N117
118	2-シクロペンチル-6,6-ジメチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 389.6	C	N118
119	2-シクロペンチル-6-メトキシ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 391.5	C	N119

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
120	6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-tert-ペンチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 377.6	C	N120
121	2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 361.6	C	N121
122	2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 373.4	C	N122
123	2-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 393.6	C	N123

10

20

30

40

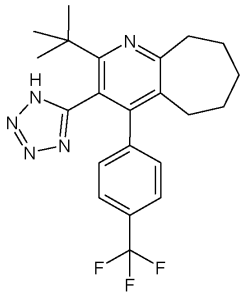
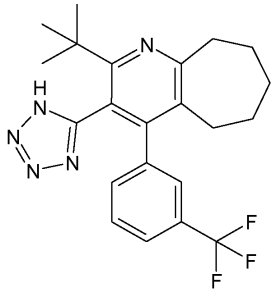
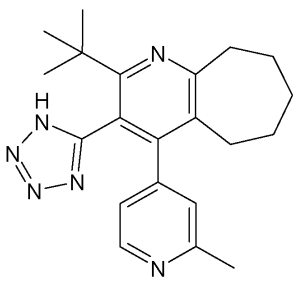
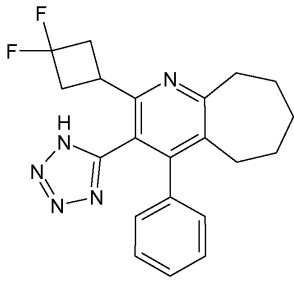
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
124	2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン		ESN $[M-H]^-$ : 345.5	C	N124
125	2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン		ESP $[M+H]^+$ : 361.5	C	N125
126	2-tert-ブチル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP $[M+H]^+$ : 348.2	D	N126
127	2-tert-ブチル-4-(3-フルオロフェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP $[M+H]^+$ : 366.5	C	N127

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
128	2-tert-ブチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 416.5	C	N128
129	2-tert-ブチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 416.4	C	N129
130	2-tert-ブチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 363.4	C	N130
131	2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 380.2	C	N131

10

20

30

40

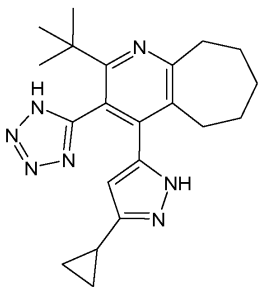
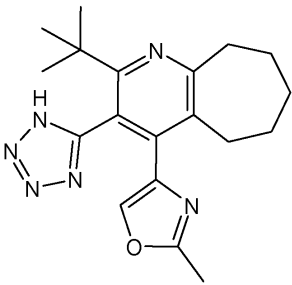
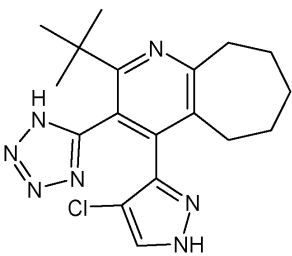
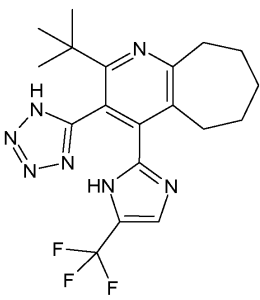
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
132	2-tert-ブチル-4-(4-フルオロ-フェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 366.5	C	N132
133	4-(2-tert-ブチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)オキサゾール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 339.5	C	N133
134	2-tert-ブチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 352.5	C	N134
135	2-tert-ブチル-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 352.5	C	N135

10

20

30

40

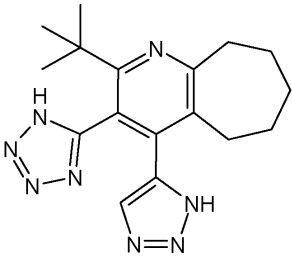
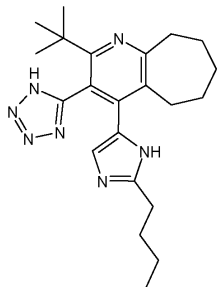
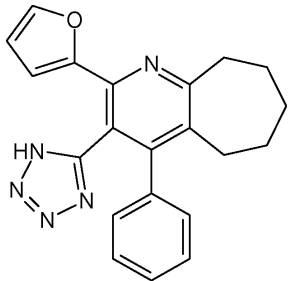
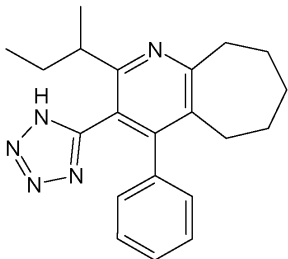
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
136	2-tert-ブチル-4-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 378.6	C	N136
137	4-(2-tert-ブチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)-2-メチルオキサゾール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 353.5	C	N137
138	2-tert-ブチル-4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 370.5	C	N138
139	2-tert-ブチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 406.2	C	N139

10

20

30

40

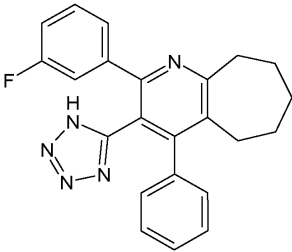
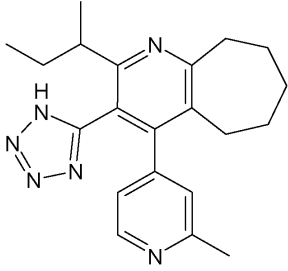
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
140	2-tert-ブチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 339.2	C	N140
141	2-tert-ブチル-4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 394.6	C	N141
142	2-フラン-2-イル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 358.4	C	N142
143	2-sec-ブチル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 348.5	C	N143

10

20

30

40

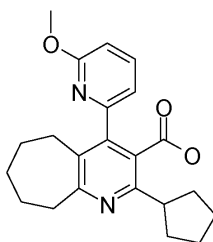
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
144	2-(3-フルオロフェニル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 386.5	C	N144
145	2-sec-ブチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 363.2	C	N145

## 【0186】

## 実施例12

2-シクロペンチル-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボン酸

## 【化17】



中間体N78(471mg)及び37% HCl水溶液(2.67g)をジオキサン(20.0ml)と合わせて、100で1時間攪拌した。室温まで冷やした後、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH 100:0~80:20の傾斜)によって精製して、標記化合物(47mg)を無色の非晶質固体として与えた。MS(ESI<sup>+</sup>): m/z = 365.4 [M-H]<sup>+</sup>。

## 【0187】

## 実施例13

2-シクロペンチル-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボン酸

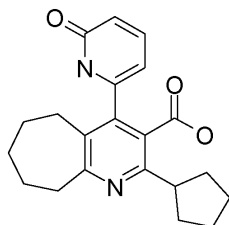
10

20

30

40

## 【化 1 8】



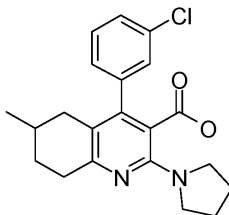
実施例 12 の合成において、また、標記化合物 (114 mg) を明黄色の固体として得た 10  
。MS (ESP) :  $m/z = 353.4 [M+H]^+$ 。

## 【0188】

## 実施例 20

4 - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 5, 6, 7  
 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

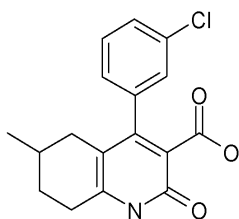
## 【化 1 9】



20

工程 1 : 4 - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 5, 6, 7  
 , 8 - ヘキサヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

## 【化 2 0】



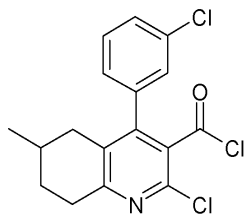
30

水 (4.0 ml) 中の水酸化リチウム (104 mg) の溶液を、室温で、EtOH (9.3 ml) 及び THF (2.7 ml) 中の中間体 P20 (500 mg) の溶液に加えた。添加後、溶液を 90 で 4 時間攪拌した。有機溶媒を真空下で除去し、残留物を 15 ml の 1M NaOH 水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。水層を 1M HCl 水溶液で pH 1 に酸性化し、DCM 及び EtOAc で抽出した。合わせた有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、真空 40  
下で濃縮して、標記化合物 (452 mg) をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESP) :  $m/z = 318.1 [M+H]^+$ 。

## 【0189】

工程 2 : 2 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 -  
 テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボニルクロリド

## 【化 2 1】



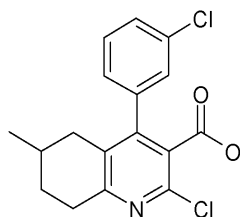
フェニルホスホン酸ジクロリド（863mg）中の工程1の生成物（440mg）の懸濁液を135 で3時間撹拌した。室温まで冷やした後、混合物を水（10ml）で希釈し、DCMで抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH 100：0～90：10の傾斜）によって精製して、標記化合物（271mg）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESP）：m/z = 356.0 [M + H]<sup>+</sup>。

10

## 【0190】

工程3： 2 - クロロ - 4 - （3 - クロロフェニル） - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

## 【化 2 2】



20

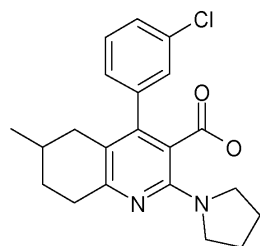
THF（1ml）及び水（1.00ml）中の工程2の生成物（138mg）の溶液を室温で6日間、50 で5時間、そして、60 で11時間撹拌した。反応混合物を水（10ml）/ 1M NaOH水溶液（1ml）に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。水層を2M HCl水溶液でpH1に酸性化し、EtOAcで逆抽出した。有機層（EtOAc）を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮して、標記化合物（114mg）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESN）：m/z = 336.1 [M - H]<sup>-</sup>。

30

## 【0191】

工程4： 4 - （3 - クロロフェニル） - 6 - メチル - 2 - （ピロリジン - 1 - イル） - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

## 【化 2 3】



40

DMA（0.2ml）中の工程3の生成物（50mg）、炭酸カリウム（24.7mg）、銅粉（0.56mg）、臭化銅（I）（1.1mg）及びピロリジン（18.0mg）の懸濁液を150 で4時間撹拌した。反応混合物を一晩かけて室温まで放冷した。反応混合物をEtOAc（10ml）及び水（10ml）に注ぎ、飽和クエン酸水溶液でpH3に酸性化した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質を分取TLC（シリカゲル、2.0mm、DCM/MeOH 9：1）によ

50

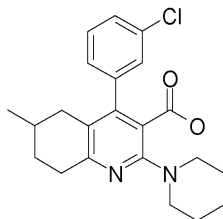
って精製して、標記化合物 ( 1 4 mg ) をオフホワイトの固体として与えた。MS ( E S N ) :  $m/z = 369.1 [M-H]^+$ 。

【 0 1 9 2 】

#### 実施例 2 3

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

【 化 2 4 】



10

実施例 2 0、工程 4 と同様にして、2 - クロロ - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( 実施例 2 0、工程 3 ) の、炭酸カリウム、銅粉、臭化銅 ( I ) 及び DMA の存在下での、ピペリジンとの反応によって標記化合物に変換した。オフホワイトの固体。MS ( E S N ) :  $m/z = 383.4 [M-H]^+$ 。

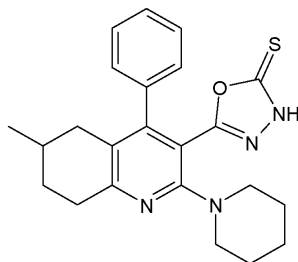
20

【 0 1 9 3 】

#### 実施例 2 4

5 - ( 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - チオン

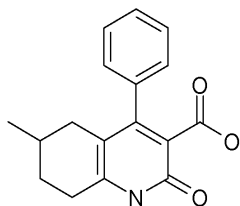
【 化 2 5 】



30

工程 1 : 6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸

【 化 2 6 】



40

E t O H ( 6 . 6 ml )、T H F ( 2 . 6 4 ml ) 及び水 ( 6 . 6 ml ) の溶媒混合物中の中  
間体 P 1 6 ( 6 6 0 mg、2 . 1 2 mmol ) の溶液に、水酸化リチウム ( 1 5 2 mg、6 . 3 6  
mmol ) を加え、反応混合物を 2 日間加熱還流した。有機溶媒を除去し、残った水層の pH  
を 1 4 に調整した。水層をジエチルエーテルで 3 回洗浄し、次に、1 N H C l で pH 1 に  
酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水及びブラインで洗浄し、乾  
燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、蒸発させて、標記化合物 ( 5 5 0 mg ) を白色の固体として得た

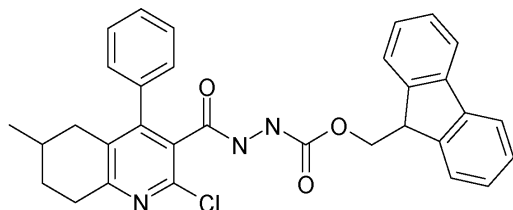
50

。MS (ESP) :  $m/z = 284.2 [M+H]^+$ 。

【0194】

工程2 : N' - (2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボニル) - ヒドラジンカルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

【化27】



10

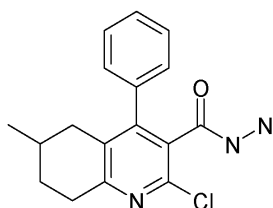
6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (170 mg、600  $\mu\text{mol}$ ) 及びフェニルホスホン酸ジクロリド (351 mg、253  $\mu\text{l}$ 、1.8 mmol) の混合物を、アルゴン下、135 で6時間加熱した。次に、反応混合物を濃縮し、残った残留物をシリカカラムクロマトグラフィー (50 g シリカゲル、DCM) によって精製した。所望の2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボニルクロリド中間体を含有する分画を合わせ、蒸発させ、DCM (4 ml) に溶解した。(9 H - フルオレン - 9 - イル)メチルヒドラジンカルボキシレート (183 mg、720  $\mu\text{mol}$ ) を加え、反応混合物を室温で20時間撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させて、標記化合物 (308 mg) を白色の固体として得た。MS (ESP) :  $m/z = 538.4 [M+H]^+$ 。

20

【0195】

工程3 : 2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸ヒドラジド

【化28】



30

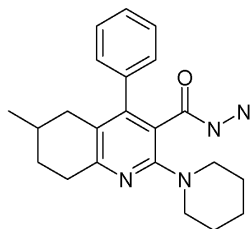
DMF (2.25 ml) 中の N' - (2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボニル) - ヒドラジンカルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル (170 mg、253  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、ピペリジン (215 mg、250  $\mu\text{l}$ 、2.53 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させた。残った残留物をシリカカラムクロマトグラフィー (20 g シリカゲル、DCM/EtOAc 1:1) によって精製して、標記化合物 (71 mg) を明黄色の固体として得た。MS (ESP) :  $m/z = 316.2 [M+H]^+$ 。

40

【0196】

工程4 : 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸ヒドラジド

## 【化 29】



2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸ヒドラジド ( 70 mg、222  $\mu$ mol )、ピペリジン ( 189 mg、219  $\mu$ l、2.22 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 67.3 mg、92.7  $\mu$ l、665  $\mu$ mol ) を D M F ( 1 ml ) に溶解し、反応混合物を 120 で 24 時加熱した。水を加え、混合物を E t O A c 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 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )、蒸発させた。残った残留物をシリカカラムクロマトグラフィー ( 10 g シリカゲル、D C M / E t O A c 2 : 1 ) によって精製して、標記化合物 ( 45 mg ) を白色の固体として得た。M S ( E S P ) : m / z = 365.3 [ M + H ]<sup>+</sup>。

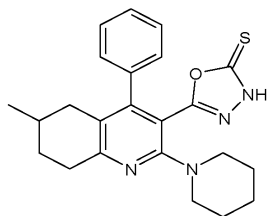
10

## 【0197】

工程 5 : 5 - ( 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - チオン

20

## 【化 30】



6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸ヒドラジド ( 43 mg、94.4  $\mu$ mol ) 及び 1 , 1' - チオカルボニルジイミダゾール ( 23.5 mg、132  $\mu$ mol ) を T H F ( 1.1 ml ) に溶解した。次に、トリエチルアミン ( 15.3 mg、21.0  $\mu$ l、151  $\mu$ mol ) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )、蒸発させた。残った残留物をシリカカラムクロマトグラフィー ( 5 g シリカゲル、D C M / メタノール 95 : 5 ) によって精製した。所望の 6 - メチル - 4 - フェニル - 2 - ピペリジン - 1 - イル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 N' - ( イミダゾール - 1 - カルボチオイル ) - ヒドラジド中間体を含有する分画を合わせて、蒸発させ、T H F ( 1.1 ml ) に溶解した。トリエチルアミン ( 15.3 mg、21.0  $\mu$ l、151  $\mu$ mol ) を加え、反応混合物を、密閉管中、50 で 4 日間加熱した。水を加え、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 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )、蒸発させた。残った残留物をシリカカラムクロマトグラフィー ( 5 g シリカゲル、D C M / 酢酸エチル 9 : 1 ) によって精製して、標記化合物 ( 13 mg ) を白色の固体として得た。M S ( E S N ) : m / z = 405.4 [ M - H ]<sup>-</sup>。

30

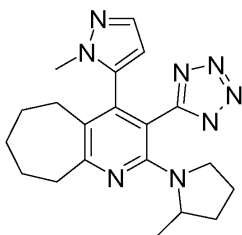
40

## 【0198】

## 実施例 37 及び 43

4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H

50

- シクロヘプタ [ b ] ピリジン ( ジアステレオマーラセミ体 )【化 3 1】

10

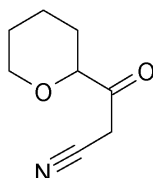
一般法 C を使用して、中間体 N 3 7 をテトラゾールに変換した。2 つのジアステレオマーラセミ体 (アトロプ異性によって引き起こされる) は、分取 H P L C (逆相クロマトグラフィー、カラム: Gemini Axia C18 5u 110A 5 ミクロン 1 0 0 × 3 0 mm、溶媒 A : 水 + 0 . 0 1 % ギ酸、溶媒 B : アセトニトリル、方法: 傾斜 3 0 % ~ 9 5 % B ) によって分離され得た。

最初に溶離する異性体 (実施例 3 7) : オフホワイトの非晶質固体。M S ( E S P ) :  $m/z = 379.2 [M + H]^+$ 。

二番目に溶離する異性体 (実施例 4 3) : 無色の非晶質固体。M S ( E S P ) :  $m/z = 379.2 [M + H]^+$ 。

【 0 1 9 9 】

20

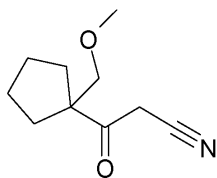
中間体の合成中間体 B 7 93 - オキシ - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) プロパンニトリル【化 3 2】

30

T H F ( 4 . 7 9 ml ) 中の水素化ナトリウム ( 鉱油中 5 5 % 、 9 6 9 mg ) の懸濁液に、7 0 ° で、T H F ( 1 . 9 6 ml ) 中のテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸メチル ( 3 g ) 及びアセトニトリル ( 9 9 4 mg ) の溶液を滴下した。混合物を 7 5 ° まで加熱し、2 時間撹拌した。E t O A c を加え、撹拌しながら 1 M H C l で酸性化した ( 発熱 ) 。混合物を E t O A c で抽出した。有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー ( n - ヘプタン / E t O A c 1 : 0 ~ 2 : 3 の傾斜 ) によって精製して、標記化合物 ( 2 . 4 2 g ) を明褐色の液体として与えた。M S ( E S P ) :  $m/z = 152.2 [M + H]^+$ 。

【 0 2 0 0 】

40

中間体 B 9 43 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 3 - オキシプロパンニトリル【化 3 3】

中間体 B 7 9 の合成と同様にして、1 - ( メトキシメチル ) シクロペンタンカルボン酸

50

メチル (CAS# 220875-97-8) を、THF 中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。明黄色の液体。MS (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 180$  . 2 [M - H]<sup>+</sup>。

【0201】

中間体 K (クネーフェナーゲル縮合を介する)

一般法 E : 2 - プロパノール (10 ml) 中の - ケトエステル又は - ケトニトリル又はマロン酸ジアルキル (3 . 5 mmol、1 当量)、アルデヒド (1 . 1 当量)、ピペリジン (0 . 15 当量) 及び酢酸 (0 . 15 当量) の溶液を室温で一晩攪拌する。2 - プロパノールのほとんどを蒸発によって除去する。混合物を Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (20 % g / g 溶液) で希釈し、DCM で抽出する。有機層を Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (20 % g / g 溶液)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及び水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させる。生成物を cis / trans 混合物として得て、さらに精製することなく次の工程に使用する。

10

【0202】

一般法 F : トルエン (8 . 4 ml) 中のアルデヒド (4 . 5 mmol、1 当量)、- ケトエステル又は - ケトニトリル又はマロン酸ジアルキル又はシアノ酢酸メチル (1 . 1 当量) 及びピペリジン (0 . 02 当量) の溶液を、Dean-Stark トラップを使用して、1 ~ 2 時間加熱還流する。反応混合物を濃縮し、生成物は結晶化又はクロマトグラフィーによって精製され得又は、さらに精製することなく次の工程に使用されうる。

【0203】

一般法 G : メタノール (10 ml) 及び水 (3 ml) 中の 2 - シアノアセトアミド (1 . 1 当量) の懸濁液に、アルデヒド (40 mmol、1 当量) 及びピペリジン (0 . 2 当量) を加える。混合物を 1 ~ 2 時間攪拌する。1M HCl (9 ml) 及び水 (10 ml) を加える。沈殿物を濾過によって集め、水及び酢酸エチルで洗浄し、乾燥させる。生成物は結晶化によってさらに精製され得又は、さらに精製することなく次の工程に使用されうる。

20

【0204】

一般法 H : アルデヒド (7 . 75 mmol、1 当量)、シアノ酢酸メチル又は - ケトニトリル (1 当量) 及びメタノール (5 . 3 ml) を合わせ、1 ~ 4 日間攪拌する。生成物が沈殿する場合、これを濾過によって集めることができる。生成物が沈殿しない場合、これは溶媒の蒸発及び結晶化又はクロマトグラフィーのいずれかによって精製され得又は、さらに精製することなく次の工程に使用されうる。

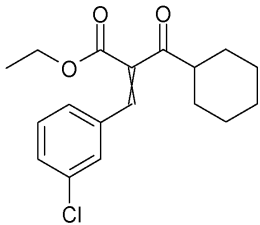
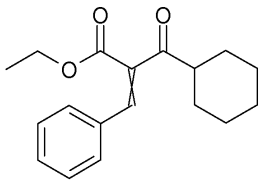
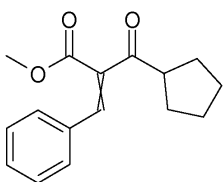
30

【0205】

一般法 I : アルデヒド (4 . 4 mmol、1 当量)、- ケトニトリル (1 当量) 及び L - プロリン (0 . 2 当量) をエタノール又はメタノール (6 . 5 ml) と合わせ、1 ~ 4 日間攪拌する。生成物が沈殿する場合、これを濾過によって集めることができる。生成物が沈殿しない場合、これは溶媒の蒸発及び結晶化又はクロマトグラフィーのいずれかによって精製され得又は、さらに精製することなく次の工程に使用されうる。

【0206】

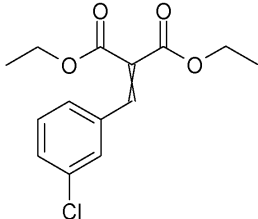
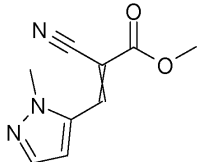
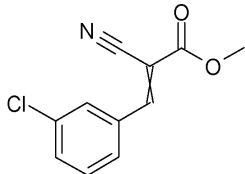
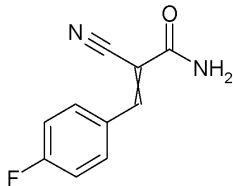
【表 3】

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K4	エチル 3-(3-クロロフェニル)-2-(シクロヘキサンカルボニル) アクリラート 	ESP $[M+H]^+$ : 321.1	E	3-クロロベンズアルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロピオン酸エチルエステル (CAS# 15971-92-3)
K5	2-シクロヘキサンカルボニル- 3-フェニル-アクリル酸エチル エステル 	ESP $[M+H]^+$ : 287.0	E	ベンズアルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロピオン酸エチルエステル (CAS# 15971-92-3)
K6	2-シクロペンタンカルボニル- 3-フェニル-アクリル酸メチル エステル 	ESP $[M+H]^+$ : 259.1	E	ベンズアルデヒド, メチル 3-シクロペンチル-3- オキソプロパノアート (CAS# 64670-14-0)

10

20

30

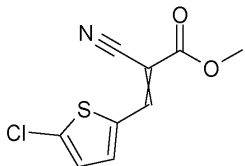
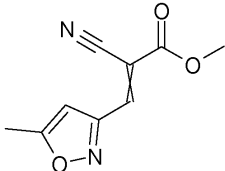
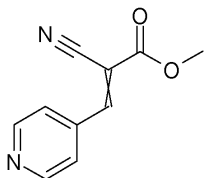
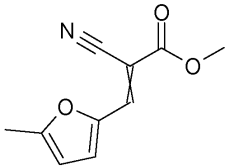
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K20	ジエチル 2-(3-クロロベンジリデン) マロナート 		E	3-クロロベンズアルデヒド, ジエチルマロナート
K29	メチル 2-シアノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アクリラート 	ESP [M+H] <sup>+</sup> : 192.3	F	1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド, シアノ酢酸メチル
K32	メチル 3-(3-クロロフェニル)-2-シアノアクリラート 	ESP [M+NH4] <sup>+</sup> : 238.9	F	3-クロロベンズアルデヒド, シアノ酢酸メチル
K35	2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル) アクリルアミド 		G	4-フルオロベンズアルデヒド, 2-シアノアセトアミド

10

20

30

40

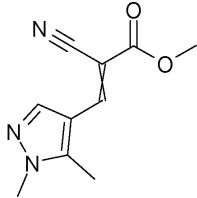
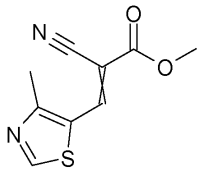
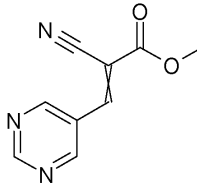
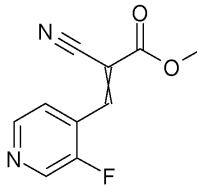
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K38	メチル 3-(5-クロロチオ フェン-2-イル)-2-シアノ アクリラート 	ESP $[M+H]^+$ : 228.3	F	5-クロロチオフェン-2- カルボアルデヒド,  シアノ酢酸メチル
K41	メチル 2-シアノ-3-(5-メチル イソオキサゾール-3- イル)アクリラート 	ESP $[M+H]^+$ : 191.3	F	5-メチルイソオキサゾール-3- カルボアルデヒド,  シアノ酢酸メチル
K44	メチル 2-シアノ-3-(ピリジン -4-イル)アクリラート 	ESP $[M+H]^+$ : 189.1	F	イソニコチンアルデヒド,  シアノ酢酸メチル
K46	メチル 2-シアノ-3-(5-メチル フラン-2-イル)アクリラート 	ESP $[M+H]^+$ : 192.3	F	5-メチルフラン-2- カルボアルデヒド,  シアノ酢酸メチル

10

20

30

40

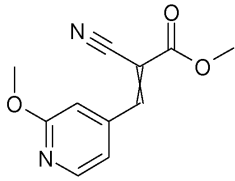
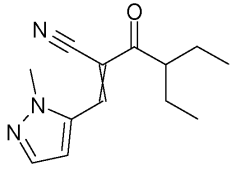
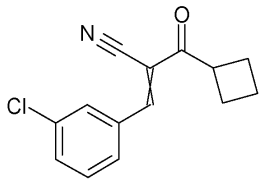
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K48	メチル 2-シアノ-3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) アクリラート 	ESP $[M+H]^+$ : 206.4	F	1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド, シアノ酢酸メチル
K56	メチル 2-シアノ-3-(4-メチルチアゾール-5-イル) アクリラート 		F	4-メチルチアゾール-5-カルボアルデヒド, シアノ酢酸メチル
K61	シアノ-3-ピリミジン-5-イル-アクリル酸メチルエステル 	ESP $[M+H]^+$ : 190.3	F	ピリミジン-5-カルボアルデヒド, シアノ酢酸メチル
K62	メチル 2-シアノ-3-(3-フルオロピリジン-4-イル) アクリラート 	ESP $[M+H]^+$ : 207.3	H	3-フルオロイソニコチンアルデヒド, シアノ酢酸メチル

10

20

30

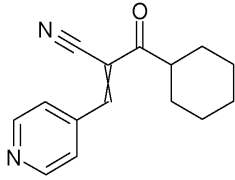
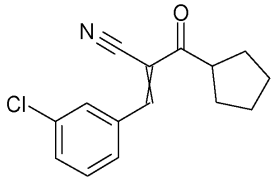
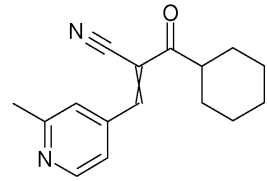
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K63	メチル 2-シアノ-3-(2- メトキシピリジン-4- イル) アクリラート 		H	2-メトキシイソニコチン アルデヒド, シアノ酢酸メチル
K66	4-エチル-2-((1-メチル-1H- ピラゾール-5- イル) メチレン)-3- オキソヘキサンニトリル 		F	1-メチル-1H-ピラゾール-5- カルボアルデヒド, 4-エチル-3-オキソ- ヘキサンニトリル (CAS# 42124-67-4)
K67	3-(3-クロロ-フェニル)-2- シクロブタンカルボニル- アクリロニトリル 		F	3-クロロベンズアルデヒド β-シクロブチル-β- オキソプロピオニトリル (CAS# 118431-89-3)

10

20

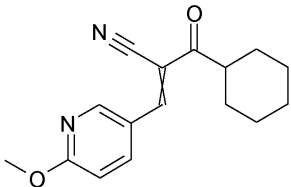
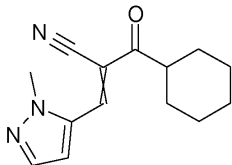
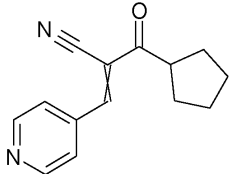
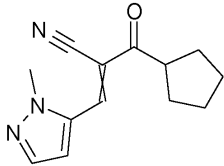
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K68	2-シクロヘキサンカルボニル- 3-ピリジン-4-イル- アクリロニトリル 		F	イソニコチンアルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロパンニトリル (CAS# 62455-70-3)
K69	3-(3-クロロフェニル)-2- (シクロペンタンカルボニル) アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 260.3	F	3-クロロベンズアルデヒド, 3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K70	2-シクロヘキサンカルボニル- 3-(2-メチル-ピリジン-4- イル)-アクリロニトリル 		I	2-メチルイソニコチン アルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロパンニトリル (CAS# 62455-70-3)

10

20

30

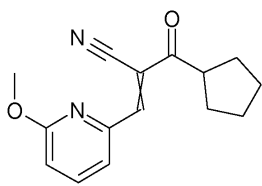
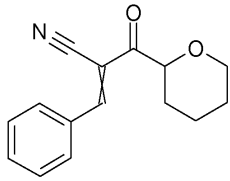
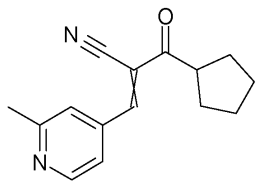
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K71	2-(シクロヘキサンカルボニル)-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 271.4	F	6-メトキシニコチン アルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロパンニトリル (CAS# 62455-70-3)
K74	2-シクロヘキサンカルボニル-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 244.4	F	1-メチル-1H-ピラゾール-5- カルボアルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロパンニトリル (CAS# 62455-70-3)
K75	2-シクロペンタンカルボニル-3-ピリジン-4-イル-アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 227.4	H	イソニコチンアルデヒド, 3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K76	2-シクロペンタンカルボニル-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 230.4	F	1-メチル-1H-ピラゾール-5- カルボアルデヒド, 3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)

10

20

30

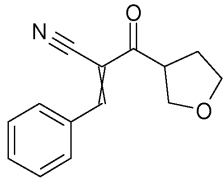
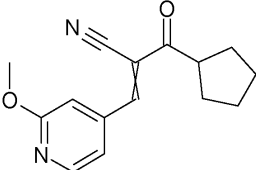
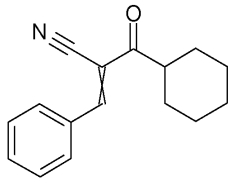
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K78	2-(シクロペンタンカルボニル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 257.4	F	6-メトキシピコリン アルデヒド, 3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K79	3-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボニル)アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 242.3	F	ベンズアルデヒド, 中間体 B79
K80	2-シクロペンタンカルボニル-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 241.4	I	2-メチルイソニコチン アルデヒド, 3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)

10

20

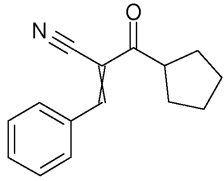
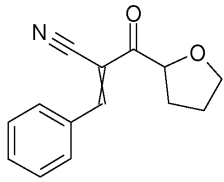
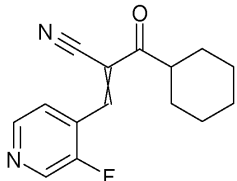
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K81	3-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-3-カルボニル) アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 228.4	F	ベンズアルデヒド, 3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンニトリル (CAS# 1186610-03-6)
K82	2-シクロペンタンカルボニル- 3-(2-メトキシピリジン-4-イル)- アクリロニトリル 		H	2-メトキシイソニコチン アルデヒド, 3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K83	2-(シクロヘキサンカルボニル)-3- フェニルアクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 240.3	F	ベンズアルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロパンニトリル (CAS# 62455-70-3)

10

20

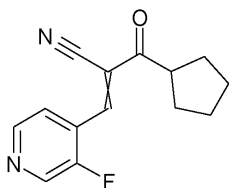
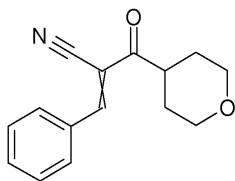
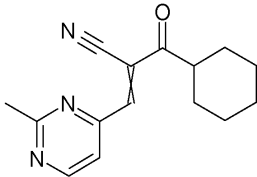
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K84	2-(シクロペンタンカルボニル)-3-フェニルアクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 226.1	F	ベンズアルデヒド, 3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K85	3-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-2-カルボニル)-アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 228.3	H	ベンズアルデヒド, 3-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)-プロピオニトリル (CAS# 1092282-15-9)
K86	2-シクロヘキサンカルボニル-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 259.4	H	3-フルオロイソニコチンアルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 62455-70-3)

10

20

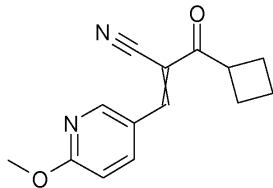
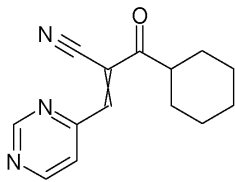
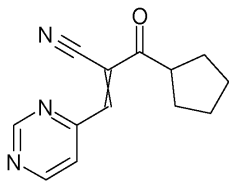
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K87	2-シクロペンタンカルボニル- 3-(3-フルオロ-ピリジン-4- イル)-アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 245.4	H	3-フルオロイソニコチン アルデヒド, 3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K88	3-フェニル-2-(テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-カルボニル) アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 242.4	I	ベンズアルデヒド, 3-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)プロパン ニトリル (CAS# 1010798-64-7)
K89	2-シクロヘキサンカルボニル- 3-(2-メチル-ピリミジン-4- イル)-アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 256.4	H	2-メチルピリミジン-4- カルボアルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロパンニトリル (CAS# 62455-70-3)

10

20

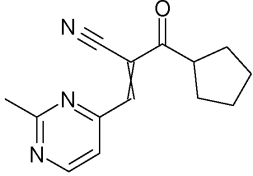
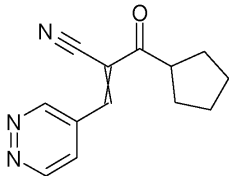
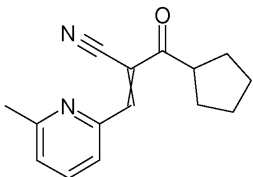
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K90	2-(シクロブタンカルボニル)- 3-(6-メトキシピリジン-3- イル)アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 243.4	I	6-メトキシニコチン アルデヒド, β-シクロブチル-β- オキソプロピオニトリル (CAS# 118431-89-3)
K91	2-シクロヘキサンカルボニル- 3-ピリミジン-4-イル- アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 242.4	H	ピリミジン-4- カルボアルデヒド, 3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロパンニトリル (CAS# 62455-70-3)
K92	2-シクロペンタンカルボニル- 3-ピリミジン-4-イル- アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 228.4	H	ピリミジン-4- カルボアルデヒド, 3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)

10

20

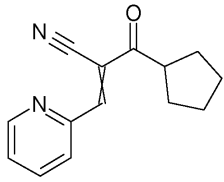
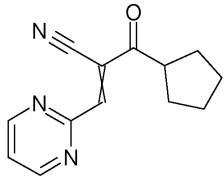
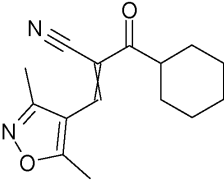
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K93	2-シクロペンタンカルボニル- 3-(2-メチル-ピリミジン-4- イル)-アクリロニトリル 		H	2-メチルピリミジン-4- カルボアルデヒド,  3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K95	2-シクロペンタンカルボニル- 3-ピリダジン-4-イル- アクリロニトリル 		H	ピリダジン-4- カルボアルデヒド,  3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K96	2-シクロペンタンカルボニル- 3-(6-メチル-ピリジン-2- イル)-アクリロニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 241.4	H	6-メチルピコリンアルデヒド,  3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)

10

20

30

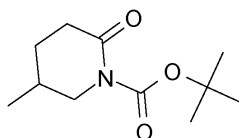
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K97	2-シクロペンタンカルボニル- 3-ピリジン-2-イル- アクリロニトリル 		H	ピコリンアルデヒド,  3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K99	2-シクロペンタンカルボニル- 3-ピリミジン-2-イル- アクリロニトリル 	ESP [M+H] <sup>+</sup> : 228.4	I	ピリミジン-2- カルボアルデヒド,  3-シクロペンチル-3- オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0)
K114	2-(シクロヘキサンカルボニ ル)-3-(3,5-ジメチルイソオキ サゾール-4-イル)アクリロニ トリル 	ESN [M-H] <sup>-</sup> : 257.4	F	3,5-ジメチルイソオキサゾール -4-カルボアルデヒド,  3-シクロヘキシル-3-オキソ- プロパンニトリル (CAS# 62455-70-3)

## 【 0 2 0 7 】

## 中間体 L

5 - メチル - 2 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

## 【 化 3 4 】



トリエチルアミン ( 4 4 7 mg、6 1 6  $\mu$ l、4 . 4 2 mmol )、4 - ジメチルアミノピリジン ( 5 4 . 0 mg、0 . 4 4 2 mmol ) 及び二炭酸ジ - tert - ブチル ( 1 . 4 5 g、6 . 6 3 mmol ) を、乾燥 D C M ( 1 0 ml ) 中の 5 - メチルピペリジン - 2 - オン ( CAS# 3298-16

10

20

30

40

50

-6) (500 mg、4.42 mmol) の溶液に室温で加え、溶液を5時間撹拌した。全ての揮発性物質を除去し、残った油状物をシリカカラムクロマトグラフィー (50 g シリカゲル、n-ヘキサン/ジエチルエーテル 1:3) によって精製して、標記化合物 (717 mg) を黄色の油状物として得た。MS (ESP):  $m/z = 214.2 [M+H]^+$ 。

【0208】

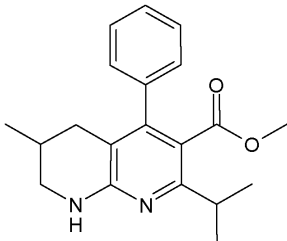
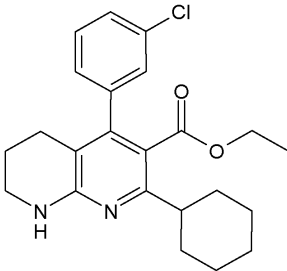
一般法M: リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 M 溶液、1.1 当量) を、THF (1 ml / mmol) 中の N-保護ラクタム (1 当量) の溶液に -30 で加え、混合物を 2.5 時間撹拌する。次に、混合物を、乾燥 THF (1.5 ml / mmol) 中の  $\alpha$ -ケトエステルとアルデヒドのクネーフェナーゲル縮合生成物 (1 当量) の予冷 (-20) 溶液に移し、反応混合物を -20 で 1.5 時間撹拌する。次に、飽和  $NH_4Cl$  溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物を乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、蒸発させる。残った残留物を 1,2-ジクロロエタン (4 ml / mmol) に溶解し、五塩化リン (1.2 当量) を加え、反応混合物を 65 で 2.5 時間加熱する。0 まで冷却した後、メタノール中のアンモニア (2 M 溶液、6 当量) を加え、沈殿した固体を濾別する。濾液を濃縮し、メタノール (5 ml / mmol) 及び酢酸アンモニウム (4 当量) を加え、混合物を 60 で 4 時間加熱する。次に、酢酸銅 (I) (1.05 当量) を加え、反応混合物を一晩加熱還流し、室温まで冷やし、濾過する。濾液を濃縮し、 $Na_2CO_3$  溶液 (pH 10) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物を  $Na_2CO_3$  溶液 (pH 10) で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、蒸発させて、残った残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0209】

10

20

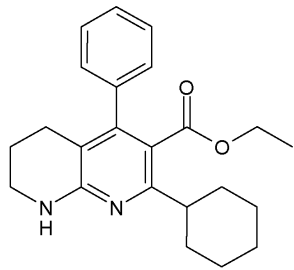
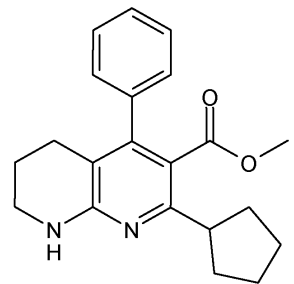
【表 4】

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
AP1	メチル 2-イソプロピル-6- メチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テ トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン- 3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 325.3	M	メチル 4-メチル-3-オキ ソ-2-(フェニルメチレン) ペンタノアート (CAS# 912998-81-3), 中間体 L
AP4	エチル 4-(3-クロロフェニル)- 2-シクロヘキシル-5, 6, 7, 8-テ トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン- 3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 399.1	M	中間体 K4, 2-オキシピペリジン-1-カ ルボン酸 tert-ブチルエ ステル (CAS# 85908-96-9)

10

20

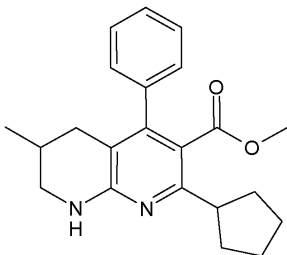
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
AP5	<p>エチル 2-シクロヘキシル-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシラート</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 365. 2</p>	M	<p>中間体 K5,  2-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル  (CAS# 85908-96-9)</p>
AP6	<p>メチル 2-シクロペンチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシラート</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 337. 3</p>	M	<p>中間体 K6,  2-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル  (CAS# 85908-96-9)</p>

10

20

30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
AP7	メチル 2-シクロペンチル-6- メチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テ トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン- 3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 351.5	M	中間体 K6, 中間体 L

10

## 【 0 2 1 0 】

20

一般法 N : 乾燥 DMF ( 7 ml / mmol ) 中の中間体 ( AP ) ( 1 当量 ) の溶液に、0 で、水素化ナトリウム ( 鉱油中 55 %、1.1 当量 ) を慎重に加え、得られた混合物を 45 分間攪拌する。次に、乾燥 DMF ( 6 ml / mmol ) 中のヨウ化アルキル ( 1.1 当量 ) の溶液を加え、混合物を室温まで放温し、一晚攪拌する。次に、反応混合物を水で慎重に希釈し、飽和  $Na_2CO_3$  溶液を加えることによって pH を 10 に調整する。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を  $Na_2CO_3$  溶液 ( pH 10 ) で洗浄し、乾燥させ (  $Na_2SO_4$  )、蒸発させる。残った残留物をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製する。

## 【 0 2 1 1 】

30

一般法 O : 乾燥 DCM ( 9 ml / mmol ) 中の中間体 ( AP ) ( 1 当量 )、トリエチルアミン ( 3 当量 ) 及びカルボン酸無水物 ( 2 当量 ) の混合物を、密閉管中、50 で 2 日間攪拌する。溶媒を除去し、残った残留物をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製する。

## 【 0 2 1 2 】

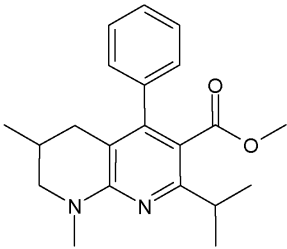
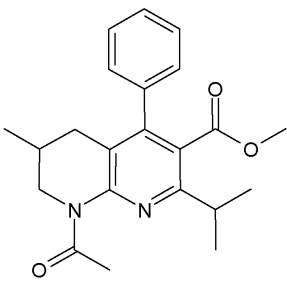
40

一般法 P : THF ( 0.3 ml / mmol ) 中の環状ケトン ( 0.85 当量 ) の溶液を、THF ( 0.5 ml / mmol ) 中の NaHMDs ( THF 中 1 M 溶液、1 当量 ) の溶液に - 78 で滴下する。混合物を 0 まで放温し、この温度で 15 分間維持した後、再び - 78 まで冷却する。THF ( 0.5 ml / mmol ) 中の  $\alpha$ -ケトエステルとアルデヒドのクネーフェナーゲル縮合生成物 ( 1 当量 ) の予冷溶液を素早く加え、反応混合物を - 78 で 4 時間攪拌する。次に、THF ( 0.1 ml / mmol ) 中の酢酸 ( 4.3 当量 ) の溶液を加え、混合物を室温まで温め、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ (  $Na_2SO_4$  )、蒸発させる。残った残留物をエタノール ( 2.5 ml / mmol ) に溶解し、酢酸アンモニウム ( 12.5 当量 ) 及び p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 0.05 当量 ) を加え、混合物を 1.5 日間加熱還流する。次に、反応混合物を濃縮し、DCM を加える。白色の沈殿物を濾別し、濾液を蒸発させる。残った残留物を DCM ( 2.5 ml / mmol ) に溶解し、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノ ( 0.95 当量 ) を室温に加え、反応混合物を 2 ~ 2.5 時間攪拌する。次に、飽和  $NaHCO_3$  溶液を加え、混合物を DCM で抽出する。合わせた有機層を飽和  $NaHCO_3$  溶液で 2 回洗浄し、乾燥させ (  $Na_2SO_4$  )、蒸発させる。残った残留物をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製する。

50

【 0 2 1 3 】

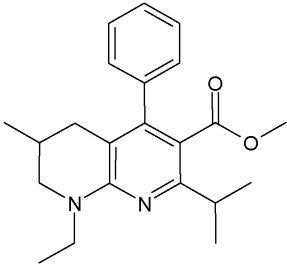
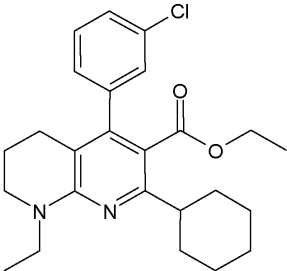
【 表 5 】

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
E1	メチル 2-イソプロピル-6, 8- ジメチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3- カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 339.3	N	中間体 AP1, ヨウ化メチル
E2	メチル 8-アセチル-2-イソプロピル- 6-メチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3- カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 367.1	0	中間体 AP1, 無水酢酸

10

20

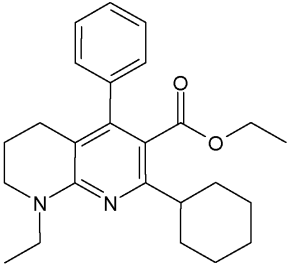
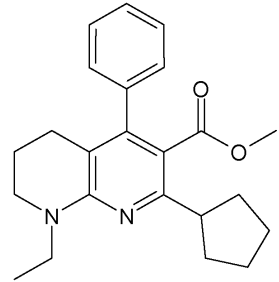
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
E3	<p>メチル 8-エチル-2-イソプロピル-6- メチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3- カルボキシラート</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 353.3</p>	N	<p>中間体 AP1, ヨウ化エチル</p>
E4	<p>エチル 4-(3-クロロフェニル)-2- シクロヘキシル-8-エチル-5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3- カルボキシラート</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 427.5</p>	N	<p>中間体 AP4, ヨウ化エチル</p>

10

20

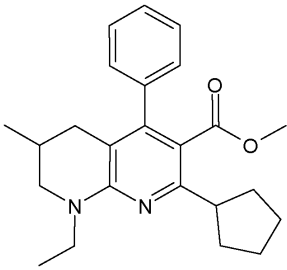
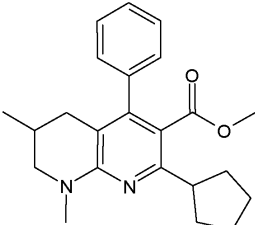
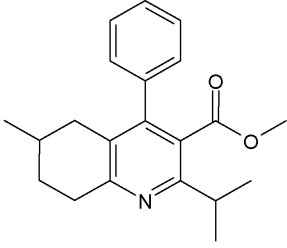
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
E5	エチル 2-シクロヘキシル-8- エチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3- カルボキシラート 	ESP [M+H] <sup>+</sup> : 393.2	N	中間体 AP5, ヨウ化エチル
E6	メチル 2-シクロペンチル-8-エチル- 4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- 1, 8-ナフチリジン-3- カルボキシラート 	ESP [M+H] <sup>+</sup> : 365.2	N	中間体 AP6, ヨウ化エチル

10

20

30

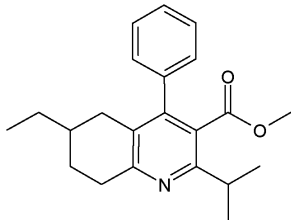
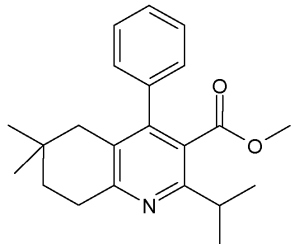
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
E7	メチル 2-シクロペンチル-8-エチル- 6-メチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3- カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 379.5	N	中間体 AP7, ヨウ化エチル
E8	メチル 2-シクロペンチル-6, 8- ジメチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8- テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3- カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 365.5	N	中間体 AP7, ヨウ化メチル
E9	メチル 2-イソプロピル-6-メチル-4- フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノ リン-3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 324.2	P	メチル 4-メチル-3- オキソ-2-(フェニルメチ レン)ペンタノアート (CAS# 912998-81-3), 4-メチル- シクロヘキサノン

10

20

30

40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
E10	メチル 6-エチル-2-イソプロピル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 338.3	P	メチル 4-メチル-3-オキソ-2-(フェニルメチレン)ペンタノアート (CAS# 912998-81-3), 4-エチル-シクロヘキサノン
E11	2-イソプロピル-6,6-ジメチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルエステル 	ESP $[M+H]^+$ : 338.2	P	メチル 4-メチル-3-オキソ-2-(フェニルメチレン)ペンタノアート (CAS# 912998-81-3), 4,4-ジメチル-シクロヘキサノン

## 【 0 2 1 4 】

## 中間体 P

## 一般法 Q :

工程 1 : THF ( 3 ml ) 中のケトン ( 4 . 4 6 mmol、0 . 8 5 当量 ) の溶液を、 - 7 8 で、THF ( 3 ml ) 中の LiHMDS ( THF 中 1 M、5 . 2 4 mmol、1 当量 ) の溶液に滴下する。溶液を - 7 8 で 1 時間攪拌する。THF ( 3 ml ) 中のクネーフェナーゲル付加体 ( 中間体 K、5 . 2 4 mmol、1 当量 ) の予冷溶液を、 - 6 7 未満の温度で、二重チップニードル ( double-tip needle ) で素早く加える。溶液を - 7 8 で 5 時間攪拌し、次に、THF ( 1 . 5 ml ) 中の酢酸 ( 4 . 3 当量 ) の溶液を加えることによってクエンチする。混合物を室温まで放温し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することができる。

## 【 0 2 1 5 】

工程 2 : 工程 1 の生成物 ( 1 . 2 1 mmol ) を酢酸アンモニウム ( 1 0 当量 ) と合わせ、大気下、攪拌しながら 1 2 0 で 4 ~ 1 0 時間加熱する。室温まで冷やした後、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮する。

## 【 0 2 1 6 】

10

20

30

40

50

工程 3 : 工程 2 の生成物 ( 1 . 1 8 mmol ) を  $\text{FeCl}_3$  ( 3 当量 ) 及びプロピオン酸 ( 5 . 5 ml ) と合わせ、1 時間加熱還流する。混合物を室温まで放冷し、1 M  $\text{HCl}$  で希釈し、 $\text{DCM}$  で抽出する。有機層を合わせ、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、真空下で濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ピリドン ( 中間体 P ) を与えることができる。

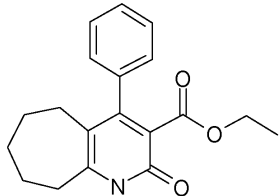
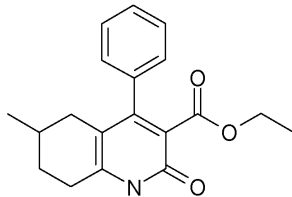
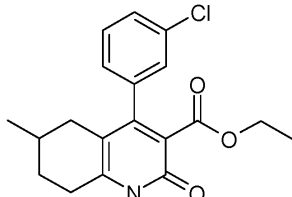
【 0 2 1 7 】

一般法 R :

ケトン ( 1 当量 ) 、クネーフェナーゲル付加体 ( 中間体 K 、 1 ~ 2 当量、表を参照 ) 及び酢酸アンモニウム ( 1 0 当量 ) の混合物を、大気下、1 7 0 °C で 5 ~ 1 0 時間攪拌する。室温まで冷やした後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、真空下で濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィー又は結晶化によって精製することができる。

【 0 2 1 8 】

【表 6】

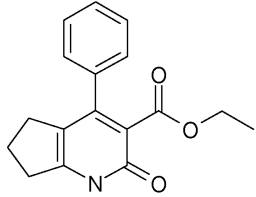
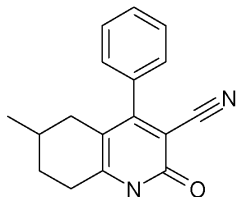
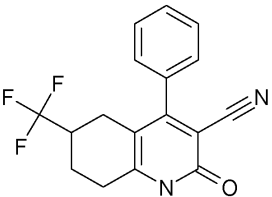
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P14	エチル 2-オキソ-4-フェニル- 2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ- 1H-シクロヘプタ[b]ピリジン- 3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 312.1	Q	ベンジリデン マロン酸ジエチ ルエステル (CAS# 5292-53-5), シクロヘプタノン
P16	エチル 6-メチル-2-オキソ-4- フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8- ヘキサヒドロキノリン-3- カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 312.3	Q	ベンジリデン マロン酸ジエチ ルエステル (CAS# 5292-53-5), 4-メチルシクロヘキサノン
P20	エチル 4-(3-クロロフェニ ル)-6-メチル-2-オキソ- 1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキ ノリン-3-カルボキシラート 	ESN $[M-H]^-$ : 344.0	Q	中間体 K20, 4-メチルシクロヘキサノン

10

20

30

40

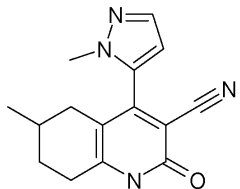
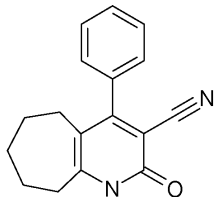
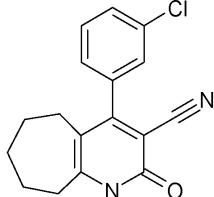
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P21	エチル 2-オキソ-4-フェニル- 2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-シ クロペンタ [b]ピリジン-3-カ ルボキシラート 	ESN $[M-H]^-$ : 282.0	Q	ベンジリデン マロン酸ジエチ ルエステル (CAS# 5292-53-5), シクロペンタノン
P25	6-メチル-2-オキソ-4- フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8- ヘキサヒドロキノリン-3- カルボニトリル 	ESN $[M-H]^-$ : 262.9	R	2-シアノ-3-フェニル プロペン酸エチルエステル (CAS# 2025-40-3, 2 当量), 4-メチルシクロヘキサノン
P27	2-オキソ-4-フェニル-6- (トリフルオロメチル)- 1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキ ノリン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 319.3	R	2-シアノ-3-フェニル プロペン酸エチルエステル (CAS# 2025-40-3, 2 当量), 4-(トリフルオロメチル)-シク ロヘキサノン

10

20

30

40

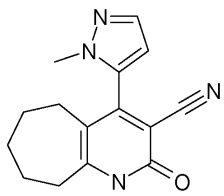
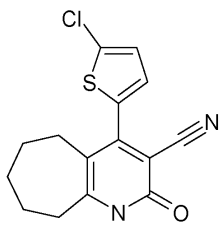
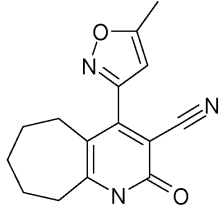
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P29	<p>6-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 269.0</p>	R	<p>中間体 K29 (1.2 当量), 4-メチルシクロヘキサノン</p>
P30	<p>2-オキソ-4-フェニル-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 265.0</p>	R	<p>2-シアノ-3-フェニル プロペン酸エチルエステル (CAS# 2025-40-3, 1.2 当量), シクロヘプタノン</p>
P32	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 299.4</p>	R	<p>中間体 K32 (1.2 当量), シクロヘプタノン</p>

10

20

30

40

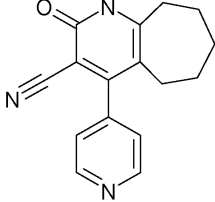
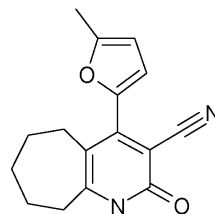
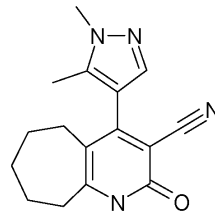
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P34	<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 269.2</p>	R	<p>中間体 K29 (1.2 当量), シクロヘプタノン</p>
P38	<p>4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 305.1</p>	R	<p>中間体 K38 (1.2 当量), シクロヘプタノン</p>
P41	<p>4-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 270.3</p>	R	<p>中間体 K41 (1.2 当量), シクロヘプタノン</p>

10

20

30

40

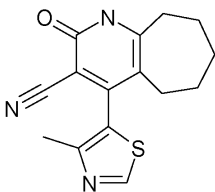
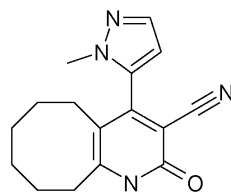
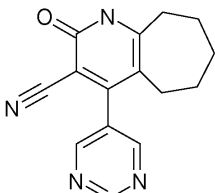
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P44	2-オキソ-4-(ピリジン-4-イル)-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 266. 1	R	中間体 K44 (1.2 当量), シクロヘプタノン
P46	4-(5-メチルフラン-2-イル)-2-オキソ-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 269. 3	R	中間体 K46 (1.2 当量), シクロヘプタノン
P48	4-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 283. 4	R	中間体 K48 (1.2 当量), シクロヘプタノン

10

20

30

40

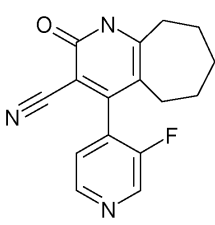
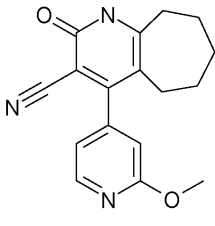
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P56	<p>4-(4-メチルチアゾール-5-イル)-2-オキソ-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 286. 3</p>	R	<p>中間体 K56 (1.2 当量), シクロヘプタノン</p>
P58	<p>4-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-シクロオクタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 283. 4</p>	R	<p>中間体 K29 (1.2 当量), シクロオクタノン</p>
P61	<p>2-オキソ-4-ピリミジン-5-イル-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 267. 4</p>	R	<p>中間体 K61 (1.2 当量), シクロヘプタノン</p>

10

20

30

40

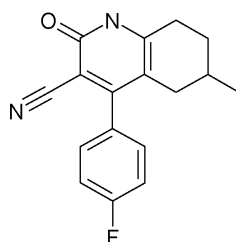
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P62	4-(3-フルオロピリジン-4-イル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 284.3	R	中間体 K62 (1.2 当量), シクロヘプタノン
P63	4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 296.4	R	中間体 K63 (1.2 当量), シクロヘプタノン

## 【 0 2 1 9 】

## 中間体 P 3 5

4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 -  
 ヘキサヒドロ - キノリン - 3 - カルボニトリル

## 【 化 3 5 】



DMSO ( 2 1 . 0 ml ) 中の 2 - シアノ - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) アクリルアミド ( 中間体 K 3 5 、 2 g ) の溶液に、 4 - メチルシクロヘキサノン ( 1 . 1 8 g ) 及びカリウム tert - ブトキシド ( 1 . 1 8 g ) を、大気下、室温で湿気を排除して、加えた。 3 0 分間攪拌した後、MS はマイケル付加体の形成を示した。カリウム tert - ブトキシド ( 3 . 5 4 g ) を加え、攪拌を室温で 3 時間続けた。水 ( 8 0 ml ) を加え、混合物を氷浴で

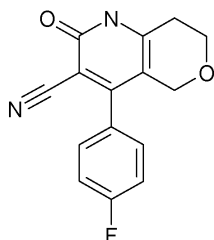
冷却した。混合物を 25% HCl でゆっくり酸性化した。沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄し、乾燥させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、n-ヘプタン中 0% ~ 100% EtOAc) によって精製し、さらに精製することなく次の工程に使用できる十分に純粋な標記化合物 (1.02 g) をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESP) : m/z = 283.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0220】

中間体 P36

4-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,5,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

【化36】



10

中間体 P35 の合成と同様にして、標記化合物を 2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)アクリルアミド (中間体 K35) 及びジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンから出発して合成した。MS (ESP) : m/z = 271.0 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0221】

中間体 E/N

一般法 S :

工程 1 : 乾燥 DMA (2.73 ml) 中のピリドン (中間体 P、0.51 mmol、1 当量) の溶液を、乾燥 DMA (0.91 ml) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 55%、1.3 当量) の懸濁液に滴下する。混合物を 45 分間攪拌する。DMA (2.73 ml) 中の N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.3 当量) の溶液を滴下し、次に、反応物を室温で一晩攪拌する。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することができる。

30

【0222】

工程 2 : THF (4.7 ml) 中の工程 1 で得られたトリフラート (0.31 mmol、1 当量)、第一級又は第二級アミン (4 当量) 及び炭酸カリウム (2 当量) の懸濁液を 70 で 1 ~ 10 時間加熱する。室温まで冷やした後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することができる。

【0223】

一般法 T :

工程 1 : ピリドン (中間体 P、3.0 mmol、1 当量) 及びオキシ塩化リン (30 当量) の混合物を還流下で 2 ~ 20 時間攪拌する。室温まで冷やした後、混合物を水でゆっくりかつ注意深く希釈し、2M NaOH 水溶液で中和し、DCM で抽出する。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することができる。

40

【0224】

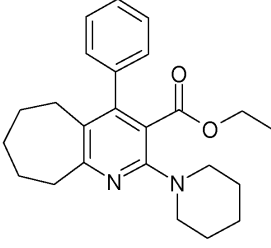
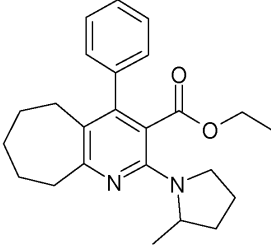
工程 2 : DMF (1.5 ml) 中の工程 1 で得られた 2-クロロピリジン (0.35 mmol、1 当量)、第一級又は第二級アミン (2 当量) 及びトリエチルアミン (3 当量) の溶液を 120 で 1 ~ 20 時間加熱する。反応が完了しない場合、追加の第一級又は第二級アミン及びトリエチルアミンを加えることができる。室温まで冷やした後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で

50

乾燥させ、真空下で濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することができる。

【 0 2 2 5 】

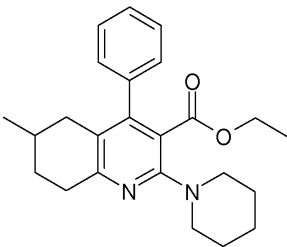
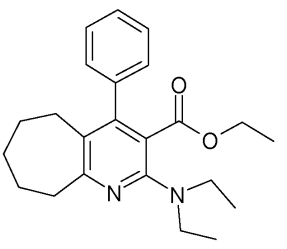
【表 7】

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
E14	エチル 4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シ クロヘプタ [b] ピリジン-3-カ ルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 379.5	S	中間体 P14, ピペリジン
E15	エチル 2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-4-フェニル- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シ クロヘプタ [b] ピリジン-3-カ ルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 379.5	S	中間体 P14, 2-メチルピロリジン

10

20

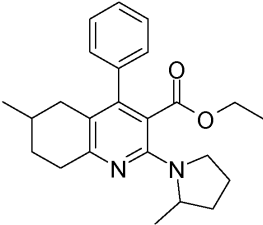
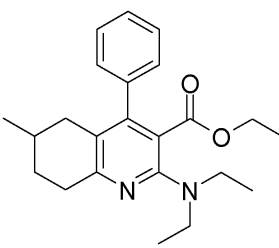
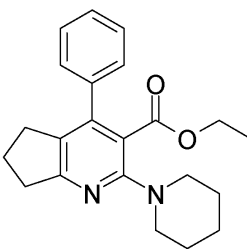
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
E16	エチル 6-メチル-4-フェニル -2-(ピペリジン-1-イル)- 5,6,7,8-テトラヒドロキノリ ン-3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 379.5	S	中間体 P16, ピペリジン
E17	エチル 2-(ジエチルアミノ)- 4-フェニル-6,7,8,9- テトラヒドロ-5H- シクロヘプタ[b]ピリジン-3- カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 367.3	S	中間体 P14, ジエチルアミン

10

20

30

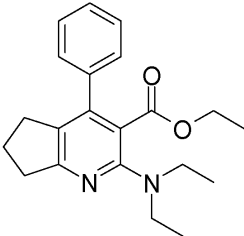
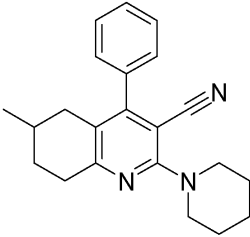
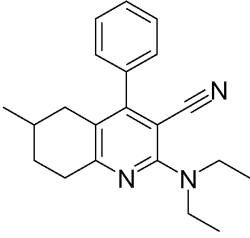
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
E18	エチル 6-メチル-2-(2- メチルピロリジン-1-イル)- 4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラ ヒドロキノリン-3- カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 379.4	S	中間体 P16, 2-メチルピロリジン
E19	エチル 2-(ジエチルアミノ)- 6-メチル-4-フェニル- 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリ ン-3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 367.1	S	中間体 P16, ジエチルアミン
E21	エチル 4-フェニル-2-(ピペ リジン-1-イル)-6, 7-ジヒド ロ-5H-シクロペンタ[b]ピリ ジン-3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 351.3	S	中間体 P21, ピペリジン

10

20

30

40

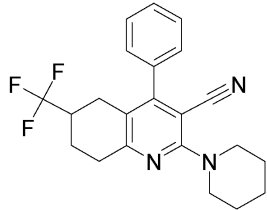
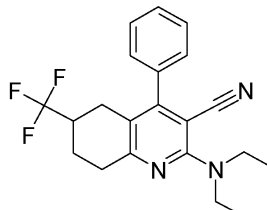
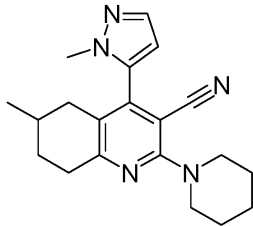
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
E22	エチル 2-(ジエチルアミノ)- 4-フェニル-6, 7-ジヒドロ- 5H-シクロペンタ [b] ピリジン -3-カルボキシラート 	ESP $[M+H]^+$ : 339. 4	S	中間体 P21, ジエチルアミン
N25	6-メチル-4-フェニル-2-(ピ ペリジン-1-イル)-5, 6, 7, 8- テトラヒドロキノリン-3- カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 332. 2	T	中間体 P25, ピペリジン
N26	2-(ジエチルアミノ)-6-メチ ル-4-フェニル-5, 6, 7, 8- テトラヒドロキノリン-3- カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 320. 3	T	中間体 P25, ジエチルアミン

10

20

30

40

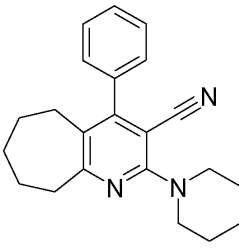
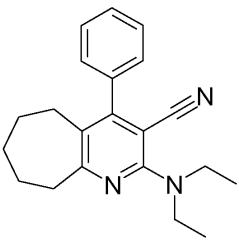
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N27	<p>4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 386.5</p>	S	<p>中間体 P27, ピペリジン</p>
N28	<p>2-(ジエチルアミノ)-4-フェニル-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 374.6</p>	S	<p>中間体 P27, ジエチルアミン</p>
N29	<p>6-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 336.4</p>	S	<p>中間体 P29, ピペリジン</p>

10

20

30

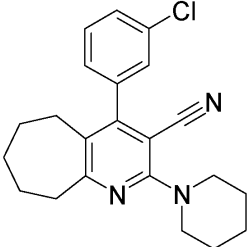
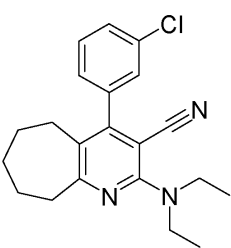
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N30	4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 332. 3	S	中間体 P30, ピペリジン
N31	2-(ジエチルアミノ)-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 320. 1	S	中間体 P30, ジエチルアミン

10

20

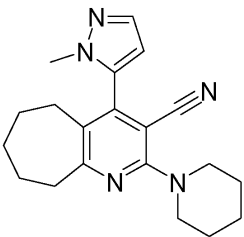
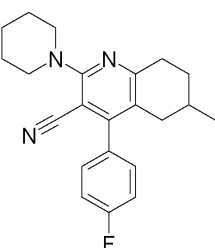
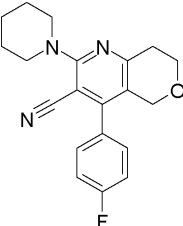
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N32	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 366.1</p>	S	<p>中間体 P32, ピペリジン</p>
N33	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-(ジエチルアミノ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 354.3</p>	S	<p>中間体 P32, ジエチルアミン</p>

10

20

30

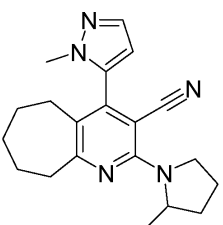
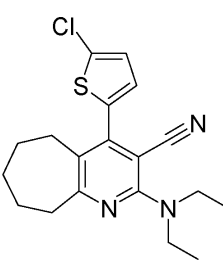
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N34	<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 336. 2</p>	S	中間体 P34, ピペリジン
N35	<p>4-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(ピペリジン-1-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 350. 3</p>	T	中間体 P35, ピペリジン
N36	<p>4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4, 3-b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 338. 4</p>	T	中間体 P36, ピペリジン

10

20

30

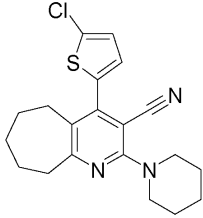
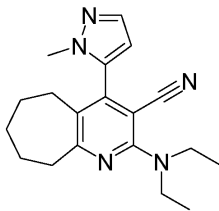
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N37	<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 336.2</p>	S	<p>中間体 P34, 2-メチルピロリジン</p>
N38	<p>4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-(ジエチルアミノ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 360.2</p>	S	<p>中間体 P38, ジエチルアミン</p>

10

20

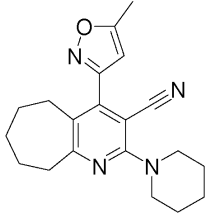
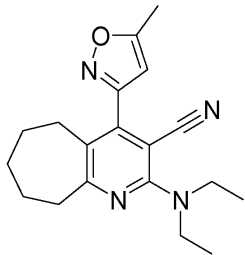
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N39	<p>4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 372. 2</p>	S	<p>中間体 P38, ピペリジン</p>
N40	<p>2-(ジエチルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 324. 4</p>	S	<p>中間体 P34, ジエチルアミン</p>

10

20

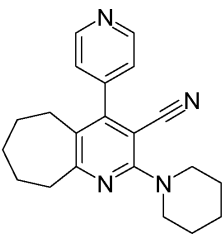
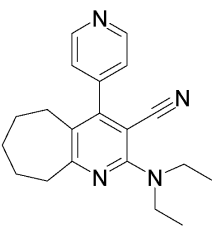
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N41	<p>4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 337.5</p>	S	<p>中間体 P41, ピペリジン</p>
N42	<p>2-(ジエチルアミノ)-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 325.5</p>	S	<p>中間体 P41, ジエチルアミン</p>

10

20

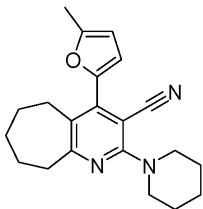
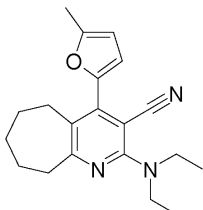
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N44	2-(ピペリジン-1-イル)-4-( (ピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9- テトラヒドロ-5H-シクロ ヘプタ [b] ピリジン-3- カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 333.4	S	中間体 P44, ピペリジン
N45	2-(ジエチルアミノ)-4-(ピリ ジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テト ラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3- カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 321.3	S	中間体 P44, ジエチルアミン

10

20

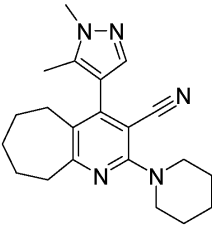
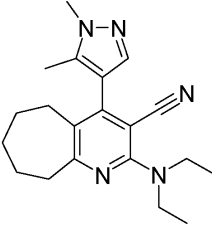
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N46	<p>4-(5-メチルフラン-2-イル)- 2-(ピペリジン-1-イル)- 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H- シクロヘプタ[b]ピリジン-3- カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 336.5</p>	S	<p>中間体 P46,  ピペリジン</p>
N47	<p>2-(ジエチルアミノ)-4-(5- メチルフラン-2-イル)- 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H- シクロヘプタ[b]ピリジン-3- カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 324.5</p>	S	<p>中間体 P46,  ジエチルアミン</p>

10

20

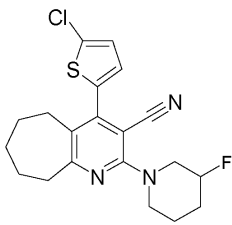
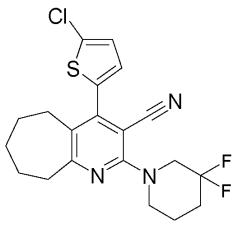
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N48	<p>4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 350.5</p>	S	<p>中間体 P48, ピペリジン</p>
N49	<p>2-(ジエチルアミノ)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 338.5</p>	S	<p>中間体 P48, ジエチルアミン</p>

10

20

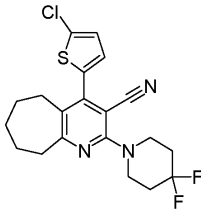
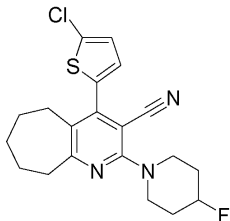
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N50	<p>4-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2-(3-フルオロ-ピペリジン-1-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 390.4</p>	S	<p>中間体 P38, 3-フルオロピペリジン</p>
N51	<p>4-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2-(3, 3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 408.4</p>	S	<p>中間体 P38, 3, 3-ジフルオロピペリジン</p>

10

20

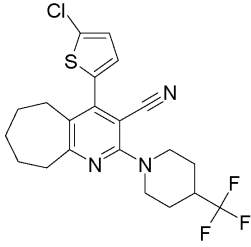
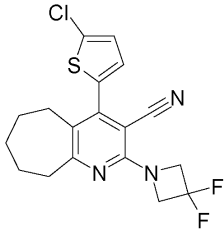
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N52	<p>4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 		S	<p>中間体 P38, 4,4-ジフルオロピペリジン</p>
N53	<p>4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 390.3</p>	S	<p>中間体 P38, 4-フルオロピペリジン</p>

10

20

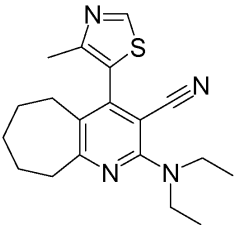
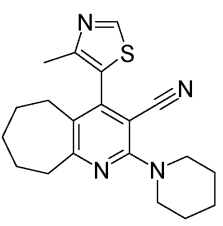
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N54	<p>4-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 		S	<p>中間体 P38, 4-(トリフルオロメチル) ピペリジン</p>
N55	<p>4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 380.3</p>	S	<p>中間体 P38, 3,3-ジフルオロアゼチジン</p>

10

20

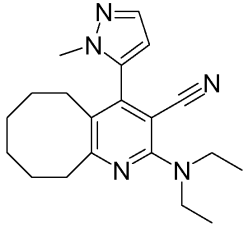
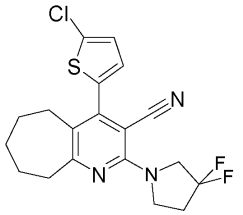
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N56	<p>2-(ジエチルアミノ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 341.4</p>	S	<p>中間体 P56, ジエチルアミン</p>
N57	<p>4-(4-メチルチアゾール-5-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 353.4</p>	S	<p>中間体 P56, ピペリジン</p>

10

20

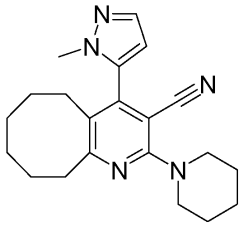
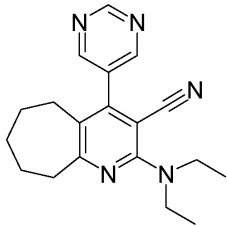
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N58	<p>2-(ジエチルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 338.5</p>	S	<p>中間体 P58, ジエチルアミン</p>
N59	<p>4-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 		S	<p>中間体 P38, 3,3-ジフルオロピロリジン</p>

10

20

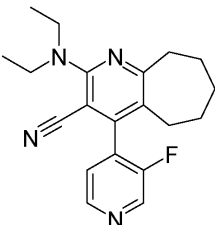
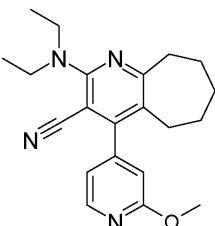
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N60	<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 350.5</p>	S	<p>中間体 P58, ピペリジン</p>
N61	<p>2-(ジエチルアミノ)-4-(ピリミジン-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 322.4</p>	S	<p>中間体 P61, ジエチルアミン</p>

10

20

30

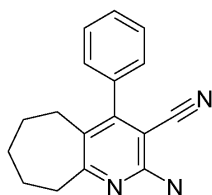
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N62	2-(ジエチルアミノ)-4-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 339.4	S	中間体 P62, ジエチルアミン
N63	2-ジエチルアミノ-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 351.5	S	中間体 P63, ジエチルアミン

## 【 0 2 2 6 】

## 中間体 N 6 4

2 - アミノ - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ]  
 ピリジン - 3 - カルボニトリル

## 【 化 3 7 】



Kambe, Satoshi; Saito, Koji; Sakurai, Akio; Midorikawa, Hiroshi Synthesis 1980, 5, 366-8 に従って調製した。

## 【 0 2 2 7 】

## 中間体 N 6 5

10

20

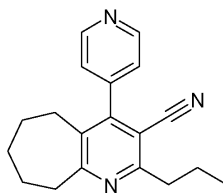
30

40

50

2 - プロピル - 4 - ピリジン - 4 - イル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロ  
ヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【化 3 8】



10

中間体 P 4 4 を、一般法 S、工程 1 を使用して、3 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル  
トリフルオロメタンスルホナートに変換した。3 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル)  
- 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 2 - イル トリ  
フルオロメタンスルホナート ( 1 0 9 6 mg )、n - プロピルボロン酸 ( 7 2 7 mg ) 及び三  
塩基性リン酸カリウム ( 1 . 7 9 g ) をトルエン ( 3 4 . 4 ml ) と合わせて、モレキュ  
ラーシーブ ( 4 ) を加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した。( 1 , 3 - ジイソプロピルイ  
ミダゾール - 2 - イリデン ) ( 3 - クロロピリジル ) パラジウム ( I I ) ジクロリド ( P  
E P P S I ) ( 1 5 0 mg ) を加え、反応混合物を 1 0 0 ° で 5 2 時間加熱した。( 1 , 3  
- ジイソプロピルイミダゾール - 2 - イリデン ) ( 3 - クロロピリジル ) パラジウム ( I I )  
ジクロリド ( 1 5 0 mg ) を加え、1 0 0 ° での攪拌を 2 4 時間続けた。反応混合物を  
E t O A c 及び水を用いてガラス繊維紙で濾過し、次に、これを E t O A c で抽出し、有  
機相を水及びブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質をフ  
ラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 0 g、n - ヘプタン中 5 % ~ 6 0 % E t  
O A c ) によって精製して、標記化合物 ( 1 5 6 mg ) をオフホワイトの固体として与えた。  
M S ( E S P ) : m / z = 2 9 2 . 4 [ M + H ] +。

20

【 0 2 2 8 】

一般法 U : クネーフェナーゲル縮合生成物 ( 中間体 K、1 . 1 mmol、1 . 2 当量 )、ケ  
トン ( 1 当量 ) 及び酢酸アンモニウム ( 1 0 当量 ) を合わせ、開放したフラスコ中、1 7  
0 ° で 2 . 5 時間加熱する。反応混合物を室温まで冷やし、水で希釈し、E t O A c で 3  
回抽出する。合わせた有機相を水及びブラインで再抽出し、M g S O 4 で乾燥させる。溶  
媒の蒸発に、続いて、結晶化又はクロマトグラフィーによって精製するか、あるいはその  
まま、それを、さらに精製することなく次の工程に使用する。

30

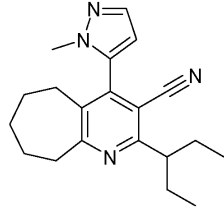
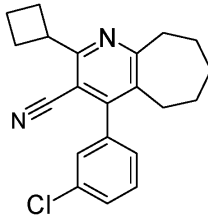
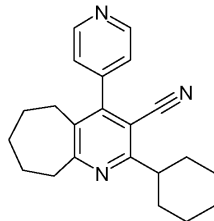
【 0 2 2 9 】

一般法 V : アルデヒド ( 2 . 8 mmol、1 当量 )、ケトン ( 1 当量 )、ケトニトリル ( 1  
当量 )、酢酸アンモニウム ( 5 当量 ) 及びトルエン ( 9 ml ) の懸濁液を 5 0 分間還流する。  
反応混合物を室温まで冷やし、水で希釈し、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機  
相を蒸発させ、ジヒドロピリジン中間体をアセトン ( 1 4 ml ) に溶解する。室温で、水 ( 2 ml )  
中の硝酸アンモニウムセリウム ( 3 . 1 g、2 当量 ) の懸濁液をゆっくり加え、黄色の  
反応混合物を 3 0 分間攪拌する。溶媒の蒸発の後、残留物を水 / E t O A c ( 3 x )  
で抽出する。合わせた有機相を濃縮し、結晶化又はクロマトグラフィーによって精製する。

40

【 0 2 3 0 】

【表 8】

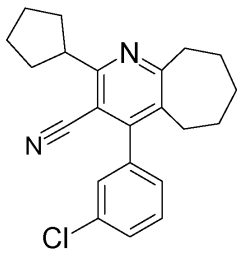
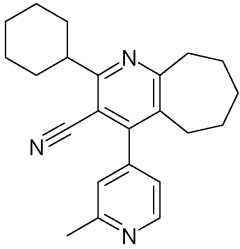
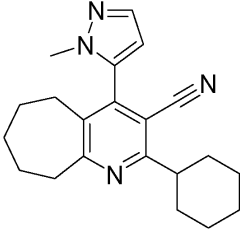
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N66	<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ペンタン-3-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 323.2</p>	U	中間体 K66, シクロヘプタノン
N67	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-シクロブチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 337.1</p>	U	中間体 K67, シクロヘプタノン
N68	<p>2-シクロヘキシル-4-(ピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 332.5</p>	U	中間体 K68, シクロヘプタノン

10

20

30

40

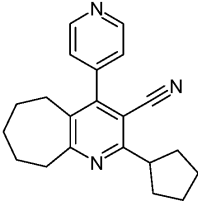
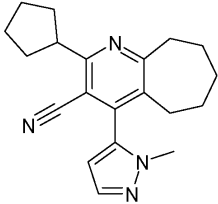
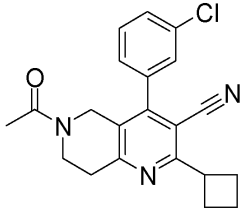
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N69	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 351.4</p>	U	中間体 K69, シクロヘプタノン
N70	<p>2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 346.5</p>	U	中間体 K70, シクロヘプタノン
N74	<p>2-シクロヘキシル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 335.5</p>	U	中間体 K74, シクロヘプタノン

10

20

30

40

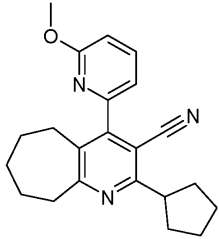
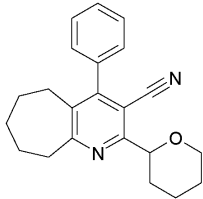
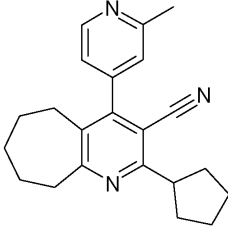
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N75	<p>2-シクロペンチル-4-ピリジン-4-イル- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 318.4</p>	U	<p>中間体 K75, シクロヘプタノン</p>
N76	<p>2-シクロペンチル-4-(1-メチル-1H- ピラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラ ヒドロ-5H-シクロヘプタ [b]ピリジン-3- カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 321.4</p>	U	<p>中間体 K76, シクロヘプタノン</p>
N77	<p>6-アセチル-4-(3-クロロフェニル)-2-シ クロブチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 6] ナフチリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 366.4</p>	U	<p>中間体 K67, 1-アセチルピペリジ ン-4-オン</p>

10

20

30

40

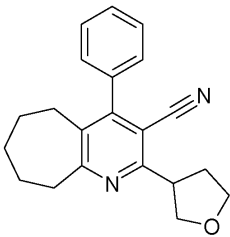
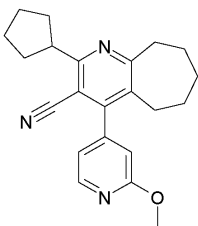
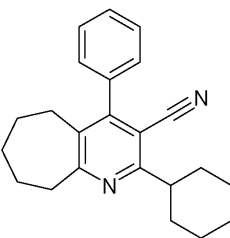
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N78	2-シクロペンチル-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ 348.5	U	中間体 K78, シクロヘプタノン
N79	4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ 333.4	U	中間体 K79, シクロヘプタノン
N80	2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ 332.5	U	中間体 K80, シクロヘプタノン

10

20

30

40

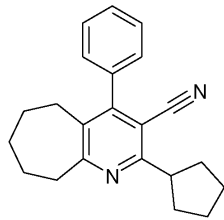
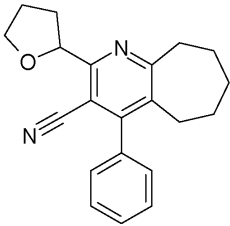
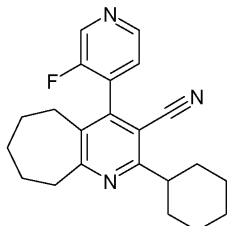
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N81	<p>4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 319.4</p>	U	<p>中間体 K81, シクロヘプタノン</p>
N82	<p>2-シクロペンチル-4-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 348.5</p>	U	<p>中間体 K82, シクロヘプタノン</p>
N83	<p>2-シクロペンチル-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 331.5</p>	U	<p>中間体 K83, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

40

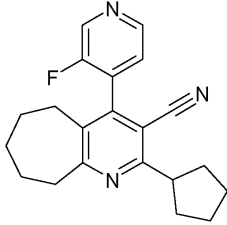
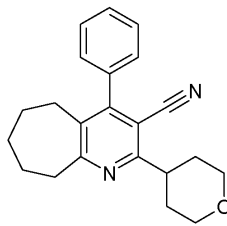
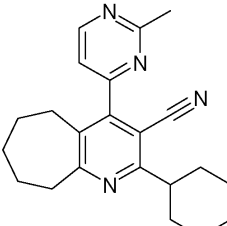
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N84	2-シクロペンチル-4-フェニル-6, 7, 8, 9- テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジ ン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ 317.4	U	中間体 K84, シクロヘプタノン
N85	4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-2- イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H- シクロヘプタ [b] ピリジン-3- カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ 319.4	U	中間体 K85, シクロヘプタノン
N86	2-シクロヘキシル-4-(3-フルオロピリジ ン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シ クロヘプタ [b] ピリジン-3- カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ 350.5	U	中間体 K86, シクロヘプタノン

10

20

30

40

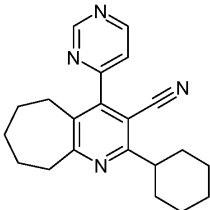
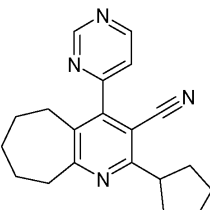
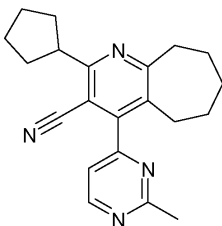
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N87	<p>2-シクロペンチル-4-(3-フルオロピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 336.5</p>	U	<p>中間体 K87, シクロヘプタノン</p>
N88	<p>4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 333.5</p>	U	<p>中間体 K88, シクロヘプタノン</p>
N89	<p>2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 347.5</p>	U	<p>中間体 K89, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

40

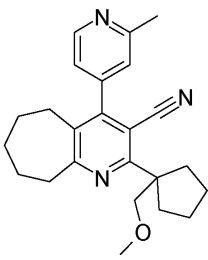
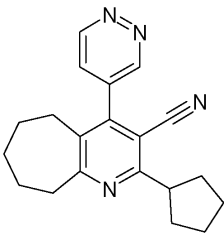
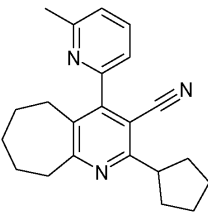
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N91	2-シクロヘキシル-4-(ピリミジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 333.5	U	中間体 K91, シクロヘプタノン
N92	2-シクロペンチル-4-(ピリミジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 319.5	U	中間体 K92, シクロヘプタノン
N93	2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリミジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 333.5	U	中間体 K93, シクロヘプタノン

10

20

30

40

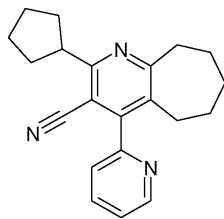
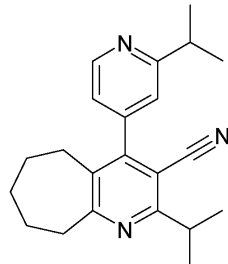
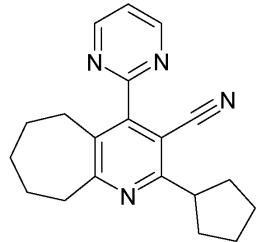
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N94	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 376.5</p>	V	<p>中間体 B94, シクロヘプタノン, 2-メチルイソニコチンアルデヒド</p>
N95	<p>2-シクロペンチル-4-(ピリダジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 319.5</p>	U	<p>中間体 K95, シクロヘプタノン</p>
N96	<p>2-シクロペンチル-4-(6-メチルピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 332.5</p>	U	<p>中間体 K96, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

40

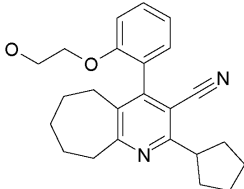
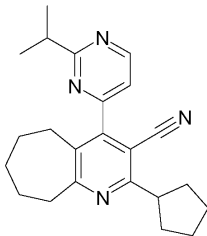
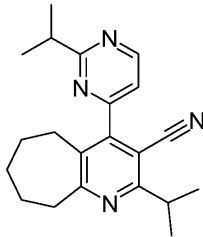
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N97	<p>2-シクロペンチル-4-(ピリジン-2-イル)- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 318.5</p>	U	<p>中間体 K97, シクロヘプタノン</p>
N98	<p>2-イソプロピル-4-(2-イソプロピルピリ ジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H- シクロヘプタ [b] ピリジン-3- カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 334.5</p>	V	<p>4-メチル-3- オキソペンタン ニトリル (CAS# 29509-06-6), シクロヘプタノン, 2-イソプロピル イソニコチン アルデヒド</p>
N99	<p>2-シクロペンチル-4-(ピリミジン-2- イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロ ヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>:</p>	U	<p>中間体 K99, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

40

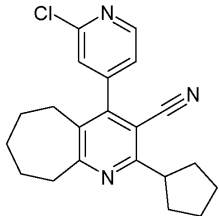
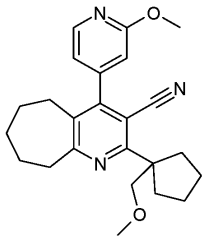
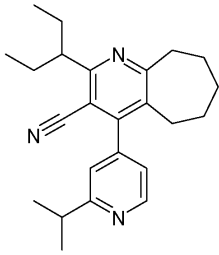
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N100	2-シクロペンチル-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 377.5	V	3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0), シクロヘプタノン, 2-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド
N101	2-シクロペンチル-4-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 361.6	V	3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0), シクロヘプタノン, 2-イソプロピルピリミジン-4-カルボアルデヒド
N102	2-イソプロピル-4-(2-イソプロピルピリミジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 335.5	V	4-メチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 29509-06-6), シクロヘプタノン, 2-イソプロピルピリミジン-4-カルボアルデヒド

10

20

30

40

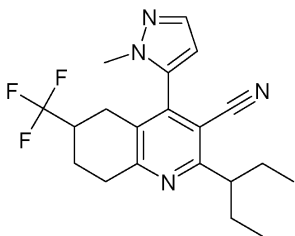
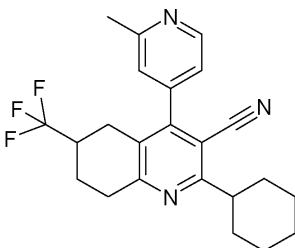
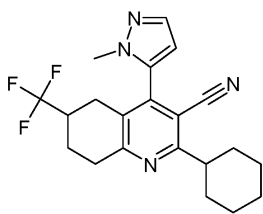
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N103	<p>4-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-シクロペンチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 352.5</p>	V	<p>3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0), シクロヘプタノン, 2-クロロピリジン-4-カルボアルデヒド</p>
N104	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 392.5</p>	V	<p>中間体 B94, シクロヘプタノン, 2-メトキシピリジン-4-カルボアルデヒド</p>
N105	<p>4-(2-イソプロピルピリジン-4-イル)-2-(ペンタン-3-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 362.6</p>	V	<p>4-エチル-3-オキソヘキサンニトリル (CAS# 42124-67-4), シクロヘプタノン, 2-イソプロピルピリジン-4-カルボアルデヒド</p>

10

20

30

40

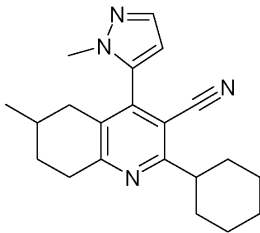
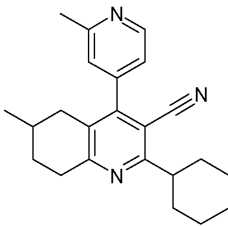
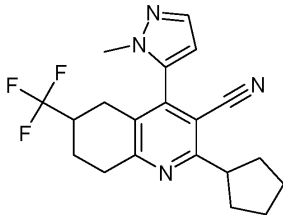
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N106	<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(ペンタン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP</p> <p><math>[M+H]^+</math>:</p> <p>377.2</p>	U	<p>中間体 K66,</p> <p>4-トリフルオロメチル-シクロヘキサノン</p>
N107	<p>2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP</p> <p><math>[M+H]^+</math>:</p> <p>400.5</p>	U	<p>中間体 K70,</p> <p>4-トリフルオロメチル-シクロヘキサノン</p>
N108	<p>2-シクロヘキシル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP</p> <p><math>[M+H]^+</math>:</p> <p>389.4</p>	U	<p>中間体 K74,</p> <p>4-トリフルオロメチル-シクロヘキサノン</p>

10

20

30

40

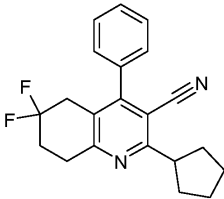
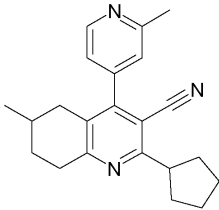
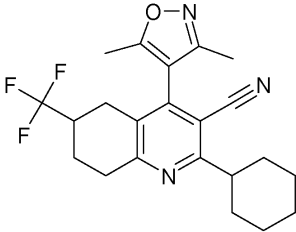
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N109	<p>2-シクロヘキシル-6-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 335.5</p>	U	<p>中間体 K74, 4-メチル-シクロ ヘキサノン</p>
N110	<p>2-シクロヘキシル-6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 346.5</p>	U	<p>中間体 K70, 4-メチル-シクロ ヘキサノン</p>
N111	<p>2-シクロペンチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 375.4</p>	U	<p>中間体 K76, 4-トリフルオロ メチル-シクロ ヘキサノン</p>

10

20

30

40

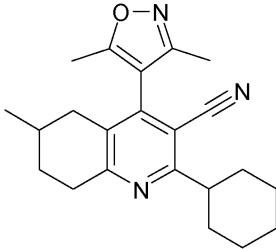
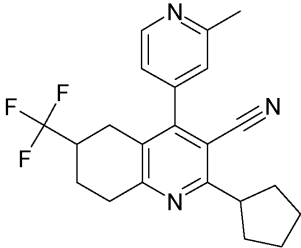
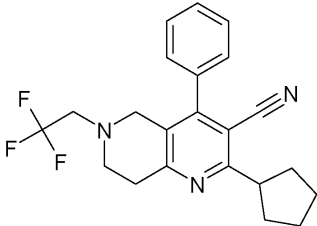
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N112	2-シクロペンチル-6,6-ジフルオロ-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ 339.4	U	中間体 K84, 4,4-ジフルオロ-シクロヘキサノン
N113	2-シクロペンチル-6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ 332.5	U	中間体 K80, 4-メチル-シクロヘキサノン
N114	2-シクロヘキシル-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ 404.5	U	中間体 K114, 4-トリフルオロメチル-シクロヘキサノン

10

20

30

40

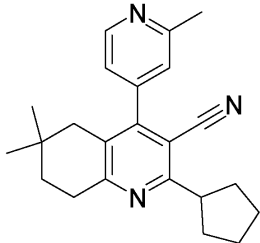
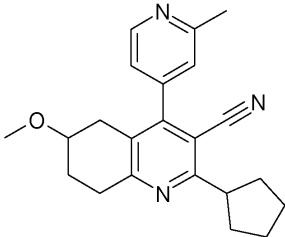
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N115	<p>2-シクロヘキシル-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP</p> <p><math>[M+H]^+</math>:</p> <p>350.5</p>	U	<p>中間体 K114,</p> <p>4-メチル-シクロヘキサノン</p>
N116	<p>2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP</p> <p><math>[M+H]^+</math>:</p> <p>386.6</p>	U	<p>中間体 K80,</p> <p>4-トリフルオロメチル-シクロヘキサノン</p>
N117	<p>2-シクロペンチル-4-フェニル-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP</p> <p><math>[M+H]^+</math>:</p> <p>386.5</p>	U	<p>中間体 K84,</p> <p>1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペリジン-4-オン</p>

10

20

30

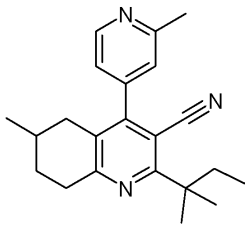
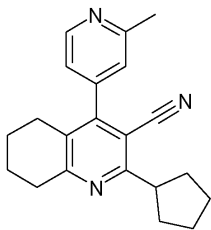
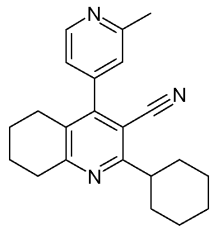
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N118	2-シクロペンチル-6,6-ジメチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 346.5	V	3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0), 4,4-ジメチル-シクロヘキサノン, 2-メチル-ピリジン-4-カルボアルデヒド
N119	2-シクロペンチル-6-メトキシ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 348.5	V	3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0), 4-メトキシ-シクロヘキサノン, 2-メチル-ピリジン-4-カルボアルデヒド

10

20

30

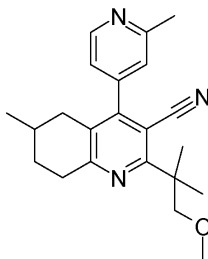
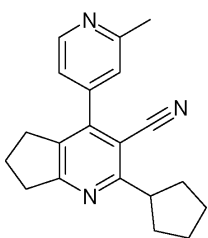
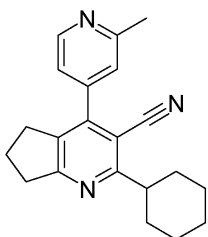
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N120	<p>6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)- 2-tert-ペンチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ キノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 334.5</p>	V	<p>4, 4-ジメチル-3- オキソヘキサン ニトリル (CAS# 876299-62-6), 4-メチル-シクロヘ キサノン, 2-メチル-ピリジン- 4-カルボアルデヒド</p>
N121	<p>2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリジン- 4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン- 3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 318.5</p>	V	<p>3-シクロペンチル- 3-オキソプロパン ニトリル (CAS# 95882-33-0), シクロヘキサノン, 2-メチル-ピリジン- 4-カルボアルデヒド</p>
N122	<p>2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリジン- 4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン- 3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 332.6</p>	V	<p>3-シクロヘキシル- 3-オキソ-プロパン ニトリル (CAS# 62455-70-3), シクロヘキサノン, 2-メチル-ピリジン- 4-カルボアルデヒド</p>

10

20

30

40

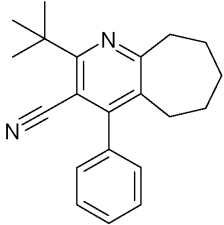
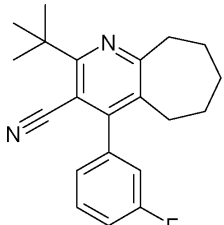
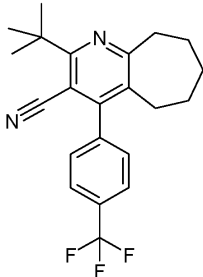
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N123	2-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 350.6	V	5-メトキシ-4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 90087-79-9), 4-メチル-シクロヘキサノン, 2-メチル-ピリジン-4-カルボアルデヒド
N124	2-シクロペンチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 304.6	V	3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0), シクロペンタノン, 2-メチル-ピリジン-4-カルボアルデヒド
N125	2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 318.1	V	3-シクロヘキシル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 62455-70-3), シクロペンタノン, 2-メチル-ピリジン-4-カルボアルデヒド

10

20

30

40

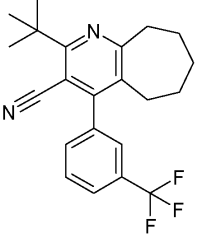
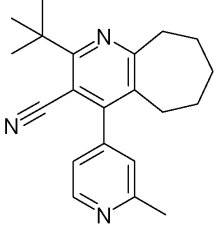
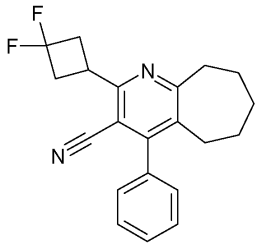
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N126	<p>2-tert-ブチル-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 305.4</p>	V	<p>4, 4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, ベンズアルデヒド</p>
N127	<p>2-tert-ブチル-4-(3-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 323.5</p>	V	<p>4, 4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 3-フルオロ-ベンズアルデヒド</p>
N128	<p>2-tert-ブチル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 373.5</p>	V	<p>4, 4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 4-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒド</p>

10

20

30

40

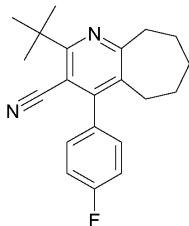
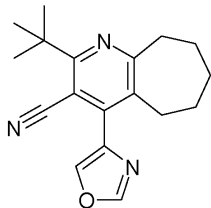
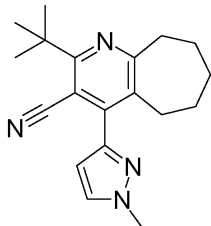
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N129	2-tert-ブチル-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 373.5	V	4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 3-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒド
N130	2-tert-ブチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 320.5	V	4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 2-メチル-ピリジン-4-カルボアルデヒド
N131	2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン 	ESN $[M-H]^-$ : 380.1	V	3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-オキソ-プロピオニトリル (CAS# 1234616-26-2), シクロヘプタノン, ベンズアルデヒド

10

20

30

40

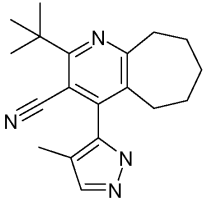
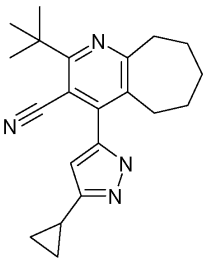
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N132	2-tert-ブチル-4-(4-フルオロ-フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 323.4	V	4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 4-フルオロ-ベンズアルデヒド
N133	2-tert-ブチル-4-(オキサゾール-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 296.4	V	4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, オキサゾール-4-カルボアルデヒド
N134	2-tert-ブチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 309.5	V	4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド

10

20

30

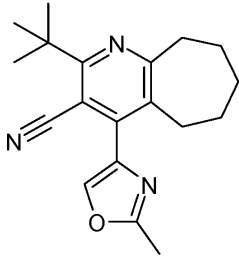
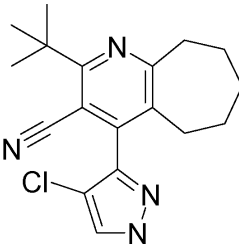
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N135	<p>2-tert-ブチル-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 309.4</p>	V	<p>4, 4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 4-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド</p>
N136	<p>2-tert-ブチル-4-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 335.5</p>	V	<p>4, 4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド</p>

10

20

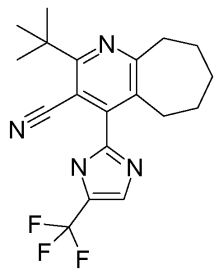
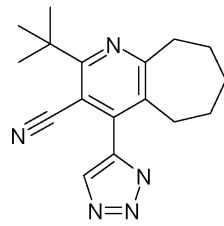
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N137	<p>2-tert-ブチル-4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 310.4</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 2-メチル-オキサゾール-4-カルボアルデヒド</p>
N138	<p>2-tert-ブチル-4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 329.4</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド</p>

10

20

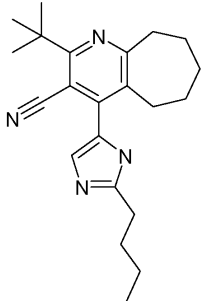
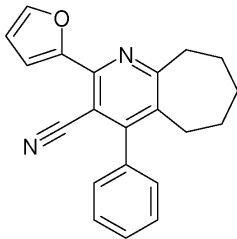
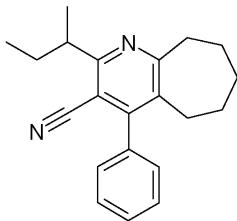
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N139	<p>2-tert-ブチル-4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 363.5</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 5-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-カルボアルデヒド</p>
N140	<p>2-tert-ブチル-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 296.4</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 3H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボアルデヒド</p>

10

20

30

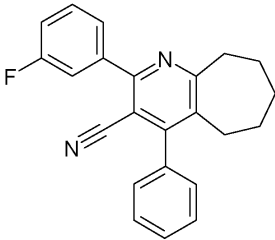
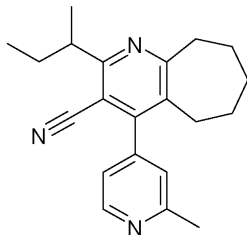
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N141	<p>2-tert-ブチル-4-(2-ブチル-1H-イミダゾール-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 351.5</p>	V	<p>4, 4-ジメチル-3-オキソ-ペンタニトリル (CAS# 59997-51-2), シクロヘプタノン, 2-ブチル-3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド</p>
N142	<p>2-フラン-2-イル-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 315.4</p>	V	<p>2-フロイルアセトニトリル (CAS# 31909-58-7), シクロヘプタノン, ベンズアルデヒド</p>
N143	<p>2-sec-ブチル-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 305.5</p>	V	<p>4-メチル-3-オキソヘキサニトリル (CAS# 42124-66-3), シクロヘプタノン, ベンズアルデヒド</p>

10

20

30

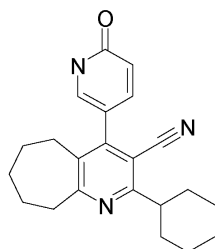
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N144	2-(3-フルオロフェニル)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP [M+H] <sup>+</sup> : 343.4	V	3-フルオロベンゾイルアセトニトリル (CAS# 21667-61-8), シクロヘプタノン, ベンズアルデヒド
N145	2-sec-ブチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP [M+H] <sup>+</sup> : 320.5	V	4-メチル-3-オキソヘキサンニトリル (CAS# 42124-66-3), シクロヘプタノン, 2-メチル-ピリジン-4-カルボアルデヒド

## 【 0 2 3 1 】

## 中間体 N 7 1

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル  
【 化 3 9 】



一般法 R を使用して、中間体 K 7 1 をシクロヘプタノン及び酢酸アンモニウムと反応させて、2 - シクロヘキシル - 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリルを与えた。2 - シクロヘキシル - 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 1 . 1 6 2 g ) 及び 3 7 % H C l 水溶液 ( 6 . 3 4 g ) をジオキサン ( 4 7 . 5 m l ) と合わせて、1 0 0 で 1 時間攪拌した。室温まで冷やした後、混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。粗物質を少量の E t O A c に懸濁した。生成物を濾過によ

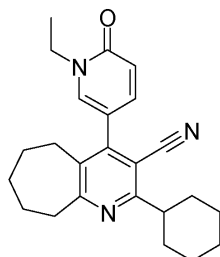
て集め、EtOAcで洗浄し、乾燥させて、標記化合物 ( 1 . 1 2 g ) を無色の固体として与えた。MS ( E S P ) :  $m/z = 348.5 [M+H]^+$ 。

【 0 2 3 2 】

中間体 N 7 2

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 - エチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【 化 4 0 】



10

DMA ( 4 . 1 3 ml ) 中の中間体 N 7 1 ( 2 5 0 mg ) 、炭酸カリウム ( 1 0 9 mg ) 及びヨウ化エチル ( 1 1 8 mg ) の懸濁液を室温で3日間撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、DCM中0% ~ 10% MeOH ) によって精製して、標記化合物 ( 1 8 4 mg ) を無色の泡状物として与えた。MS ( E S P ) :  $m/z = 376.5 [M+H]^+$ 。

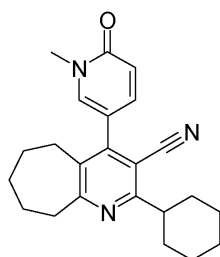
20

【 0 2 3 3 】

中間体 N 7 3

2 - シクロヘキシル - 4 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【 化 4 1 】



30

中間体 N 7 2 の合成と同様にして、中間体 N 7 1 を、炭酸カリウムの存在下、ヨウ化メチルとの反応によって標記化合物に変換した。無色の泡状物。MS ( E S P ) :  $m/z = 362.5 [M+H]^+$ 。

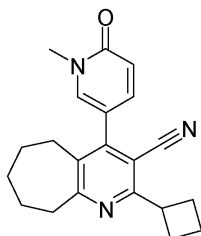
40

【 0 2 3 4 】

中間体 N 9 0

2 - シクロブチル - 4 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル

## 【化 4 2】



一般法 R を使用して、中間体 K 9 0 をシクロヘプタノン及び酢酸アンモニウムと反応させて、2 - シクロブチル - 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリルを与えた。この化合物を、中間体 N 7 1 の合成と同様にして、ジオキサン中での H C l との反応によって、2 - シクロブチル - 4 - ( 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリルに変換した。この化合物を、中間体 N 7 2 の合成と同様にして、炭酸カリウムの存在下、ヨウ化メチルとの反応によって標記化合物に変換した。オフホワイトの非晶質固体。M S ( E S P ) : m / z = 3 3 4 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

## 【 0 2 3 5 】

一般法 W : メトキシメチルのヒドロキシメチル基への変換

20

メトキシメチル化合物 ( 1 当量 ) を 4 8 % H B r 水溶液 ( 2 9 . 0 当量 ) と合わせ、1 0 0 で 1 ~ 3 時間攪拌する。室温まで冷やした後、生成物を濾過によって集め、水で洗浄し、乾燥させる。所望であれば、生成物をクロマトグラフィーによってさらに精製することができる。あるいは、生成物を、例えば E t O A c を使用した抽出によって得ることができる。

## 【 0 2 3 6 】

一般法 Z : ニトリルのカルボン酸への変換

ニトリル ( 1 当量 ) 及び硫酸 ( 5 0 % 水溶液、2 4 当量 ) を合わせる。反応混合物を 1 4 5 ( 加熱ブロックの温度 ) まで加熱し、3 時間攪拌する。室温まで冷やした後、混合物を氷浴に入れ、5 ~ 1 0 まで冷却する。亜硝酸ナトリウム ( 1 . 8 当量 ) の水溶液を反応混合物の下面にゆっくり加え、次に、5 0 まで加熱する。反応混合物を 5 0 で一晩攪拌し、室温まで冷却する。水を加え、3 0 分間攪拌する。反応混合物を 1 M N a O H 水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出する。水層を H C l で p H 1 に酸性化し、E t O A c で抽出する。合わせた有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて、乾燥させる。生成物をクロマトグラフィーによって精製することができる。

30

## 【 0 2 3 7 】

【表 9】

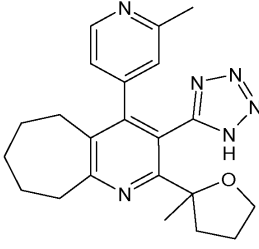
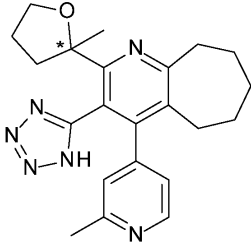
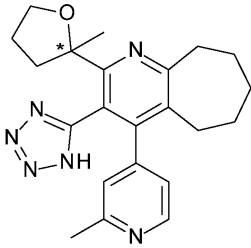
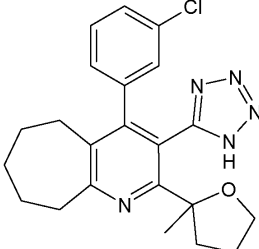
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
149	4-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 397.6	C	N149
150	4-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 397.6	C	N150
151	4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.6	C	N151
154	2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.6	C	N154
157	4-(3-メトキシフェニル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 406.6	C	N157

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
160	4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 391.6	C	N160
161	2-[2-メチルオキソラン-2-イル]-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 391.5	C	N161
162	2-[2-メチルオキソラン-2-イル]-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 391.5	C	N162
163	4-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 410.5	C	N163

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
166	2-(1-メチルシクロペンチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 389.6	C	N166
167	2-(1-メチルシクロペンチル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 374.7	C	N167
168	4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-(1-メチルシクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 405.7	C	N168
170	4-(3-クロロ-フェニル)-2-(1-メチルシクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 408.5	C	N170
171	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-メチルシクロヘキシル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 392.6	C	N171

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
172	2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 403.6	C	N172
173	2-(1-メトキシメチル-シクロペンチル)-4-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 408.6	C	N173
174	4-(3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 423.5	C	N174
175	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 408.6	C	N175
176	4-(1H-インドール-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 443.7	C	N176

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
177	4-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 439.5	C	N177
178	4-(2-エチルピリジン-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 433.6	C	N178
179	3-(2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)-2-メチルフェノール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 434.7	C	N179
180	4-(2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)-2-メチルオキサゾール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 409.6	C	N180
181	4-(1H-インダゾール-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 444.7	C	N181

10

20

30

40

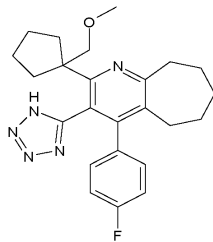
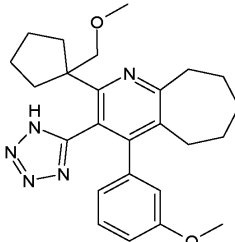
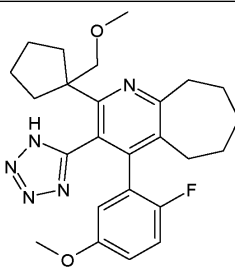
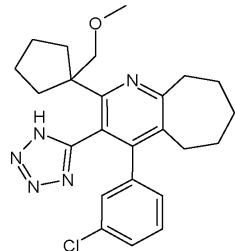
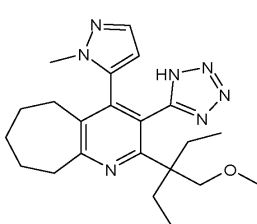
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
182	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 473.6	C	N182
183	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 503.6	C	N183
184	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 404.6	C	N184
185	4-(2-エトキシピリジン-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 449.6	C	N185
186	4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 452.6	C	N186

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
187	4-(4-フルオロフェニル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 422.6	C	N187
188	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(3-メトキシフェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 434.6	C	N188
189	4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 452.6	C	N189
190	4-(3-クロロフェニル)-2-(1-メトキシメチル-シクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 438.6	C	N190
191	2-(3-(メトキシメチル)ペンタン-3-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 410.7	C	N191

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
192	2-(3-(メトキシメチル)ペンタン-3-イル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 406.7	C	N192
193	2-シクロペンチル-4-(2-エチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 389.6	C	N193
194	4-(2-シクロペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 390.7	C	N194
195	2-シクロペンチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 429.5	C	N195
196	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3-メチルペンタン-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 380.7	C	N196

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
197	4-(2-エチルピリジン-4-イル)-2-イソプロピル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 363.6	C	N197
198	2-イソプロピル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 333.6	C	N198
199	4-(2-エトキシピリジン-4-イル)-2-イソプロピル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 379.6	C	N199
200	2-(1-メトキシシクロペンチル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 390.7	C	N200
201	2-(1-メトキシシクロペンチル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.7	C	N201

10

20

30

40

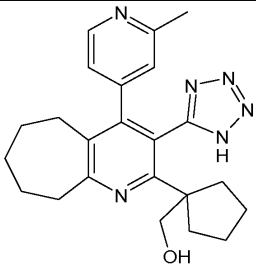
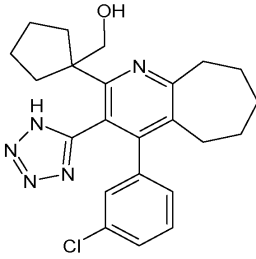
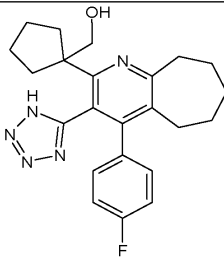
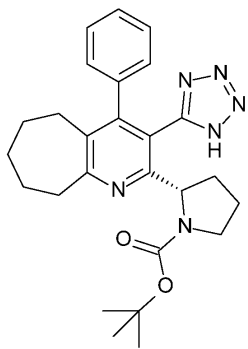
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
202	2-(1-メトキシシクロペンチル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 421.6	C	N202
203	4-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-(1-メトキシシクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 425.6	C	N203
204	2-(1-メトキシシクロペンチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 405.5	C	N204
205	(1-(4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)メタノール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 390.6	C	N205
206	(1-(4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)シクロペンチル)メタノール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.6	W	実施例216

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
207	(1-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)メタノール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 405.6	W	実施例94
208	(1-(4-(3-クロロフェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)メタノール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 424.5	W	実施例190
209	(1-(4-(4-フルオロフェニル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)メタノール		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 408.6	W	実施例187
210	(S)-tert-ブチル 2-(4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 461.7	C	N210

10

20

30

40

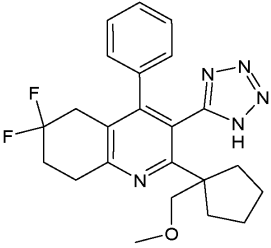
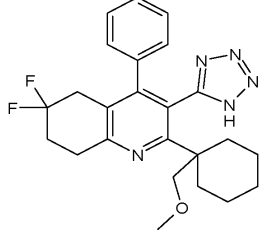
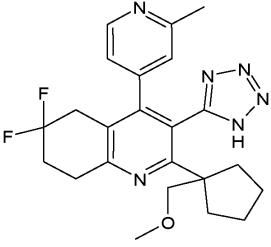
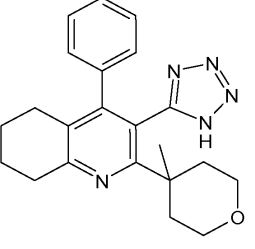
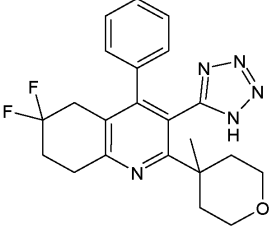
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
212	2-(シクロペンチル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-c]アゼピン-9(6H)-オン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 375.6	C	N212
213	2-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-6,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 396.6	C	N213
214	6,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-tert-ペンチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 380.6	C	N214
215	2-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-6,6-ジメチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 407.6	C	N215
216	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 390.6	C	N216

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
217	6,6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 426.5	C	N217
218	6,6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 440.7	C	N218
219	6,6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 441.7	C	N219
220	2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.6	C	N220
221	6,6-ジフルオロ-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 412.6	C	N221

10

20

30

40

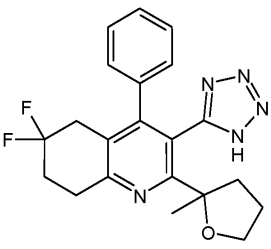
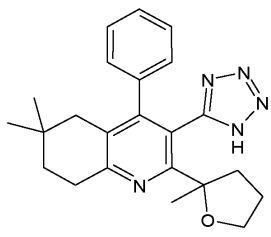
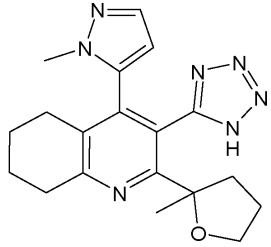
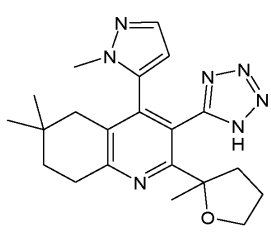
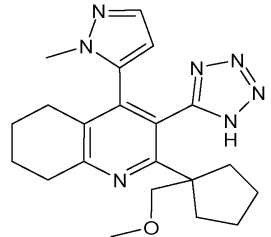
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
222	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 419. 6	C	N222
223	2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 404. 6	C	N223
224	6, 6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 430. 6	C	N224
225	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 422. 6	C	N225
226	2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362. 6	C	N226

10

20

30

40

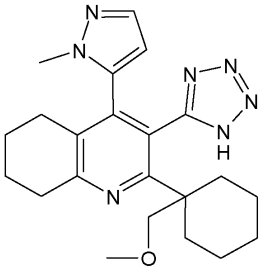
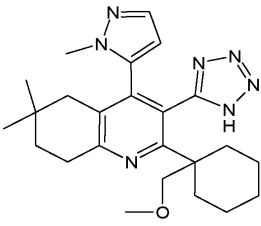
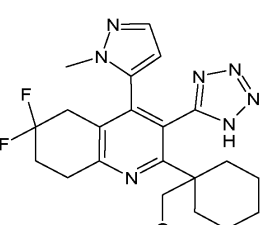
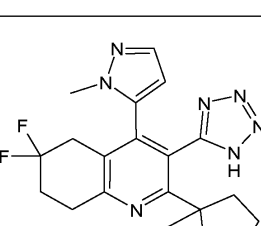
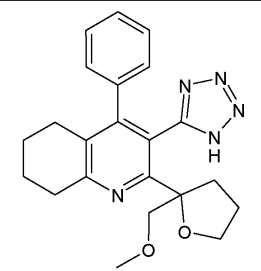
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
227	6,6-ジフルオロ-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 398.6	C	N227
228	6,6-ジメチル-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 390.7	C	N228
229	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 366.6	C	N229
230	6,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 394.6	C	N230
237	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 394.7	C	N237

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
238	2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 408.7	C	N238
239	2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-6, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 436.8	C	N239
240	6, 6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 444.6	C	N240
241	6, 6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 402.7	C	N241
242	2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 392.7	C	N242

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
243	2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 408.6	C	N243
244	2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-6, 6-ジメチル-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 420.6	C	N244
245	6, 6-ジフルオロ-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 428.6	C	N245
246	2-(2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.5	C	N246
247	2-(2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)-6, 6-ジメチル-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 404.6	C	N247

10

20

30

40

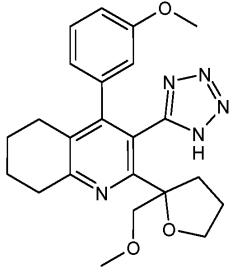
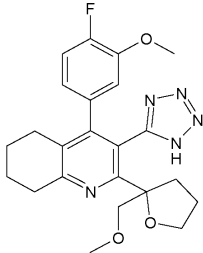
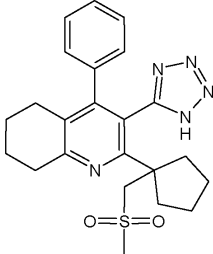
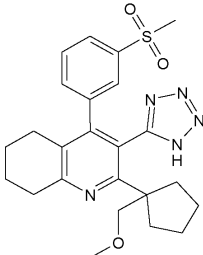
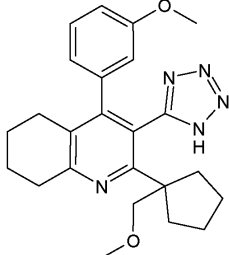
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
248	2-(2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)-6,6-ジフルオロ-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 412.5	C	N248
255	2-(2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 380.6	C	N255
256	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 394.6	C	N256
257	4-(3-クロロフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 426.5	C	N257
258	4-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 396.5	C	N258

10

20

30

40

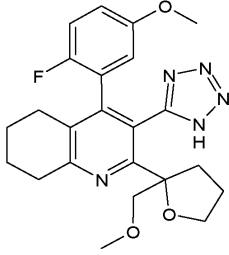
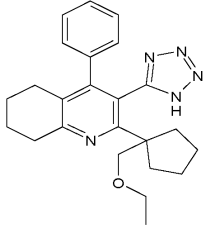
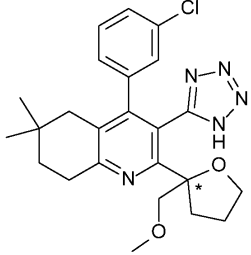
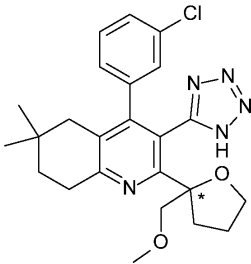
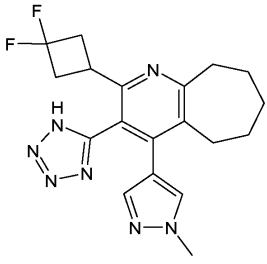
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
259	2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-(3-メトキシフェニル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 422.5	C	N259
260	4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 440.5	C	N260
261	2-(1-(メチルスルホニルメチル)シクロペンチル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 438.5	C	N261
264	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 468.5	C	N264
265	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(3-メトキシフェニル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 420.6	C	N265

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
266	4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 440.5	C	N266
268	2-(1-(エトキシメチル)シクロペンチル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 404.6	C	N268
269	4-(3-クロロフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-6,6-ジメチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 454.5	C	N269
270	4-(3-クロロフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-6,6-ジメチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 454.5	C	N270
271	2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 386.5	C	N271

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
272	2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 384.6	C	N272
273	2-tert-ブチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 352.5	C	N273
274	2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 397.5	C	N274
275	2-sec-ブチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 352.6	C	N275
276	2-tert-ブチル-6,6-ジフルオロ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 385.5	C	N276

10

20

30

40

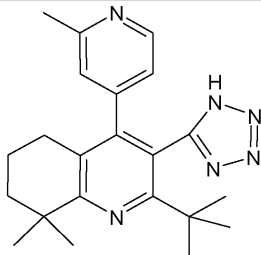
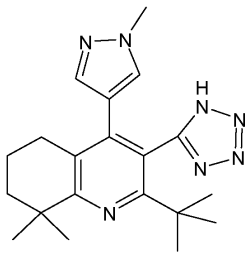
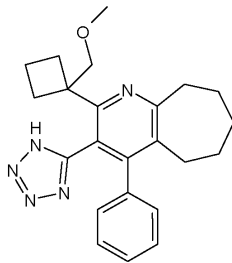
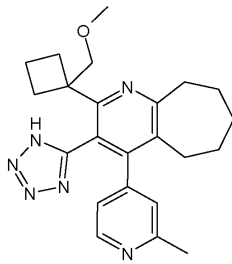
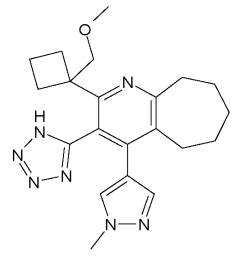
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
277	2-tert-ブチル-6,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 374.5	C	N277
278	2-tert-ブチル-6,6-ジフルオロ-4-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 374.5	C	N278
279	2-tert-ブチル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 352.6	C	N279
280	2-tert-ブチル-8,8-ジメチル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.6	C	N280
281	2-tert-ブチル-7,7-ジメチル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 348.6	C	N281

10

20

30

40

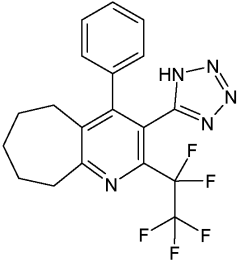
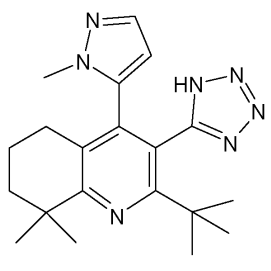
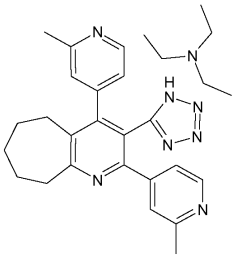
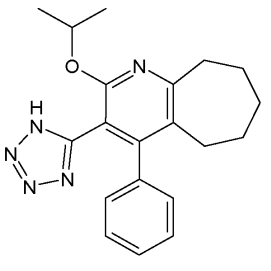
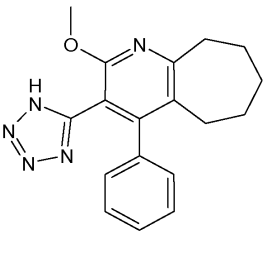
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
282	2-tert-ブチル-8,8-ジメチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 377.6	C	N282
283	2-tert-ブチル-8,8-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 366.2	C	N283
284	2-(1-(メトキシメチル)シクロブチル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 388.6	C	N284
285	2-(1-(メトキシメチル)シクロブチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 405.2	C	N285
286	2-(1-(メトキシメチル)シクロブチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 394.6	C	N286

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
287	2-(Perフルオロエチル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 408.7	C	N287
288	2-tert-ブチル-8,8-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 364.8	C	N288
289	2,4-ビス(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン トリエチルアミン sal		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 398.6	C	N289
290	2-イソプロポキシ-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 348.5	C	N290
291	2-メトキシ-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 322.4	C	N291

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
292	2-エトキシ-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 336.5	C	N292
293	(S)-4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 378.6	C	N293
294	(R)-4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 378.5	C	N294
295	2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 340.5	C	N295
296	2-イソプロポキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 354.6	C	N296

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
297	2-エトキシ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 351.5	C	N297
298	2-(2-メトキシエトキシ)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 366.5	C	N298
299	4-フェニル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 392.5	C	N299
300	2-(3-フルオロプロポキシ)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 368.5	C	N300
301	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 372.5	C	N301

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
302	(S)-4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 364.5	C	N302
303	4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 407.5	C	N303
304	(S)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 393.5	C	N304
305	(S)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 379.5	C	N305
306	2-(2-メトキシエトキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 434.5	C	N306

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
307	4-(3-フルオロフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 384.5	C	N307
308	(S)-4-(3-フルオロフェニル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESN [M-H] <sup>-</sup> : 380.5	C	N308
309	4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 402.5	C	N309
310	(S)-4-(3-フルオロフェニル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 396.5	C	N310
311	(S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 414.5	C	N311

10

20

30

40

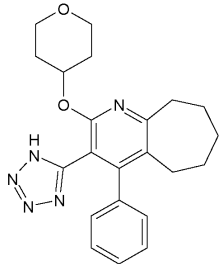
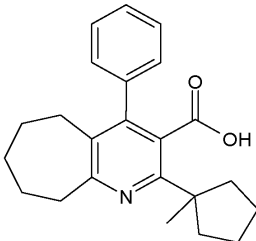
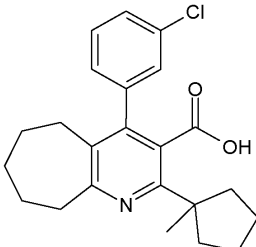
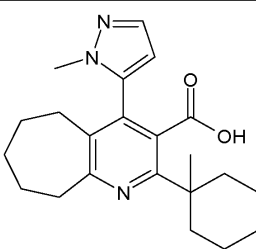
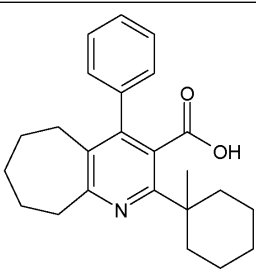
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
312	4-(2-フルオロフェニル)-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 396.5	C	N312
313	4-(2-フルオロフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 384.4	C	N313
314	(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(チオフェン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 384.4	C	N314
315	2-(3-フルオロプロポキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(チオフェン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 374.4	C	N315
316	(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(チオフェン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 384.4	C	N316

10

20

30

40

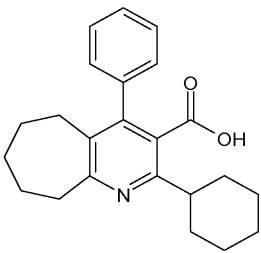
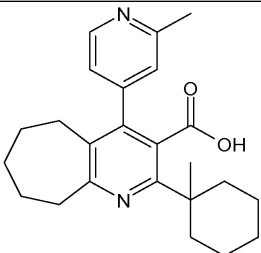
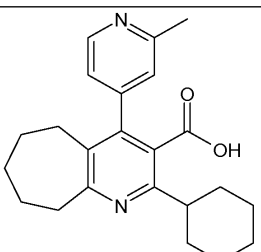
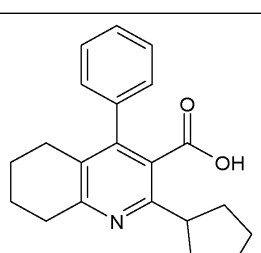
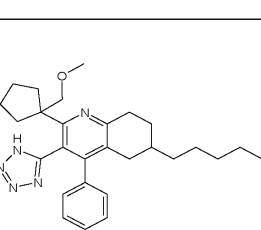
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
317	4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 392. 5	C	N317
318	2-(1-メチルシクロペンチル)-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 350. 6	Z	N167
319	4-(3-クロロフェニル)-2-(1-メチルシクロペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 384. 5	Z	N170
320	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-メチルシクロヘキシル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 368. 6	Z	N171
321	2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 364. 6	Z	N321

10

20

30

40

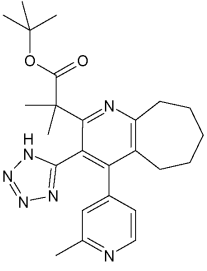
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
322	2-シクロヘキシル-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 350.6	Z	N321の不純物から
323	2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 379.5	Z	N172
324	2-シクロヘキシル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 365.5	Z	N172の不純物から
325	2-シクロペンチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 322.6	A	E325
326	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6-ペンチル-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 460.7	C	N326

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
327	tert-ブチル 2-メチル-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イル)プロパノアート		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 449.4	C	N327

10

## 【 0 2 3 8 】

一般法 X : 不斉中心及び / 又は軸を含有するテトラゾール化合物は、以下の条件の 1 つを使用した分取 H P L C によって分離されうる :

X 1 : Reprosil Chiral NR、ヘプタン中 1 5 % i P r O H

X 2 : Chiralpak AD-H、ヘプタン中 1 0 % E t O H

X 3 : Chiralpak AD、ヘプタン中 1 0 % i P r O H

X 4 : Chiralpak AD、ヘプタン中 1 0 % E t O H

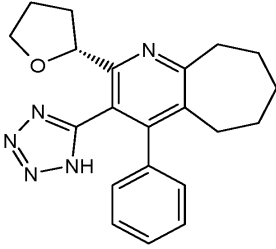
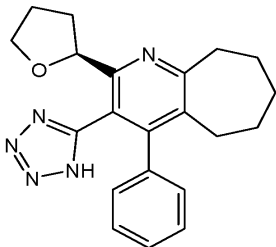
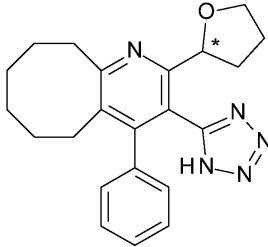
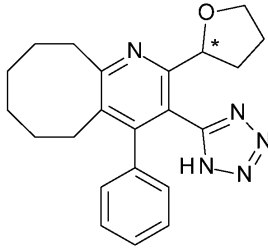
X 5 : Chiralpak AD、ヘプタン中 5 % E t O H

X 6 : Chiralpak AD、ヘプタン中 1 5 % i P r O H。

## 【 0 2 3 9 】

20

【表 10】

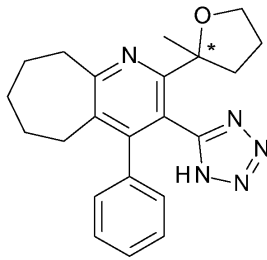
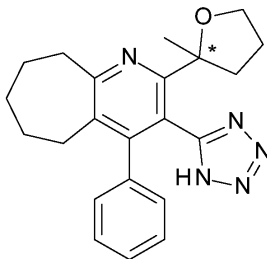
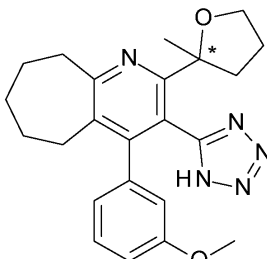
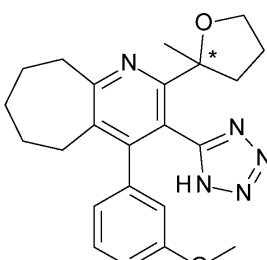
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
146	4-フェニル-2-(R)-テトラヒドロフラン-2-イル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.5	X1 1. ヒート	実施例85
147	4-フェニル-2-(S)-テトラヒドロフラン-2-イル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.5	X1 2. ヒート	実施例85
152	4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.6	X2 1. ヒート	実施例151
153	4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.6	X2 2. ヒート	実施例151

10

20

30

40

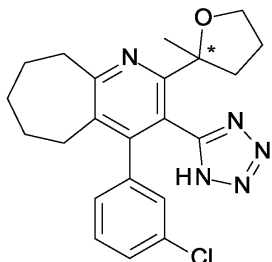
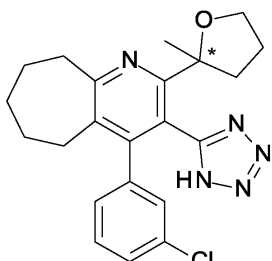
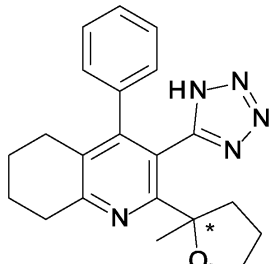
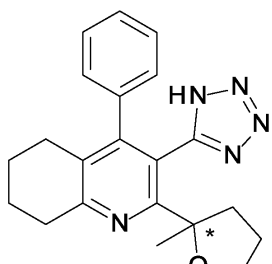
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
155	2-(2-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.5	X3 1. ヒート	実施例 154
156	2-(2-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 376.6	X3 2. ヒート	実施例 154
158	4-(3-メトキシフェニル)-2-(2-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 406.6	X4 1. ヒート	実施例 157
159	4-(3-メトキシフェニル)-2-(2-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 406.6	X4 2. ヒート	実施例 157

10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
164	4-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 410.5	X5 1. ヒ°-ク	実施例 163
165	4-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 410.5	X5 2. ヒ°-ク	実施例 163
231	2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.7	X3 1. ヒ°-ク	実施例 226
232	2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 362.7	X3 2. ヒ°-ク	実施例 226

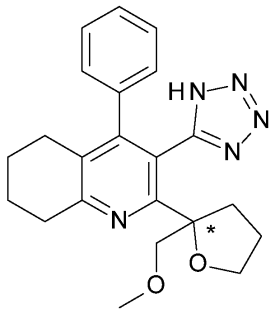
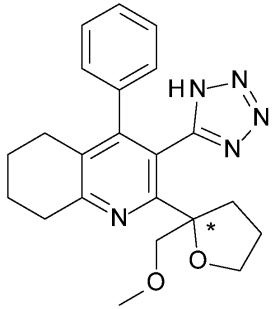
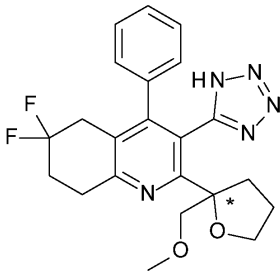
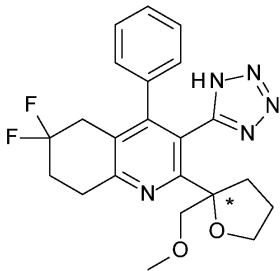
10

20

30

40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
233	6, 6-ジフルオロ-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 398.7	X3 1. ピーク	実施例 227
234	6, 6-ジフルオロ-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 398.7	X3 2. ピーク	実施例 227
235	6, 6-ジメチル-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 390.7	X3 1. ピーク	実施例 228
236	6, 6-ジメチル-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 390.7	X3 2. ピーク	実施例 228

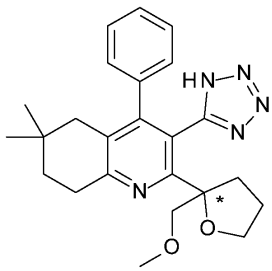
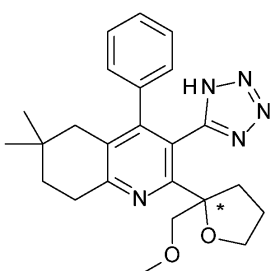
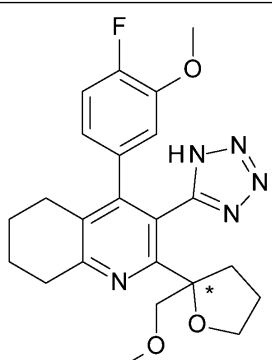
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
249	2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 392.6	X3 1. ピーク	実施例 242
250	(S)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 392.6	X3 2. ピーク	実施例 242
251	6,6-ジフルオロ-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 428.5	X3 1. ピーク	実施例 245
252	6,6-ジフルオロ-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 428.5	X3 2. ピーク	実施例 245

10

20

30

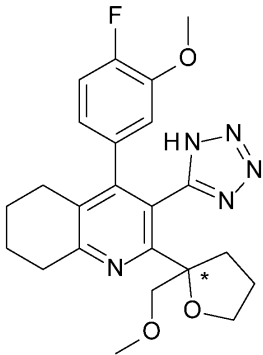
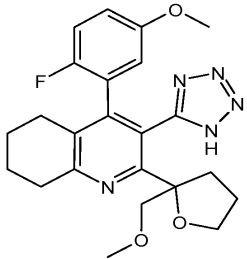
40

実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
253	2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-6,6-ジメチル-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 420.6	X3 1. ピーク	実施例 244
254	2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-6,6-ジメチル-4-フェニル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 420.6	X3 2. ピーク	実施例 244
262	4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 440.5	X6 1. ピーク	実施例 260

10

20

30

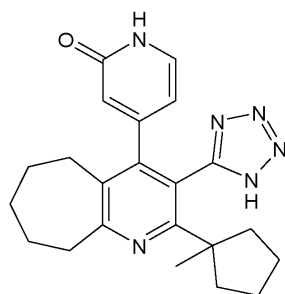
実施例	名称	構造	MS	方法	出発物質
263	4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 440.5	X6 2. ピーク	実施例 260
267	4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン		ESP [M+H] <sup>+</sup> : 440.5	X3 1. ピーク (割り当てられない絶対配置)	実施例 266

## 【0240】

## 実施例 169

4-(2-(1-メチルシクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン

## 【化43】



4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-(1-メチルシクロペンチル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン(実施例168、68.9mg)を酢酸中の33%臭化水素酸(1.42g)と混合し、懸濁液を70℃で18時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、水と共に2回蒸発させ、分取HPLCによって精製して、標記化合物(26mg)を無色の固体として与えた。MS(ESP)=391.7[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0241】

10

20

30

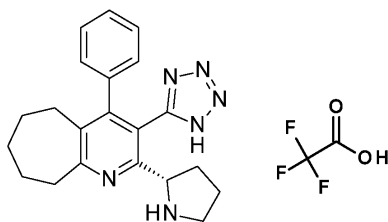
40

50

実施例 2 1 1

(S) - 4 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 2 - イル) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート

【化 4 4】



10

(S) - tert - ブチル 2 - (4 - フェニル - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (実施例 2 1 0、1 4 0 mg) を D C M (2 ml) に溶解した。T F A (1 . 4 8 g) の添加後、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物を分取 H P L C によって精製して、標記化合物 (5 5 mg) をオフホワイトの固体として与えた。M S (E S P) : m / z = 3 6 1 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

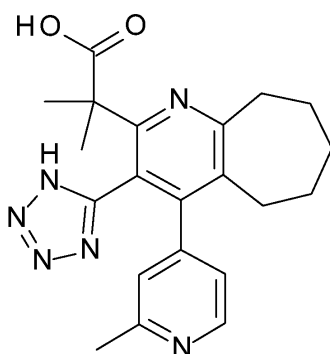
【0 2 4 2】

20

実施例 3 2 8

2 - メチル - 2 - (4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 2 - イル) プロパン酸

【化 4 5】



30

2 - メチル - 2 - (4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ [b] ピリジン - 2 - イル) プロパン酸 tert - ブチル (実施例 3 2 7、2 8 mg) を D C M (3 ml) に溶解した。T F A (7 . 1 2 mg) の添加後、反応混合物を室温で 2 7 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物を分取 H P L C によって精製して、標記化合物 (8 mg) を白色の固体として与えた。M S (E S P) : m / z = 3 9 3 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

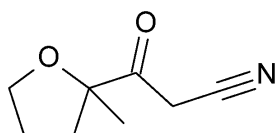
40

【0 2 4 3】

中間体 B 1 5 4

3 - (2 - メチルトetraヒドロフラン - 2 - イル) - 3 - オキソ - プロパンニトリル

【化 4 6】



50

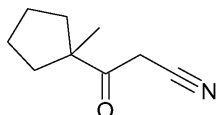
中間体 B 7 9 の合成と同様にして、2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (CAS# 1218915-91-3) を、T H F 中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。無色の液体。M S ( E S P ) :  $m/z = 154.2 [M + H]^+$ 。

【 0 2 4 4 】

中間体 B 1 6 6

3 - ( 1 - メチルシクロペンチル ) - 3 - オキソプロパンニトリル

【化 4 7】



10

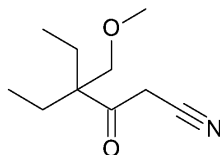
中間体 B 7 9 の合成と同様にして、1 - メチルシクロペンタンカルボン酸メチル (CAS# 4630-83-5) を、T H F 中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。黄色の油状物。M S ( E S N ) :  $m/z = 150.3 [M - H]^-$ 。

【 0 2 4 5 】

中間体 B 1 9 1

4 - エチル - 4 - ( メトキシメチル ) - 3 - オキソヘキサンニトリル

【化 4 8】



20

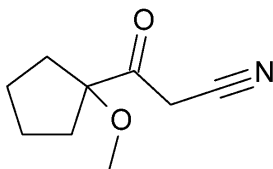
中間体 B 2 1 8 の合成と同様にして、2 - エチルブタン酸エチル (CAS# 2983-38-2) をリチウムジイソプロピルアミド及びクロロメチルメチルエーテルと反応させて、2 - エチル - 2 - ( メトキシメチル ) ブタン酸エチルを得て、これを、T H F 中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。明黄色の液体。M S ( E S P ) :  $m/z = 189.3 [M + H]^+$ 。

【 0 2 4 6 】

中間体 B 2 0 0

3 - ( 1 - メトキシシクロペンチル ) - 3 - オキソプロパンニトリル

【化 4 9】



30

40

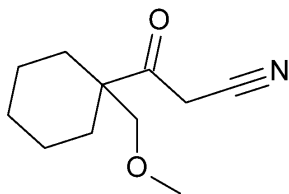
中間体 B 7 9 の合成と同様にして、1 - メトキシシクロペンタンカルボン酸メチル (CAS# 17860-29-6) を、T H F 中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。明黄色の液体。M S ( E S N ) :  $m/z = 166.3 [M - H]^-$ 。

【 0 2 4 7 】

中間体 B 2 1 8

3 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロヘキシル ) - 3 - オキソプロパンニトリル

## 【化 5 0】



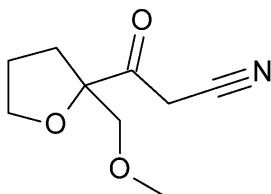
THF (50 ml) 中のジイソプロピルアミン (3.66 g、5.15 ml、36.1 mmol) の溶液に、アルゴン下、-78 で、n-ブチルリチウム (n-ヘキサン中 1.6 M、22.5 ml、36.0 mmol) をゆっくり加え、混合物を 30 分間攪拌した。次に、THF (25 ml) 中のシクロヘキサンカルボン酸メチル (5 g、35.2 mmol) の溶液を滴下した。混合物を -40 まで放温し、この温度で 30 分間攪拌した。次に、THF (12.5 ml) 中のクロロメチル メチルエーテル (2.83 g、35.2 mmol) の溶液を滴下した。添加が完了した後、反応混合物を室温まで放温した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて、1-(メトキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチルを明黄色の油状物として与えて、これを、中間体 B 79 の合成と同様にして、THF 中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。明黄色の油状物。MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 196.5 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0248】

## 中間体 B 2 4 2

## 3-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリル

## 【化 5 1】



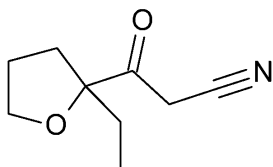
中間体 B 2 1 8 の合成と同様にして、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (CAS# 37443-42-8) をリチウムジイソプロピルアミド及びクロロメチル メチルエーテルと反応させて、2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチルを得て、これを、THF 中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。明黄色の油状物。MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 182.3 [M-H]<sup>+</sup>。

## 【0249】

## 中間体 B 2 4 6

## 3-(2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリル

## 【化 5 2】



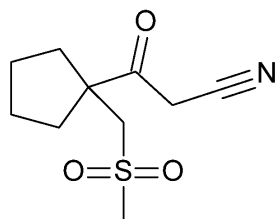
中間体 B 2 1 8 の合成と同様にして、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (CAS# 37443-42-8) をリチウムジイソプロピルアミド及びヨードエタンと反応させて、2-エチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチルを得て、これを、THF 中、水素化ナ

トリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。明黄色の油状物。  
 MS ( ESN ) :  $m/z = 166.4 [M - H]^+$ 。

【 0 2 5 0 】

中間体 B 2 6 1

3 - ( 1 - ( メチルスルホニルメチル ) シクロペンチル ) - 3 - オキソプロパンニトリル  
 【 化 5 3 】



10

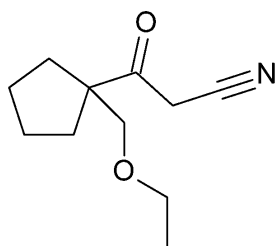
中間体 B 2 1 8 の合成と同様にして、シクロペンタンカルボン酸メチルをリチウムジイソプロピルアミド及び(クロロメチル)(メチル)スルファンと反応させて、1-(メチルチオメチル)シクロペンタンカルボン酸メチルを得て、これを、THF中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって、3-(1-(メチルチオメチル)シクロペンチル)-3-オキソプロパンニトリルに変換した。次に、3-(1-(メチルチオメチル)シクロペンチル)-3-オキソプロパンニトリル ( 210 mg、1.06 mmol ) をジクロロメタン ( 10 ml ) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 ( 656 mg、2.66 mmol ) を一度に加え、混合物を室温で一晩撹拌した。得られた白色の懸濁液を水で希釈し、DCMで抽出した。有機抽出物を  $Na_2SO_3$  ( 15 % g / g 溶液 ) 及び飽和  $NaHCO_3$  水溶液で洗浄し、 $Na_2SO_4$  ( 固体  $Na_2SO_3$  を含有 ) で乾燥させ、蒸発させて、標記化合物を白色の固体として得た。MS ( ESN ) :  $m/z = 228.3 [M - H]^+$ 。

20

【 0 2 5 1 】

中間体 B 2 6 8

3 - [ 1 - ( エトキシメチル ) シクロペンチル ] - 3 - オキソ - プロパンニトリル  
 【 化 5 4 】



30

中間体 B 7 9 の合成と同様にして、1-(エトキシメチル)シクロペンタンカルボン酸メチル ( CAS# 1360569-15-8 ) を、THF中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。黄色の液体。MS ( ESN ) :  $m/z = 194.3 [M - H]^+$ 。

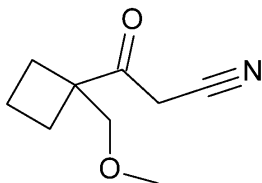
40

【 0 2 5 2 】

中間体 B 2 8 4

3 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロブチル ) - 3 - オキソプロパンニトリル

## 【化 5 5】



中間体 B 2 1 8 の合成と同様にして、シクロブタンカルボン酸メチル (CAS# 765-85-5) をリチウムジイソプロピルアミド及びクロロメチル メチルエーテルと反応させて、1 - (メトキシメチル)シクロブタンカルボン酸メチルを得て、これを、T H F 中、水素化ナトリウム及びアセトニトリルとの反応によって標記化合物に変換した。黄色の液体。M S ( E S N ) : m / z = 1 6 6 . 3 [ M - H ] <sup>-</sup>。

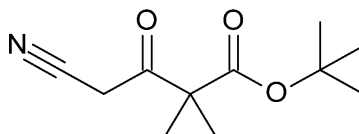
10

## 【 0 2 5 3 】

## 中間体 B 3 2 7

4 - シアノ - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソブタン酸tert - ブチル

## 【化 5 6】



20

T H F ( 2 9 ml ) 中のアセトニトリル ( 0 . 6 0 g 、 1 4 . 6 mmol ) の溶液をドライアイス浴で冷却した。n - B u L i ( ヘキサン中 1 . 6 M 溶液 9 ml 、 1 4 . 4 mmol ) を滴下し、攪拌を 3 0 分間続けた。次に、T H F ( 7 ml ) 中の 2 , 2 - ジメチルマロン酸 1 - tert - ブチル 3 - メチル ( CAS# 85293-46-5 ) ( 1 . 5 g 、 7 . 3 mmol ) の溶液をゆっくり加えた。混合物を - 7 8 ° で 2 時間攪拌した。酢酸 ( 2 . 4 ml 、 過剰 ) を加え、反応混合物を室温に達するまで放置した。抽出後処理 ( A c O E t / 飽和セニエット塩水溶液 ) の後、有機相を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濃縮して、明橙色の液体 ( 1 . 4 g ) を与えて、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

30

## 【 0 2 5 4 】

## 追加の中間体 K ( クネーフェナーゲル縮合を介する )

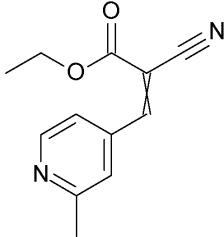
一般法 Z 2 : 室温でのシアノ酢酸アルキルとアルデヒド及び N H <sub>4</sub> O A c の反応によるクネーフェナーゲル生成物

アルデヒド ( 1 当量 ) 、 2 - シアノ酢酸アルキル ( 1 当量 ) 、酢酸アンモニウム ( 1 . 5 当量 ) 及びアルコール ( 典型的には、エタノール ) の混合物を室温で 1 時間攪拌する。抽出後処理 ( A c O E t / H <sub>2</sub> O ) の後、有機相を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、濃縮乾固して、標記化合物を固体として得て、これをそのまま使用した。必要に応じて、これをクロマトグラフィー及び / 又は再結晶化によってさらに精製することができる。

## 【 0 2 5 5 】

40

【表 1 1】

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
K297	エチル 2-シアノ-3-(2- メチルピリジン-4- イル)アクリレート 	ESP $[M+H]^+$ : 217.5	Z2	2-メチルイソニコチン アルデヒド, エチル 2- シアノアセタート

10

## 【0256】

## 追加の中間体 P (ピリドン)

一般法 Z1 : ケトン、クネーフェナーゲル付加体、 $\text{NH}_4\text{OAc}$  (78) からのピリドン、それに続く、硝酸アンモニウムセリウムとの反応

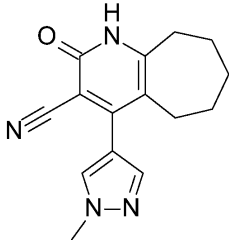
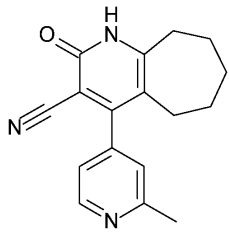
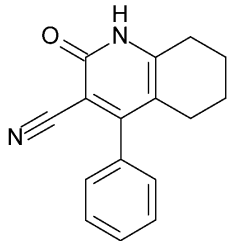
20

ケトン (1 当量)、クネーフェナーゲル付加体 (中間体 K、1 当量)、酢酸アンモニウム (3 当量) 及びアルコール (典型的には、エタノール) の混合物を 2 ~ 12 時間還流する。懸濁液を氷浴で冷却し、濾過して、沈殿物 1 を得る。母液を濃縮し、アセトン / 水 (1 / 1) に溶解し、氷浴で冷却する。硝酸アンモニウムセリウム (1 当量) を加え、攪拌を室温で 20 分間 ~ 2 時間続ける。反応混合物を濾過して、沈殿物 2 を得る。合わせた固体を乾燥させ、そのまま使用することができる。必要に応じて、原産物をクロマトグラフィー及び / 又は結晶化によってさらに精製して、標記化合物の純粋な標本を得ることができる。

## 【0257】

30

【表 1 2】

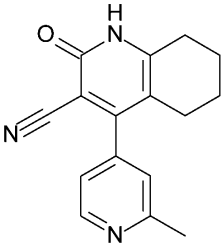
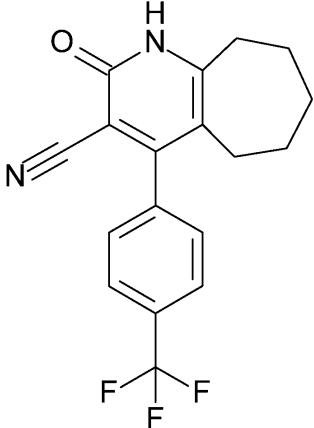
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P295	4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソ-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 269.5	Z1	エチル 2-シアノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アクリレート, (CAS# 1005866-02-3),  シクロヘプタノン
P297	4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソ-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 280.5	Z1	エチル 2-シアノ-3-(2-メチルピリジン-4-イル) アクリレート (中間体 K297), シクロヘプタノン
P302	2-オキソ-4-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 251.5	Z1	エチル 2-シアノ-3-フェニルアクリレート (CAS# 2025-40-3), シクロヘキサノン

10

20

30

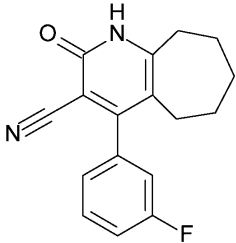
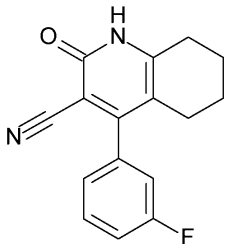
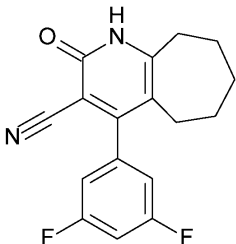
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P305	<p>4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 266.5</p>	Z1	<p>エチル 2-シアノ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)アクリレート (中間体 K297), シクロヘキサノン</p>
P306	<p>2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESN [M-H]<sup>-</sup>: 331.4</p>	Z1	<p>エチル 2-シアノ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリレート (CAS# 149550-21-0), シクロヘプタノン</p>

10

20

30

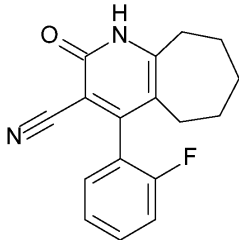
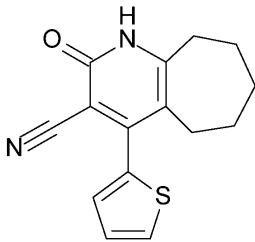
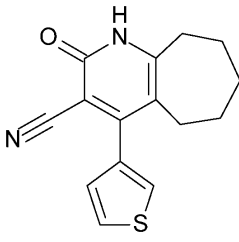
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P307	4-(3-フルオロフェニル)-2-オキ ソ-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ- 1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3- カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 283.4	Z1	エチル 2-シアノ-3- (3-フルオロフェニル) アクリラート (CAS# 19310-52-2), シクロヘプタノン
P308	4-(3-フルオロフェニル)-2-オキ ソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキ ノリン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 269.3	Z1	エチル 2-シアノ-3- (3-フルオロフェニル) アクリラート (CAS# 19310-52-2), シクロヘキサノン
P309	4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2- オキソ-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒド ロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン- 3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 301.4	Z1	エチル 2-シアノ-3-(3, 5- ジフルオロフェニル) アクリラート (CAS# 623572-49-6), シクロヘプタノン

10

20

30

40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
P312	4-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 283.3	Z1	エチル 2-シアノ-3-(2-フルオロフェニル)アクリラート (CAS# 84186-23-2), シクロヘプタノン
P314	2-オキソ-4-(チオフェン-2-イル)-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESN $[M-H]^-$ : 269.4	Z1	エチル 2-シアノ-3-(チオフェン-2-イル)アクリラート (CAS#31330-51-5), シクロヘプタノン
P316	2-オキソ-4-(チオフェン-3-イル)-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 271.4	Z1	エチル 2-シアノ-3-(チオフェン-3-イル)アクリラート (CAS#117106-47-5), シクロヘプタノン

## 【 0 2 5 8 】

## 追加の中間体 E / N

一般法 Y : 2 - クロロピリジンを介する、ピリドンの 2 - アルコキシピリジンへの変換

工程 1 : オキシ塩化リン ( 3 7 7 mmol、7 当量 ) 中のピリドン ( 中間体 P、5 4 . 1 mm

10

20

30

40

50

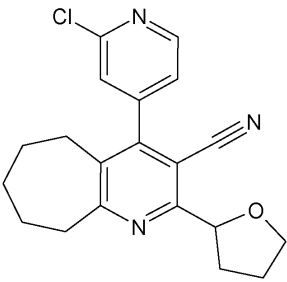
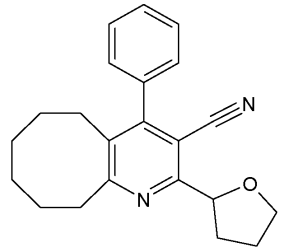
ol) の懸濁液に DMF (23.1 mmol、0.43 当量) をゆっくり加える。発熱反応が終了した後、混合物を 105 で 4 時間加熱する。全ての揮発性物質を蒸発させ、油性の残留物を水にゆっくり注ぐ。懸濁液を 1 時間攪拌し、濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、2-クロロピリジン褐色の固体として得る。この化合物をそのまま使用するか、又はクロマトグラフィーによってさらに精製することができる。

【0259】

工程 2: それぞれのアルコール (4.2 mmol、4 当量) を THF (2 ml) に溶解する。水素化ナトリウム (4 当量、鉱油中 55% 分散物) を加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、それに続いて、THF (3 ml) 中の工程 1 で得られたクロロピリジン (1.1 mmol、1 当量) の懸濁液を加える。反応混合物を室温で 3 時間攪拌する。抽出後処理 (水 / 飽和重炭酸ナトリウム水溶液)、それに続く、クロマトグラフィーが標的化合物を与える。

【0260】

【表 13】

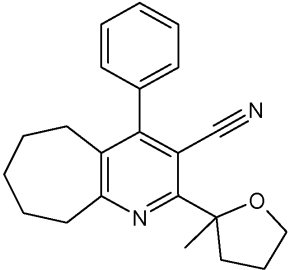
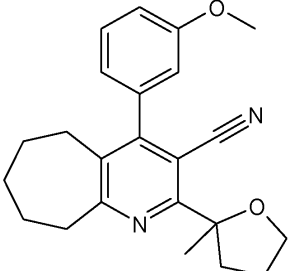
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N149R	4-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 354.6	V	中間体 B85, 2-クロロイソニコチン アルデヒド, シクロヘプタノン
N151	4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 333.5	V	中間体 B85, ベンズアルデヒド, シクロオクタノン

10

20

30

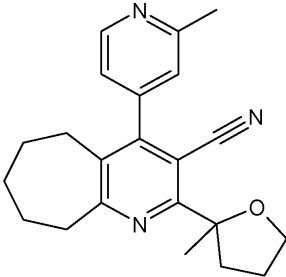
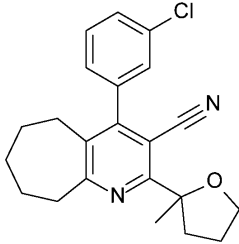
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N154	<p>2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 333.6</p>	V	<p>中間体 B154, ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N157	<p>4-(3-メトキシフェニル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 363.5</p>	V	<p>中間体 B154, 3-メトキシベンズ アルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

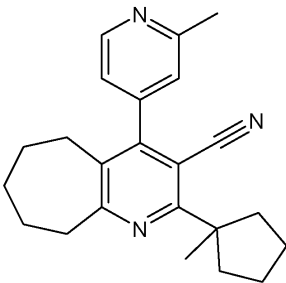
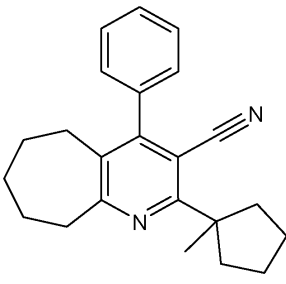
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N160	<p>4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 348.5</p>	V	<p>中間体 B154, 2-メチルイソニコチン アルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N163	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 367.5</p>	V	<p>中間体 B154, 3-クロロベンズ アルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

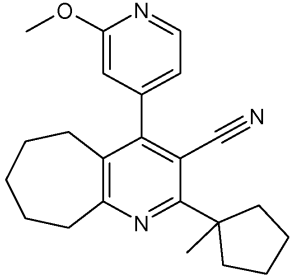
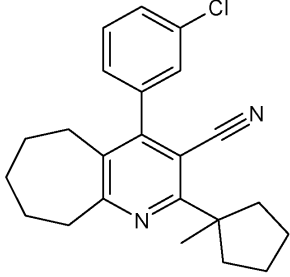
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N166	<p>2-(1-メチルシクロペンチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 346.5</p>	V	<p>中間体 B166, 2-メチルイソニコチン アルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N167	<p>2-(1-メチルシクロペンチル)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 349.6</p>	V	<p>中間体 B166, ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

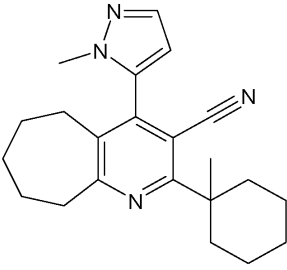
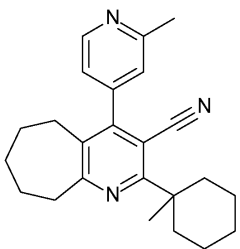
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N168	<p>4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-(1-メチルシクロペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 362.7</p>	V	<p>中間体 B166, 2-メトキシイソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N170	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-(1-メチルシクロペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 		V	<p>中間体 B166, 3-クロロベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

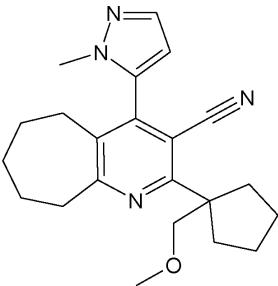
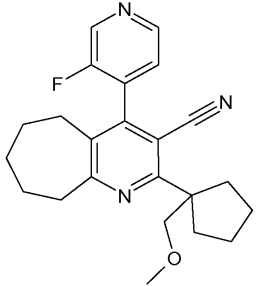
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N171	<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-メチルシクロヘキシル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 349.6</p>	V	<p>3-(1-メチルシクロヘキシル)-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-32-9), 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N172	<p>2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-(2-メチル-4-ピリジル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル, 微量の 2-シクロヘキシル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリルを含有する</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 360.5</p>	V	<p>3-(1-メチルシクロヘキシル)-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-32-9), 2-メチルイソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

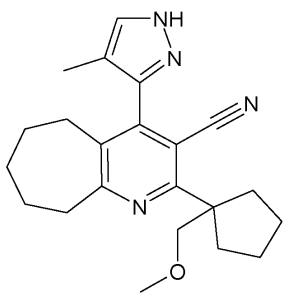
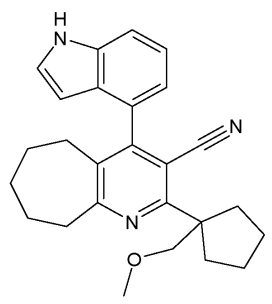
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N173	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 365.6</p>	V	<p>中間体 B94,  1-メチル-1H- ピラゾール-5-カルボ アルデヒド,  シクロヘプタノン</p>
N174	<p>4-(3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 380.5</p>	V	<p>中間体 B94,  3-フルオロイソニコチ ンアルデヒド,  シクロヘプタノン</p>

10

20

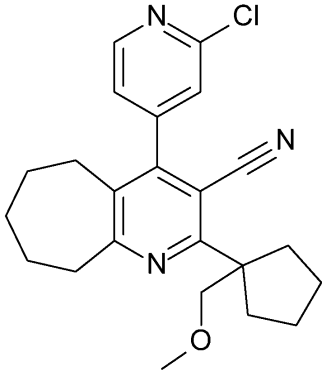
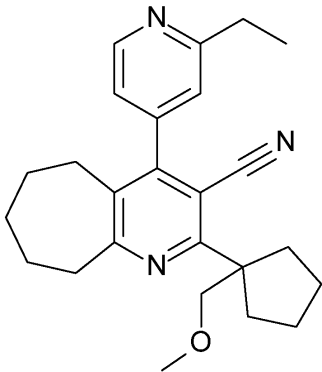
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N175	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 365. 6</p>	V	<p>中間体 B94, 4-メチル-1H- ピラゾール-5-カルボ アルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N176	<p>4-(1H-インドール-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 400. 7</p>	V	<p>中間体 B94, 1H-インドール-4- カルボアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

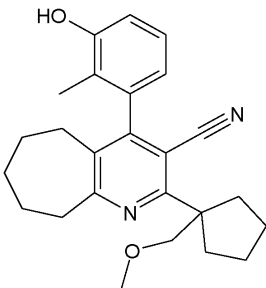
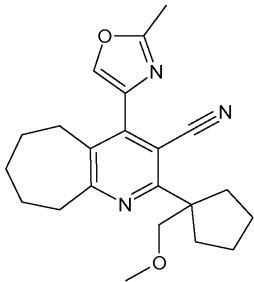
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N177	<p>4-(2-クロロ-4-ピリジル)-2-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 396.5</p>	V	<p>中間体 B94, 2-クロロイソニコチン アルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N178	<p>4-(2-エチル-4-ピリジル)-2-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 390.6</p>	V	<p>中間体 B94, 2-エチルイソニコチン アルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

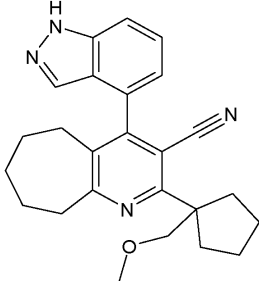
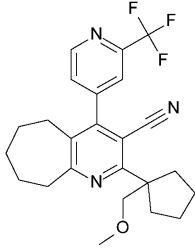
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N179	<p>4-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)- 2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロ ヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 391.7</p>	V	<p>中間体 B94,  3-ヒドロキシ-2-メチ ルベンズアルデヒド,  シクロヘプタノン</p>
N180	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(2-メチルオキサゾール-4-イ ル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロ ヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 366.6</p>	V	<p>中間体 B94,  2-メチルオキサゾール -4-カルボアルデヒド,  シクロヘプタノン</p>

10

20

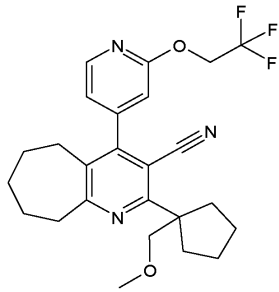
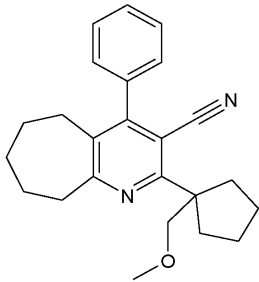
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N181	<p>4-(1H-インダゾール-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 401.7</p>	V	<p>中間体 B94, 1H-インダゾール-4-カルボアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N182	<p>2-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-4-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 		V	<p>中間体 B94, 2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

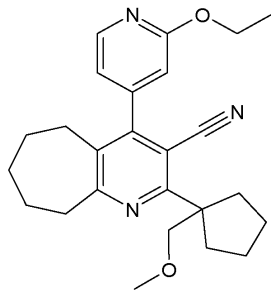
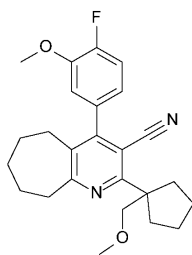
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N183	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 460.6</p>	V	<p>中間体 B94, 2-(2, 2, 2-トリフルオ ロエトキシ)イソニコ チンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N184	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 361.6</p>	V	<p>中間体 B94, ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

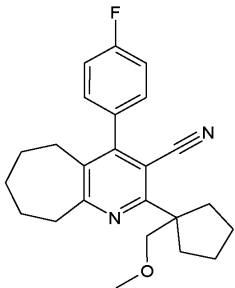
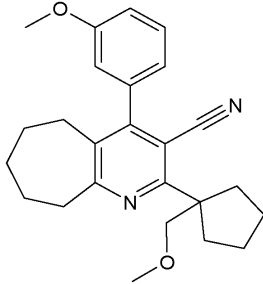
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N185	<p>4-(2-エトキシピリジン-4-イル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 406.6</p>	V	<p>中間体 B94, 2-エトキシイソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N186	<p>4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 409.6</p>	V	<p>中間体 B94, 4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

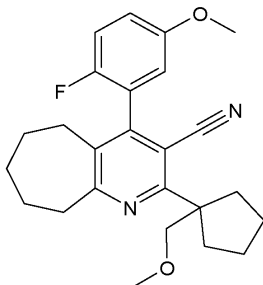
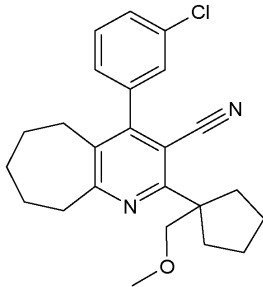
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N187	<p>4-(4-フルオロフェニル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 379.6</p>	V	<p>中間体 B94, 4-フルオロベンズアル デヒド, シクロヘプタノン</p>
N188	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(3-メトキシフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 391.6</p>	V	<p>中間体 B94, 3-メトキシベンズアル デヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N189	<p>4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 409.6</p>	V	<p>中間体 B94, 2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N190	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 		V	<p>中間体 B94, 3-クロロベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

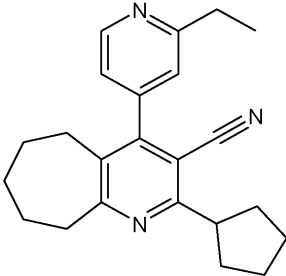
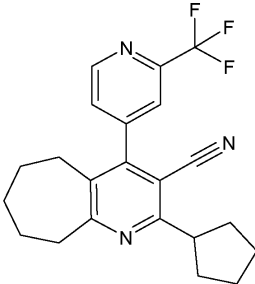
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N191	<p>2-(3-(メトキシメチル)ペンタン-3-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p>	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 367.6</p>	V	<p>中間体 B191, 1-メチル-1H- ピラゾール-5-カルボ アルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N192	<p>2-[1-エチル-1-(メトキシメチル)プロピル]-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p>		V	<p>中間体 B191, ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

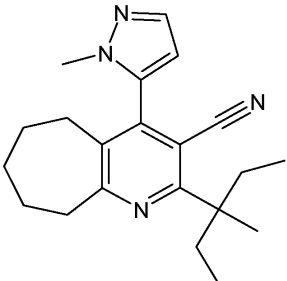
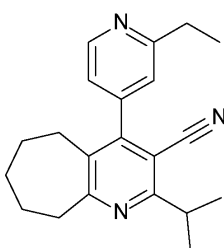
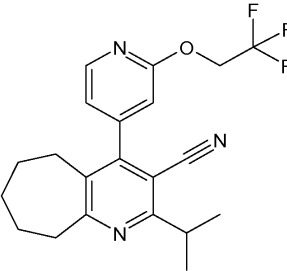
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N193	<p>2-シクロペンチル-4-(2-エチルピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 346.5</p>	V	<p>3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0), 2-エチルイソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N195	<p>2-シクロペンチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 386.5</p>	V	<p>3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 95882-33-0), 2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

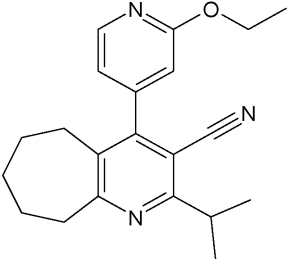
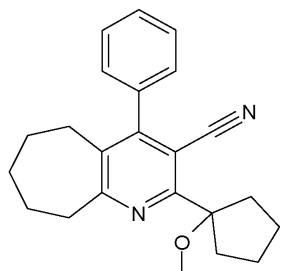
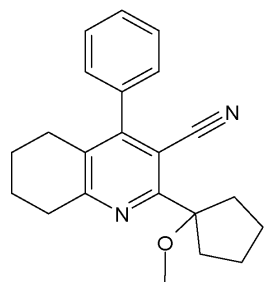
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N196	<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 2-(3-メチルペンタン-3-イル)- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプ タ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 337.7</p>	V	<p>4-エチル-4-メチル-3- オキソヘキサンニトリ ル (CAS#87539-07-9),  1-メチル-1H- ピラゾール-5- カルボアルデヒド,  シクロヘプタノン</p>
N197	<p>4-(2-エチル-4-ピリジル)-2-イソプロ ピル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロ ヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 320.5</p>	V	<p>4-メチル-3-オキソペ ンタンニトリル (CAS# 29509-06-6),  2-エチルイソニコチン アルデヒド,  シクロヘプタノン</p>
N198	<p>2-イソプロピル-4-(2-(2, 2, 2-トリフル オロエトキシ)ピリジン-4-イル)- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプ タ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 390.5</p>	V	<p>4-メチル-3-オキソペ ンタンニトリル (CAS# 29509-06-6),  2-(2, 2, 2-トリフルオ ロエトキシ)イソニコ チンアルデヒド,  シクロヘプタノン</p>

10

20

30

40

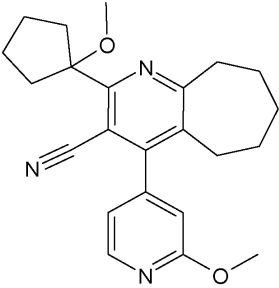
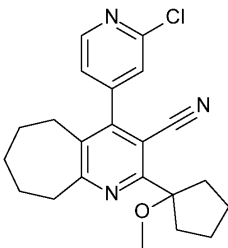
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N199	<p>4-(2-エトキシピリジン-4-イル)-2-イソプロピル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 336.6</p>	V	<p>4-メチル-3-オキシペンタンニトリル (CAS# 29509-06-6), 2-エトキシイソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N200	<p>2-(1-メトキシシクロペンチル)-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 347.7</p>	V	<p>中間体 B200, ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N201	<p>2-(1-メトキシシクロペンチル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 333.6</p>	V	<p>中間体 B200, ベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

30

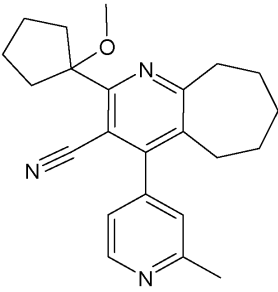
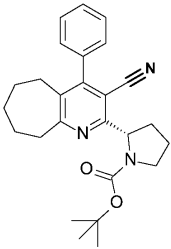
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N202	<p>2-(1-メトキシシクロペンチル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 378.5</p>	V	<p>中間体 B200, 2-メトキシイソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N203	<p>4-(2-クロロ-4-ピリジル)-2-(1-メトキシシクロペンチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 382.5</p>	V	<p>中間体 B200, 2-クロロイソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

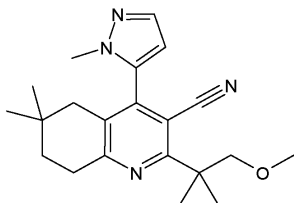
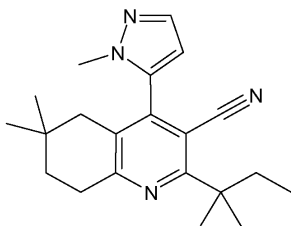
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N204	<p>2-(1-メトキシシクロペンチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 362.5</p>	V	<p>中間体 B200, 2-メチルイソニコチン アルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N210	<p>(S)-tert-ブチル 2-(3-シアノ-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 418.7</p>	V	<p>(S)-tert-ブチル 2-(2-シアノアセチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (CAS# 173690-69-2), ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

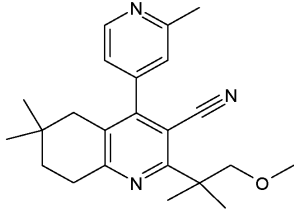
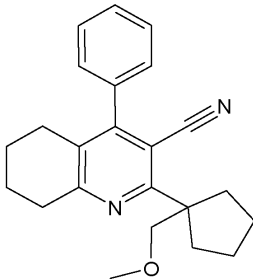
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N213	<p>2-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-6, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 353.5</p>	V	<p>5-メトキシ-4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 90087-79-9),  1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド,  4, 4-ジメチルシクロヘキサノン</p>
N214	<p>6, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-tert-ペンチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 337.5</p>	V	<p>4, 4-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル (CAS# 876299-62-6),  1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド,  4, 4-ジメチルシクロヘキサノン</p>

10

20

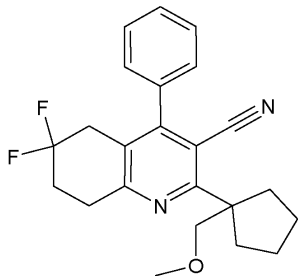
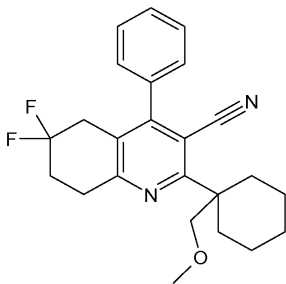
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N215	<p>2-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-6,6-ジメチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 364.6</p>	V	<p>5-メトキシ-4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 90087-79-9), 2-メチルピリジン-4-カルボアルデヒド, 4,4-ジメチルシクロヘキサノン</p>
N216	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 347.6</p>	V	<p>中間体 B94, ベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

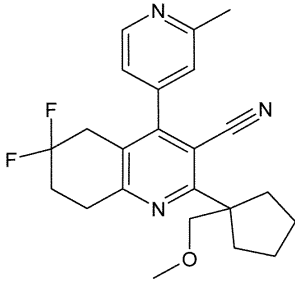
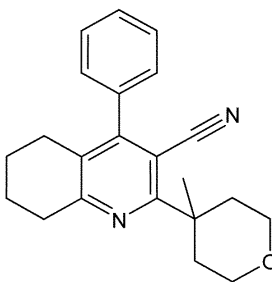
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N217	<p>6, 6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 383.6</p>	V	<p>中間体 B94, ベンズアルデヒド, 4, 4-ジフルオロシクロ ヘキサノン</p>
N218	<p>6, 6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 397.6</p>	V	<p>中間体 B218, ベンズアルデヒド, 4, 4-ジフルオロシクロ ヘキサノン</p>

10

20

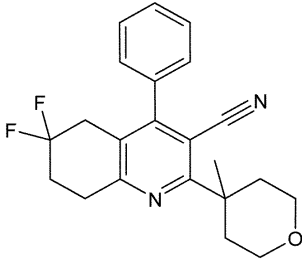
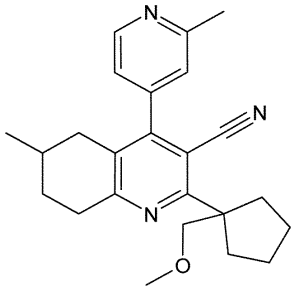
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N219	<p>6,6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 398.5</p>	V	<p>中間体 B94, 2-メチルピリジン-4-カルボアルデヒド, 4,4-ジフルオロシクロヘキサノン</p>
N220	<p>2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 333.5</p>	V	<p>中間体 B220, ベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

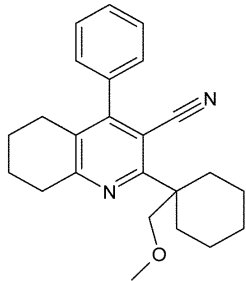
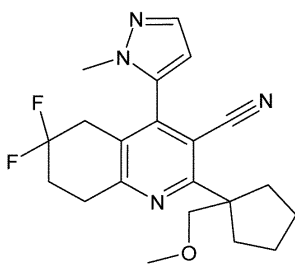
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N221	<p>6, 6-ジフルオロ-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 369.5</p>	V	<p>中間体 B220, ベンズアルデヒド, 4, 4-ジフルオロシクロ ヘキサノン</p>
N222	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 376.5</p>	V	<p>中間体 B94, 2-メチルピリジン-4- カルボアルデヒド, 4-メチルシクロ ヘキサノン</p>

10

20

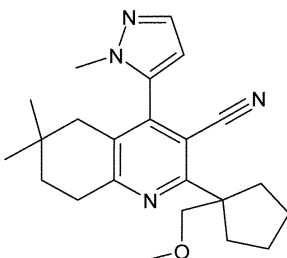
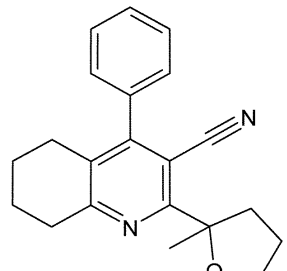
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N223	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 361.7</p>	V	<p>中間体 B218, ベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>
N224	<p>6,6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 387.6</p>	V	<p>中間体 B94, 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド, 4,4-ジフルオロシクロヘキサノン</p>

10

20

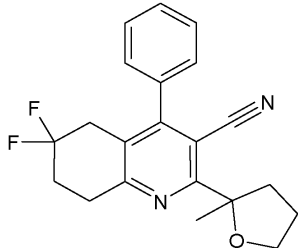
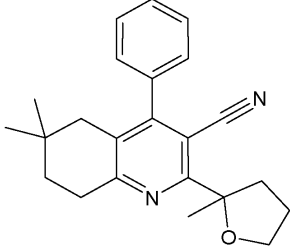
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N225	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 379.6</p>	V	<p>中間体 B94,  1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド,  4,4-ジメチルシクロヘキサノン</p>
N226	<p>2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 319.5</p>	V	<p>中間体 B154,  ベンズアルデヒド,  シクロヘキサノン</p>

10

20

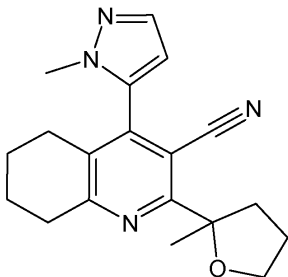
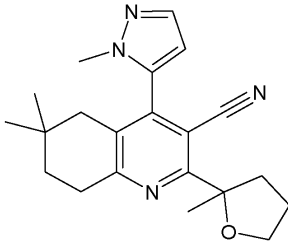
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N227	<p>6, 6-ジフルオロ-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 355. 5</p>	V	<p>中間体 B154, ベンズアルデヒド, 4, 4-ジフルオロシクロ ヘキサノン</p>
N228	<p>6, 6-ジメチル-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 347. 6</p>	V	<p>中間体 B154, ベンズアルデヒド, 4, 4-ジメチルシクロ ヘキサノン</p>

10

20

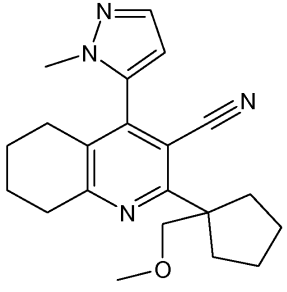
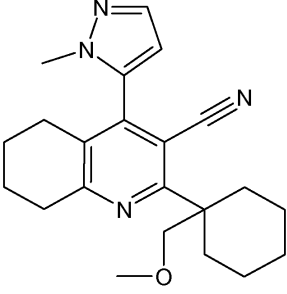
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N229	<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3- カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 323.6</p>	V	<p>中間体 B154,  1-メチル-1H- ピラゾール-5-カルボ アルデヒド,  シクロヘキサノン</p>
N230	<p>6, 6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 351.6</p>	V	<p>中間体 B154,  1-メチル-1H- ピラゾール-5-カルボ アルデヒド,  4, 4-ジメチルシクロ ヘキサノン</p>

10

20

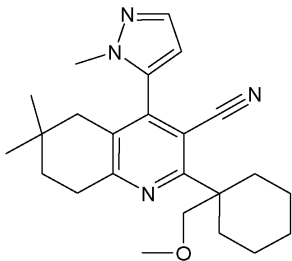
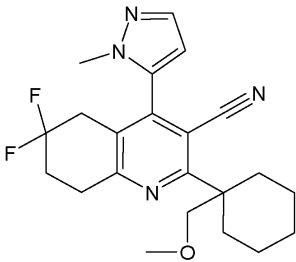
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N237	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 351.7</p>	V	<p>中間体 B94, 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド, シクロヘキサノン</p>
N238	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 365.6</p>	V	<p>中間体 B218, 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

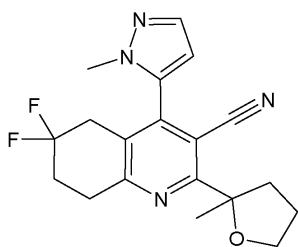
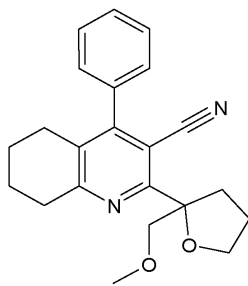
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N239	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-6,6-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 393.7</p>	V	<p>中間体 B218,  1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド,  4,4-ジメチルシクロヘキサノン</p>
N240	<p>6,6-ジフルオロ-2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 401.6</p>	V	<p>中間体 B218,  1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド,  4,4-ジフルオロシクロヘキサノン</p>

10

20

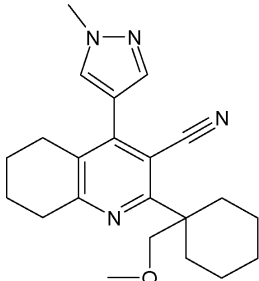
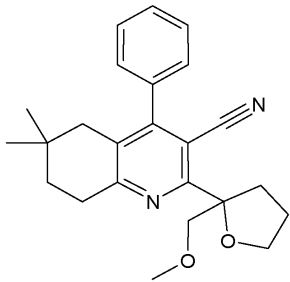
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N241	<p>6,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 359.5</p>	V	<p>中間体 B154, 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド, 4,4-ジフルオロシクロヘキサノン</p>
N242	<p>2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 349.5</p>	V	<p>中間体 B242, ベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

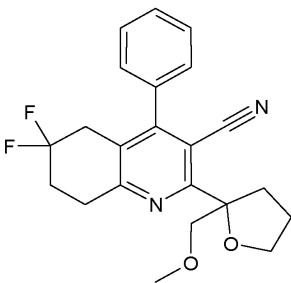
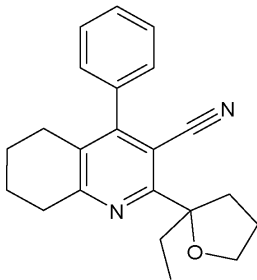
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N243	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 365.7</p>	V	<p>中間体 B218, 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド, シクロヘキサノン</p>
N244	<p>2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-6, 6-ジメチル-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 377.7</p>	V	<p>中間体 B242, ベンズアルデヒド, 4, 4-ジメチルシクロヘキサノン</p>

10

20

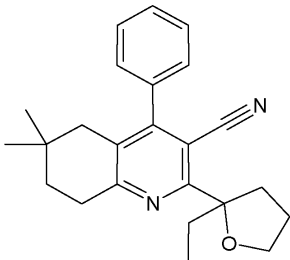
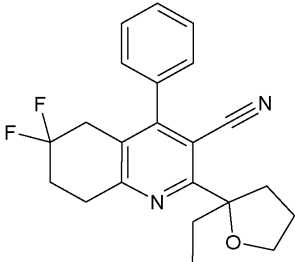
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N245	<p>6, 6-ジフルオロ-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 385.5</p>	V	<p>中間体 B242, ベンズアルデヒド, 4, 4-ジフルオロシクロ ヘキサノン</p>
N246	<p>2-(2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 333.6</p>	V	<p>中間体 B246, ベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

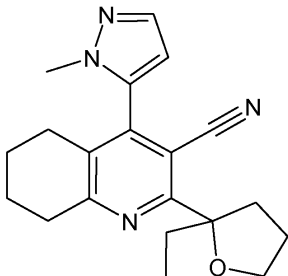
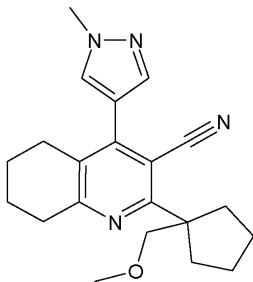
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N247	<p>2-(2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)-6,6-ジメチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 361.6</p>	V	<p>中間体 B246, ベンズアルデヒド, 4,4-ジメチルシクロ ヘキサノン</p>
N248	<p>2-(2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)-6,6-ジフルオロ-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 369.6</p>	V	<p>中間体 B246, ベンズアルデヒド, 4,4-ジフルオロシクロ ヘキサノン</p>

10

20

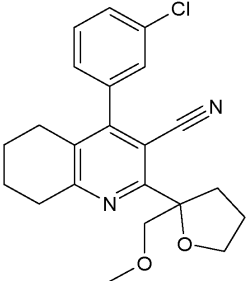
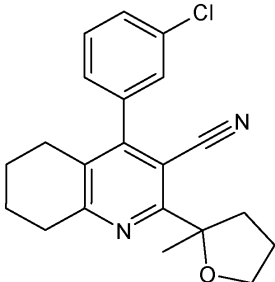
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N255	<p>2-(2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 337.6</p>	V	<p>中間体 B246,  1-メチル-1H- ピラゾール-5-カルボ アルデヒド,  シクロヘキサノン</p>
N256	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 351.6</p>	V	<p>中間体 B94,  1-メチル-1H- ピラゾール-4-カルボ アルデヒド,  シクロヘキサノン</p>

10

20

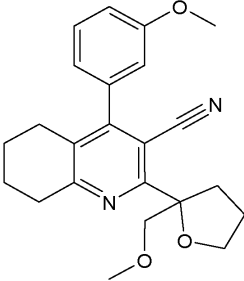
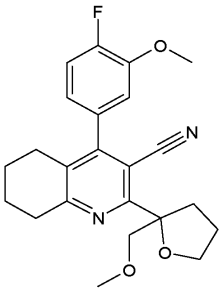
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N257	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 383.5</p>	V	<p>中間体 B242, 3-クロロベンズ アルデヒド, シクロヘキサノン</p>
N258	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 353.5</p>	V	<p>中間体 B154, 3-クロロベンズ アルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

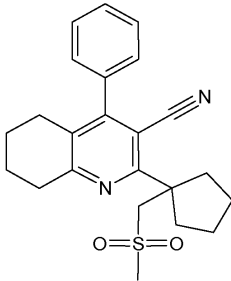
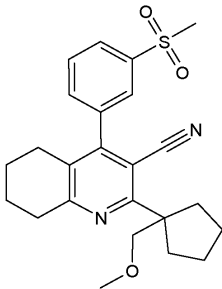
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N259	<p>2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-(3-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 379.5</p>	V	<p>中間体 B242, 3-メトキシベンズ アルデヒド, シクロヘキサノン</p>
N260	<p>4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 397.5</p>	V	<p>中間体 B242, 4-フルオロ-3-メトキ シベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

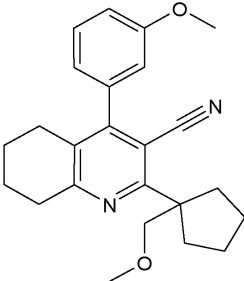
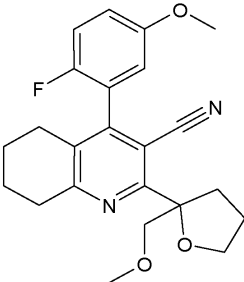
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N261	<p>2-[1-(メチルスルホニルメチル)シクロペンチル]-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 395.5</p>	V	<p>中間体 B261, ベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>
N264	<p>2-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-4-(3-メチルスルホニルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 425.6</p>	V	<p>中間体 B94, 3-(メチルスルホニル) ベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

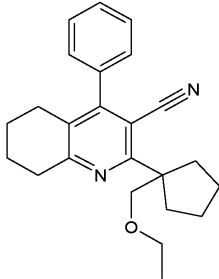
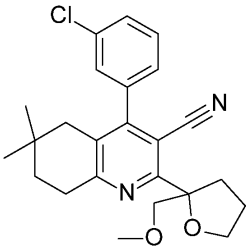
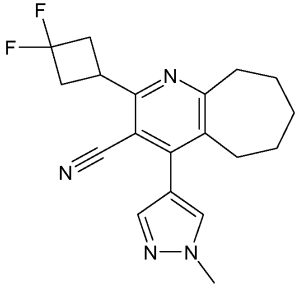
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N265	<p>2-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-4-(3-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 377.6</p>	V	<p>中間体 B94, 3-メトキシベンズ アルデヒド, シクロヘキサノン</p>
N266	<p>4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 397.6</p>	V	<p>中間体 B242, 2-フルオロ-5-メトキ シベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>

10

20

30

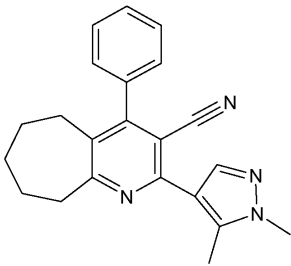
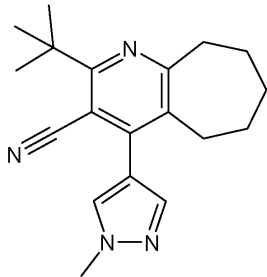
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N268	<p>2-(1-(エトキシメチル)シクロペンチル)-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 361.5</p>	V	<p>中間体 B268, ベンズアルデヒド, シクロヘキサノン</p>
N269R	<p>4-(3-クロロフェニル)-2-(2-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-6,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 411.5</p>	V	<p>中間体 B242, 3-クロロベンズアルデヒド, 4,4-ジメチルシクロヘキサノン</p>
N271	<p>2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 343.5</p>	V	<p>3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 1234616-26-2), 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

30

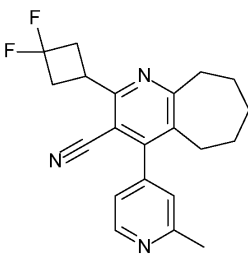
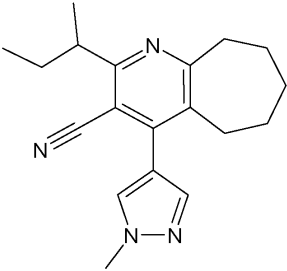
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N272	<p>2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 343.6</p>	V	<p>3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソプロパンニトリル (CAS# 1006485-37-5), ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N273	<p>2-tert-ブチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 309.5</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

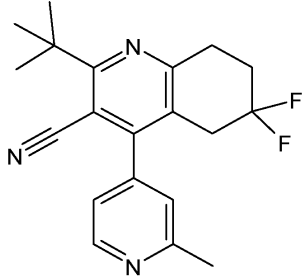
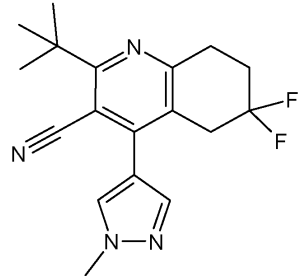
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N274	 <p>2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p>	ESP $[M+H]^+$ : 354.5	V	3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-オキソプロパンニトリル (CAS#1234616-26-2), 2-メチルイソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン
N275	<p>2-sec-ブチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	ESP $[M+H]^+$ : 309.5	V	4-メチル-3-オキソヘキサンニトリル (CAS#42124-66-3), 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド, シクロヘプタノン

10

20

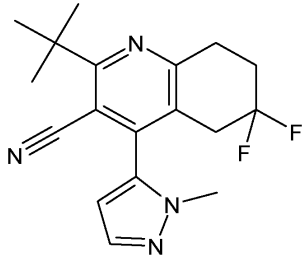
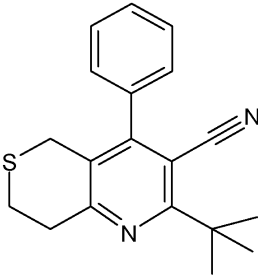
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N276	<p>2-tert-ブチル-6,6-ジフルオロ-4-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 342.5</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), 2-メチルイソニコチンアルデヒド (CAS#63875-01-4), 4,4-ジフルオロシクロヘキサノン (CAS# 22515-18-0)</p>
N277	<p>2-tert-ブチル-6,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 331.0</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド, 4,4-ジフルオロシクロヘキサノン (CAS# 22515-18-0)</p>

10

20

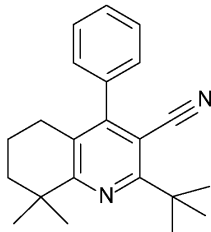
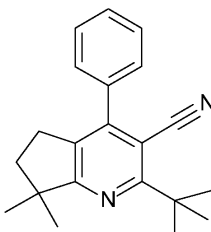
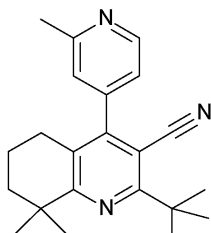
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N278	<p>2-tert-ブチル-6,6-ジフルオロ-4-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 331.5</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド, 4,4-ジフルオロシクロヘキサノン (CAS# 27258-33-9)</p>
N279	<p>2-tert-ブチル-4-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 309.5</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), ベンズアルデヒド, ジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン (CAS# 1072-72-6)</p>

10

20

30

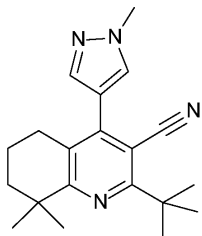
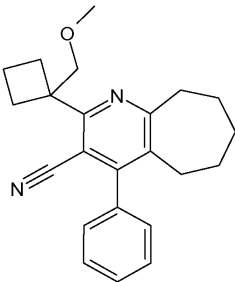
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N280	<p>2-tert-ブチル-8,8-ジメチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 319.6</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), ベンズアルデヒド, 2,2-ジメチルシクロヘキサノン (CAS# 1193-47-1)</p>
N281	<p>2-tert-ブチル-7,7-ジメチル-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペント[<i>b</i>]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 305.6</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), ベンズアルデヒド, 2,2-ジメチルシクロペントノン (CAS# 4541-20-1)</p>
N282	<p>2-tert-ブチル-8,8-ジメチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 334.6</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル, 2-メチルイソニコチンアルデヒド, 2,2-ジメチルシクロヘキサノン</p>

10

20

30

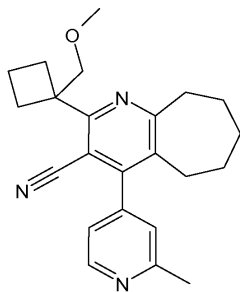
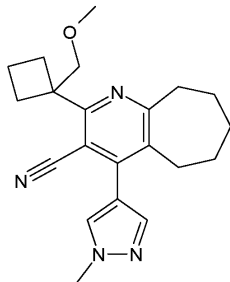
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N283	<p>2-tert-ブチル-8,8-ジメチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 323.5</p>	V	<p>4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル, 2,2-ジメチルシクロヘキサノン, 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (CAS# 25016-11-9)</p>
N284	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロブチル)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 347.2</p>	V	<p>中間体 B284 (3-(1-(メトキシメチル)シクロブチル)-3-オキソプロパンニトリル), ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>

10

20

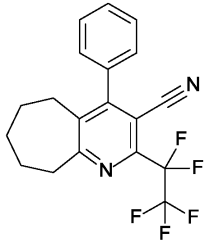
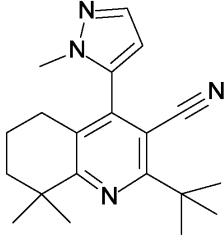
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N285	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロブチル)- 4-(2-メチルピリジン-4-イル)- 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプ タ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 362.6</p>	V	<p>中間体 B284 (3-(1-( (メトキシメチル)シク ロブチル)-3-オキソプ ロパンニトリル), 2-メチルイソニコチン アルデヒド, シクロ ヘプタノン</p>
N286	<p>2-(1-(メトキシメチル)シクロブチル)- 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)- 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプ タ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 351.6</p>	V	<p>中間体 B284 (3-(1-( (メトキシメチル)シク ロブチル)-3-オキソプ ロパンニトリル), 1- メチル-1H-ピラゾール -4-カルボアルデヒ ド, シクロヘプタノ ン</p>

10

20

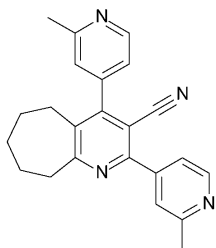
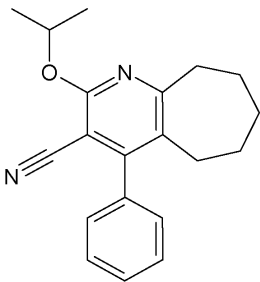
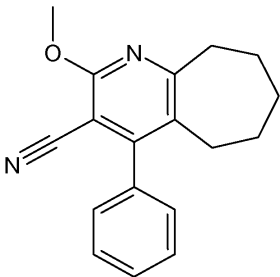
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N287	<p>2-(ペルフルオロエチル)-4-フェニル- 3-(1H-テトラゾール-5-イル)-6, 7, 8, 9- テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン</p> 	<p>ESP [M]<sup>+</sup>: 366</p>	V	<p>4, 4, 5, 5-ペンタフル オロ-3-オキソ- ペンタンニトリル (CAS# 110234-69-0), ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
N288	<p>2-tert-ブチル-8, 8-ジメチル-4-(1-メ チル-1H-ピラゾール-5-イル)-5, 6, 7, 8- テトラヒドロキノリン-3- カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 323. 6</p>	V	<p>4, 4-ジメチル-3-オキ ソペンタンニトリル (CAS# 59997-51-2), 1-メチル-1H-ピラゾー ル-5-カルボアルデヒ ド (CAS# 27258-33- 9), 2, 2-ジメチルシク ロヘキサノン</p>

10

20

30

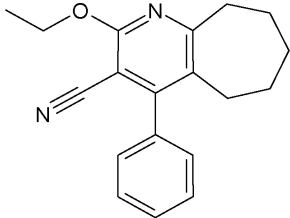
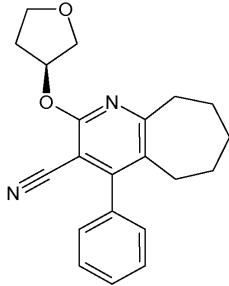
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N289	<p>2, 4-ビス (2-メチルピリジン-4-イル)- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプ タ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 355. 6</p>	V	<p>3-(2-メチルピリジン- 4-イル)-3-オキソプロ パンニトリル (CAS# 1240521-95-2), 2-メチルイソニコチン アルデヒド, シクロ ヘプタノン</p>
N290	<p>2-イソプロポキシ-4-フェニル- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプ タ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 307. 5</p>	Y	<p>2-オキソ-4-フェニル- 2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒ ドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボ ニトリル (中間体 P30), イソプロパノー ル</p>
N291	<p>2-メトキシ-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テト ラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン -3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 279. 5</p>	Y	<p>2-オキソ-4-フェニル- 2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒ ドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボ ニトリル (中間体 P30), メタノール</p>

10

20

30

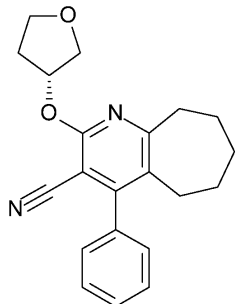
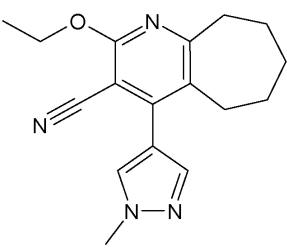
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N292	2-エトキシ-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 293.5	Y	2-オキソ-4-フェニル-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P30), エタノール
N293	(S)-4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル 	ESP $[M+H]^+$ : 335.5	Y	2-オキソ-4-フェニル-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P30), (S)-テトラヒドロフラン-3-オール

10

20

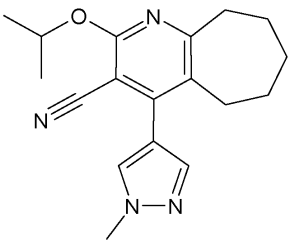
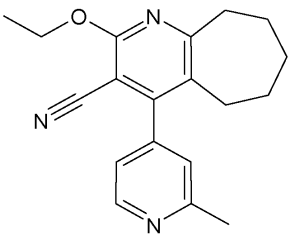
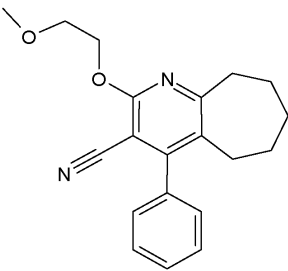
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N294	<p>(R)-4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 335.6</p>	Y	<p>2-オキソ-4-フェニル-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P30), (R)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>
N295	<p>2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 297.5</p>	Y	<p>中間体 P295, エタノール</p>

10

20

30

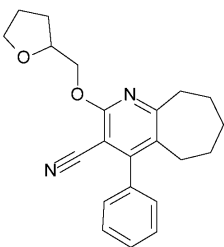
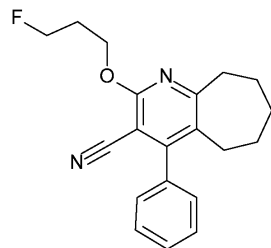
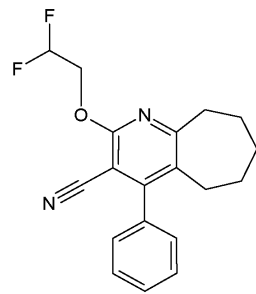
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N296	<p>2-イソプロポキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 311.5</p>	Y	<p>中間体 P295, イソプロパノール</p>
N297	<p>2-エトキシ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 308.5</p>	Y	<p>中間体 P297, エタノール</p>
N298	<p>2-(2-メトキシエトキシ)-4-フェニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 323.5</p>	Y	<p>2-オキソ-4-フェニル-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P30), メトキシエタノール</p>

10

20

30

40

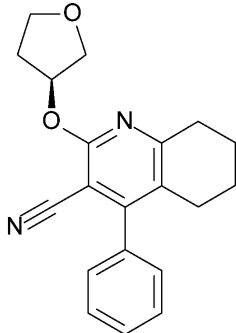
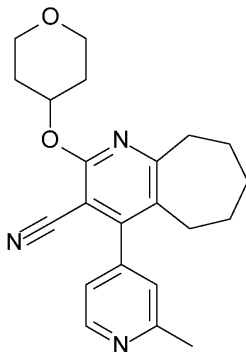
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N299	<p>4-フェニル-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 249.6</p>	Y	<p>2-オキソ-4-フェニル-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P30), テトラヒドロフラン-2-イルメタノール</p>
N300	<p>2-(3-フルオロプロポキシ)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 325.5</p>	Y	<p>2-オキソ-4-フェニル-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P30), 3-フルオロ-1-プロパノール</p>
N301	<p>2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 329.5</p>	Y	<p>2-オキソ-4-フェニル-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P30), 2,2-ジフルオロエタノール</p>

10

20

30

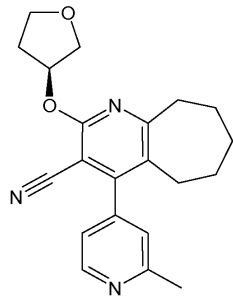
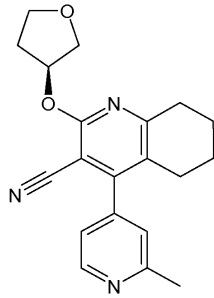
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N302	<p>(S)-4-フェニル-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 321.5</p>	Y	<p>2-オキソ-4-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボニトリル (中間体 P302), (S)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>
N303	<p>4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 364.5</p>	Y	<p>4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P297), テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール</p>

10

20

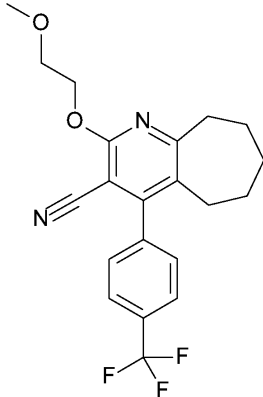
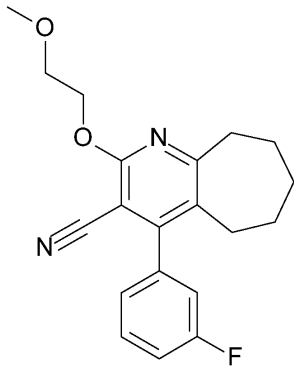
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N304	<p>(S)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 350.5</p>	Y	<p>4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P297), (S)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>
N305	<p>(S)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 379.5</p>	Y	<p>4-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボニトリル (中間体 P305), (S)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>

10

20

30

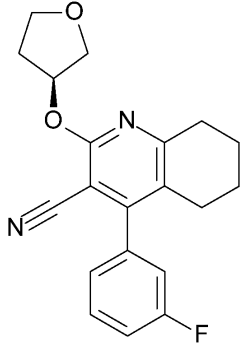
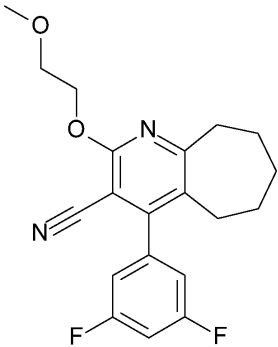
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N306	<p>2-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 391.4</p>	Y	<p>2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P306), 2-メトキシエタノール</p>
N307	<p>4-(3-フルオロフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 341.4</p>	Y	<p>4-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P307), 2-メトキシエタノール</p>

10

20

30

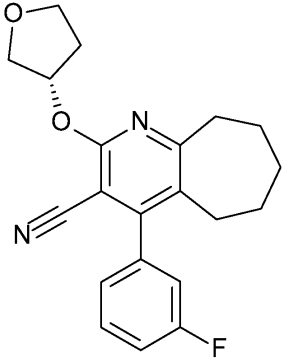
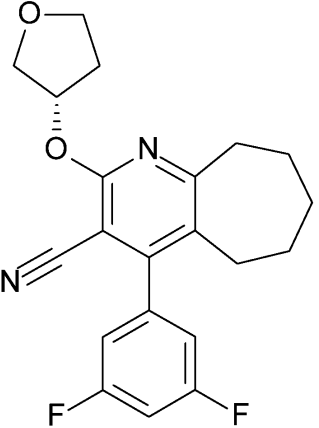
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N308	<p>(S)-4-(3-フルオロフェニル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 339.4</p>	Y	<p>(S)-4-(3-フルオロフェニル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル (中間体 P308), 2-(S)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>
N309	<p>4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 359.4</p>	Y	<p>4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P309), 2-メトキシエタノール,</p>

10

20

30

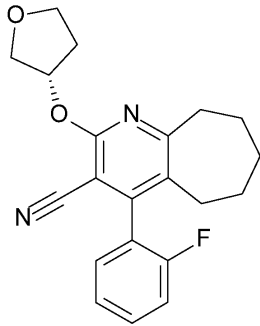
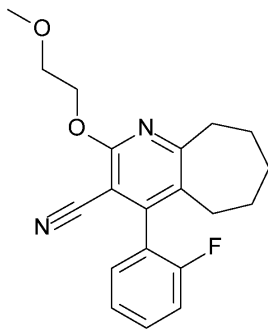
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N310	<p>(S)-4-(3-フルオロフェニル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 353.5</p>	Y	<p>4-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P307), (S)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>
N311	<p>(S)-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 371.4</p>	Y	<p>4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 309), (S)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>

10

20

30

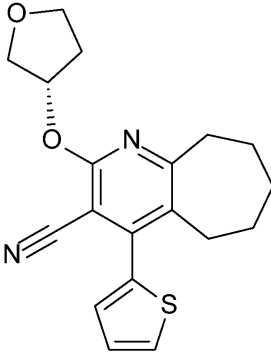
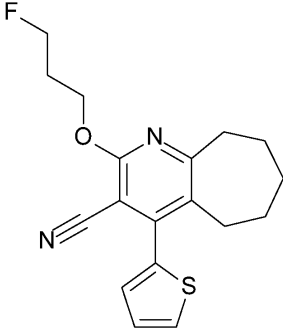
40

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N312	<p>4-(2-フルオロフェニル)-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 353.5</p>	Y	<p>4-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P312), (S)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>
N313	<p>4-(2-フルオロフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 341.4</p>	Y	<p>4-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P312), 2-メトキシエタノール</p>

10

20

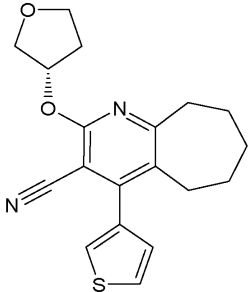
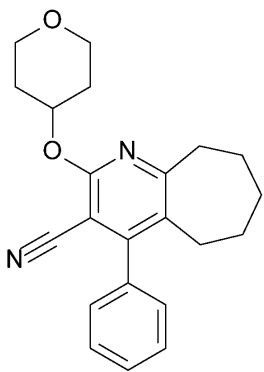
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N314	<p>(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-4-(チオフェン-2-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 341.4</p>	Y	<p>2-オキソ-4-(チオフェン-2-イル)-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル, (中間体 P314), (S)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>
N315	<p>2-(3-フルオロプロポキシ)-4-(チオフェン-2-イル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 331.5</p>	Y	<p>2-オキソ-4-(チオフェン-2-イル)-2, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ [b] ピリジン-3-カルボニトリル, (中間体 P314), 3-フルオロプロパン-1-オール</p>

10

20

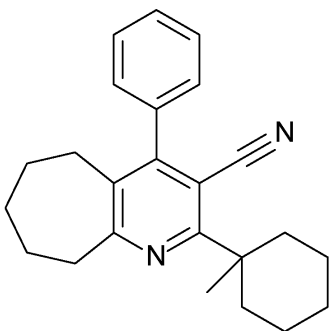
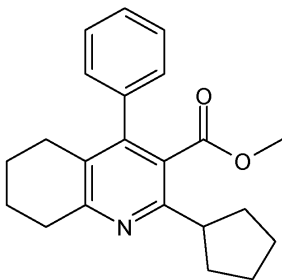
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N316	<p>(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-4-(チオフェン-3-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 341.3</p>	Y	<p>2-オキソ-4-(3-チエニル)-1,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロシクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P316), (S)-テトラヒドロフラン-3-オール</p>
N317	<p>4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 349.5</p>	Y	<p>2-オキソ-4-フェニル-2,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル (中間体 P30), テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール</p>

10

20

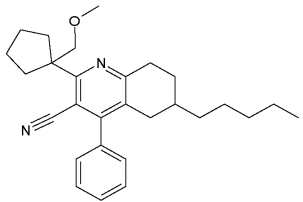
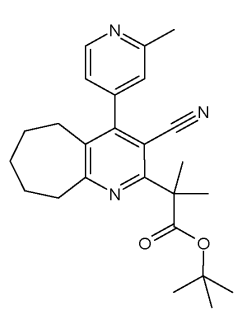
30

中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N321	<p>2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル、 微量の 2-シクロヘキシル-4-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-3-カルボニトリルを含む</p> 		V	<p>中間体 B171, ベンズアルデヒド, シクロヘプタノン</p>
E325	<p>メチル 2-シクロペンチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボキシラート</p> 	<p>ESP [M+H]<sup>+</sup>: 336.6</p>	P	<p>中間体 K6, シクロヘキサノン</p>

10

20

30

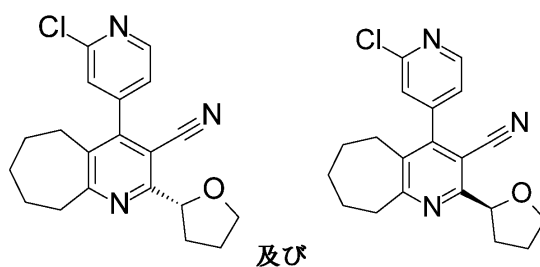
中間体	名称及び構造	MS	方法	試薬
N326	2-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)-6-ペンチル-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル 		V	中間体 B94, ベンズアルデヒド, 4-ペンチルシクロヘキサノン
N327	tert-ブチル 2-(3-シアノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-2-イル)-2-メチルプロパノアート 	ESP [M+H] <sup>+</sup> : 406.6	V	tert-ブチル 4-シアノ-2,2-ジメチル-3-オキシソブタノアート (中間体 B327), 2-メチルイソニコチンアルデヒド, シクロヘプタノン

## 【 0 2 6 1 】

中間体 N 1 4 9 及び N 1 5 0

( R ) - 4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル及び ( S ) - 4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル

## 【 化 5 7 】



10

20

30

40

50

中間体 N 1 4 9 R を、キラルクロマトグラフィー（Chiralpak AD、イソプロパノール / ヘプタン 1 : 9）を使用してエナンチオマーに分離し、標記化合物をオフホワイトの固体として与えた。

N 1 4 9 最初に溶離するエナンチオマー（+）、ESP [ M + H ] <sup>+</sup> : 3 5 4 . 5。

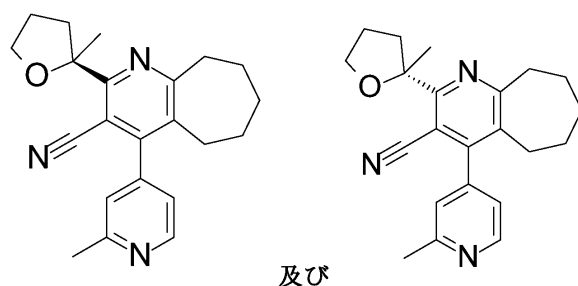
N 1 5 0 二番目に溶離するエナンチオマー（-）、ESP [ M + H ] <sup>+</sup> : 3 5 4 . 5。

【 0 2 6 2 】

中間体 N 1 6 1 及び N 1 6 2

2 - [ ( 2 S ) - 2 - メチルオキシラン - 2 - イル ] - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル及び 2 - [ ( 2 R ) - 2 - メチルオキシラン - 2 - イル ] - 4 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【 化 5 8 】



中間体 N 1 6 0 を、キラルクロマトグラフィー（Reprosil Chiral NR、ヘプタン中 1 5 % E t O H）を使用してエナンチオマーに分離し、標記化合物を明黄色の固体として与えた。

N 1 6 1 最初に溶離するエナンチオマー（-）、ESP [ M + H ] <sup>+</sup> : 3 4 8 . 5。

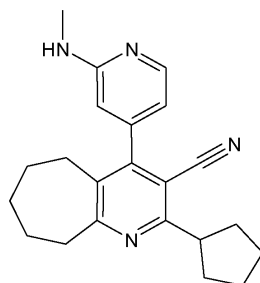
N 1 6 2 二番目に溶離するエナンチオマー（+）、ESP [ M + H ] <sup>+</sup> : 3 4 8 . 5。

【 0 2 6 3 】

中間体 N 1 9 4

2 - シクロペンチル - 4 - ( 2 - ( メチルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【 化 5 9 】

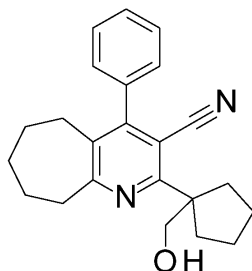


4 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 2 - シクロペンチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル（中間体 N 1 0 3、2 0 9 mg）及びメチルアミン（エタノール中 8 M、5 ml）を、ステンレス製のオートクレーブ内、1 5 0 で 1 8 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、クロマトグラフィー（S i O<sub>2</sub>、ヘプタン中 0 ~ 5 0 % E t O A c）によって精製して、標記化合物（6 6 mg）を明黄色の固体として与えた。ESP [ M + H ] <sup>+</sup> : 3 4 7 . 6。

【 0 2 6 4 】

中間体 N 2 0 5

2 - [ 1 - ( ヒドロキシメチル ) シクロペンチル ] - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テ  
トラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル  
【化 6 0】



10

2 - ( 1 - ( メトキシメチル ) シクロペンチル ) - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テ  
トラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 中間体 N 1 8 4  
、 2 0 0 mg ) をアセトニトリル ( 2 . 5 ml ) と合わせて、無色の溶液を与えた。次に、ア  
セトニトリル ( 2 . 5 ml ) 中のヨウ化ナトリウム ( 1 6 6 mg ) 及びトリメチルクロロシラン  
( 1 2 1 mg ) の懸濁液を室温で加えた。室温で 1 . 5 時間攪拌した後、混合物を 6 0  
で 3 3 時間、室温で 1 7 日間攪拌した。この間に、追加のトリメチルクロロシラン ( 1 2  
1 mg ) 及びヨウ化ナトリウム ( 1 6 6 mg ) を 2 回加えた。シリカゲル 5 g を加え、反応混  
合物を蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、 n - ヘプタン  
中 0 % ~ 5 0 % E t O A c ) 、続いて、分取 T L C ( シリカゲル、 2 . 0 mm、1 : 1  
n - ヘプタン / A c O E t ) によって精製して、標記化合物 ( 完全に純粋ではない ) を明  
褐色の泡状物 ( 1 1 4 mg ) として与えて、これをさらに精製することなく次の工程に使用  
した。E S P [ M + H ] <sup>+</sup> : 3 4 7 . 6。

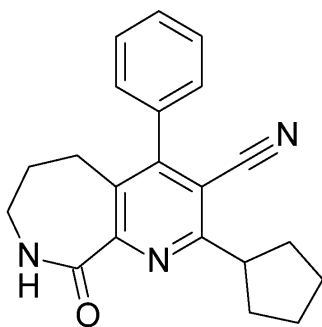
20

【 0 2 6 5 】

中間体 N 2 1 2

2 - シクロペンチル - 9 - オキソ - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H  
- ピリド [ 2 , 3 - c ] アゼピン - 3 - カルボニトリル

【化 6 1】



30

3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - アゼピン - 2 ( 5 H ) - オ  
ン ( 3 g ) 、ベンズアルデヒド ( 1 . 6 4 g ) 、3 - シクロペンチル - 3 - オキソプロパ  
ンニトリル ( 2 . 1 2 g ) 及び酢酸アンモニウム ( 5 . 9 5 g ) をトルエン ( 4 5 . 0 ml  
) と混合し、Dean-Starkトラップを使用して水を除去しながら 9 0 分間還流した。反応混  
合物を蒸発させた。残った褐色の半固体をアセトン ( 7 5 . 0 ml ) に懸濁した。水 ( 3 0  
. 0 ml ) 中の硝酸アンモニウムセリウム ( 1 6 . 9 g ) の溶液をゆっくり加えた後、反応  
混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈して、分離し、  
酢酸エチルでもう 1 回抽出した。有機層を水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、  
蒸発させた。残った赤褐色のガム状物をクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、ヘプタン中 0 ~  
1 0 0 % E t O A c ) 、続いて、イソプロピルエーテルでのトリチュレートで精製して、  
標記化合物 ( 1 . 2 5 g ) をオフホワイトの固体として与えた。E S P [ M + H ] <sup>+</sup> :

40

50

3 3 2 . 6。

【 0 2 6 6 】

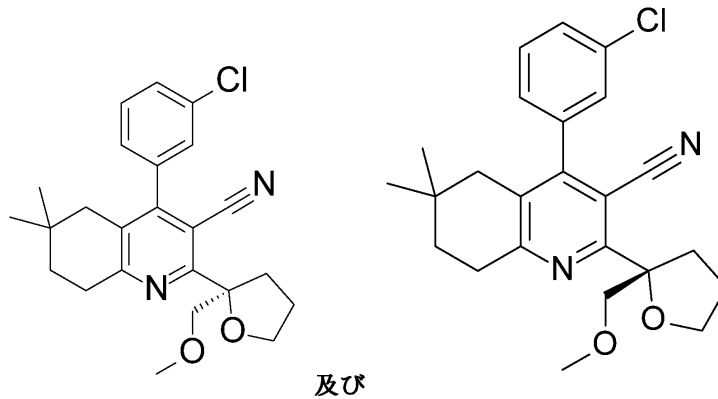
副生成物として、2 - シクロペンチル - 5 - オキソ - 4 - フェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [ 3 , 2 - c ] アゼピン - 3 - カルボニトリル ( 1 . 0 4 g ) が得られた。

【 0 2 6 7 】

中間体 N 2 6 9 及び N 2 7 0

( R ) - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボニトリル及び ( S ) - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - ( メトキシメチル ) テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボニトリル

【 化 6 2 】



中間体 N 2 6 9 R を、キラルクロマトグラフィー ( Reprosil Chiral NR、ヘプタン中 1 0 % E t O H ) を使用してエナンチオマーに分離し、標記化合物を無色の固体として与えた。

N 2 6 9 最初に溶離するエナンチオマー ( - )、ESP [ M + H ] <sup>+</sup> : 4 1 1 . 5。

N 2 7 0 二番目に溶離するエナンチオマー ( + )、ESP [ M + H ] <sup>+</sup> : 4 1 1 . 5。

【 0 2 6 8 】

例 A

式 ( I ) 化合物を、活性成分としてそれ自体公知の方法で以下の組成の錠剤の製造のために使用することができる：

1 錠あたり

活性成分	2 0 0 mg
微晶質セルロース	1 5 5 mg
トウモロコシデンプン	2 5 mg
タルク	2 5 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 0 mg
	4 2 5 mg。

【 0 2 6 9 】

例 B

式 ( I ) 化合物を、活性成分としてそれ自体公知の方法で以下の組成のカプセル剤の製造のために使用することができる：

1 カプセルあたり

活性成分	1 0 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン	2 0 . 0 mg
乳糖	9 5 . 0 mg
タルク	4 . 5 mg

ステアリン酸マグネシウム  $\frac{0.5 \text{ mg}}{220.0 \text{ mg}}$

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
C 0 7 D 221/04 (2006.01)	C 0 7 D 221/04	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 2 1
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 1 1
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
A 6 1 K 31/435 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/435	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
	A 6 1 K 31/501	
	A 6 1 K 31/4365	

(74)代理人 100145104

弁理士 膝舘 祥治

(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

(72)発明者 ビュッテルマン, ベルント

ドイツ国、7 9 6 5 0 ショップハイム、アムゼルヴェーク 1 0

(72)発明者 コンテ, オーレリア

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 1 バーゼル、マルティンスガッセ 8

(72)発明者 キューネ, ホルガー

ドイツ国、7 9 5 4 0 レラハ、アルベルト - リヒター - シュトラーセ 2

(72)発明者 クーン, ベルント

スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ・ペーエル、ヒンターリンデンヴェーク 2 6 アー

(72)発明者 ナイトハルト, ヴェルナー

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 2 バーゼル、ヒルツボーデンヴェーク 1 5

(72)発明者 オブスト・ザンダー, ウルリケ

スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ・ペーエル、テルヴィラーシュトラーセ 4 1

(72)発明者 リヒター, ハンス

ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、ヴァンケルマッテン 6

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2001-512416(JP,A)  
特表2010-510317(JP,A)  
特表2008-540651(JP,A)  
特表2001-517655(JP,A)  
特開2006-016377(JP,A)  
特表2012-508692(JP,A)  
特表2010-500316(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY(STN)