

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5769970号  
(P5769970)

(45) 発行日 平成27年8月26日 (2015. 8. 26)

(24) 登録日 平成27年7月3日 (2015. 7. 3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 221/26 (2006. 01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006. 01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006. 01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006. 01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

C O 7 D 221/26 C S P  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 3/06  
 A 6 1 P 3/10

請求項の数 15 (全 286 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-533594 (P2010-533594)  
 (86) (22) 出願日 平成20年11月14日 (2008. 11. 14)  
 (65) 公表番号 特表2011-503150 (P2011-503150A)  
 (43) 公表日 平成23年1月27日 (2011. 1. 27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/065577  
 (87) 国際公開番号 W02009/063061  
 (87) 国際公開日 平成21年5月22日 (2009. 5. 22)  
 審査請求日 平成23年11月11日 (2011. 11. 11)  
 (31) 優先権主張番号 07120914. 2  
 (32) 優先日 平成19年11月16日 (2007. 11. 16)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 07123942. 0  
 (32) 優先日 平成19年12月21日 (2007. 12. 21)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル  
 ハイム アム ライン ビンガー シュト  
 ラーセ 1 7 3  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100116919  
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

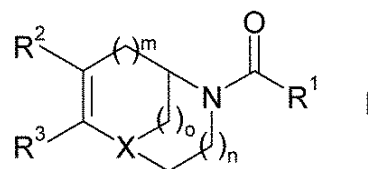
(54) 【発明の名称】 ベンゾモルファン及び関連骨格のアリール及びヘテロアリールカルボニル誘導体、かかる化合物を含有する医薬及びこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 3 2 2】



10

[式中、

R<sup>1</sup> は、アリール又はヘテロアリールを意味し (ここで、

アリールは、フェニル又はナフチルを意味し、そして

ヘテロアリールは、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニルを意味するか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル (ここで、1 個又は 2 個の CH は、N により置き換えられている) を意味するか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、若しくはイソキノリニル (ここで、1 ~ 3 個の CH は、N により置き換えられている) を意味するか、

20

又は

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-ピラジニル、インダニル、1-オキソ-インダニル、2, 3, -ジヒドロ-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-イソインドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、2-オキソ-ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-シンノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キナゾリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-キナゾリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-キノキサリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-フタラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジオキソ-フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニル若しくは3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジニルを意味するが、ここで、

上述のアリール又はヘテロアリール環は、場合により、1個のR<sup>4</sup>、1~4個の同一であるか又は異なるR<sup>5</sup>、及び1個のR<sup>6</sup>で置換されており、そして

全てのヘテロアリール環は、炭素原子を介してカルボニル基に結合しており、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、これらが結合している二重結合と一緒に、

ベンゾ環（場合により、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> で置換されている）を意味するか、

ピリド環（場合により、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> で置換されている）を意味するか、

ピロロ、フロ、チエノ、ピリダジノ、ピリミド若しくはピラジノ環（場合により、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> から選択される2個の置換基で置換されている）を意味するか、

ピラゾロ、イミダゾ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、若しくはイソチアゾロ環（場合により、R<sup>7</sup> で置換されている）を意味するか、又は

1, 2, 3-トリアゾロ環（場合により、C<sub>1-4</sub> アルキルで、又は場合により更に1~3個のR<sup>10</sup>で置換されているフェニルで置換されている）を意味し、

R<sup>4</sup> は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するか、

C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub> アルキルオキシを意味するか、

ニトロ、アミノ、C<sub>1-3</sub> アルキルアミノ、ジー（C<sub>1-3</sub> アルキル）アミノ、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル、4-（C<sub>1-3</sub> アルキル）-ピペラジン-1-イル、4-（C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニル）-ピペラジン-1-イル、4-（C<sub>3-6</sub> シクロアルキルカルボニル）-ピペラジン-1-イル、4-（C<sub>1-4</sub> アルキルオキシカルボニル）-ピペラジン-1-イル、4-（C<sub>1-4</sub> アルキルスルホニル）-ピペラジン-1-イル、2-オキソ-4-（C<sub>1-3</sub> アルキル）-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-4-（C<sub>1-3</sub> アルキル）-ピペラジン-1-イルを意味するか、

$C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、(het)アリアル-カルボニルアミノ、(het)アリアル- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニルアミノ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルホリン-4-イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、4- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ-スルホニルアミノ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノ-スルホニルアミノ、ピロリジン-1-イル-スルホニルアミノ、ピペリジン-1-イル-スルホニルアミノ、モルホリン-4-イル-スルホニルアミノ、ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、4- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、( $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニルアミノ) カルボニルアミノ、(het)アリアル-スルホニルアミノ、(het)アリアル- $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

10

N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het)アリアル-カルボニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het)アリアル- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニルアミノ、N- (アミノカルボニル) - $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル) - $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、N- [ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノカルボニル] - $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het)アリアル-スルホニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het)アリアル- $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

20

オキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-ヘキサヒドロピリミジン-1-イル (ここで、上述の基の3位の窒素原子は、場合によりメチル又はエチルで置換されている) を意味するか、

シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル、4- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボニル、(het)アリアルアミノカルボニル、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het)アリアルアミノカルボニル、(het)アリアル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het)アリアル- $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニルを意味するか、

30

$C_{1-3}$ -アルキル-カルボニル、(het)アリアル-カルボニルを意味するか、

カルボキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、シアノ- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピロリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピペリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、モルホリン-4-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピペラジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、4- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、

40

カルボキシ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、シアノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ

50

シ、ピロリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、モルホリン-4-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ピペラジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ピロリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピペリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、モルホリン-4-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、3-オキソ-モルホリン-4-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、2-オキソ-4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、3-オキソ-4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、

$C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、アリールカルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、

ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルスルファニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルスルフィニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、2-オキソ-ピロリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、2-オキソ-ピペリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、モルホリン-4-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、3-オキソ-モルホリン-4-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、2-オキソ-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、3-オキソ-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、2-オキソ-4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、3-オキソ-4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

$C_{1-3}$ -アルキルスルファニル、 $C_{1-3}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルオキシ、(het)アリールスルホニル、(het)アリールスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルフィニル、トリフルオロメチルスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノスルホニル、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノスルホニル、ピロリジン-1-イル-スルホニル、ピペリジン-1-イル-スルホニル、モルホリン-4-イル-スルホニル、ピペラジン-1-イル-スルホニル、4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル-スルホニルを意味するか、

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシを意味するか、

2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチルを意味するか、

$C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシを意味するか、

$C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

10

20

30

40

50

(het) アリール、(het) アリールオキシ、(het) アリール- $C_{1-3}$ -アルキル、(het) アリール- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、(het) アリールオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、又は

テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロフラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、テトラヒドロピラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するが、ここで、

上述のアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル及びピペリジン-1-イル残基は、場合により、メチル、エチル、メトキシメチル、ヒドロキシ又はメトキシから選択される1個又は2個の基で置換されており、そしてここで、

上述のピペラジン-1-イル及びモルホリン-4-イル残基は、場合により、メチル、エチル又はメトキシメチルから選択される1個又は2個の基で置換されており、そしてここで、

上述の(het) アリールは、フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニルであるか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル(ここで、1個又は2個のCHは、Nにより置き換えられている)であるか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル(ここで、1~3個のCHは、Nにより置き換えられている)であるか、又は

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-ピラジニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-シンノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キナゾリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-キナゾリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソキノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-キノキサリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-フタラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジオキソ-フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニルであるが、そしてここで、

上述の(het) アリール基は、場合により、同一であるか又は異なってもよい1個又は2個の $R^{10}$ で置換されており、

$R^5$  及び  $R^6$  は、同一であっても又は異なってもよく、ハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-3}$ -アルキニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、シアノを意味するか、あるいは

$R^5$  は  $R^6$  と一緒に、隣接炭素原子に結合しているならば、更にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $C_{3-5}$ -アルキレンであってもよい、あるいは

$R^5$  は  $R^6$  と一緒に、隣接炭素原子に結合しているならば、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、ピラゾロ、イミダゾ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環(場合により、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシで置換されている)を形成してもよく、

10

20

30

40

50

R<sup>7</sup> は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するか、

C<sub>1-4</sub>-アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシを意味するか、

ニトロ、アミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、ジー(C<sub>1-4</sub>-アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル)-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>3-6</sub>-シクロアルキルカルボニル)-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル)-ピペラジン-1-イル、2-オキソ-4-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-4-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イルを意味するか、

10

C<sub>1-4</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、(het)アリアル-カルボニルアミノ、(het)アリアル-C<sub>1-4</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキル-アミノカルボニルアミノ、ジー(C<sub>1-4</sub>-アルキル)アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルホリン-4-イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキル-スルホニルアミノ、アミノスルホニルアミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-スルホニルアミノ、ジー(C<sub>1-4</sub>-アルキル)アミノ-スルホニルアミノ、ピロリジン-1-イル-スルホニルアミノ、ピペリジン-1-イル-スルホニルアミノ、モルホリン-4-イル-スルホニルアミノ、ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、(C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ-カルボニルアミノ)カルボニルアミノ、(het)アリアル-スルホニルアミノ、(het)アリアル-C<sub>1-4</sub>-アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

20

N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-C<sub>1-4</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-(het)アリアル-カルボニルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-(het)アリアル-C<sub>1-4</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ-カルボニルアミノ、N-(アミノカルボニル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル-アミノカルボニル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、N-[ジー(C<sub>1-4</sub>-アルキル)アミノカルボニル]-C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-C<sub>1-4</sub>-アルキル-スルホニルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-(het)アリアル-スルホニルアミノ、N-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-(het)アリアル-C<sub>1-4</sub>-アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

30

オキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-ヘキサヒドロピリミジン-1-イル(ここで、上述の基の3位の窒素原子は、場合によりメチル又はエチルで置換されている)を意味するか、

40

シアノ、(ヒドロキシイミノ)アミノメチル、(C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシイミノ)アミノメチル、カルボキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-アミノカルボニル、ジー(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニルを意味するか、

C<sub>1-4</sub>-アルキル-カルボニル、(het)アリアル-カルボニルを意味するか、

カルボキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、シアノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、アミノカルボニル-C<sub>1-4</sub>-アルキル

50

ル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノカルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、ジ- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、ピロリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、ピペリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、モルホリン-4-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、ピペラジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、4- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルを意味するか、

カルボキシ- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、シアノ- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、アミノカルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノカルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、ジ- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、モルホリン-4-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、ピペラジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、4- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシを意味するか、

10

ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、ジ- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、ピロリジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、N- ( $C_{1-4}$ -アルキル)- $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_{1-4}$ -アルキルを意味するか、

20

2-オキソ-ピロリジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、ピペリジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、モルホリン-4-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、3-オキソ-モルホリン-4-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、4- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、2-オキソ-4- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキル、3-オキソ-4- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルを意味するか、

30

ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルファニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、アミノ- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、ジ- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、2-オキソ-ピロリジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、2-オキソ-ピペリジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、モルホリン-4-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、3-オキソ-モルホリン-4-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、2-オキソ-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、3-オキソ-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、4- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、2-オキソ-4- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、3-オキソ-4- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシを意味するか、

40

$C_{1-4}$ -アルキルスルファニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニルオキシ、(het)アリアルスルホニル、(het)アリアルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルフィニル、トリフルオロメチルスルホニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルスルファニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルスルフィニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルス

50

ルホニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルスルファニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノスルホニル、ジー ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノスルホニル、ピロリジン-1-イル-スルホニル、ピペリジン-1-イル-スルホニル、モルホリン-4-イル-スルホニル、ピペラジン-1-イル-スルホニル、4-( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル-スルホニルを意味するか、

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシを意味するか、

2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチルを意味するか、

$C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシを意味するか、  
ヒドロキシ- $C_{4-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{3-6}$ -シクロアルキルを意味するか、

$C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

(het)アリール、(het)アリールオキシ、(het)アリール- $C_{1-3}$ -アルキル、(het)アリール- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、(het)アリールオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、又は

テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロフラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、テトラヒドロピラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するが、ここで、

上述の(het)アリールは、前記されたものと同義であり、

$R^8$ 及び $R^9$ は、同一であっても又は異なってもよく、ハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、シアノであるか、あるいは

$R^8$ は $R^9$ と一緒に、隣接炭素原子に結合しているならば、更にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $C_{3-5}$ -アルキレンであってもよいが、あるいは

$R^8$ は $R^9$ と一緒に、隣接炭素原子に結合しているならば、これらが結合している炭素原子と一緒に、ベンゾ、ピリド、ピリミド、ピラジノ、ピリダジノ、ピラゾロ、イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環(この全てが、場合により、1個のLで、及び/又はハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシから独立に選択される1個若しくは2個の置換基で置換されている)を形成してもよく、

Lは、 $L^1$ 又は $L^2$ であり、そして

$L^1$ は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ヒドロキシ- $C_{4-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{3-6}$ -シクロアルキル、アゼチジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アゼチジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル)-アゼチジニル、ピロリジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピロリジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル)-ピロリジニル、ピペリジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペリジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル)-ピペリジニル、テトラヒドロフラン- $C_{1-3}$ -アルキル、テトラヒドロピラン- $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオ

10

20

30

40

50

キシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシを意味し、

$L^2$  は、フェニルを意味するか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル（ここで、これらの基のいずれにおいても、1個又は2個のCHは、場合によりN原子により置換されている）を意味するか、又は  
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、若しくは1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニルを意味するが、ここで、

10

$L^2$  の下に前述の基のそれぞれは、場合により、フッ素、塩素、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシから独立に選択される1個又は2個の基で置換されており、

$R^{10}$  は、 $R^{10'}$  又は  $R^{10''}$  であり、そして

$R^{10'}$  は、ハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシを意味し、

20

$R^{10''}$  は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル（ここで、これらの基のいずれにおいても、1個又は2個のCHは、場合によりN原子により置換されている）を意味するか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル（ここで、これらの基のいずれにおいても、1~3個のCHは、場合によりN原子により置換されている）を意味するか、又は

フェニル、ナフチル、テトラゾリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-ピラジニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-シンノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キナゾリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-キナゾリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-キノキサリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-フタラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジオキソ-フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、若しくは3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニルを意味するが、そしてここで、

30

40

$R^{10''}$  の下に前述の基のいずれもが、場合により、ハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカル

50

ボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される1個又は2個の基で独立に置換されており、

Xは、CHを意味し、

mは、0を意味し、

n、oは、1を意味し、そしてここで、

一般式 (I) の二環式コア構造は、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で独立に置換されており、ここで、

$R^{11}$  は、フッ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、(het) アリール、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル又は $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-4}$ -アルキルを意味するが、ここで、(het) アリールは、前述のとおりであり、

$R^{12}$  は、フッ素又は $C_{1-4}$ -アルキルを意味し、そして

$R^{13}$  及び  $R^{14}$  は、同一であっても又は異なってもよく、 $C_{1-4}$ -アルキルを意味し、そして

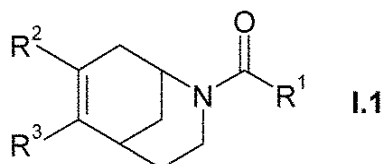
上述のアルキル又はアルキレン残基は、分岐であるか又は非分岐である]

で示される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩。

#### 【請求項2】

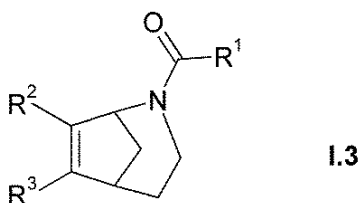
下記式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) (式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) の二環式コア構造のいずれかが、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されている) :

#### 【化327】

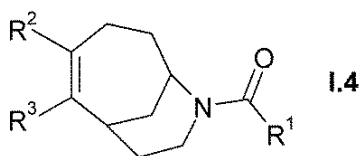


I.1

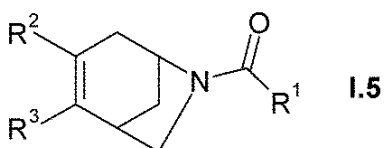
#### 【化328】



I.3



I.4



I.5

10

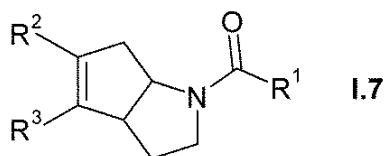
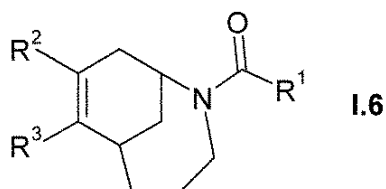
20

30

40

50

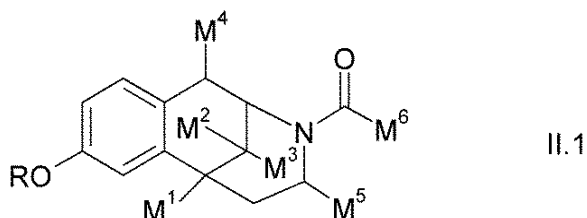
【化 3 2 9】



[式中、 $R^1 \sim R^3$  及び  $R^{11} \sim R^{14}$  は、請求項 1 と同義である]  
から選択される一般式を特徴とする化合物、その互変異性体、立体異性体、その混合物及びその塩、ただし、

式 (II.1) ~ (II.8) :

【化 3 2 3】



[式中、

$R$  は、任意の置換基であり、

$M^1$  は、 $C_{1-4}$ -アルキルであり、

$M^2$  及び  $M^3$  は、互いに独立に、水素又は  $C_{1-4}$ -アルキルであり、

$M^4$  は、水素又はヒドロキシであり、

$M^5$  は、水素又はヒドロキシであり、そして

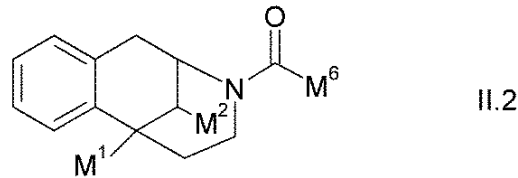
$M^6$  は、フェニル（ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシよりなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい）を意味するか、

ナフチル若しくはビフェニリル（ハロゲン、アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシよりなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい）を意味するか、

ピリジル（ハロゲン、アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、及び  $NR'R''$ （ここで、 $R'$  及び  $R''$  は、それぞれ独立に、水素若しくはアルキルであるか、又は窒素原子と一緒にあって、場合により 1 個の二重結合を有する、3 ~ 7 員脂環式環を形成する）で置換されていてもよい）を意味するか、

キノリニル、イソキノリニル、4-シクロヘキシルフェニル、4-オキソ-4H-クロメニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル、フラニル、メチルフラニル、エチルフラニル、メトキシメチルフラニル、チエニル、メチルチエニル、若しくはエチルチエニルを意味する]、

【化 3 2 4】

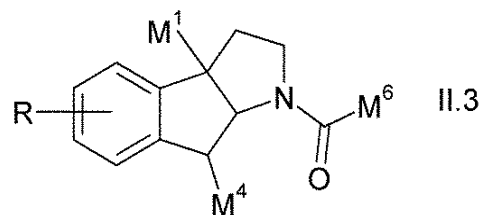


[式中、

M<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 - アルキルであり、M<sup>2</sup> は、水素又は C<sub>1</sub> - 4 - アルキルであり、

M<sup>6</sup> は、2 - アセトキシフェニル、2 - エチルアミノフェニル、2 - フェニルアミノフェニル、2 - (2, 3 - ジメチルフェニルアミノ) - フェニル、2 - (3 - メチルスルファニルフェニルアミノ) - フェニル、又はピリジルを意味する]、

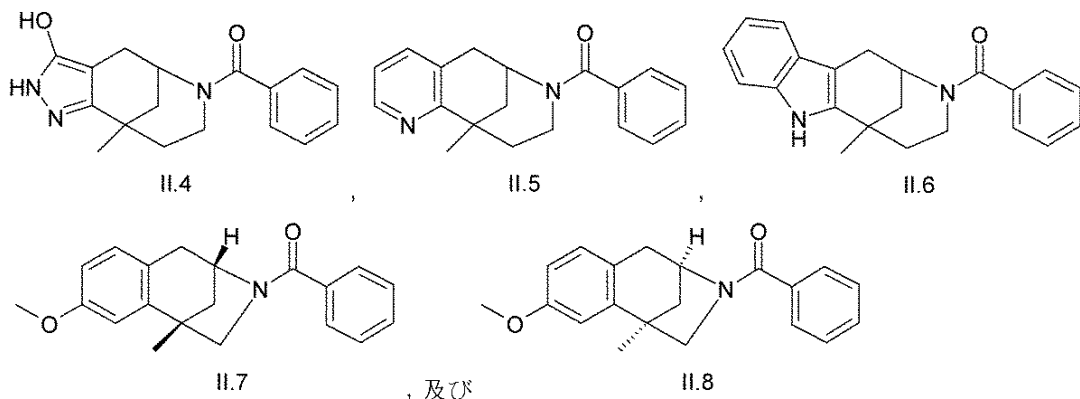
【化 3 2 5】



[式中、

R は、水素、C<sub>1</sub> - 6 - アルキルであり、M<sup>1</sup> は、水素又は C<sub>1</sub> - 4 - アルキルであり、M<sup>4</sup> は、水素又はヒドロキシであり、M<sup>6</sup> は、フェニル、メチルフェニル、又はメトキシフェニルである]、

【化 3 2 6】



に含まれる化合物、並びにその互変異性体、立体異性体、その混合物及びその塩は、除外される。

【請求項 3】

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) の二環式コア構造のいずれかが、場合により R<sup>1 1</sup> ~ R<sup>1 4</sup> で置換されており、ここで、

R<sup>1</sup> は、アリール又はヘテロアリール（両方とも場合により、1 個の R<sup>4</sup>、1 ~ 4 個の同一であるか又は異なる R<sup>5</sup>、及び 1 個の R<sup>6</sup> で独立に置換されている）を意味し、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、これらが結合している二重結合と一緒に、ベンゾ若しくはピリド環（両方とも場合により、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> で独立に置換されている）を意味するか

10

20

30

40

50

、又は

フロ、ピロロ、ピリダジノ、ピリミド、若しくはピラジノ環（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、 $R^7$  及び  $R^8$  又は  $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味するか、又は

ピラゾロ、イミダゾ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、若しくはイソチアゾロ環（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、 $R^7$  で独立に置換されている）を意味し、

$R^4$  は、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシを意味するか、

ニトロ、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジー（ $C_{1-3}$ -アルキル）アミノ、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル、4-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-ピペラジン-1-イル、4-（ $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル）-ピペラジン-1-イル、4-（ $C_{3-6}$ -シクロアルキルカルボニル）-ピペラジン-1-イル、4-（ $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル）-ピペラジン-1-イル、4-（ $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル）-ピペラジン-1-イル、2-オキソ-4-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-4-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-ピペラジン-1-イルを意味するか、

$C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、（het）アリールカルボニルアミノ、（het）アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニルアミノ、ジー（ $C_{1-3}$ -アルキル）アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルホリン-4-イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、4-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ、（het）アリールスルホニルアミノ、（het）アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

N-（ $C_{1-3}$ -アルキル）- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、N-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-（het）アリールカルボニルアミノ、N-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-（het）アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、N-（ $C_{1-3}$ -アルキル）- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニルアミノ、N-（アミノカルボニル）- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、N-（ $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル）- $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、N-〔ジー（ $C_{1-3}$ -アルキル）アミノカルボニル〕- $C_{1-3}$ -アルキルアミノを意味するか、

N-（ $C_{1-3}$ -アルキル）- $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ、N-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-（het）アリールスルホニルアミノ、N-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-（het）アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

オキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-ヘキサヒドロピリミジン-1-イル（ここで、上述の基の3位の窒素原子は、場合によりメチル又はエチルで置換されている）を意味するか、

シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、ジー（ $C_{1-3}$ -アルキル）-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、2-（メトキシメチル）-ピロリジン-1-イル-カルボニル、3-（メトキシメチル）-ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル、4-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-ピペラジン-1-イル-カルボニル、（het）アリールアミノカルボニル、N-（ $C_{1-3}$ -アルキル）-（het）アリールアミノカルボニル、（het）アリール- $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、N

10

20

30

40

50

— (C<sub>1-3</sub>-アルキル) — (h e t) アリール—C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニルを意味するか、

C<sub>1-3</sub>-アルキル—カルボニル、(h e t) アリール—カルボニルを意味するか、

カルボキシ—C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、シアノ—C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノカルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキル—アミノカルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジ—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—アミノカルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピロリジン—1-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペリジン—1-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、モルホリン—4-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペラジン—1-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、4—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—ピペラジン—1-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

10

カルボキシ—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、シアノ—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、アミノカルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキル—アミノカルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ジ—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—アミノカルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ピロリジン—1-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ピペリジン—1-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、モルホリン—4-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ピペラジン—1-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、4—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—ピペラジン—1-イル—カルボニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシを意味するか、

20

ヒドロキシ—C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ—C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノ—C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ—C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジ—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—アミノ—C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピロリジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、2-オキソ—ピロリジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペリジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、2-オキソ—ピペリジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、モルホリン—4-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、(メチル—モルホリン—4-イル)—C<sub>1-3</sub>-アルキル、(ジメチル—モルホリン—4-イル)—C<sub>1-3</sub>-アルキル、3-オキソ—モルホリン—4-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、2-オキソ—ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、3-オキソ—ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、4—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、2-オキソ—4—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキル、3-オキソ—4—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

30

C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ—C<sub>1-3</sub>-アルキル、(h e t) アリールカルボニルアミノ—C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

ヒドロキシ—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルファニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルフィニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、アミノ—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ジ—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—アミノ—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ピロリジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、2-オキソ—ピロリジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ピペリジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、2-オキソ—ピペリジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、モルホリン—4-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、3-オキソ—モルホリン—4-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、2-オキソ—ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、3-オキソ—ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、4—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、2-オキソ—4—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—ピペラジン—1-イル—C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、3-オキソ—4—(C<sub>1-3</sub>-アルキル)—ピペラ

40

50

ジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシを意味するか、

C<sub>1-3</sub>-アルキルスルファニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルフィニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル、(het)アリアルスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノスルホニル、ジ- (C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノスルホニル、ピロリジン-1-イル-スルホニル、ピペリジン-1-イル-スルホニル、モルホリン-4-イル-スルホニル、ピペラジン-1-イル-スルホニル、4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル-スルホニルを意味するか、

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシを意味するか、

2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチルを意味するか、

C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキルオキシを意味するか、

C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシを意味するか、

(het)アリアル、(het)アリアルオキシ、(het)アリアル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、(het)アリアル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、(het)アリアルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、又は

テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロフラン-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、テトラヒドロピラン-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシを意味するが、ここで、

上述の(het)アリアル基は、フェニル、ナフチルであるか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニルであるか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル(ここで、1個又は2個のCHは、Nにより置換されている)であるか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル(ここで、1~3個のCHは、Nにより置換されている)であるか、又は

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-ピラジニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-シンノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キナゾリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-キナゾリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-キノキサリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-フタラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジオキソ-フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、若しくは3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニルであるが、そしてここで、

(het)アリアル基について言及された基のいずれもが、場合により、同一であっても異なってもよい1個又は2個のR<sup>10</sup>で置換されており、

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、フッ素、塩素、臭素、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>2-3</sub>-アルキニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、及びシアノから独立に選

10

20

30

40

50

R<sup>7</sup> は、フッ素、塩素、C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 4 - アルキルオキシを意味するか、

10

20

30

40

40

40

40

50

$1-3$ -アルキル、 $2$ -オキソ-ピロリジン- $1$ -イル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $N-(C_{1-3}-アルキル)-C_{1-4}$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $2$ -オキソ-ペリジン- $1$ -イル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $3$ -オキソ-モルホリン- $4$ -イル- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、

ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルスルフィニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジ- $(C_{1-3}-アルキル)$ -アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $2$ -オキソ-ピロリジン- $1$ -イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $2$ -オキソ-ペリジン- $1$ -イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、モルホリン- $4$ -イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $3$ -オキソ-モルホリン- $4$ -イル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

10

$C_{1-4}$ -アルキルスルファニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、(het)アリールスルホニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルスルファニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルスルフィニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノスルホニル、ジ- $(C_{1-3}-アルキル)$ -アミノスルホニル、ピロリジン- $1$ -イル-スルホニル、ペリジン- $1$ -イル-スルホニル、モルホリン- $4$ -イル-スルホニルを意味するか、

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシを意味するか、

20

$C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシ、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルコキシを意味するか、

(het)アリール、(het)アリールオキシ、(het)アリール- $C_{1-3}$ -アルキル、(het)アリール- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、(het)アリールオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、又は

テトラヒドロフラン- $3$ -イルオキシ、テトラヒドロピラン- $3$ -イルオキシ、テトラヒドロピラン- $4$ -イルオキシ、テトラヒドロフラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、若しくはテトラヒドロピラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するが、ここで、

30

上述の(het)アリール基は、 $R^4$ の下に前記されたものと同義であり、

$R^8$ 及び $R^9$ は、同一であっても又は異なってもよく、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、又はシアノを意味するか、あるいは

$R^8$ 及び $R^9$ は、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒になって、更にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $C_{3-5}$ -アルキレンを意味してもよい、あるいは

これらが結合している炭素原子と一緒に、ベンゾ、ピラジノ、ピラゾロ、イミダゾ、 $N-(C_{1-3}-アルキル)$ -ピラゾロ、 $N-(C_{1-3}-アルキル)$ -イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環を形成してもよいが、ここで、この5員芳香族のいずれもが、場合によりLで更に単置換されており、そしてどの6員環も、場合により、1個のL及び/又はフッ素、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-3}-アルキル)$ アミノ、ヒドロキシル、若しくは $C_{1-3}$ -アルキルオキシから選択される1個の置換基で単置換又は二置換されており、

40

Lは、フッ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ピロリジニル、 $1$ -メチル-ピロリジニル、 $1$ -アセチル-ピロリジニル、ペリジニル、 $1$ -メチル-ペリジニル、 $1$ -アセチル-ペリジニル、テトラヒドロフラン- $1$ -イル、テトラヒドロピラン- $1$ -イル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカル

50

ボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、又は

フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、若しくは1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル（これらは、場合により、フッ素、塩素、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシから独立に選択される1個若しくは2個の基で置換されている）を意味し、

$R^{10}$  は、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、フェニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシを意味し、

$R^{11}$  は、フッ素、 $C_{1-3}$ -アルキル、フェニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、又は $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-4}$ -アルキルを意味し、

$R^{12}$  は、フッ素、又は $C_{1-3}$ -アルキルを意味し；そして

$R^{13}$  及び  $R^{14}$  は、同一であっても又は異なってもよく、 $C_{1-3}$ -アルキルを意味する、

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) から選択される一般式を特徴とする、請求項2記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩。

#### 【請求項4】

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) の二環式コア構造のいずれかが、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、ここで、

$R^1$  は、フェニル、ナフチル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニル（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、1個の  $R^4$ 、1~4個の同一であるか又は異なる  $R^5$ 、及び1個の  $R^6$  で独立に置換されている）を意味し、

$R^2$  及び  $R^3$  は、これらが結合している二重結合と一緒にあって、ベンゾ若しくはピリド環（両方とも場合により、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味するか、又は

フロ、ピロロ、ピリダジノ、ピリミド、若しくはピラジノ環（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、 $R^7$  及び  $R^8$  又は  $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味するか、又は

ピラゾロ、イミダゾ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、若しくはイソチアゾロ環（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、 $R^7$  で独立に置換されている）を意味し、

$R^4$  は、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシを意味するか、

アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノ、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-ピペラジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル、4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル)-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>3-6</sub>-シクロアルキルカルボニル)-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル)-ピペラジン-1-イル、2-オキソ-4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イルを意味するか、

C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、(het)アリールカルボニルアミノ、(het)アリール-C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニルアミノ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルホリン-4-イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノを意味するか、

10

シアノ、カルボキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、2-(メトキシメチル)-ピロリジン-1-イル-カルボニル、3-(メトキシメチル)-ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル、4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(het)アリールアミノカルボニル、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(het)アリール-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニルを意味するか、

20

C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニル、(het)アリール-カルボニルを意味するか、

ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピロリジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、モルホリン-4-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、(メチル-モルホリン-4-イル)-C<sub>1-3</sub>-アルキル、(ジメチル-モルホリン-4-イル)-C<sub>1-3</sub>-アルキル、3-オキソ-モルホリン-4-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

30

C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、(het)アリールカルボニルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシを意味するか、

トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)-エチルを意味するか、

アミノスルホニルを意味するか、

40

(het)アリール、(het)アリール-C<sub>1-3</sub>-アルキル、又は(het)アリールオキシを意味するが、ここで、

上述の(het)アリール基は、フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、及びイソキノリニルであるか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、若しくはピリジル(ここで、1個又は2個のCHは、Nにより置換されている)であるか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、若しくはイソキノリニル(ここで、1~3個のCHは、Nにより置換されている)であるが、そしてここで、

50

上述の (h e t) アリール基は、場合により  $R^{10}$  で置換されており、

$R^5$  及び  $R^6$  は、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-3}$ -アルキニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、及びシアノの中から独立に選択されるか、あるいは

$R^5$  及び  $R^6$  は、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒に、更にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又は  $C_{3-5}$ -アルキレンを意味し、

$R^7$  は、フッ素、塩素、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシを意味するか、

ニトロ、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノを意味するか、

2-オキソ-ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イルを意味するか、

$C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、(h e t) アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ、 $N-(C_{1-3}\text{-アルキル})-C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、 $N-(C_{1-3}\text{-アルキル})-(h e t)$  アリールカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-3}\text{-アルキル})-C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ、 $N-(C_{1-3}\text{-アルキル})-(h e t)$  アリールスルホニルアミノ、シアノ、(ヒドロキシイミノ) アミノメチル、( $C_{1-3}$ -アルキルオキシイミノ) アミノメチル、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルを意味するか、

カルボキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、シアノ- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピロリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ピペリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、モルホリン-4-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、

シアノ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、モルホリン-4-イル-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $N-(C_{1-3}\text{-アルキル})-C_{1-4}$ -アルキルカルボニル-アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、3-オキソ-モルホリン-4-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

$C_{1-4}$ -アルキルスルファニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルスルファニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルスルフィニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノスルホニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノスルホニルを意味するか、

トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシを意味するか、

$C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロ

10

20

30

40

50

フラニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、テトラヒドロピラニル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

(het) アリール又は (het) アリールオキシを意味するが、ここで、

$R^7$  に関する上述の (het) アリール基は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はトリアジニル（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、 $R^{10}$  で単置換又は二置換されている）を意味し、

$R^8$  及び  $R^9$  は、同一であっても又は異なってもよく、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、又はシアノを意味するか、あるいは

$R^8$  及び  $R^9$  は、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒になって、更にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $C_{3-5}$ -アルキレンを意味してもよいが、あるいは

これらが結合している炭素原子と一緒にあって、ベンゾ、ピラジノ、ピラゾロ、イミダゾ、 $N-(C_{1-3}\text{-アルキル})$ -ピラゾロ、 $N-(C_{1-3}\text{-アルキル})$ -イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環を形成してもよいが、ここで、この5員芳香族のいずれもが、場合によりLで更に単置換されており、そしてどの6員環も、場合により、1個のL及び/又はフッ素、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、ヒドロキシル、若しくは $C_{1-3}$ -アルキルオキシから選択される1個の置換基で単置換又は二置換されており、

Lは、フッ素、メチル、エチル、tert-ブチル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ピロリジニル、1-メチル-ピロリジニル、1-アセチル-ピロリジニル、ピペリジニル、1-メチル-ピペリジニル、1-アセチル-ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、ヒドロキシ、メトキシであるか、又は

フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル（これらは、場合により、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ヒドロキシ、及びメトキシから独立に選択される1個若しくは2個の基で置換されている）を意味し、

$R^{10}$  は、フッ素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシを意味し、

$R^{11}$  は、フッ素、 $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシル、又は $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味し、

$R^{12}$  は、フッ素、又は $C_{1-3}$ -アルキルを意味し、

$R^{13}$  及び  $R^{14}$  は、同一であっても又は異なってもよく、 $C_{1-3}$ -アルキルを意味する、

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) から選択される一般式を特徴とする、請求項2記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩。

#### 【請求項5】

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) の二環式コア構造のいずれかが、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、ここで、

$R^{15}$  は、フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ナフチル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ

ーインドリル、又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニルを意味するが、ここで、これらの基のいずれもが、場合により、1個の $R^4$ 、及び1~4個の異なるか又は同一である $R^5$ で独立に置換されており、

$R^2$  及び  $R^3$  は、請求項4と同義であり、

$R^4$  は、フッ素、塩素、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -アミノカルボニル、(N-メチル)-ベンジルアミノカルボニル、(N-メチル)-フェニルアミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、2-(メトキシメチル)-ピロリジン-1-イル-カルボニル、3-(メトキシメチル)-ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、モルホリン-4-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、(2-メチル-モルホリン-4-イル)- $C_{1-3}$ -アルキル、(2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル)- $C_{1-3}$ -アルキル、3-オキソ-モルホリン-4-イル-メチル、ピロリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、フェニルカルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、イミダゾリル- $C_{1-3}$ -アルキル、トリアゾリル- $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、又は2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル、又はアミノスルホニルを意味し、

$R^5$  及び  $R^6$  は、請求項4と同義であり、

$R^7$  は、フッ素、塩素、 $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ、シアノ、(ヒドロキシイミノ) アミノメチル、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -アミノカルボニル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル-ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルスルホニルを意味し、

アミノスルホニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノスルホニル、若しくはジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -アミノスルホニルを意味するか、又は

フェニル、ピロール-1-イル、4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル、オキサジアゾリル、ピリジニル、1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及び2, 3-ジヒドロ-2-メチル-3-オキソ-ピリダジニルから選択される (het) アリアル基 (これらのそれぞれは、場合により $R^{10}$ で単置換されている) を意味し；

$R^8$ 、 $R^9$ 、L、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  及び  $R^{14}$  は、請求項4と同義である、

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) から選択される一般式を特徴とする、請求項2記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩。

【請求項6】

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) の二環式コア構造のいずれかが、場合により $R^{11}$  ~ R

10

20

30

40

50

<sup>1 4</sup>で置換されており、ここで、

R<sup>1</sup>は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニル（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、1個のR<sup>4</sup>、及び1~4個の異なるか又は同一であるR<sup>5</sup>で独立に置換されている）を意味し、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、これらが結合している二重結合と一緒にあって、ベンゾ若しくはピリド環（両方とも場合により、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>で独立に置換されている）を意味するか、又は

ピロロ、ピリダジノ、ピリミド、若しくはピラジノ環（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>又はR<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>で独立に置換されている）を意味するか、又は

ピラゾロ若しくはイミダゾ環（両方とも場合により、R<sup>7</sup>で置換されている）を意味し、

R<sup>4</sup>は、請求項5と同義であり、

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、フッ素、塩素、メチル、エチル、エチニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、及びエトキシから独立に選択されるか、あるいは

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒に、更にメチレンジオキシ、エチレン-1, 2-ジオキシ、プロピレン、又はブチレンを意味してもよく、

R<sup>7</sup>は、請求項5と同義であり、

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、独立に、フッ素、塩素、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、又はシアノを意味するか、あるいは

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、隣接炭素原子に結合しているならば、一緒にあって、更にメチレンジオキシ、エチレン-1, 2-ジオキシ、プロピレン、ブチレンを意味してもよい、あるいは

これらが結合している炭素原子と一緒にあって、ベンゾ、ピラジノ、ピラゾロ、イミダゾ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピラゾロ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環（ここで、この5員芳香族のいずれもが、場合によりLで更に単置換されており、そしてどの6員環も、場合により、1個のL及び／又はフッ素、メチル、トリフルオロメチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシル、若しくはメトキシから選択される1個の置換基で単置換又は二置換されている）を形成してもよく、

L、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>は、請求項4と同義である、  
式(I.1)、(I.3)~(I.7)から選択される一般式を特徴とする、請求項2記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩。

#### 【請求項7】

式(I.1)、(I.3)~(I.7)の二環式コア構造のいずれかが、場合によりR<sup>11</sup>~R<sup>14</sup>で置換されており、ここで、

R<sup>1</sup>は、4-カルバモイル-フェニル、4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル、4-アミノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-アミノ-3-フルオロフェニル、4-アミノ-3-クロロフェニル、4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル、インドール-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、インダゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、又はベンゾチアゾール-6-イルを意味し、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、これらが結合している二重結合と一緒にあって、ベンゾ若しくはピリド環（両方とも、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>で独立に置換されている）を意味するか、又はピロロ環（場合により、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>又はR<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>で独立に置換されている）を意味し、

R<sup>4</sup>は、フッ素、塩素、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルアミノ、モルホリン-4-イル、アセチルアミノ、アミノカルボニル、(N-メチル)-プロピルアミノカルボニル、(N-メチル)-ベンジルアミノカルボニル、(N-メチル)-フェニルアミノカ

10

20

30

40

50

ルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、2-(メトキシメチル)-ピロリジン-1-イルカルボニル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルエチル、アセチルアミノメチル、フェニルカルボニルアミノメチル、2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル、モルホリン-4-イルメチル、3-オキソモルホリン-4-イルメチル、イミダゾール-1-イルメチル、トリアゾール-1-イルメチル、(2-メチルモルホリン-4-イル)-メチル、又はアミノスルホニルを意味し、

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、フッ素、塩素、メチル、エチニル、ヒドロキシ、及びメトキシから独立に選択されるか、あるいは

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒に、更にメチレンジオキシ又はエチレン-1, 2-ジオキシを意味してもよく、

R<sup>7</sup> は、フッ素、塩素、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、シアノ、(ヒドロキシイミノ)アミノメチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アセチルアミノメチル、アセチル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、メチルスルホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、フェニル、ピロール-1-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソピリジン-5-イル、1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソピリジン-4-イル、ピリミジン-4-イル、2-メチルピリミジン-4-イル、2-メチルピリミジン-5-イル、6-メチルピリダジン-3-イル、2, 3-ジヒドロ-2-メチル-3-オキソピリダジン-6-イル、4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル、オキサジアゾリル、又はメチルオキサジアゾリルを意味し、

R<sup>8</sup> は、ヒドロキシル、又はメトキシを意味し、そして R<sup>9</sup> は、存在しないか、あるいは

R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒になって、更にメチレンジオキシ又はエチレン-1, 2-ジオキシを意味してもよい、あるいは

これらが結合している炭素原子と一緒に、ベンゾ、ピラジノ、イミダゾ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、又はチアゾロ環を形成してもよいが、ここで、ベンゾ及びピラジノ環は、場合により1個又は2個のメチル基で置換されており、そしてイミダゾ、N-C<sub>1-3</sub>-アルキルイミダゾ、オキサゾロ、及びチアゾロ環は、場合により、Lで更に置換されており、

Lは、フッ素、メチル、シクロプロピル、1-アセチルピペリジニル、テトラヒドロフラニル、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、メトキシであるか、又は

ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジニル（これらは、場合により1個若しくは2個のメチル基で置換されている）を意味し、

R<sup>10</sup> は、メチルを意味し、

R<sup>11</sup> は、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、又はメトキシを意味し、

R<sup>12</sup> は、メチル又はエチルを意味し、

R<sup>13</sup> 及び R<sup>14</sup> は、メチルを意味する、

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) から選択される一般式を特徴とする、請求項2記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩。

#### 【請求項8】

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) の二環式コア構造のいずれかが、場合により R<sup>11</sup> ~ R<sup>14</sup> で置換されており、ここで、

R<sup>1</sup> は、請求項7と同義であり、

10

20

30

40

50

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、これらが結合している二重結合と一緒にあって、ベンゾ環（場合により、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> で置換されている）を意味するか、

R<sup>4</sup> は、請求項 7 と同義であり、

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、フッ素、塩素、メチル、エチニル、ヒドロキシ、及びメトキシから独立に選択されるか、あるいは

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒に、更にエチレン-1, 2-ジオキシを意味し、

R<sup>7</sup> は、請求項 7 と同義であり、

R<sup>8</sup> は、ヒドロキシル、若しくはメトキシを意味し、そして R<sup>9</sup> は、存在しないか、あるいは、

R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒にあって、更にメチレンジオキシを意味してもよい、あるいはこれらが結合している炭素原子と一緒にあって、場合により更にメチル、tert-ブチル、シクロプロピル、テトラヒドロフラン-2-イル、1-アセチル-ピペリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-ピリジン-5-イル、ピリダジン-4-イル、ピラジニル、若しくは 5-メチル-ピラジン-2-イルで置換された、オキサゾロ、イミダゾ、若しくは N-メチル-イミダゾ基、場合によりメチルで置換されたトリアゾロ基、又は場合によりメチル若しくはジメチルで置換されたベンゾ若しくはピラジノ環を形成してもよく、

L は、メチル、tert-ブチル、シクロプロピル、テトラヒドロフラン-2-イル、1-アセチル-ピペリジン-4-イル、ピリド-3-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジニル、5-メチルピラジン-2-イル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジン-5-イルを意味し、

R<sup>10</sup> は、メチルを意味し、

R<sup>11</sup> は、メチル、又はメトキシを意味し、

R<sup>12</sup> は、メチル又はエチルを意味し、

R<sup>13</sup> 及び R<sup>14</sup> は、メチルを意味する、

式 (I.1)、(I.3) ~ (I.7) から選択される一般式を特徴とする、請求項 2 記載の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩。

#### 【請求項 9】

無機若しくは有機の酸又は塩基との、請求項 1 ~ 8 の少なくとも一項記載の化合物の生理学的に許容しうる塩。

#### 【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 の少なくとも一項記載の化合物、又は請求項 9 記載の生理学的に許容しうる塩を、場合により 1 つ以上の不活性担体及び／若しくは希釈剤と一緒に含有する、医薬組成物。

#### 【請求項 11】

請求項 2 で除外された化合物を含む、請求項 1 ~ 8 の少なくとも一項記載の化合物、又は請求項 9 記載の生理学的に許容しうる塩を含む、代謝性疾患のような、酵素の 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 を阻害することにより影響を受けうる疾患又は症状の治療又は予防のための、医薬組成物。

#### 【請求項 12】

代謝性疾患のような、酵素の 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 を阻害することにより影響を受けうる疾患又は症状の治療又は予防に適切な医薬組成物を製造するための、請求項 2 で除外された化合物を含む、請求項 1 ~ 8 の少なくとも一項記載の少なくとも 1 つの化合物、又は請求項 9 記載の生理学的に許容しうる塩の使用。

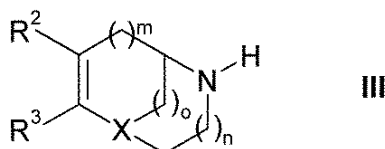
#### 【請求項 13】

医薬組成物の製造方法であって、請求項 2 で除外された化合物を除く、請求項 1 ~ 8 の少なくとも一項記載の化合物、又は請求項 9 記載の生理学的に許容しうる塩を、非化学的方法により 1 つ以上の不活性担体及び／又は希釈剤に混和することを特徴とする、方法。

#### 【請求項 14】

請求項 2 で除外された化合物を除く、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項記載の化合物、又は請求項 9 記載の生理学的に許容しうる塩の製造方法であって、一般式 (III)

【化 3 3 1】



[式中、

基：R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び X、m、n 及び o は、請求項 1 ～ 8 と同義であるか、又は m、n 及び o は、請求項 2 記載の式 (I.1)、(I.3) ～ (I.7) の二環式コア構造を構成するように定義される]

で示される化合物を、対応するカルボン酸から場合によりインサイチューで調製される、R<sup>1</sup>—CO—Y [式中、Y は、脱離基であり、そして R<sup>1</sup> は、上記請求項 1 ～ 8 と同義である] と、場合により塩基又は別の添加物の存在下で反応させること、及び

必要であれば、使用された任意の保護基を同時に又は後で開裂すること；

必要に応じて、本発明の化合物を、次に官能基の変換に応用できる日常的プロセスにより本発明の他の化合物に変換させること、

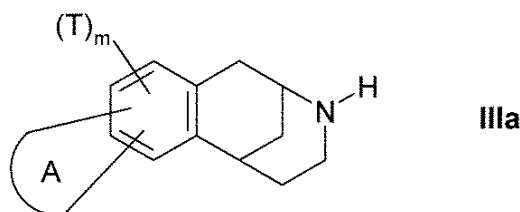
必要に応じて、上述のとおり得られる一般式 (I) の化合物をその立体異性体に分割させること；

必要に応じて、こうして得られる一般式 (I) の化合物をその塩に、詳しくは医薬として使用するために生理学的に許容しうるその塩に変換すること  
を特徴とする、方法。

【請求項 1 5】

式 (IIIa)：

【化 3 3 2】



[ここで、式 (IIIa) の二環式部分構造 (式 (I) のコア構造に含まれる、2-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン) は、場合により 1 ～ 3 個のメチル基で置換されており、そして A は、ベンゾ環の 2 個の隣接炭素原子を介して式 (IIIa) 中の多環式骨格に環付加しているヘテロアリロ環を意味し、そしてここで、

ヘテロアリロは、トリアゾロ若しくは C<sub>1-3</sub>-アルキル-トリアゾロを意味するか、又は

ピリド、ピリミド、ピラジノ、ピリダジノ (これらのそれぞれは、場合により、1 個の L 及び／又はフッ素、塩素、C<sub>1-3</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシから独立に選択される 1 個若しくは 2 個の置換基で置換されている) を意味するか、又は

ピラゾロ、イミダゾ、N-C<sub>1-3</sub>-アルキル-イミダゾ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、若しくはイソチアゾロ (これらのそれぞれは、場合により、1 個の L で置換されている) を意味するか、

ピラジノ (場合により、1 個の L 及び／又はフッ素、メチル、及びメトキシから選択される 1 個の置換基で置換されている) を意味するか、又は

イミダゾ、N-メチルーイミダゾ、若しくはオキサゾロ（これらのそれぞれは、場合により、1個のLで置換されている）を意味し、

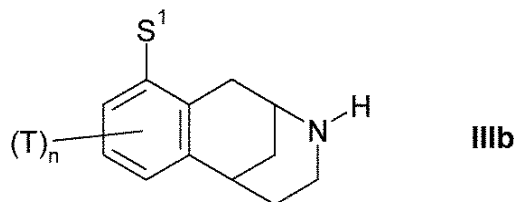
Tは、フッ素、塩素、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味し、

mは、0、1、又は2を意味し、そしてここで、

Lは、前記及び後記と同義である]；及び

式(IIIb)：

【化333】



10

[ここで、式(IIIb)の二環式部分構造(2-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-6-エン)は、場合により1~3個のメチル基で置換されており、そしてここで、

$S^1$ は、フッ素、塩素、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルを意味し、

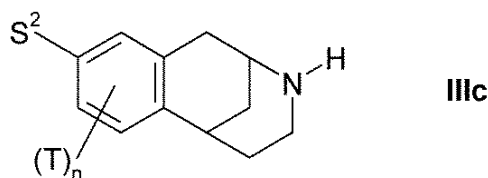
20

nは、0、1、2、又は3を意味し、そして

Tは、前記と同義である]；及び

式(IIIc)：

【化334】



30

[ここで、式(IIIc)の二環式部分構造(2-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-6-エン)は、場合により1~3個のメチル基で置換されており、そしてここで、

$S^2$ は、フッ素、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、アセチルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノカルボニル、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルアミノ、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノスルホニルを意味するか、又は

40

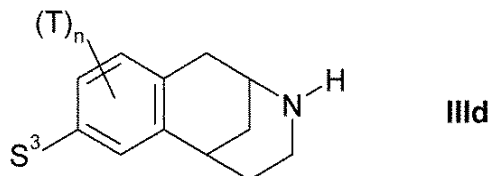
フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、若しくはN-メチルーピリジニル-2-オニル（これらのそれぞれは、場合により、フッ素、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、及び $C_{1-3}$ -アルキルオキシから独立に選択される1個又は2個の基で置換されている）を意味するか、又は

オキサジアゾリル（場合により $C_{1-4}$ -アルキルで置換されている）を意味し、そして

T及びnは、前記と同義である]；及び

式(IIId)：

## 【化 3 3 5】



〔ここで、式 (IIIId) の二環式部分構造 (2-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン) は、場合により 1~3 個のメチル基で置換されており、そしてここで、

S<sup>3</sup> は、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、ヒドロキストリフルオロメチル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、シアノ、カルボキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) アミノカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノスルホニル、ジ- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -アミノスルホニル、テトラゾリルを意味するか、又は

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -ピリジン-2-オニル、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -ピリダジン-3-オニル (これらのそれぞれは、場合により、フッ素、C<sub>1-3</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、及び C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシから独立に選択される置換基で単置換又は二置換されている) を意味するか、又は

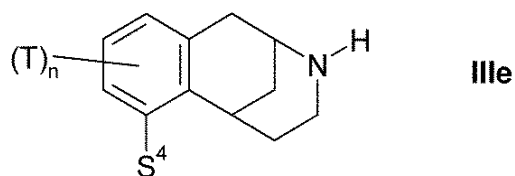
オキサジアゾリル (場合により C<sub>1-4</sub>-アルキルで置換されている) を意味するか、又は

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル (これらのそれぞれは、場合によりメチルで単置換又は二置換されている) を意味するか、又は

N-メチル-ピリジン-2-オニル、N-メチル-ピリダジン-3-オニル、オキサジアゾリル (これらのそれぞれは、場合により更にメチルで置換されている) を意味し、そして

T 及び n は、前記と同義である] ; 及び  
式 (IIIe) :

## 【化 3 3 6】



〔ここで、式 (IIIe) の二環式部分構造 (2-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン) は、場合により 1~3 個のメチル基で置換されており、そしてここで、

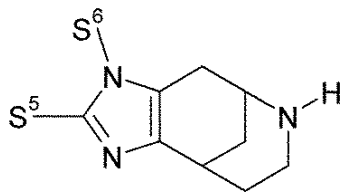
S<sup>4</sup> は、フッ素、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、シアノ、カルボキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニルアミノを意味するか、又は

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロール-1-イル、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -ピリジン-2-オニル (これらのそれぞれは、場合により、フッ素、C<sub>1-3</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、及び C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシから独立に選択される置換基で単置換又は二置換さ

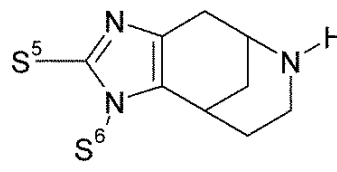
れている)を意味し、そして

T及びnは、前記と同義である] ; 並びに  
式(IIIf)及び(IIIg) :

【化337】



及び



III f

III g

10

[ここで、式(IIIf)及び(IIIg)の二環式部分構造(2-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-6-エン)は、場合により1~3個のメチル基で置換されており、そしてここで

S<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-4-アルキルを意味し、そして

S<sup>6</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-4-アルキルを意味する]

を特徴とする、請求項14のプロセスにおける中間体として適切な、式(IIIa)~(IIIg)で示される化合物であって、その互変異性体、その立体異性体、及びその塩を包含する化合物。

20

【発明の詳細な説明】

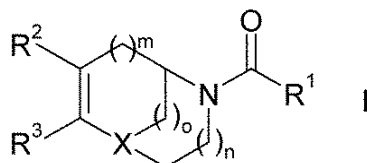
【技術分野】

【0001】

本発明は、下記の式(I) :

【0002】

【化1】



30

[式中、基: R<sup>1</sup>~R<sup>3</sup>、X、m、n及びoは、本明細書に後述のものと同義である]により構造的に定義される化学骨格から誘導される化合物(その互変異性体、立体異性体、混合物及びその塩を包含する)に関する。本発明は更に、本発明の式(I)の化合物を含有する医薬組成物、並びに代謝異常の処置用の医薬組成物を調製するための本発明の化合物の使用に関する。更に、本発明は、本発明の医薬組成物並びに化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

40

【0003】

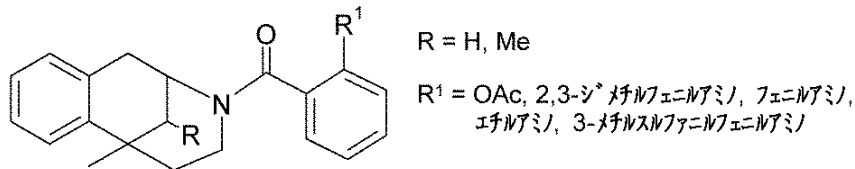
文献では、酵素の11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(HSD)1に対して阻害作用を有する化合物が、メタボリック症候群、特に2型糖尿病、肥満症及び脂質代謝異常症の処置のために提案されている。

【0004】

科学出版物のActa Poloniae Pharmaceutica 1982, 39, p.61-64及びActa Poloniae Pharmaceutica 1986, 43, p.403-405には、種々の薬理活性、特に鎮痛活性を有するかもしれない、下記のベンゾモルファンの合成法が記載されている :

【0005】

## 【化 2】



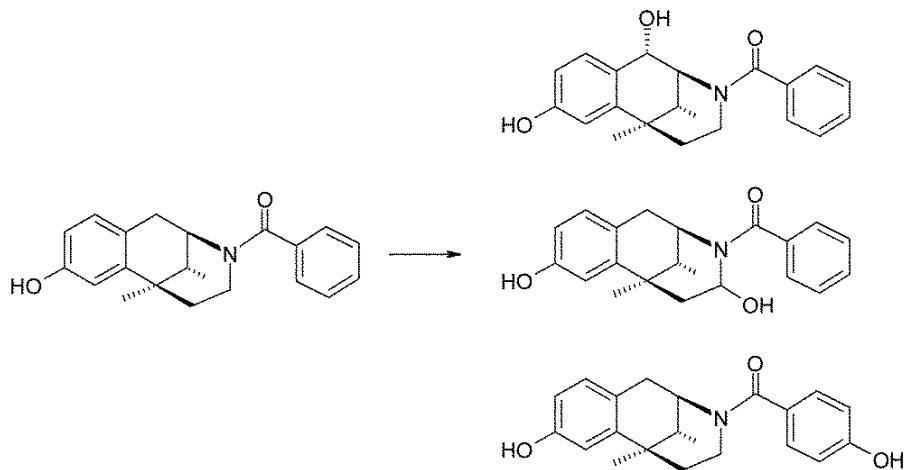
## 【0006】

科学出版物のChem. Ber. 1976, 109, p.2657-2669は、下記のベンゾモルファンの微生物学的変換を報告している：

10

## 【0007】

## 【化 3】



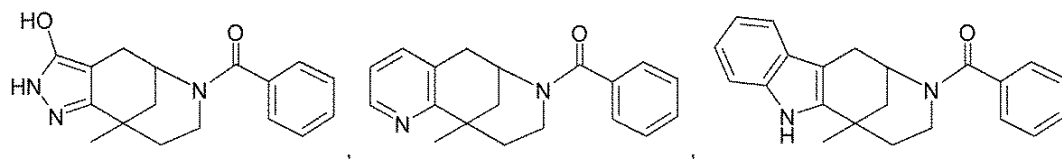
20

## 【0008】

科学出版物のHeterocycles 1980, 14, p.1983-1988は、下記のヘテロモルファンの合成方法を記載している：

## 【0009】

## 【化 4】



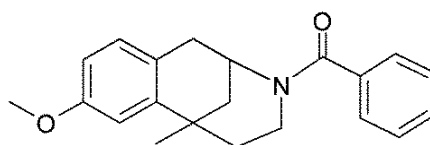
30

## 【0010】

科学出版物のTetrahedron 2007, 63, p.7523-7531及びSynthesis 2007, p.161-163には、中間体として下記のベンゾモルファンの純粋なエナンチオマーを介して進行する、(+)及び(−)−アファノルフィンの形式合成が報告されている：

## 【0011】

## 【化 5】



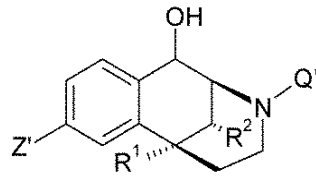
40

## 【0012】

特許のDE 23 38 369は、下記一般式：

## 【0013】

【化 6】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q'$ 、及び $Z'$ は、その中に記載されたとおりである〕で示されるベンゾモルファンの製造のための微生物学的ヒドロキシル化法を記載している。

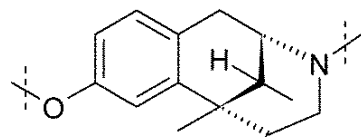
10

【0014】

WO 03/097608には、一般式： $R-A-X$ 〔式中、 $R$ 、 $A$ 及び $X$ は、その中に定義されたとおりである〕のオピオイド及びオピオイド様化合物が、敗血症ショック及び他の疾患の治療及び予防用として記載されている。とりわけ $A$ は、下記一般式：

【0015】

【化 7】



20

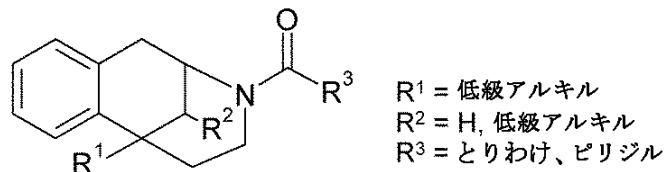
で示されるベンゾモルファンを意味する。

【0016】

US 4,108,857には、下記一般式：

【0017】

【化 8】



30

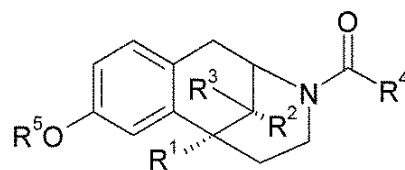
で示されるベンゾモルファンの誘導体が、抗痙攣、中枢神経系抑制及び利尿活性を有する化合物として記載されている。

【0018】

DE 23 54 002には、下記一般式：

【0019】

【化 9】



40

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^5$ は、その中に定義されたとおりであり、そして $R^4$ は、2-メトキシメチルフラン-3-イル又は3-メトキシメチルフラン-2-イルである〕で示されるベンゾモルファンの誘導体が、対応するN-フラニルメチル-ベンゾモル

50

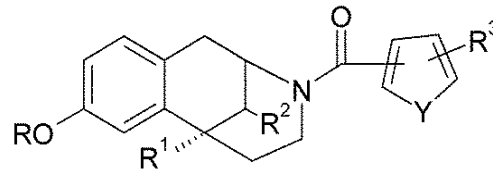
ファンの製造の中間体として記載されている。

【0020】

DE 2 229 695には、下記一般式：

【0021】

【化10】



10

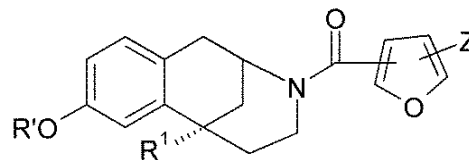
〔式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びYは、その中に定義されたとおりである〕で示されるベンゾモルファンの誘導体が、鎮痛薬及び鎮咳薬として有用であろうベンゾモルファンの製造の中間体として記載されている。

【0022】

DE 2 108 954には、下記一般式：

【0023】

【化11】



20

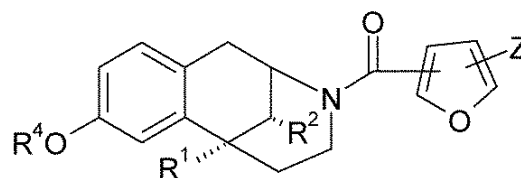
〔式中、R'、R<sup>1</sup>、及びZは、その中に定義されたとおりである〕で示されるベンゾモルファンの誘導体が、主に有用な治療特性を有するであろうベンゾモルファンの製造のための可能性ある中間体として記載されている。

【0024】

DE 2 105 743には、下記一般式：

【0025】

【化12】



30

〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、及びZは、その中に定義されたとおりである〕で示されるベンゾモルファンの誘導体が、鎮痛活性を有するであろうベンゾモルファンの製造の主要中間体として記載されている。

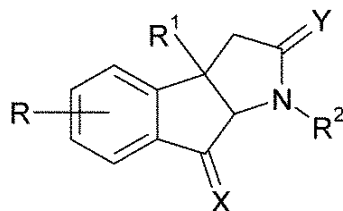
【0026】

US 3,703,529には、下記一般式：

【0027】

40

## 【化 1 3】



〔式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、及びYは、その中に定義されたとおりである〕で示される  
、抗炎症剤及び鎮痛剤として有用であろう三環式窒素含有化合物が記載されている。 10

## 【0028】

本発明者らが知る限り、ベンゾモルファンのN-アリール又はヘテロアリールカルボ  
ニル誘導体は、11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1のインヒビ  
ターとして報告されたことがない。

## 【0029】

発明の目的

本発明の目的は、新しいベンゾモルファン又は関連化合物、特に酵素の11β-ヒドロ  
キシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1に関して活性である化合物を見い出すこと  
である。本発明の更に別の目的は、酵素の11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナー  
ゼ（HSD）1に対するインビトロ及び／又はインビボの阻害作用を有しており、かつ医  
薬として使用するのに適切な薬理的及び薬物動態学的特性を持つ、ベンゾモルファン又  
は関連化合物を発見することである。 20

## 【0030】

本発明の更に別の目的は、代謝異常、特に糖尿病及び脂質代謝異常症の予防及び／又は  
治療に適切な、新しい医薬組成物を提供することである。

## 【0031】

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

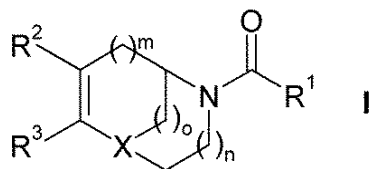
## 【0032】

発明の対象

第1の態様では、本発明は、その最も広い実施態様において、下記の式（I）： 30

## 【0033】

## 【化 1 4】



〔式中、

R<sup>1</sup>は、アリール又はヘテロアリールを意味し（ここで、

アリールは、フェニル又はナフチルを意味し、そして

ヘテロアリールは、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベ  
ンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニルを意味するか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル（ここで、1個又は2個のCHは、N  
により置き換えられている）を意味するか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、若しくはイソ  
キノリニル（ここで、1～3個のCHは、Nにより置き換えられている）を意味するか、  
又は 50

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-ピラジニル、インダニル、1-オキソ-インダニル、2, 3-ジヒドロ-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-イソインドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、2-オキソ-ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-シンノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キナゾリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-キナゾリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-キノキサリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-フタラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジオキソ-フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニル若しくは3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジニルを意味するが、ここで、

10

20

上述のアリール又はヘテロアリール環は、場合により、1個の $R^4$ 、1~4個の同一であるか又は異なる $R^5$ 、及び1個の $R^6$ で置換されており、そして

全てのヘテロアリール環は、炭素原子を介してカルボニル基に結合しており、

$R^2$  及び  $R^3$  は、これらが結合している二重結合と一緒に、

ベンゾ環（場合により、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  で置換されている）を意味するか、  
 ピリド環（場合により、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  で置換されている）を意味するか、  
 ピロロ、フロ、チエノ、ピリダジノ、ピリミド若しくはピラジノ環（場合により、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  から選択される2個の置換基で置換されている）を意味するか、  
 ピラゾロ、イミダゾ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、若しくはイソチアゾロ環（場合により、 $R^7$  で置換されている）を意味するか、又は

30

1, 2, 3-トリアゾロ環（場合により、 $C_{1-4}$  アルキルで、又は場合により更に1~3個の $R^{10}$ で置換されているフェニルで置換されている）を意味し、

$R^4$  は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するか、

$C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキルオキシを意味するか、

ニトロ、アミノ、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、ジー ( $C_{1-3}$  アルキル) アミノ、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-3}$  アルキル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$  アルキルカルボニル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{3-6}$  シクロアルキルカルボニル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$  アルキルスルホニル) -ピペラジン-1-イル、2-オキソ-4- ( $C_{1-3}$  アルキル) -ピペラジン-1-イル、3-オキソ-4- ( $C_{1-3}$  アルキル) -ピペラジン-1-イルを意味するか、

40

$C_{1-3}$  アルキル-カルボニルアミノ、(het) アリール-カルボニルアミ

50

ノ、(het) アリール-C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル  
 オキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカル  
 ボニルアミノ、ジ- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-  
 イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルホリン-4-  
 イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、4- (C<sub>1-3</sub>-  
 アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-スルホニ  
 ルアミノ、アミノスルホニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-スルホニルアミノ、ジ  
 - (C<sub>1-3</sub>-アルキル) アミノ-スルホニルアミノ、ピロリジン-1-イル-スルホニ  
 ルアミノ、ピペリジン-1-イル-スルホニルアミノ、モルホリン-4-イル-スルホニ  
 ルアミノ、ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、4- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -ピ  
 ペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、(C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニルアミ  
 ノ) カルボニルアミノ、(het) アリールスルホニルアミノ、(het) アリール-C  
 1-3-アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

10

N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -  
 (het) アリールカルボニルアミノ、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) - (het) アリール-C<sub>1-3</sub>-  
 アルキル-カルボニルアミノ、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カル  
 ボニルアミノ、N- (アミノカルボニル) -C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、N- (C<sub>1-3</sub>-アル  
 キル-アミノカルボニル) -C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、N- [ジ- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) ア  
 ミノカルボニル] -C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -C<sub>1-3</sub>-アル  
 キル-スルホニルアミノ、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) - (het) アリールスルホニルア  
 ミノ、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) - (het) アリール-C<sub>1-3</sub>-アルキル-スルホニルア  
 ミノを意味するか、

20

オキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-  
 イル、2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-ヘキサヒドロピリ  
 ジン-1-イル (ここで、上述の基の3位の窒素原子は、場合によりメチル又はエチルで  
 置換されている) を意味するか、

シアノ、カルボキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボ  
 ニル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニル、ジ- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -アミノカル  
 ボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モ  
 ルホリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル、4- (C<sub>1-3</sub>-  
 アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボニル、(het) アリールアミノカルボ  
 ニル、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) - (het) アリールアミノカルボニル、(het) ア  
 リール-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル、N- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) - (het)  
 アリール-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニルを意味するか、

30

C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニル、(het) アリール-カルボニルを意味する  
 か、

カルボキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-  
 アルキル、シアノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキ  
 ル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジ- (C<sub>1-3</sub>-アル  
 キル) -アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピロリジン-1-イル-カルボニ  
 ル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペリジン-1-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、モ  
 ルホリン-4-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペラジン-1-イル-カルボ  
 ニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、4- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボ  
 ニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

40

カルボキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボ  
 ニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、シアノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、アミノカルボ  
 ニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アル  
 キルオキシ、ジ- (C<sub>1-3</sub>-アルキル) -アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アル  
 キルオキシ、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ピペ  
 リジン-1-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、

50

イルーカルボニル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、モルホリン—4—イルーカルボニル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、ピペラジン—1—イルーカルボニル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、4—( $C_{1-3}$ —アルキル)—ピペラジン—1—イルーカルボニル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシを意味するか、

ヒドロキシ— $C_{1-3}$ —アルキル、 $C_{1-3}$ —アルキルオキシ— $C_{1-3}$ —アルキル、アミノ— $C_{1-3}$ —アルキル、 $C_{1-3}$ —アルキルアミノ— $C_{1-3}$ —アルキル、ジ—( $C_{1-3}$ —アルキル)—アミノ— $C_{1-3}$ —アルキル、ピロリジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、2—オキソ—ピロリジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、ピペリジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、2—オキソ—ピペリジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、モルホリン—4—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、3—オキソ—モルホリン—4—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、2—オキソ—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、3—オキソ—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、4—( $C_{1-3}$ —アルキル)—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、2—オキソ—4—( $C_{1-3}$ —アルキル)—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキル、3—オキソ—4—( $C_{1-3}$ —アルキル)—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルを意味するか、

10

$C_{1-3}$ —アルキルカルボニルアミノ— $C_{1-3}$ —アルキル、アリールカルボニルアミノ— $C_{1-3}$ —アルキルを意味するか、

ヒドロキシ— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ —アルキルオキシ— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ —アルキルスルファニル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ —アルキルスルフィニル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ —アルキルスルホニル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、アミノ— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、 $C_{1-3}$ —アルキルアミノ— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、ジ—( $C_{1-3}$ —アルキル)—アミノ— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、ピロリジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、2—オキソ—ピロリジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、ピペリジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、2—オキソ—ピペリジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、モルホリン—4—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、3—オキソ—モルホリン—4—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、2—オキソ—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、3—オキソ—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、4—( $C_{1-3}$ —アルキル)—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、2—オキソ—4—( $C_{1-3}$ —アルキル)—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシ、3—オキソ—4—( $C_{1-3}$ —アルキル)—ピペラジン—1—イル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシを意味するか、

20

30

$C_{1-3}$ —アルキルスルファニル、 $C_{1-3}$ —アルキルスルフィニル、 $C_{1-3}$ —アルキルスルホニル、 $C_{1-3}$ —アルキルスルホニルオキシ、(het)アリールスルホニル、(het)アリールスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルフィニル、トリフルオロメチルスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、 $C_{1-3}$ —アルキル—アミノスルホニル、ジ—( $C_{1-3}$ —アルキル)—アミノスルホニル、ピロリジン—1—イル—スルホニル、ピペリジン—1—イル—スルホニル、モルホリン—4—イル—スルホニル、ピペラジン—1—イル—スルホニル、4—( $C_{1-3}$ —アルキル)—ピペラジン—1—イル—スルホニルを意味するか、

40

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシを意味するか、

2, 2, 2—トリフルオロ—1—ヒドロキシエチル、2, 2, 2—トリフルオロ—1—ヒドロキシ—1—メチルエチル、2, 2, 2—トリフルオロ—1—ヒドロキシ—1—(トリフルオロメチル)エチルを意味するか、

$C_{3-6}$ —シクロアルキル、 $C_{3-6}$ —シクロアルキルオキシを意味するか、

$C_{3-6}$ —シクロアルキル— $C_{1-3}$ —アルキル、 $C_{3-6}$ —シクロアルキル— $C_{1-3}$ —アルキルオキシを意味するか、

(het)アリール、(het)アリールオキシ、(het)アリール— $C_{1-3}$

50

$_3$ -アルキル、(het)アリール- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、(het)アリールオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、又は

テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロフラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、テトラヒドロピラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するが、ここで、

上述のアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル及びピペリジン-1-イル残基は、場合により、メチル、エチル、メトキシメチル、ヒドロキシ又はメトキシから選択される1個又は2個の基で置換されており、そしてここで、

上述のピペラジン-1-イル及びモルホリン-1-イル残基は、場合により、メチル、エチル又はメトキシメチルから選択される1個又は2個の基で置換されており、そしてここで、

10

上述の(het)アリールは、フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニルであるか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル(ここで、1個又は2個のCHは、Nにより置き換えられている)であるか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル(ここで、1~3個のCHは、Nにより置き換えられている)であるか、又は

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-ピラジニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-シンノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キナゾリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-キナゾリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-キノキサリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-フタラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジオキソ-フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニルであるが、そしてここで、

20

30

上述の(het)アリール基は、場合により、同一であるか又は異なってもよい1個又は2個の $R^{10}$ で置換されており、

$R^5$ 及び $R^6$ は、同一であっても又は異なってもよく、ハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-3}$ -アルキニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、シアノを意味するか、あるいは

40

$R^5$ は $R^6$ と一緒に、隣接炭素原子に結合しているならば、更にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $C_{3-5}$ -アルキレンであってもよいか、あるいは

$R^5$ は $R^6$ と一緒に、隣接炭素原子に結合しているならば、これらが結合している炭素原子と一緒に、ピラゾロ、イミダゾ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環(場合により、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシで置換されている)を形成してもよく、

$R^7$ は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するか、

50

$C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシを意味するか、  
 ニトロ、アミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、ジー ( $C_{1-4}$ -アルキル) アミ  
 ノ、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル  
 、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン  
 -4-イル、ピペラジン-1-イル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-  
 ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$ -  
 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{3-6}$ -シクロアルキ  
 ルカルボニル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル)  
 -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル) -ピペラジン-1-イ  
 ル、2-オキソ-4- ( $C_{1-4}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル、3-オキソ-4-  
 - ( $C_{1-4}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イルを意味するか、

10

$C_{1-4}$ -アルキル-カルボニルアミノ、(het) アリール-カルボニルアミ  
 ノ、(het) アリール- $C_{1-4}$ -アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-4}$ -アルキル  
 オキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノカル  
 ボニルアミノ、ジー ( $C_{1-4}$ -アルキル) アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-  
 イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルホリン-4-  
 イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、4- ( $C_{1-4}$ -  
 アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、 $C_{1-4}$ -アルキル-スルホニ  
 ルアミノ、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ-スルホニルアミノ、ジ  
 - ( $C_{1-4}$ -アルキル) アミノ-スルホニルアミノ、ピロリジン-1-イル-スルホニ  
 ルアミノ、ピペリジン-1-イル-スルホニルアミノ、モルホリン-4-イル-スルホニ  
 ルアミノ、ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、4- ( $C_{1-4}$ -アルキル) -ピ  
 ペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、( $C_{1-4}$ -アルキルオキシ-カルボニルアミ  
 ノ) カルボニルアミノ、(het) アリールスルホニルアミノ、(het) アリール- $C_{1-4}$ -  
 アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

20

N- ( $C_{1-4}$ -アルキル) - $C_{1-4}$ -アルキル-カルボニルアミノ、N- ( $C_{1-4}$ -  
 $C_{1-4}$ -アルキル) - (het) アリールカルボニルアミノ、N- ( $C_{1-4}$ -アルキ  
 ル) - (het) アリール- $C_{1-4}$ -アルキル-カルボニルアミノ、N- ( $C_{1-4}$ -  
 アルキル) - $C_{1-4}$ -アルキルオキシ-カルボニルアミノ、N- (アミノカルボニル)  
 - $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、N- ( $C_{1-4}$ -アルキル-アミノカルボニル) - $C_{1-4}$ -  
 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、N- [ジー ( $C_{1-4}$ -アルキル) アミノカルボニル] - $C_{1-4}$ -  
 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、N- ( $C_{1-4}$ -アルキル) - $C_{1-4}$ -アルキル-スルホニルアミ  
 ノ、N- ( $C_{1-4}$ -アルキル) - (het) アリールスルホニルアミノ、N- ( $C_{1-4}$ -  
 $C_{1-4}$ -アルキル) - (het) アリール- $C_{1-4}$ -アルキル-スルホニルアミノを意味す  
 るか、

30

オキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-  
 イル、2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-ヘキサヒドロピリミ  
 ジン-1-イル (ここで、上述の基の3位の窒素原子は、場合によりメチル又はエチルで  
 置換されている) を意味するか、

シアノ、(ヒドロキシイミノ) アミノメチル、( $C_{1-4}$ -アルキルオキシイミ  
 ノ) アミノメチル、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボ  
 ニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノカルボニル、ジー ( $C_{1-4}$ -アルキル) -アミノカル  
 ボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モ  
 ルホリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル、4- ( $C_{1-4}$ -  
 アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボニルを意味するか、

40

$C_{1-4}$ -アルキル-カルボニル、(het) アリール-カルボニルを意味する  
 か、

カルボキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-4}$ -  
 $C_{1-4}$ -アルキル、シアノ- $C_{1-4}$ -アルキル、アミノカルボニル- $C_{1-4}$ -アルキ  
 ル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノカルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、ジー ( $C_{1-4}$ -ア

50

ルキル) - アミノカルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキル、ピロリジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキル、ピペリジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキル、モルホリン - 4 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキル、ピペラジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキル、4 - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルを意味するか、

カルボキシ -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  - アルキルオキシ - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、シアノ -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、アミノカルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  - アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、ジ - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - アミノカルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、ピロリジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、ピペリジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、モルホリン - 4 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、ピペラジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、4 - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシを意味するか、

10

ヒドロキシ -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-4}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-4}$  - アルキル、アミノ -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-4}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-4}$  - アルキル、ジ - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - アミノ -  $C_{1-4}$  - アルキル、ピロリジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-4}$  - アルキルカルボニル - アミノ -  $C_{1-4}$  - アルキル、N - ( $C_{1-4}$  - アルキル) -  $C_{1-4}$  - アルキルカルボニル - アミノ -  $C_{1-4}$  - アルキルを意味するか、

20

2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、ピペリジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、モルホリン - 4 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、4 - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、2 - オキソ - 4 - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキル、3 - オキソ - 4 - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルを意味するか、

ヒドロキシ -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  - アルキルスルファニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  - アルキルスルフィニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  - アルキルスルホニル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、アミノ -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-4}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、ジ - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - アミノ -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、ピロリジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、ピペリジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、モルホリン - 4 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、4 - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、2 - オキソ - 4 - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシ、3 - オキソ - 4 - ( $C_{1-4}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-4}$  - アルキルオキシを意味するか、

30

40

$C_{1-4}$  - アルキルスルファニル、 $C_{1-4}$  - アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  - アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  - アルキルスルホニルオキシ、(het) アリールスルホニル、(het) アリールスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルフィニル、トリフルオロメチルスルホニル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキルスルファニル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキルスルフィニル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキルスルホニル、 $C_{3-6}$  - シクロアルキル -  $C_{1-3}$  - アルキルスルファニル、 $C_{3-6}$  - シ

50

クロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキル-アミノスルホニル、ジー ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノスルホニル、ピロリジン-1-イル-スルホニル、ピペリジン-1-イル-スルホニル、モルホリン-4-イル-スルホニル、ピペラジン-1-イル-スルホニル、4-( $C_{1-4}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル-スルホニルを意味するか、

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシを意味するか、

2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチルを意味するか、

$C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシを意味するか、

ヒドロキシ- $C_{4-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{3-6}$ -シクロアルキルを意味するか、

$C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

(het)アリール、(het)アリールオキシ、(het)アリール- $C_{1-3}$ -アルキル、(het)アリール- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、(het)アリールオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、又は

テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロフラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、テトラヒドロピラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するが、ここで、

上述の(het)アリールは、本明細書に前記されたものと同義であり、

$R^8$ 及び $R^9$ は、同一であっても又は異なってもよく、ハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、シアノであるか、あるいは

$R^8$ は $R^9$ と一緒に、隣接炭素原子に結合しているならば、更にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $C_{3-5}$ -アルキレンであってもよい、あるいは

$R^8$ は $R^9$ と一緒に、隣接炭素原子に結合しているならば、これらが結合している炭素原子と一緒に、ベンゾ、ピリド、ピリミド、ピラジノ、ピリダジノ、ピラゾロ、イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環(この全てが、場合により、1個のLで、及び/又はハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシから独立に選択される1個若しくは2個の置換基で置換されている)を形成してもよく、

Lは、 $L^1$ 又は $L^2$ であり、そして $L^1$ は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ヒドロキシ- $C_{4-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{3-6}$ -シクロアルキル、アゼチジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アゼチジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル)-アゼチジニル、ピロリジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピロリジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル)-ピロリジニル、ピペリジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペリジニル、1-( $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル)-ピペリジニル、テトラヒドロフラン- $C_{1-3}$ -アルキル、テトラヒドロピラン- $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジー( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシを意味し、

10

20

30

40

50

$L^2$  は、フェニルを意味するか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル（ここで、これらの基のいずれにおいても、1個又は2個のCHは、場合によりN原子により置換されている）を意味するか、又は  
1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、若しくは1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニルを意味するが、ここで、

$L^2$  の下に前述の基のそれぞれは、場合により、フッ素、塩素、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシから独立に選択される1個又は2個の基で置換されており、

$R^{10}$  は、 $R^{10'}$  又は  $R^{10''}$  であり、そして

$R^{10'}$  は、ハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシを意味し、

$R^{10''}$  は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル（ここで、これらの基のいずれにおいても、1個又は2個のCHは、場合によりN原子により置換されている）を意味するか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル（ここで、これらの基のいずれにおいても、1~3個のCHは、場合によりN原子により置換されている）を意味するか、又は

フェニル、ナフチル、テトラゾリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-ピラジニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-シンノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キナゾリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-キナゾリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-キノキサリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-フタラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジオキソ-フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、若しくは3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニルを意味するが、そしてここで、

$R^{10''}$  の下に前述の基のいずれもが、場合により、ハロゲン、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカ

10

20

30

40

50

ルボニル、アミノスルホニル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される1個又は2個の基で独立に置換されており、

Xは、CH又はNを意味し、

m、n、oは、0、1又は2を意味し、そしてここで、

一般式(I)の二環式コア構造は、場合により $R^{11} \sim R^{14}$ で独立に置換されており、そしてここで、

$R^{11}$ は、フッ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、(het)アリール、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル又は $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-4}$ -アルキルを意味するが、ここで、(het)アリールは、前述のとおりであり、

$R^{12}$ は、フッ素又は $C_{1-4}$ -アルキルを意味し、そして

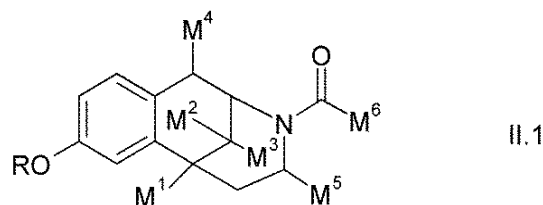
$R^{13}$ 及び $R^{14}$ は、同一であっても又は異なってもよく、 $C_{1-4}$ -アルキルを意味し、そして

上述のアルキル又はアルキレン残基は、分岐であるか又は非分岐である]により構造的に定義される化学骨格から誘導される化合物、その互変異性体、立体異性体、その混合物及びその塩に関するものであるが、ただし、

式(II.1)～(II.8)：

【0034】

【化15】



[式中、

Rは、任意の置換基であり、

$M^1$ は、 $C_{1-4}$ -アルキルであり、

$M^2$ 及び $M^3$ は、互いに独立に、水素又は $C_{1-4}$ -アルキルであり、

$M^4$ は、水素又はヒドロキシであり、

$M^5$ は、水素又はヒドロキシであり、そして

$M^6$ は、フェニル(ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシよりなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)を意味するか、

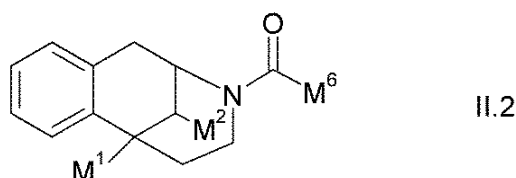
ナフチル若しくはビフェニリル(ハロゲン、アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシよりなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)を意味するか、

ピリジル(ハロゲン、アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、及び $NR'R''$ (ここで、 $R'$ 及び $R''$ は、それぞれ独立に、水素若しくはアルキルであるか、又は窒素原子と一緒にあって、場合により1個の二重結合を有する、3～7員脂環式環を形成する)で置換されていてもよい)を意味するか、

キノリニル、イソキノリニル、4-シクロヘキシルフェニル、4-オキソ-4H-クロメニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル、フラニル、メチルフラニル、エチルフラニル、メトキシメチルフラニル、チエニル、メチルチエニル、若しくはエチルチエニルを意味する]、

【0035】

【化16】



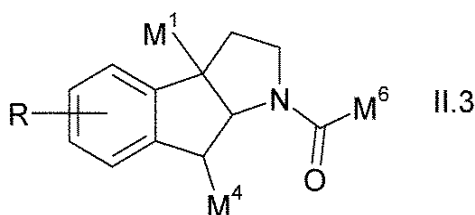
[式中、

M<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 - アルキルであり、M<sup>2</sup> は、水素又は C<sub>1</sub> - 4 - アルキルであり、

M<sup>6</sup> は、2 - アセトキシフェニル、2 - エチルアミノフェニル、2 - フェニルアミノフェニル、2 - (2, 3 - ジメチルフェニルアミノ) - フェニル、2 - (3 - メチルスルファニルフェニルアミノ) - フェニル、又はピリジルを意味する]、

【0036】

【化17】

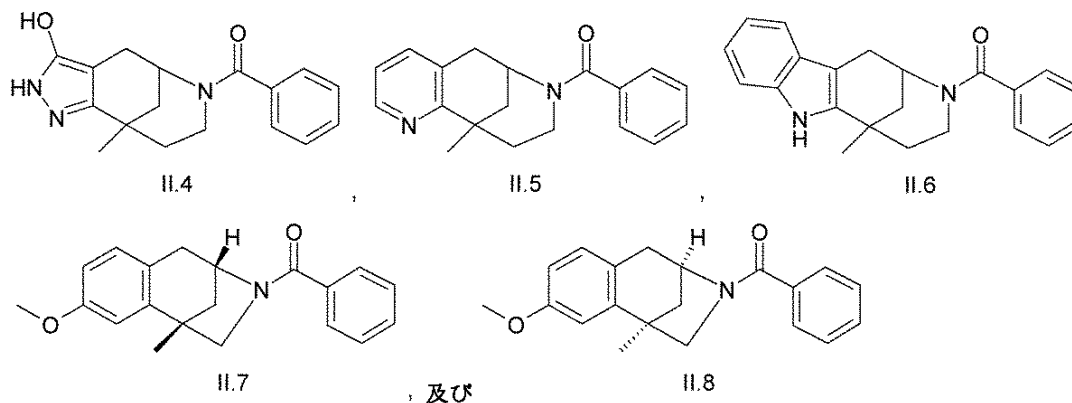


[式中、

R は、水素、C<sub>1</sub> - 6 - アルキルであり、M<sup>1</sup> は、水素又は C<sub>1</sub> - 4 - アルキルであり、M<sup>4</sup> は、水素又はヒドロキシであり、M<sup>6</sup> は、フェニル、メチルフェニル、又はメトキシフェニルである]

【0037】

【化18】



に含まれる化合物は、除外される。

【0038】

本発明の一般式 (I) の化合物及び生理学的に許容しうるその塩は、有用な薬理学的特性、特に酵素の 11β - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (HSD) 1 に対する阻害作用を有する。

【0039】

10

20

30

40

50

本発明の第1の態様はまた、式(II.1)～(II.8)に含まれる化合物の塩を除いた、一般式(I)の化合物の、無機又は有機酸との生理学的に許容しうる塩に関する。

【0040】

第2の態様では、本発明は、式(II.1)～(II.8)に含まれる化合物を除いた、本発明の少なくとも1種の一般式(I)の化合物、又は生理学的に許容しうる塩を、場合により1種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に含有する、医薬組成物に関する。

【0041】

第3の態様では、本発明は、代謝異常のような、酵素の11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(HSD)1を阻害することにより影響を受けうる疾患又は症状の治療又は予防のための、式(II.1)～(II.8)に含まれる化合物を包含する、一般式(I)の化合物、又は生理学的に許容しうるその塩に関する。

10

【0042】

第4の態様では、本発明は、代謝異常のような、酵素の11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(HSD)1を阻害することにより影響を受けうる疾患又は症状の治療又は予防に適切な医薬組成物を調製するための、式(II.1)～(II.8)に含まれる化合物を包含する、少なくとも1種の一般式(I)の化合物、又は生理学的に許容しうるその塩の1種の使用に関する。

【0043】

第5の態様では、本発明は、本発明の医薬組成物の製造方法であって、式(II.1)～(II.8)に含まれる化合物を除いた、一般式(I)の化合物、又は生理学的に許容しうるその塩の1種を、非化学的方法により1種以上の不活性担体及び／又は希釈剤に取り込ませることを特徴とする方法に関する。

20

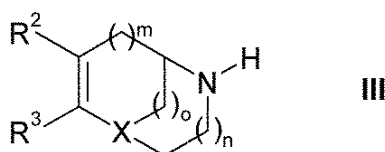
【0044】

第6の態様では、本発明は、式(II.1)～(II.8)に含まれる化合物を除いた、一般式(I)の化合物の製造方法であって、

本明細書に前記及び後記と同義である、一般式(I)の化合物を製造するために、  
一般式(III)：

【0045】

【化19】



III

30

[式中、

基：R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びX、m、n及びoは、本明細書に前記及び後記と同義である]で示される化合物を、対応するカルボン酸から場合によりインサイチューで調製される、R<sup>1</sup>-CO-Y [式中、

Yは、脱離基、そして特に

40

フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキルスルファニル、C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>-アルケニルオキシ、C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>-アルキニルオキシ、オキシアリーロトリアゾール、オキシヘテロアリーロトリアゾール、ヘテロアリール、スクシニル-N-オキシ、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキルカルボニルオキシ、ジ- (C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル) アミノカルボニルオキシ、ピロリルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ、モルホリニルカルボニルオキシ、トリ- (C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル) カルバミドイルオキシ、N、N、N'、N'-テトラ- (C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル) ウロニル、N、N'-ジシクロヘキシルウロニル、ジ- (C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキルオキシ) -ホスホリルオキシ、ジ- (ジ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキルアミノ) -ホスホリルオキシ、ジピロリジノホスホリルオキシ、アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシ

50

を意味し、ここで

上記基の定義に言及されたアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、単独で、又は別の基の一部として、フッ素、塩素、 $C_{1-3}$ -アルキル、又は $C_{1-3}$ -アルコキシで単置換又は多置換されていてもよく、ここで

上記基の定義に言及されたアリール基は、単独で、又は別の基の一部として、フェニル又はナフチル基を意味し、そして上記基の定義に言及されたヘテロアリール基は、単独で、又は別の基の一部として、ピリジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルを意味し、そしてここで、このアリール及びヘテロアリール基は、両方とも場合により、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ニトロ、シアノ、又はジー ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノ基で独立に単置換又は多置換されており、そして

$R^1$  は、本明細書に前記及び後記と同義である] と、場合により塩基又は別の添加物の存在下で反応させること、及び

必要であれば、上述の反応において使用された任意の保護基を同時に又は後で開裂すること；

必要に応じて、上述のとおり得られる一般式 (I) の化合物をその立体異性体に分割すること；

必要に応じて、こうして得られる一般式 (I) の化合物をその塩に、詳しくは医薬として使用するために生理学的に許容しうるその塩に変換すること  
を特徴とする方法に関する。

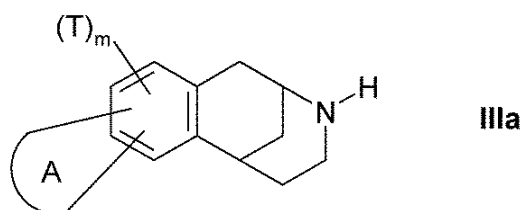
#### 【0046】

第7の態様では、本発明は、式 (I) の化合物の合成における中間体として適切な、式 (III) の下位構造を表す、式 (IIIa) ~ (IIIg) の新規な化合物であって、

式 (IIIa) :

#### 【0047】

#### 【化20】



[ここで、式 (IIIa) の二環式部分構造 (式 (I) のコア構造に含まれる、2-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン) は、場合により1~3個のメチル基で置換されており、そしてAは、ベンゾ環の2個の隣接炭素原子を介して式 (IIIa) 中の多環式骨格に環付加しているヘテロアリロ環を意味し、そしてここで、

ヘテロアリロは、トリアゾロ若しくは $C_{1-3}$ -アルキル-トリアゾロを意味するか、又は

ピリド、ピリミド、ピラジノ、ピリダジノ (これらのそれぞれは、場合により、1個のL及び/又はフッ素、塩素、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシから独立に選択される1個若しくは2個の置換基で置換されている) を意味するか、又は

ピラゾロ、イミダゾ、N- $C_{1-3}$ -アルキル-イミダゾ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、若しくはイソチアゾロ (これらのそれぞれは、場合により、1個のLで置換されている) を意味するか、

好ましくは、ヘテロアリロは、トリアゾロ若しくはメチル-トリアゾロを意味するか、又は

ピラジノ (場合により、1個のL及び/又はフッ素、メチル、及びメトキシか

ら選択される 1 個の置換基で置換されている)を意味するか、又は

イミダゾ、N-メチルーイミダゾ、若しくはオキサゾロ (これらのそれぞれは、場合により、1 個の L で置換されている)を意味し、

T は、フッ素、塩素、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、好ましくは、フッ素、メチル、ヒドロキシ、及びメトキシを意味し、

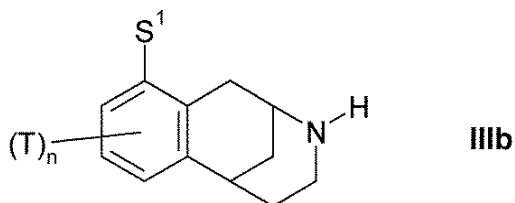
m は、0、1、又は 2、好ましくは、0 又は 1 を意味し、そしてここで、

L は、本明細書に前記及び後記と同義である] ; 及び

式 (IIIb) :

【0048】

【化 2 1】



10

[ここで、式 (IIIb) の二環式部分構造 (2-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン) は、場合により 1~3 個のメチル基で置換されており、そしてここで、

$S^1$  は、フッ素、塩素、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルを意味するか、

20

好ましくは、 $S^1$  は、フッ素、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニルを意味し、

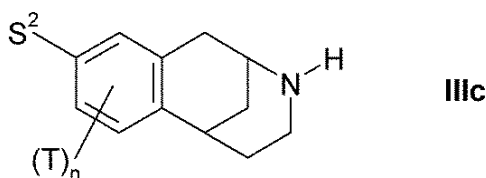
n は、0、1、2、又は 3、好ましくは、0 又は 1 を意味し、そして

T は、本明細書に前記と同義である] ; 及び

式 (IIIc) :

【0049】

【化 2 2】



IIIc

30

[ここで、式 (IIIc) の二環式部分構造 (2-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン) は、場合により 1~3 個のメチル基で置換されており、そしてここで、

40

$S^2$  は、フッ素、 $C_{1-3}$ -アルキル、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、アセチルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノカルボニル、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルアミノ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -アミノスルホニルを意味するか、又は

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、若しくは N-メチルーピリジン-2-オニル (これらのそれぞれは、場合により、フッ素、 $C_{1-3}$ -アルキル、トリフルオロメチル、及び  $C_{1-3}$ -アルキルオキシから独立に選択される 1 個又は 2 個の基で置換されている)を意味するか、又は

50

オキサジアゾリル（場合により  $C_{1-4}$  - アルキルで置換されている）を意味するか、

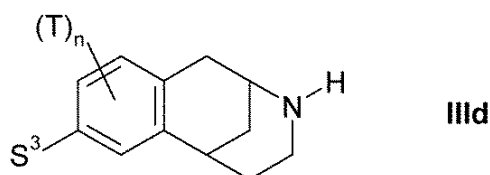
好ましくは、 $S^2$  は、フッ素、メチル、アミノメチル、アセチルアミノメチル、ヒドロキシエチル、メチルカルボニル、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$  - アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノスルホニル、又はフェニル若しくはオキサジアゾリル（これらのそれぞれは、場合によりメチルで単置換されている）を意味し、そして

T 及び n は、本明細書に前記と同義である] ; 及び

式 (IIIId) :

【0050】

【化23】



[ここで、式 (IIIId) の二環式部分構造 (2-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン) は、場合により 1~3 個のメチル基で置換されており、そしてここで、

$S^3$  は、 $C_{1-3}$  - アルキル、アミノ- $C_{1-3}$  - アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$  - アルキル、ヒドロキシトリフルオロメチル- $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-4}$  - アルキルカルボニル、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$  - アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$  - アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$  - アルキル) アミノカルボニル、 $C_{1-3}$  - アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 $C_{1-3}$  - アルキルアミノスルホニル、ジ- ( $C_{1-3}$  - アルキル) - アミノスルホニル、テトラゾリルを意味するか、又は

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、N- ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピリジン-2-オニル、N- ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピリダジン-3-オニル（これらのそれぞれは、場合により、フッ素、 $C_{1-3}$  - アルキル、トリフルオロメチル、及び  $C_{1-3}$  - アルキルオキシから独立に選択される置換基で単置換又は二置換されている）を意味するか、又は

オキサジアゾリル（場合により  $C_{1-4}$  - アルキルで置換されている）を意味するか、

好ましくは、 $S^3$  は、アミノメチル、ヒドロキシ- $C_{1-3}$  - アルキル、ヒドロキシトリフルオロメチル-エチル、メチルカルボニル、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$  - アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、テトラゾリルを意味するか、又は

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（これらのそれぞれは、場合によりメチルで単置換又は二置換されている）を意味するか、又は

N-メチル-ピリジン-2-オニル、N-メチル-ピリダジン-3-オニル、オキサジアゾリル（これらのそれぞれは、場合により更にメチルで置換されている）を意味し、そして

T 及び n は、本明細書に前記と同義である] ; 及び

式 (IIIe) :

【0051】

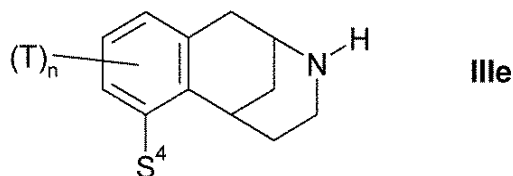
10

20

30

40

【化 2 4】



〔ここで、式 (IIIe) の二環式部分構造 (2-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン) は、場合により 1~3 個のメチル基で置換されており、そしてここで、

10

S<sup>4</sup> は、フッ素、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル、シアノ、カルボキシ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ- (C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル) アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルスルホニルアミノを意味するか、又は

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピロール-1-イル、N- (C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル) -ピリジン-2-オニル (これらのそれぞれは、場合により、フッ素、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、及び C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルオキシから独立に選択される置換基で単置換又は二置換されている) を意味するか、あるいは

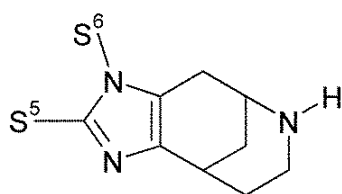
20

好ましくは、S<sup>4</sup> は、シアノ、ニトロ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、ピリジニル、ピロール-1-イルを意味し、そして

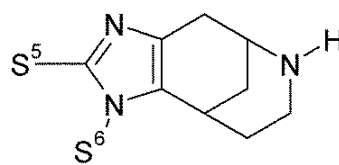
T 及び n は、本明細書に前記と同義である〕；並びに  
式 (III f) 及び (III g) :

【0052】

【化 2 5】

**III f**

及び

**III g**

30

〔ここで、式 (III f) 及び (III g) の二環式部分構造 (2-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナ-6-エン) は、場合により 1~3 個のメチル基で置換されており、そしてここで、

S<sup>5</sup> は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、好ましくは、水素又はメチルを意味し、そして

S<sup>6</sup> は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、好ましくは、水素又はメチルを意味する〕  
を特徴とする化合物 (その互変異性体、その立体異性体、及びその塩を包含する) に関する。

40

【0053】

記載された合成経路により得られる本発明の化合物は、次に官能基の変換に応用できる日常的プロセスにより本発明の他の化合物に変換してもよい。続いての変換プロセスの例は、以下の段落に提供される。

【0054】

本発明により、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、アシル化又はスルホニル化により、対応する一般式 (I) のアシル又はスルホニル化合物に変換することができる；

50

ヒドロキシ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、アシル化又はスルホニル化により、対応する一般式 (I) のアシル又はスルホニル化合物に変換することができる；

アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、アルキル化又は還元的アルキル化により、対応する一般式 (I) のアルキル化合物に変換することができる；

ニトロ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、還元により対応するアミノ化合物に変換することができる；

イミノ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、ニトロソ化と、これに続く還元により、対応する N-アミノ-イミノ化合物に変換することができる；

C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシカルボニル基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、エステルの開裂により対応するカルボキシ化合物に変換することができる；

カルボキシ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、エステル化により対応する一般式 (I) のエステルに変換することができる；

カルボキシ又はエステル基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、アミンとの反応により対応する一般式 (I) のアミドに変換することができる；

芳香族部分構造を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、塩素、臭素、若しくはヨウ素原子、又はニトロ、スルホン酸、若しくはアシル基で誘導体化して、求電子置換反応により対応する一般式 (I) の化合物にすることができる；

芳香族アミノ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、ジアゾ化と、これに続くシアン化物、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、水酸化物、硫化アルキル若しくは硫化水素、又はアジ化物でのジアゾ基の置換により、それぞれ対応する一般式 (I) のシアノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、メルカプト、又はアジド化合物に変換することができる；

芳香族アミノ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、ジアゾ化と、これに続く適した遷移金属種が介在する適切なアリール求核試薬でのジアゾ基の置換により、対応する一般式 (I) のアリール誘導体化芳香族化合物に変換することができる；

芳香族クロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、メシルオキシ、又はトシルオキシ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、遷移金属種介在プロセスを用いる、アリール、アルケニル、アルキニル、又はアルキルによるそれぞれの基の置換により、対応する一般式 (I) のアリール、アルケニル、アルキニル、又はアルキル誘導体化化合物に変換することができる；

芳香族クロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、メシルオキシ、又はトシルオキシ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、水素に置換することにより、対応する一般式 (I) の芳香族化合物を得ることができる；

アミノと、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプトである、2 個の隣接ヘテロ原子を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これらのヘテロ原子は、カルボキシ炭素原子を介して結合することにより、芳香族環の一部であってもよい、環状アミジン、イミノエステル、又はイミノチオエステル部分構造を形成することができる；

シアノ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、還元により一般式 (I) のアミノアルキル誘導体化化合物に変換することができる；

シアノ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、ヒドロキシルアミンでの処理により N-ヒドロキシカルバムイミドイル基に変換することができる；

N-ヒドロキシカルバムイミドイル基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、カルボン酸又は関連の基での処理により、一般式 (I) のオキサジアゾール誘導体化化合物に変換することができる；

アミノカルボニル基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、脱水により対応する一般式 (I) のシアノ化合物に変換することができる；

10

20

30

40

50

ケト又はアルデヒド基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、炭素求核試薬との反応により対応する一般式 (I) のヒドロキシアルキル化合物に変換することができる；

ケト又はアルデヒド基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、還元により対応する一般式 (I) のヒドロシル化合物に変換することができる；

シアノ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、アジ化物塩又は誘導体と反応させることにより、対応する一般式 (I) のテトラゾリル化合物に変換することができる；

ニトロ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、還元により対応するアミノ化合物に変換することができるか；かつ／あるいは

アミノ基を含有する一般式 (I) の化合物が得られるならば、これは、1, 4-ジカルボニル化合物又はそのシントンの反応により、対応する一般式 (I) のピロリル置換化合物に変換することができる。

#### 【0055】

続くエステル化は、場合により、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ベンゼン／テトラヒドロフラン又はジオキサンのような溶媒又は溶媒の混合物中で、又は特に有利には、対応するアルコール中で、場合により、塩酸のような酸の存在下で、又は脱水剤（例えば、クロロギ酸イソブチル、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、三塩化リン、五酸化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド／N-ヒドロキシスクシンイミド又は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）の存在下で、そして更に場合により、4-ジメチルアミノピリジン、N, N'-カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン／四塩化炭素の存在下で、便利には0～150℃の間、好ましくは0～80℃の間の温度で実施する。

#### 【0056】

続くエステル形成はまた、カルボキシ基を含有する化合物を対応するハロゲン化アルキルと反応させることにより実施してもよい。

#### 【0057】

続くアシル化又はスルホニル化は、場合により、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ベンゼン／テトラヒドロフラン又はジオキサンのような溶媒又は溶媒の混合物中で、対応するアシル又はスルホニル誘導体によって、場合により、第3級有機塩基の存在下で、又は無機塩基の存在下で、又は脱水剤の存在下で、例えば、クロロギ酸イソブチル、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、三塩化リン、五酸化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド／N-ヒドロキシスクシンイミド若しくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、そして更に場合により、4-ジメチルアミノピリジン、N, N'-カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン／四塩化炭素の存在下で、0～150℃の間、好ましくは0～80℃の間の温度で実施する。

#### 【0058】

続くアルキル化は、場合により、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ベンゼン／テトラヒドロフラン又はジオキサンのような溶媒又は溶媒の混合物中で、対応するハロゲン化物又はスルホン酸エステルのようなアルキル化剤、例えば、ヨウ化メチル、臭化エチル、硫酸ジメチル、又は塩化ベンジルによって、場合により、第3級有機塩基の存在下で、又は無機塩基の存在下で、0～150℃の間、好ましくは0～100℃の間の温度で実施する。

#### 【0059】

続く還元的アルキル化は、例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、アセトン又はブチルアルデヒドのような対応するカルボニル化合物によって、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリ

10

20

30

40

50

ウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような複合金属水素化物の存在下で、便利には6～7のpH及び周囲温度で、又は遷移金属触媒（例えば、パラジウム／活性炭）の存在下で1～5barの水素圧で水素を用いて実施する。メチル化はまた、還元剤としてギ酸の存在下で高温、例えば、60～120℃の間で実施してもよい。

#### 【0060】

続くニトロ基の還元は、例えば、水素、及びパラジウム担持炭素、二酸化白金若しくはラネーニッケルのような触媒によって、又は鉄若しくは亜鉛のような他の還元剤を酢酸のような酸の存在下で用いて実施する。

#### 【0061】

続いてN-アミノ-イミノ化合物が得られる、イミノ基のニトロソ化と、これに続く還元は、例えば、亜硝酸イソアミルのような亜硝酸アルキルによりN-ニトロソ-イミノ化合物を形成し、次に例えば、酢酸のような酸の存在下で亜鉛を用いてN-アミノ-イミノ化合物に還元することにより実施する。

#### 【0062】

カルボキシ基が得られる、続くC<sub>1</sub> - <sub>3</sub>-アルキルオキシカルボニル基の開裂は、例えば、塩酸若しくは硫酸のような酸、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、若しくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物による加水分解によって実施する。

#### 【0063】

続くアミド形成は、対応する反応性カルボン酸誘導体を、対応するアミンと、場合により、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ベンゼン／テトラヒドロフラン又はジオキサンのような溶媒又は溶媒の混合物中（ここで、使用されるアミンもまた溶媒となりうる）で、場合により第3級有機塩基の存在下で、又は無機塩基の存在下で反応させることにより、あるいは対応するカルボン酸と、脱水剤の存在下で、例えば、クロロギ酸イソブチル、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、三塩化リン、五酸化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド／N-ヒドロキシスクシンイミド又は1-ヒドロキシーベンゾトリアゾールの存在下で、そして更に場合により、4-ジメチルアミノピリジン、N, N'-カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン／四塩化炭素の存在下で、便利には0～150℃の間、好ましくは0～80℃の間の温度で反応させることにより実施する。

#### 【0064】

続く芳香族部分構造への塩素、臭素、又はヨウ素原子の導入は、芳香族化合物を、適切なハロゲン原子の求電子試薬と反応させることにより実施することができる。適切な塩素及び臭素求電子試薬は、例えば、N-ハロースクシンイミド、HOC l、HOBr、tert-BuOC l、tert-BuOBr、塩素、臭素、ジプロモイソシアヌル酸、ジクロロ臭素酸ピリジニウム、三臭化ピリジニウム、又は塩化スルフリルであってよく、単独で、あるいは酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、テトラフルオロホウ酸、トリフル酸、硫酸、若しくは酢酸、又はルイス酸、例えば、ハロゲン化鉄(III)、三フッ化ホウ素水和物、三フッ化ホウ素エーテル錯塩、若しくはハロゲン化アルミニウムと組合せて使用することができる。更に別の有用な組合せは、LiBrと硝酸セリウムアンモニウム、KCl若しくはKBrとOxone（登録商標）、又はKBrと過ホウ酸ナトリウムであってよい。適切なヨウ素求電子試薬は、硝酸、三酸化硫黄、二酸化マンガン、HIO<sub>3</sub>、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、ペルオキシ二硫酸塩、及びOxone（登録商標）のような酸化剤と組合せたヨウ素から生成することができる。更に別の適切なヨウ素求電子試薬は、例えば、塩化ヨウ素、ジクロロヨウ素酸塩、及びN-ヨードスクシンイミドであってよい。これらのヨウ素求電子試薬は、添加剤なしに、又は例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、若しくは硫酸のような酸、又は三フッ化ホウ素水和物のようなルイス酸、又は銅塩の存在下で使用することができる。ニトロ基を導入しようとするならば、適切なニトロ求電子試薬は、例えば、硝酸、硝酸アセチル、硝酸セリウムアンモニウム、硝酸ナトリウム、N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>、硝酸アルキル、及びテトラフルオロホウ酸ニトロニウムから生成することができる。これらの試薬

の幾つかは、添加剤なしに使用することができるが、これらの幾つかは、酸、例えば、硫酸若しくはトリフル酸、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、ルイス酸、例えば、イッテルビウムトリフラート若しくは酢酸鉄、 $P_2O_5$ 、又は塩基と組合せて使用するのが相応しい。 $SO_3H$ 基は、芳香族化合物を、インジウムトリフラートと組合せた、例えば、濃硫酸、 $SO_3$ 、 $ClSO_3H$ 、又は $ClSO_2NMe_2$ と反応させることにより導入することができる。芳香族部分のアシル化は、それぞれのハロゲン化アシル、例えば、塩化物、又はアシル無水物、及びルイス酸（例えば、ハロゲン化アルミニウム、ハロゲン化ジエチルアルミニウム、ハロゲン化インジウム、ハロゲン化鉄（III）、ハロゲン化スズ（IV）、三フッ化ホウ素、ハロゲン化チタン（IV）など）、又はプレンステッド酸（例えば、硫酸又はトリフル酸）から生成することができるアシル求電子試薬を用いて行われる。ホルミル基は、いわゆるVilsmeier又はVilsmeier-Haack条件：ホスゲン、塩化チオニル、 $POCl_3$ 、又は塩化オキサリルと組合せたジアルキルホルムアミドを用いて導入するのが最も相応しい。前記の求電子置換に好ましい溶媒は、使用される求電子試薬に応じて異なっており；以下に幾つかのより一般的に応用できるものを言及する：塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、エーテル、フッ素化炭化水素、ヘキサン、キノリン、又はアセトニトリル。好ましく適用される温度は、 $0\sim180^\circ C$ の範囲である。

#### 【0065】

続く芳香族アミノ基の置換は、亜硝酸又はニトロソニウム源又は同等物（酸と組合せた亜硝酸塩（例えば、亜硝酸ナトリウムと塩酸）、テトラフルオロホウ酸ニトロソニウム、又は亜硝酸アルキル、例えば、亜硝酸tert-ブチル若しくは亜硝酸イソアミルなど）を用いる、アミノ基のジアゾ化により開始する。ジアゾ化は、場合により、塩化メチレン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、水、酢酸エチル、アルコール、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサラン又はこれらの混合物中で、 $-10^\circ C\sim100^\circ C$ の間の温度で実施する（アミノ基のジアゾ化は、例えば、Angew. Chem. Int. Ed. 1976, 15, 251に詳述されている）。続くシアノ基、塩素、又は臭素への、それぞれシアニ化、塩化、又は臭化第一銅を用いるジアゾ基の置換は、Sandmeyer反応として知られており（例えば、March's Advanced Organic Chemistry, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., 6. Ed., New Jersey, 2007及びそこに引用される文献を参照のこと）；この反応は、場合により $-10^\circ C\sim120^\circ C$ の間で、上述の溶媒の1種又は混合物中で行われる。フッ素原子へのジアゾ基の置換は、テトラフルオロホウ酸塩又は酸により、及び $20\sim160^\circ C$ への加熱により達成することができ；本反応は、Schiemann反応として知られている。ヨウ素は、好ましくは水又は水性溶媒混合物を用いて $0\sim120^\circ C$ の間の温度で、ヨウ化物塩、例えば、ヨウ化ナトリウムでのジアゾ化合物の処理により導入することができる。ジアゾ基は、 $0\sim180^\circ C$ の間の温度で水又は水性溶媒混合物を用いてヒドロキシに置換される。本反応は、通常更に別の添加剤なしに進行するが、酸化第一銅又は強酸の添加は有利であろう。メルカプト又はアルキルメルカプトは、その対応するジスルフィド塩又はジアルキルジスルフィドを介して $0\sim120^\circ C$ の間の温度で導入することができ；使用される硫黄種に応じて、不活性溶媒又は水性溶媒系が好ましい（例えば、Synth. Commun. 2001, 31, 1857及びそこに引用される文献を参照のこと）。

#### 【0066】

続くアリール基による芳香族アミノ基の置換は、上述のように得られる対応するジアゾ化合物を介して実施することができる。アリール求核試薬、好ましくはアリールボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸塩、ハロゲン化亜鉛、又はスタナンなどの反応は、パラジウム、ニッケル、ロジウム、銅、又は鉄、好ましくはパラジウムから誘導される遷移金属種の存在下で行われる。活性触媒は、遷移金属とリガンド（例えば、ホスフィン、亜リン酸塩、イミダゾールカルベン、イミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリル、又はニトリルなど）との錯体、パラジウム担持炭素若しくはナノ粒子のような元素形態の遷移金属、又は塩化物、臭化物、酢酸塩、若しくはトリフルオロ酢酸塩の

ような塩であってよい。これらの反応において、ジアゾ化合物は、好ましくはそのテトラフルオロホウ酸塩として、場合により、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、水、酢酸エチル、アルコール、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、又はこれらの混合物中で、10℃～180℃の間、好ましくは20℃～140℃の間の温度で利用される。

#### 【0067】

続くアリール、アルケニル、アルキニル、又はアルキル残基への芳香族クロロ、ブロモ、ヨード原子又は芳香族トリフルオロメチルスルホニルオキシ、メシルオキシ、若しくはトシルオキシ基の置換には、好ましくはパラジウム、ニッケル、ロジウム、銅、又は鉄から誘導される遷移金属種が介在する。活性触媒は、遷移金属トリガンド（例えば、ホスフィン類（例えば、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、置換ビフェニルジシクロヘキシルホスフィン、置換ビフェニルジ-tert-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリフリルホスフィン、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）、亜リン酸塩、イミダゾールカルベン、イミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリル、又はニトリルなど）との錯体、パラジウム担持炭素、若しくは鉄若しくはパラジウムのナノ粒子のような元素形態の遷移金属、又はフッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフラート、若しくはトリフルオロ酢酸塩のような塩であってよい。置換は、導入すべきアリール、アルケニル、又はアルキル残基の、好ましくはトリフルオロホウ酸塩、ボロン酸、若しくはボロン酸エステル（Suzuki又はSuzuki型反応）、ハロゲン化亜鉛（Negishi又はNegishi型反応）、スタンナン（Stille又はStille型反応）、シラン（Hiyama又はHiyama型反応）、ハロゲン化マグネシウム（Kumada又はKumada型反応）により行われる。好ましくは末端アルキンが、そのまま又は亜鉛アセチリド誘導体として使用される。求電子及び求核反応パートナーに応じて、ハロゲン化物塩、例えば、塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、水酸化カリウムのような水酸化物源、又は炭酸カリウム、酸化銀若しくは銀トリフラートのような銀塩、塩化銅若しくはチオフェンカルボン酸銅のような銅塩などの添加剤が有利であるか、又は必須でさえある。ヨウ化銅は、末端アルキン基とのカップリングにおいて好ましい添加剤である（Sonogashira反応）。このカップリング反応は、場合により、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、水、酢酸エチル、アルコール、エーテル、ジメチルスルホキシド、ジメトキシエタン、ジオキサン、又はこれらの混合物中で行われるが、求核試薬によっては、これらの幾つかは、あまり適していないか全然適していない。好ましい温度は、-10℃～180℃の範囲にある。

#### 【0068】

続く水素原子への芳香族塩素、臭素、ヨウ素原子又は芳香族トリフルオロメチルスルホニルオキシ、メシルオキシ、若しくはトシルオキシ基の置換には、好ましくはパラジウム、ニッケル、白金、ロジウム、又はルテニウムから誘導される遷移金属種が介在する。活性触媒は、上述のように、遷移金属トリガンドとの錯体、元素形態、又は遷移金属の塩であってよい。ラネーニッケル又はパラジウム担持炭素は、好ましい触媒種の一員である。適切な水素源は、好ましくは1～5 barの圧力の水素、シラン、例えば、トリアルコキシシラン、ボラン、ヒドリド、例えば、水素化ホウ素アルカリ金属、ギ酸、又はギ酸塩、例えば、ギ酸アンモニウムであろう。本反応は、好ましくは塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、水、酢酸エチル、アルコール、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、又はこれらの混合物中で、-10℃～180℃、更に好ましくは20℃～140℃で実施する。

#### 【0069】

続く2個の隣接ヘテロ原子の環化は、場合により、ニトリル、カルボン酸塩化物若しくはフッ化物、カルボン酸、ケテン、カルボン酸エステル、又はカルボン酸チオエステルのようなカルボキシ同等物により行われる。変換全体は、2つの反応工程よりなる：2個の

ヘテロ原子のうちの1個へのカルボキシ同等物の結合と、これに続くもう1個のヘテロ原子との環化。第1の工程は、アミノ官能基とのアミド形成であり、これは本明細書に前述のとおり実施することができる。続いての反応工程である第2のヘテロ原子との環化は、酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、若しくは塩酸、又は塩基、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、若しくはナトリウムtert-ブトキシドの存在下で加熱することにより達成することができる。無水物、例えば、無水酢酸、オルトエステル、例えば、オルトギ酸トリメチル、塩化チオニル、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、オキシ塩化リン、五塩化リン、ジアルキルカルボジイミド、アゾジカルボン酸ジアルキルとのホスフィン類（例えば、トリフェニルホスフィン又はトリアルキルホスフィン）の組合せ、臭素、ヨウ素、又は1, 2-ジハロエタン、例えば、1, 2-ジブromoテトラフルオロエタンのような脱水試薬の使用は、有利であろう。本反応は、好ましくは、塩化メチレン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、エーテル、又はこれらの組合せのような不活性溶媒又は混合物中で実施するが、酸又は塩基の存在下での環化はまた、水又はアルコール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、若しくはtert-ブタノール、又はこれらの溶媒との組合せ中でも行われる。本反応は、0℃～200℃の間、好ましくは20℃～140℃の間の温度で実施する。

#### 【0070】

アミノメチル基が得られる、続くシアノ基の還元は、場合により、遷移金属種の存在下での水素により、又は水素化物により行われる。適切な遷移金属は、パラジウム、ニッケル、白金、ロジウム、又はルテニウムから誘導することができ（例えば、パラジウム担持炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、又はラネーニッケルなど）、そしてこれらは、酢酸エチル、アルコール、例えば、メタノール若しくはエタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エーテル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、又はN-メチルピロリジノンのような溶媒中で、1～10 barの間、好ましくは1～5 barの間の水素圧で、そして0～180℃の間、好ましくは20～120℃の間の温度で使用することができる。酸、例えば、塩酸、メタンスルホン酸、硫酸、又は酢酸のような添加剤は、水素化に有用であろう。適切な水素化物源は、例えば、水素化ホウ素類、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリセーブチルホウ素カリウム、ボラン、若しくは水素化トリエチルホウ素リチウム、又は水素化アルミニウム類、例えば、水素化アルミニウムリチウム若しくは水素化ジイソブチルアルミニウムから選択することができる。これらの試薬の幾つかは、水素化ホウ素ナトリウムのように、塩化ニッケル又は塩化コバルトと組合せて使用するのが最も相応しい。これらの試薬は、例えば、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、又はトルエン中で使用することができる；幾つかはまた、アルコール性溶液と相溶性がある。好ましい反応温度は、-80℃～160℃、更に好ましくは-40℃～60℃の範囲である。

#### 【0071】

続くシアノ基からのN-ヒドロキシカルバミドイル基の形成は、ヒドロキシルアミンでのシアノ化合物の処理により実施することができる。本反応は、好ましくは水性又はアルコール性溶媒中で、0℃～140℃の間の温度で行われる。

#### 【0072】

続くN-ヒドロキシカルバミドイルからのオキサジアゾールの形成は、場合により、ニトリル、カルボン酸塩化物若しくはフッ化物、カルボン酸、ケテン、カルボン酸エステル、又はカルボン酸チオエステルのようなカルボキシ同等物により行われる。この変換は、上述の2個の隣接ヘテロ原子から出発する環の形成に関連し、同様に実施することができる。

#### 【0073】

続くアミノカルボニル基からのシアノ基の形成は、場合により、例えば、無水物、例えば、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、若しくはトリフル酸無水物；ホスゲン、塩化チオニル、塩化オキサリル、 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{PCl}_5$ 、 $\text{P}_4\text{O}_{10}$ 、亜リン酸トリフェニル；

又はテトラクロロメタン、1, 2-ジブロモテトラフルオロエタン、若しくは臭素と組合せたトリフェニル若しくはトリアルキルホスフィンのような脱水試薬を用いて行われる。本反応は、好ましくはジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ヘキサン、エーテル、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、これらの混合物中で、又は溶媒なしで、0℃～140℃の間の温度で実施する。アミン、例えば、ピリジン若しくはトリエチルアミン、又はジメチルホルムアミドのような添加剤は有用であろう。

#### 【0074】

第3級又は第2級アルコールが得られる、続くケト又はアルデヒド基への炭素求核試薬の付加は、アルキル又はアリール金属化合物により、好ましくはリチウム又はマグネシウム誘導体により実施することができる。本反応は、好ましくはヘキサン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、又はこれらの混合物中で、-80℃～50℃の間で行われる。

10

#### 【0075】

第2級又は第1級アルコールが得られる、続くケト又はアルデヒド基の還元は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、又は水素化アルミニウムリチウムのような水素化金属錯体により実施することができる。この還元は、例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ヘキサン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ベンゼン、トルエン、アルコール、例えば、メタノール、水、又はこれらの混合物中で行うことができるが、全ての還元剤がこれらの溶媒全てと相溶性があるわけではない。好ましい温度は、試薬の還元力に応じて-80℃～140℃の間である。あるいは、遷移金属触媒の存在下の水素を還元を使用することができる。

20

#### 【0076】

続くテトラゾリル基へのシアノの変換は、シアニ化物をアジ化ナトリウム又はトリメチルシリルアジドと、例えば、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、アルコール、水、又はこれらの混合物中で反応させることにより達成することができる。有用な添加剤は、 $ZnBr_2$ 、 $Bu_3SnCl$ 、 $NH_4Cl$ 、 $Bu_2SnO$ 、 $AlCl_3$ 、 $AlMe_3$ 、 $HNEt_3Cl$ 、及び $NEt_3$ であろう。本反応は、好ましくは20℃～160℃の間で行われる。

30

#### 【0077】

続くニトロ基の還元は、例えば、水素、及びパラジウム担持炭素、二酸化白金、若しくはラネーニッケルのような触媒により、又は酢酸のような酸の存在下での鉄若しくは亜鉛のような他の還元剤を用いて実施する。

#### 【0078】

続くアミノ基からのピロリル環の形成は、例えば、アミノ化合物をスクシンアルデヒド又はその誘導体、例えば、2, 5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン若しくはヘキサ-2, 5-ジオンと、ルイス酸、例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、又は $Bi(OSO_2CF_3)_3$ の存在下で、例えば、酢酸、水、メタノール、エタノール、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン中で、20～140℃で反応させることにより達成することができる。モレキュラーシーブのような添加剤又は無水酢酸のような他の脱水試薬は有用であろう。

40

#### 【0079】

本明細書に前記の反応において、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はイミノ基のような存在する任意の反応性基は、反応の間、反応後に再び開裂される従来の保護基により保護することができる。

#### 【0080】

例えば、ヒドロキシ基の保護基は、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル、メチル、エチル、tert-ブチル、アリル、トリチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、テトラヒドロピラニル、

50

メトキシメチル、エトキシメチル、又は2-トリメチルシリルエトキシメチル基であってよく、

カルボキシ基の保護基は、トリメチルシリル、メチル、エチル、tert-ブチル、アリル、ベンジル、又はテトラヒドロピラニルであってよく、

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

アミノ、アルキルアミノ、又はイミノ基の保護基は、メチル、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジル、又は2, 4-ジメトキシベンジルであってよく、更にアミノ基にはフタリルであってよく、そして

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

#### 【0081】

任意のアシル保護基は、例えば、水性溶媒中（例えば、水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水、又はジオキサン／水中）で、トリフルオロ酢酸、塩酸、若しくは硫酸のような酸の存在下での、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、若しくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下で加水分解的に、あるいは、例えば、ヨードトリメチルシランの存在下で、0～120℃の間、好ましくは10～100℃の間の温度で非プロトンの開裂することができる。トリフルオロアセチル基は、好ましくは、塩酸のような酸での、場合により酢酸のような溶媒中での50～120℃の間の温度での処理により、あるいは水酸化ナトリウム溶液での、場合によりテトラヒドロフラン又はメタノールのような追加の溶媒中での0～80℃の間の温度での処理により、開裂することができる。

#### 【0082】

使用される任意のアセタール又はケタール保護基は、例えば、水性溶媒中（例えば、水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水、又はジオキサン／水中）で、トリフルオロ酢酸、塩酸、又は硫酸のような酸の存在下で加水分解的に、あるいは、例えば、ヨードトリメチルシランの存在下で、0～120℃の間、好ましくは10～100℃の間の温度で非プロトンの開裂することができる。

#### 【0083】

トリメチルシリル基は、例えば、水、水性溶媒混合物又はメタノール若しくはエタノールのようなアルコール中で、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、又はナトリウムメトキシドのような塩基の存在下で開裂される。例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸、又は酢酸のような酸もまた適切であろう。この開裂は通常、比較的低温で、例えば、-60～60℃の間で行われる。トリメチルシリル以外のシリル基は、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、又は硫酸の存在下で、0℃～100℃の間の温度で優先的に開裂される。特に適切なシリル基の開裂方法は、フッ化物塩、例えば、フッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素、又はフッ化カリウムの、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ジクロロエタン、又はジクロロメタンのような有機溶媒中での、-20～100℃の間の温度での使用に基づく。

#### 【0084】

ベンジル、メトキシベンジル、又はベンジルオキシカルボニル基は、有利には、例えば、パラジウム担持炭素、水酸化パラジウム、又は酸化白金のような触媒の存在下の水素での、メタノール、エタノール、酢酸エチル、又は水酢酸のような溶媒中で、場合により塩酸のような酸の存在下で、0～100℃の間、好ましくは20～60℃の間の温度で、1～7 bar、好ましくは3～5 barの水素圧での水素化分解により開裂される。アニソール、チオアニソール、又はペンタメチルベンゼンのようなスカベンジャーの存在下での、ヨウ化トリメチルシリル、三塩化ホウ素、又は三フッ化ホウ素もまた、ベンジルエーテル誘導体と共に使用することができる。メトキシベンジルのような電子が豊富なベンジル残基は

また、例えば、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (DDQ) 又は硝酸セリウムアンモニウム (CAN) により、好ましくはアルコール性又は水性溶媒中で10~120℃の間の温度で酸化的に開裂することができる。2, 4-ジメトキシベンジル基は、好ましくはトリフルオロ酢酸中でアニソールのようなスカベンジャーの存在下で開裂される。

#### 【0085】

tert-ブチル又はtert-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくは、トリフルオロ酢酸、硫酸、若しくは塩酸のような酸で処理することにより、又は場合により、塩化メチレン、ジオキサン、メタノール、イソプロパノール、水、若しくはジエチルエーテルのような溶媒を用いてヨードトリメチルシランで処理することにより開裂される。

10

#### 【0086】

第3級アミンのメチル基は、クロロギ酸1-クロロエチルでの処理により開裂することができる。臭化水素酸及び三臭化ホウ素は、メチルエーテルの開裂に特に適している。

#### 【0087】

一般式 (I) の化合物は、前述のように、そのエナンチオマー及び／又はジアステレオマーに分割することができる。よって例えば、cis/trans混合物は、そのcis及びtrans異性体に分割することができ、そしてラセミ化合物は、そのエナンチオマーに分離することができる。

#### 【0088】

cis/trans混合物は、例えば、クロマトグラフィーによりそのcis及びtrans異性体に分割することができる。ラセミ体として存在する一般式 (I) の化合物は、それ自体知られている方法 (Allinger N.L. and Eliel E.L. in "Topics in Stereochemistry", Vol.6, Wiley Interscience, 1971を参照のこと) により、その光学対掌体に分離することができ、一般式 (I) の化合物のジアステレオマー混合物は、それ自体既知の方法、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶を用いてこれらの異なる物理化学的特性をうまく利用することにより、そのジアステレオマーに分割することができ；その後得られる化合物がラセミ体であるならば、これらは上述のようにエナンチオマーに分割することができる。

20

#### 【0089】

ラセミ体は、好ましくはキラル相のカラムクロマトグラフィーにより、又は光学活性溶媒からの結晶化により、又は光学活性物質と反応させてラセミ化合物との塩若しくは誘導体 (例えば、エステル又はアミドなど) を形成することにより分割される。塩は、塩基性化合物にはエナンチオマーとして純粋な酸により、そして酸性化合物にはエナンチオマーとして純粋な塩基により形成することができる。ジアステレオマー誘導体は、例えば、酸、その活性化誘導体、又はアルコールのようなエナンチオマーとして純粋な助剤化合物により形成される。こうして得られる塩又は誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、その異なる物理化学的特性、例えば、溶解度の差をうまく利用することにより達成することができる；遊離対掌体は、適切な薬剤の作用により純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から放出させることができる。このような目的に常用される光学活性酸は、例えば、D-及びL-型の酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジ- $\alpha$ -トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、カンフルスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、又はキナ酸である。助剤として適用できる光学活性アルコールは、例えば、(+) 又は (-) -メントールであってよく、そしてアミド中の光学活性アシル基は、例えば、(+) -又は (-) -メンチルオキシカルボニルであってよい。

30

40

#### 【0090】

上述のように、式 (I) の化合物は、化合物 (I) が塩基性残基を持つとすれば、無機又は有機酸との塩に、特に医薬として使用するために生理学的に許容しうる塩に変換することができる。この目的に使用できる酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、又はマレイン酸を包含する。

50

## 【0091】

式(I)の化合物が、例えば、カルボキシ基のような酸性残基を含有するならば、これらは、無機又は有機塩基とのその塩に、特に医薬として使用するために生理学的に許容しうるその塩に変換することができる。この目的に適切な塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、カルシウムイソプロポキシド、水酸化マグネシウム、マグネシウムエトキシド、水酸化アンモニウム、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチル-L-グルカミン、L-リシン、L-アルギニン、及びピペラジンを包含する。

## 【0092】

発明の詳細な説明

10

特に断りない限り、基、残基及び置換基、特に $R^1 \sim R^{14}$ 、L、X、m、n、及びoは、上記及び本明細書に後記と同義である。残基、置換基、又は基が、1つの化合物中に数回存在するならば、これらは同一であるか又は異なる意味を有する。本発明の化合物の個々の骨格、基、及び置換基の幾つかの好ましい意味は、本明細書に後述されよう。

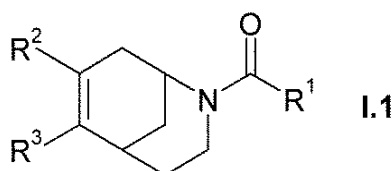
## 【0093】

発明の第1の態様

本発明の第1の下位の実施態様は、一般式(I.1)：

## 【0094】

【化26】



20

[式中、一般式(I.1)の二環式コア構造は、場合により $R^{11} \sim R^{14}$ で置換されており、そしてここで、

$R^1 \sim R^3$ 及び $R^{11} \sim R^{14}$ は、本明細書に前記及び後記と同義である]により記述される(但し、式(II.1)～(II.8)に含まれる化合物を除く)化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

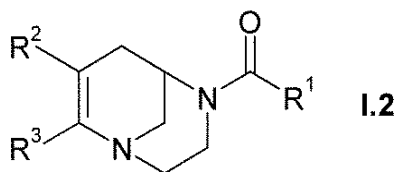
30

## 【0095】

本発明の第2の下位の実施態様は、一般式(I.2)：

## 【0096】

【化27】



40

[式中、一般式(I.2)の二環式コア構造は、場合により $R^{11} \sim R^{14}$ で置換されており、そしてここで、

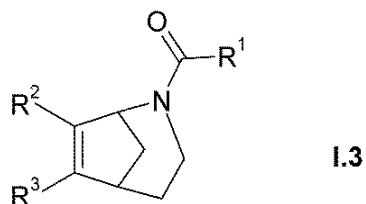
$R^1 \sim R^3$ 及び $R^{11} \sim R^{14}$ は、本明細書に前記及び後記と同義である]により記述される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

## 【0097】

本発明の第3の下位の実施態様は、一般式(I.3)：

## 【0098】

【化 2 8】



〔式中、一般式 (I.3) の二環式コア構造は、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、そしてここで、

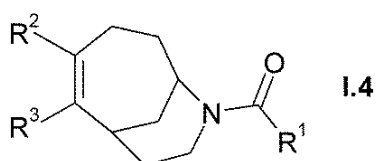
$R^1 \sim R^3$  及び  $R^{11} \sim R^{14}$  は、本明細書に前記及び後記と同義である〕により記述される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

【0099】

本発明の第4の下位の実施態様は、一般式 (I.4) :

【0100】

【化 2 9】



〔式中、一般式 (I.4) の二環式コア構造は、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、そしてここで、

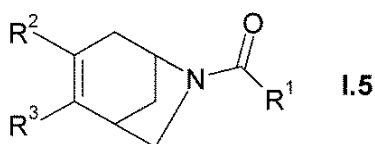
$R^1 \sim R^3$  及び  $R^{11} \sim R^{14}$  は、本明細書に前記及び後記と同義である〕により記述される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

【0101】

本発明の第5の下位の実施態様は、一般式 (I.5) :

【0102】

【化 3 0】



〔式中、一般式 (I.5) の二環式コア構造は、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、そしてここで、

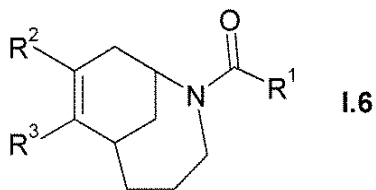
$R^1 \sim R^3$  及び  $R^{11} \sim R^{14}$  は、本明細書に前記及び後記と同義である〕により記述される (但し、式 (II.7) 及び (II.8) の化合物を除く) 化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

【0103】

本発明の第6の下位の実施態様は、一般式 (I.6) :

【0104】

【化 3 1】



〔式中、一般式 (I.6) の二環式コア構造は、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、そしてここで、

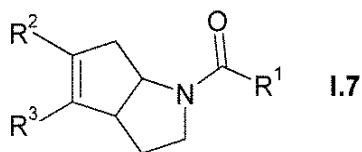
$R^1 \sim R^3$  及び  $R^{11} \sim R^{14}$  は、本明細書に前記及び後記と同義である〕により記述される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

【0105】

本発明の第7の下位の実施態様は、一般式 (I.7) :

【0106】

【化 3 2】



〔式中、一般式 (I.7) の二環式コア構造は、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、そしてここで、

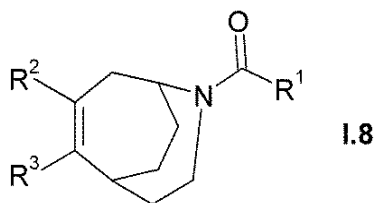
$R^1 \sim R^3$  及び  $R^{11} \sim R^{14}$  は、本明細書に前記及び後記と同義である〕により記述される (但し、式 (II.3) に含まれる化合物を除く) 化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

【0107】

本発明の第8の下位の実施態様は、一般式 (I.8) :

【0108】

【化 3 3】



〔式中、一般式 (I.8) の二環式コア構造は、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、そしてここで、

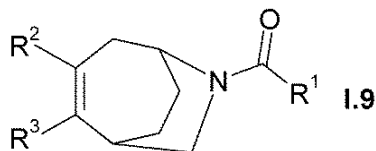
$R^1 \sim R^3$  及び  $R^{11} \sim R^{14}$  は、本明細書に前記及び後記と同義である〕により記述される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

【0109】

本発明の第9の下位の実施態様は、一般式 (I.9) :

【0110】

【化 3 4】



〔式中、一般式 (I.9) の二環式コア構造は、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、そしてここで、

$R^1 \sim R^3$  及び  $R^{11} \sim R^{14}$  は、本明細書に前記及び後記と同義である〕により記述される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

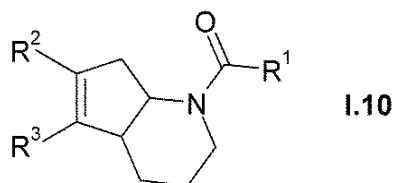
10

【0111】

本発明の第10の下位の実施態様は、一般式 (I.10) :

【0112】

【化 3 5】



20

〔式中、一般式 (I.10) の二環式コア構造は、場合により  $R^{11} \sim R^{14}$  で置換されており、そしてここで、

$R^1 \sim R^3$  及び  $R^{11} \sim R^{14}$  は、本明細書に前記及び後記と同義である〕により記述される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その混合物及びその塩に関する。

【0113】

本発明の好ましい化合物は、一般式 (I.1) ~ (I.10) の化合物であって、ここで、

$R^1$  は、アリール又はヘテロアリールを意味する〔ここで、

アリールは、フェニル又はナフチルを意味し、そして

30

ヘテロアリールは、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニルを意味するか、又はピロリル、フラニル、チエニル、ピリジニル（ここで、1個又は2個のCHは、Nにより置き換えられている）を意味するか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル（ここで、1個又は2個のCHは、Nにより置き換えられている）を意味するか、又は

1-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロ-インドリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾオキサゾリル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キナゾリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリニル、若しくは1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニルを意味するが、ここで、

40

上述のアリール及びヘテロアリール環は、場合により、1個の $R^4$ 、1~4個の同一であるか又は異なる $R^5$ 、及び1個の $R^6$ で独立に置換されている〕。

【0114】

好ましくは、 $R^1$  は、フェニル、ナフチル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリ

50

ニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニルを意味するが、ここで、これらの基のいずれもが、場合により、1個の $R^4$ 、1~4個の同一であるか又は異なる $R^5$ 、及び1個の $R^6$ で独立に置換されている。

【0115】

更に好ましくは、 $R^1$ は、フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ナフチル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニルを意味するが、ここで、これらの基のいずれもが、場合により、1個の $R^4$ 、及び1~4個の異なるか又は同一である $R^5$ で独立に置換されている。

10

【0116】

最も好ましくは、 $R^1$ は、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニルを意味するが、ここで、これらの基のいずれもが、場合により、1個の $R^4$ 、及び1~4個の異なるか又は同一である $R^5$ で独立に置換されている。特に好ましいのは、4-カルバモイル-フェニル、4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル、4-アミノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-アミノ-3-フルオロフェニル、4-アミノ-3-クロロフェニル、4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル、インドール-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、インダゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、及びベンゾチアゾール-6-イルである。

20

【0117】

$R^2$  及び  $R^3$  は、これらが結合している二重結合と一緒にあって、ベンゾ若しくはピリド環（両方とも場合により、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味するか、又は

フロ、ピロロ、ピリダジノ、ピリミド、若しくはピラジノ環（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、 $R^7$  及び  $R^8$  又は  $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味するか、又は

30

ピラゾロ、イミダゾ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、若しくはイソチアゾロ環（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、 $R^7$  で独立に置換されている）を意味する。

【0118】

好ましくは、 $R^2$  及び  $R^3$  は、これらが結合している二重結合と一緒にあって、ベンゾ若しくはピリド環（両方とも場合により、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味するか、又は

ピロロ、ピリダジノ、ピリミド、若しくはピラジノ環（ここで、これらの基のいずれもが、場合により、 $R^7$  及び  $R^8$  又は  $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味するか、又は

40

ピラゾロ若しくはイミダゾ環（両方とも場合により、 $R^7$  で置換されている）を意味する。

【0119】

更に好ましくは、 $R^2$  及び  $R^3$  は、これらが結合している二重結合と一緒にあって、ベンゾ若しくはピリド環（両方とも場合により、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味するか、又はピロロ環（場合により、 $R^7$  及び  $R^8$  又は  $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味し、特にベンゾ環（場合により、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  で独立に置換されている）を意味する。

【0120】

50

$R^4$  は、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-6}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシを意味するか、

ニトロ、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノ、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{3-6}$ -シクロアルキルカルボニル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル) -ピペラジン-1-イル、4- ( $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル) -ピペラジン-1-イル、2-オキソ-4- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル、3-オキソ-4- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イルを意味するか、

10

$C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、(het) アリールカルボニルアミノ、(het) アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニルアミノ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルホリン-4-イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、4- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ、(het) アリールスルホニルアミノ、(het) アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

20

N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het) アリールカルボニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het) アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニルアミノ、N- (アミノカルボニル) - $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル) - $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、N- [ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノカルボニル] - $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het) アリールスルホニルアミノ、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het) アリール- $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノを意味するか、

30

オキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-ヘキサヒドロピリミジン-1-イル (ここで、上述の基の3位の窒素原子は、場合によりメチルで置換されている) を意味するか、

シアノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、2- (メトキシメチル) -ピロリジン-1-イル-カルボニル、3- (メトキシメチル) -ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル、4- ( $C_{1-3}$ -アルキル) -ピペラジン-1-イル-カルボニル、(het) アリールアミノカルボニル、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het) アリールアミノカルボニル、(het) アリール- $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、N- ( $C_{1-3}$ -アルキル) - (het) アリール- $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニルを意味するか、

40

$C_{1-3}$ -アルキル-カルボニル、(het) アリール-カルボニルを意味するか、

カルボキシ- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、シアノ- $C_{1-3}$ -アルキル、アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル、ジ- ( $C_{1-3}$ -ア

50

ルキル) - アミノカルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキル、ピロリジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキル、ピペリジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキル、モルホリン - 4 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキル、ピペラジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキル、4 - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルを意味するか、

カルボキシ -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-3}$  - アルキルオキシ - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、シアノ -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、アミノカルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-3}$  - アルキル - アミノカルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、ジ - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - アミノカルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、ピロリジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、ピペリジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、モルホリン - 4 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、ピペラジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、4 - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - カルボニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシを意味するか、

10

ヒドロキシ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-3}$  - アルキル、アミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、 $C_{1-3}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、ジ - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - アミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、ピロリジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、ピペリジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、モルホリン - 4 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、(メチル - モルホリン - 4 - イル) -  $C_{1-3}$  - アルキル、(ジメチル - モルホリン - 4 - イル) -  $C_{1-3}$  - アルキル、3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、4 - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、2 - オキソ - 4 - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキル、3 - オキソ - 4 - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルを意味するか、

20

$C_{1-3}$  - アルキルカルボニルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキル、(het) アリールカルボニルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキルを意味するか、

ヒドロキシ -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-3}$  - アルキルオキシ -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-3}$  - アルキルスルファニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-3}$  - アルキルスルフィニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-3}$  - アルキルスルホニル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、アミノ -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、 $C_{1-3}$  - アルキルアミノ -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、ジ - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - アミノ -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、ピロリジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、ピペリジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、モルホリン - 4 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、4 - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、2 - オキソ - 4 - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシ、3 - オキソ - 4 - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル -  $C_{1-3}$  - アルキルオキシを意味するか、

30

40

$C_{1-3}$  - アルキルスルファニル、 $C_{1-3}$  - アルキルスルフィニル、 $C_{1-3}$  - アルキルスルホニル、(het) アリールスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、 $C_{1-3}$  - アルキル - アミノスルホニル、ジ - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - アミノスルホニル、ピロリジン - 1 - イル - スルホニル、ピペリジン - 1 - イル - スルホニル、モルホリン - 4 - イル - スルホニル、ピペラジン - 1 - イル - スルホニル、4 - ( $C_{1-3}$  - アルキル) - ピペラジン - 1 - イル - スルホニルを意味するか、

50

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチルを意味するか、

$C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシ、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するか、

(het)アリール、(het)アリールオキシ、(het)アリール- $C_{1-3}$ -アルキル、(het)アリール- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、(het)アリールオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルを意味するか、又は

テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロフラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、テトラヒドロピラン- $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味するが、ここで、

上述の(het)アリール基は、フェニル、ナフチルであるか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニルであるか、又は

ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル(ここで、1個又は2個のCHは、Nにより置き換えられている)であるか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル(ここで、1~3個のCHは、Nにより置き換えられている)であるか、又は

1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリジニル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-ピリダジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 6-ジオキソ-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-ピリミジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-ピリミジニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-ピラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-ピラジニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-インドリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-イソキノリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-シンノリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-キナゾリニル、1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-キナゾリニル、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-オキソ-キノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-キノキサリニル、1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-フタラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-ジオキソ-フタラジニル、クロマニル、クマリニル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、若しくは3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニルであるが、そしてここで、

(het)アリール基について言及された基のいずれもが、場合により、同一であっても異なってもよい1個又は2個の $R^{10}$ で置換されている。

#### 【0121】

好ましくは、 $R^4$ は、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシを意味するか、

アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、2-オキソ-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル、4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イル、4-( $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル)-ピペラジン-1-イル、4-( $C_{3-6}$ -シクロアルキルカルボニル)-ピペラジン-1-イル、4-( $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル)-ピペラ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル)-ピペラジン-1-イル、2-オキソ-4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イルを意味するか、

C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、(het)アリアルカルボニルアミノ、(het)アリアル-C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニルアミノ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルホリン-4-イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノを意味するか、

10

シアノ、カルボキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、2-(メトキシメチル)-ピロリジン-1-イル-カルボニル、3-(メトキシメチル)-ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル、4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(het)アリアルアミノカルボニル、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(het)アリアル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニルを意味するか、

C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニル、(het)アリアル-カルボニルを意味するか、

20

ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピロリジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、モルホリン-4-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、(メチル-モルホリン-4-イル)-C<sub>1-3</sub>-アルキル、(ジメチル-モルホリン-4-イル)-C<sub>1-3</sub>-アルキル、3-オキソ-モルホリン-4-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、(het)アリアルカルボニルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

30

ヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシを意味するか、

トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチルを意味するか、

アミノスルホニルを意味するか、

(het)アリアル、(het)アリアル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、又は(het)アリアルオキシを意味するが、ここで、

上述の(het)アリアル基は、フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、及びイソキノリニルであるか、又は

40

ピロリル、フラニル、チエニル、若しくはピリジル(ここで、1個又は2個のCHは、Nにより置き換えられている)であるか、又は

インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、若しくはイソキノリニル(ここで、1~3個のCHは、Nにより置き換えられている)であるが、そしてここで、

上述の(het)アリアル基は、場合によりR<sup>10</sup>で置換されている。

#### 【0122】

更に好ましくは、R<sup>4</sup>は、フッ素、塩素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>

50

ーアルキルオキシ、アミノ、 $C_{1-3}$ ーアルキルアミノ、ジー ( $C_{1-3}$ ーアルキル) アミノ、ピロリジンー1ーイル、ピペリジンー1ーイル、モルホリンー4ーイル、 $C_{1-3}$ ーアルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ ーアルキルーアミノカルボニル、ジー ( $C_{1-3}$ ーアルキル)ーアミノカルボニル、(Nーメチル)ーベンジルアミノカルボニル、(Nーメチル)ーフェニルアミノカルボニル、ピロリジンー1ーイルーカルボニル、2ー(メトキシメチル)ーピロリジンー1ーイルーカルボニル、3ー(メトキシメチル)ーピロリジンー1ーイルーカルボニル、ピペリジンー1ーイルーカルボニル、モルホリンー4ーイルーカルボニル、ヒドロキシー $C_{1-3}$ ーアルキル、 $C_{1-3}$ ーアルキルオキシー $C_{1-3}$ ーアルキル、アミノー $C_{1-3}$ ーアルキル、 $C_{1-3}$ ーアルキルアミノー $C_{1-3}$ ーアルキル、ジー ( $C_{1-3}$ ーアルキル)ーアミノー $C_{1-3}$ ーアルキル、モルホリンー4ーイルー $C_{1-3}$ ーアルキル、(2ーメチルーモルホリンー4ーイル)ー $C_{1-3}$ ーアルキル、(2, 6ージメチルーモルホリンー4ーイル)ー $C_{1-3}$ ーアルキル、3ーオキソーモルホリンー4ーイルーメチル、ピロリジンー1ーイルー $C_{1-3}$ ーアルキル、2ーオキソーピロリジンー1ーイルー $C_{1-3}$ ーアルキル、 $C_{1-3}$ ーアルキルカルボニルアミノー $C_{1-3}$ ーアルキル、フェニルカルボニルアミノー $C_{1-3}$ ーアルキル、イミダゾールー $C_{1-3}$ ーアルキル、トリアゾールー $C_{1-3}$ ーアルキル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2ートリフルオロー1ーヒドロキシエチル、2, 2, 2ートリフルオロー1ーヒドロキシー1ーメチルーエチル、又は2, 2, 2ートリフルオロー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルーエチル、又はアミノスルホニルを意味する。

10

20

#### 【0123】

最も好ましくは、 $R^4$ は、フッ素、塩素、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、メチルアミノ、モルホリンー4ーイル、アセチルアミノ、アミノカルボニル、(Nーメチル)ープロピルアミノカルボニル、(Nーメチル)ーベンジルアミノカルボニル、(Nーメチル)ーフェニルアミノカルボニル、ジメチルアミノーカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ピペリジンー1ーイルカルボニル、モルホリンー4ーイルカルボニル、ピロリジンー1ーイルーカルボニル、2ー(メトキシメチル)ーピロリジンー1ーイルーカルボニル、1ーヒドロキシエチル、1ーヒドロキシー1ーメチルーエチル、2, 2, 2ートリフルオロー1ーヒドロキシー1ーメチルーエチル、2, 2, 2ートリフルオロー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルーエチル、アセチルアミノメチル、フェニルカルボニルアミノメチル、2ーオキソーピロリジンー1ーイルーメチル、モルホリンー4ーイルーメチル、3ーオキソーモルホリンー4ーイルーメチル、イミダゾールー1ーイルメチル、トリアゾールー1ーイルメチル、(2ーメチルモルホリンー4ーイル)ーメチル、又はアミノスルホニルを意味する。

30

#### 【0124】

$R^5$ 及び $R^6$ は、フッ素、塩素、臭素、 $C_{1-3}$ ーアルキル、 $C_{2-3}$ ーアルキニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ ーアルキルオキシ、及びシアノから、好ましくは水素、フッ素、塩素、メチル、エチル、エチニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、及びエトキシから、更に好ましくは水素、フッ素、塩素、メチル、エチニル、ヒドロキシ、及びメトキシから独立に選択される。

40

#### 【0125】

$R^5$ 及び $R^6$ が、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒に、更にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又は $C_{3-5}$ ーアルキレンを、好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンー1, 2ージオキシ、プロピレン、又はブチレンを、更に好ましくは、メチレンジオキシ又はエチレンー1, 2ージオキシを、最も好ましくはエチレンー1, 2ージオキシを意味してもよい。

#### 【0126】

好ましくは、 $R^7$ は、フッ素、塩素、 $C_{1-4}$ ーアルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ ーアルキルオキシを意味するか、

ニトロ、アミノ、 $C_{1-3}$ ーアルキルアミノ、ジー ( $C_{1-3}$ ーアルキル) アミ

50

ノ、ピロリジン-1-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル)-ピペラジン-1-イルを意味するか、

C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、(het)アリアル-カルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニルアミノ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルホリン-4-イル-カルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-スルホニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-スルホニルアミノ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノ-スルホニルアミノ、ピロリジン-1-イル-スルホニルアミノ、ピペリジン-1-イル-スルホニルアミノ、モルホリン-4-イル-スルホニルアミノ、(het)アリアル-スルホニルアミノを意味するか、

10

N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニルアミノ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(het)アリアル-カルボニルアミノ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニルアミノ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニル)-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、N-[ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノカルボニル]-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-C<sub>1-3</sub>-アルキル-スルホニルアミノ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(het)アリアル-スルホニルアミノを意味するか、

20

シアノ、(ヒドロキシイミノ)アミノメチル、(C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシイミノ)アミノメチル、カルボキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルホリン-4-イル-カルボニルを意味するか、

C<sub>1-3</sub>-アルキル-カルボニル、(het)アリアル-カルボニルを意味するか、

カルボキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、シアノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピペリジン-1-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、モルホリン-4-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

30

カルボキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、シアノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、モルホリン-4-イル-カルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシを意味するか、

40

ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、ピロリジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル-アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、2-オキソ-ピペリジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、3-オキソ-モルホリン-4-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキルを意味するか、

ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキル-スルフィニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ、C<sub>1</sub>

50

－<sub>3</sub>－アルキルスルホニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、ジ－（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル）－アミノ－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、2－オキソ－ピロリジン－1－イル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、2－オキソ－ピペリジン－1－イル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、モルホリン－4－イル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、3－オキソ－モルホリン－4－イル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシを意味するか、

C<sub>1</sub>－<sub>4</sub>－アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>－<sub>4</sub>－アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>－<sub>4</sub>－アルキルスルホニル、（h e t）アリールスルホニル、C<sub>3</sub>－<sub>6</sub>－シクロアルキルスルファニル、C<sub>3</sub>－<sub>6</sub>－シクロアルキルスルフィニル、C<sub>3</sub>－<sub>6</sub>－シクロアルキルスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル－アミノスルホニル、ジ－（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル）－アミノスルホニル、ピロリジン－1－イル－スルホニル、ピペリジン－1－イル－スルホニル、モルホリン－4－イル－スルホニルを意味するか、

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシを意味するか、

C<sub>3</sub>－<sub>6</sub>－シクロアルキル、C<sub>3</sub>－<sub>6</sub>－シクロアルキルオキシ、C<sub>3</sub>－<sub>6</sub>－シクロアルキル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、C<sub>3</sub>－<sub>6</sub>－シクロアルキル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルコキシを意味するか、

（h e t）アリール、（h e t）アリールオキシ、（h e t）アリール－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、（h e t）アリール－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、（h e t）アリールオキシ－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルを意味するか、又は

テトラヒドロフラン－3－イルオキシ、テトラヒドロピラン－3－イルオキシ、テトラヒドロピラン－4－イルオキシ、テトラヒドロフラン－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、若しくはテトラヒドロピラン－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシを意味するが、ここで、

上述の（h e t）アリール基は、R<sup>4</sup>の下に本明細書に前記されたものと同義である。

#### 【0127】

更に好ましくは、R<sup>7</sup>は、フッ素、塩素、C<sub>1</sub>－<sub>4</sub>－アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>－<sub>4</sub>－アルキルオキシを意味するか、

ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>－3－アルキルアミノを意味するか、

2－オキソ－ピロリジン－1－イル、2－オキソ－ピペリジン－1－イル、モルホリン－4－イル、3－オキソ－モルホリン－4－イルを意味するか、

C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル－カルボニルアミノ、（h e t）アリール－カルボニルアミノ、C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル－スルホニルアミノ、N－（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル）－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル－カルボニルアミノ、N－（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル）－（h e t）アリールカルボニルアミノ、N－（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル）－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル－スルホニルアミノ、N－（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル）－（h e t）アリールスルホニルアミノ、シアノ、（ヒドロキシイミノ）アミノメチル、（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシイミノ）アミノメチル、カルボキシ、C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ－カルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル－アミノカルボニル、ジ－（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル）－アミノカルボニル、ピロリジン－1－イル－カルボニル、ピペリジン－1－イル－カルボニル、モルホリン－4－イル－カルボニル、C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル－カルボニルを意味するか、

カルボキシ－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ－カルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、シアノ－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、アミノカルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル－アミノカルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、ジ－（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル）－アミノカルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、ピロリジン－1－イル－カルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、ピペリジン－1－イル－カルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル、モルホリン－4－イル－カルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルを意味するか、

シアノ－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、アミノカルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル－アミノカルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、ジ－（C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキル）－アミノカルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、ピロリジン－1－イル－カルボニル－C<sub>1</sub>－<sub>3</sub>－アルキルオキシ、ピペリジン－1－イル－カルボニル－C<sub>1</sub>

10

20

30

40

50

−<sub>3</sub>−アルキルオキシ、モルホリン−4−イル−カルボニル−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシを意味するか、

ヒドロキシ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、C<sub>1</sub>−<sub>4</sub>−アルキルカルボニル−アミノ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、N−(C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル)−C<sub>1</sub>−<sub>4</sub>−アルキルカルボニル−アミノ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、2−オキソ−ピロリジン−1−イル−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、2−オキソ−ピペリジン−1−イル−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、3−オキソ−モルホリン−4−イル−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、ヒドロキシ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシを意味するか、

C<sub>1</sub>−<sub>4</sub>−アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>−<sub>4</sub>−アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>−<sub>4</sub>−アルキルスルホニル、C<sub>3</sub>−<sub>6</sub>−シクロアルキルスルファニル、C<sub>3</sub>−<sub>6</sub>−シクロアルキルスルフィニル、C<sub>3</sub>−<sub>6</sub>−シクロアルキルスルホニルを意味するか、

アミノスルホニル、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル−アミノスルホニル、ジ−(C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル)−アミノスルホニルを意味するか、

トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシを意味するか、

C<sub>3</sub>−<sub>6</sub>−シクロアルキルオキシ、テトラヒドロフラン−3−イルオキシ、テトラヒドロピラン−3−イルオキシ、テトラヒドロピラン−4−イルオキシ、テトラヒドロフラニル−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ、テトラヒドロピラニル−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシを意味するか、

(het) アリール又は(het) アリールオキシを意味するが、ここで、

R<sup>7</sup>に関する上述の(het) アリール基は、フェニル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、又はトリアジニルを意味し、そしてここで、これらの基のいずれもが、場合により、R<sup>10</sup>で単置換又は二置換されている。

#### 【0128】

最も好ましくは、R<sup>7</sup>は、フッ素、塩素、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ、アミノ、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル−カルボニルアミノ、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル−スルホニルアミノ、シアノ、(ヒドロキシイミノ) アミノメチル、カルボキシ、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ−カルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル−アミノカルボニル、ジ−(C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル)−アミノカルボニル、ヒドロキシ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、トリフルオロメチル−ヒドロキシ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル−カルボニルアミノ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル、ヒドロキシ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ−C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルオキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>−<sub>4</sub>−アルキルスルホニル、C<sub>3</sub>−<sub>6</sub>−シクロアルキルスルホニル、アミノスルホニル、C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル−アミノスルホニル、ジ−(C<sub>1</sub>−<sub>3</sub>−アルキル)−アミノスルホニルを意味するか、又は

フェニル、ピロール−1−イル、4−メチル−4H−[1, 2, 4] トリアゾール−3−イル、オキサジアゾリル、ピリジニル、1, 2−ジヒドロ−1−メチル−2−オキソ−ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及び2, 3−ジヒドロ−2−メチル−3−オキソ−ピリダジニルから選択される(het) アリール基(これらのそれぞれは、場合によりR<sup>10</sup>で単置換されている)を意味し；

詳しくは、R<sup>7</sup>は、フッ素、塩素、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、シアノ、(ヒドロキシイミノ) アミノメチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アセチルアミノメチル、アセチル、1−ヒドロキシ−エチル、1−ヒドロキシ−1−メチル−エチル、2, 2, 2−トリフルオロ−1−ヒドロキシ−1−メチル−エチル、メチルスルホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスル

10

20

30

40

50

ホニル、ジメチルアミノスルホニル、フェニル、ピロール-1-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-ピリジン-5-イル、1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-ピリジン-4-イル、ピリミジン-4-イル、2-メチル-ピリミジン-4-イル、2-メチル-ピリミジン-5-イル、6-メチル-ピリダジン-3-イル、2, 3-ジヒドロ-2-メチル-3-オキソ-ピリダジン-6-イル、4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル、オキサジアゾリル、又はメチルオキサジアゾリルを意味する。

【0129】

R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、同一であっても又は異なってもよく、フッ素、塩素、臭素、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルオキシ、又はシアノを意味する。更に好ましくは、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、独立に、フッ素、塩素、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、又はシアノを意味する。最も好ましくは、R<sup>8</sup> は、ヒドロキシル、又はメトキシを意味する。

10

【0130】

R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> が、隣接炭素原子に結合しているならば、これらは一緒になって、更にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、C<sub>3</sub>-<sub>5</sub>-アルキレンを意味してもよい、あるいは

これらが結合している炭素原子と一緒に、ベンゾ、ピラジノ、ピラゾロ、イミダゾ、N-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル)-ピラゾロ、N-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル)-イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環を形成してもよいが、ここで、この5員芳香族のいずれもが、場合によりLで更に単置換されており、そしてどの6員環も、場合により、1個のL及び/又はフッ素、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルアミノ、ジー(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル)アミノ、ヒドロキシル、若しくはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルオキシから選択される1個の置換基で単置換又は二置換されている。

20

【0131】

好ましくは、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、隣接炭素原子に結合しているならば、一緒になって、更にメチレンジオキシ、エチレン-1, 2-ジオキシ、プロピレン、ブチレンを意味してもよい、あるいは

これらが結合している炭素原子と一緒に、ベンゾ、ピラジノ、ピラゾロ、イミダゾ、N-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル)-ピラゾロ、N-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル)-イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、チアゾロ、イソオキサゾロ、又はイソチアゾロ環を形成してもよいが、ここで、この5員芳香族のいずれもが、場合によりLで更に単置換されており、そしてどの6員環も、場合により、1個のL及び/又はフッ素、メチル、トリフルオロメチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシル、若しくはメトキシから選択される1個の置換基で単置換又は二置換されている。

30

【0132】

更に好ましくは、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、隣接炭素原子に結合しているならば、一緒になって、更にメチレンジオキシ又はエチレン-1, 2-ジオキシを意味してもよい、あるいはこれらが結合している炭素原子と一緒に、ベンゾ、ピラジノ、イミダゾ、N-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル)-イミダゾ、トリアゾロ、オキサゾロ、又はチアゾロ環を形成してもよいが、ここで、ベンゾ及びピラジノ環は、場合により1個又は2個のメチル基で置換されており、そしてイミダゾ、N-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルイミダゾ、オキサゾロ、及びチアゾロ環は、場合により、Lで更に置換されている。

40

【0133】

最も好ましくは、R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、隣接炭素原子に結合しているならば、一緒になって、更にメチレンジオキシを意味してもよい、あるいはこれらが結合している炭素原子と一緒に、場合により更にメチル、tert-ブチル、シクロプロピル、テトラヒドロフラン-2-イル、1-アセチル-ピペリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-ピリジン-5-イル、ピリダジン-4-イル、ピラ

50

ジニル、若しくは5-メチル-ピラジン-2-イルで置換された、オキサゾロ、イミダゾ、若しくはN-メチル-イミダゾ基、場合によりメチルで置換されたトリアゾロ基、又は場合によりメチル若しくはジメチルで置換されたベンゾ若しくはピラジノ環を形成してもよい。

#### 【0134】

Lは、好ましくは、フッ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ピロリジニル、1-メチル-ピロリジニル、1-アセチル-ピロリジニル、ピペリジニル、1-メチル-ピペリジニル、1-アセチル-ピペリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシであるか、又は

フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニルであって、これらは、場合により、フッ素、塩素、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシから独立に選択される1個若しくは2個の基で置換されている。

#### 【0135】

更に好ましくは、Lは、フッ素、メチル、エチル、tert-ブチル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ピロリジニル、1-メチル-ピロリジニル、1-アセチル-ピロリジニル、ピペリジニル、1-メチル-ピペリジニル、1-アセチル-ピペリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、ヒドロキシ、メトキシであるか、又は

フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニルであって、これらは、場合により、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ヒドロキシ、及びメトキシから独立に選択される1個若しくは2個の基で置換されている。

#### 【0136】

最も好ましくは、Lは、フッ素、メチル、シクロプロピル、1-アセチル-ピペリジニル、テトラヒドロフランニル、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、メトキシであるか、又は

ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジニルであって、これらは、場合により1個若しくは2個のメチル基で置換されている；詳しくは、Lは、メチル、tert-ブチル、シクロプロピル、テトラヒドロフラン-2-イル、1-アセチル-ピペリジン-4-イル、ピリド-3-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジニル、5-メチルピラジン-2-イル、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-ピリジン-5-イルである。

#### 【0137】

$R^{10}$ は、好ましくはフッ素、塩素、臭素、 $C_{1-3}$ -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、フェニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシを意味する。

## 【0138】

更に好ましくは、 $R^{10}$ は、フッ素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシを意味し、最も好ましくは、 $R^{10}$ は、メチルを意味する。

## 【0139】

$R^{11}$ は、好ましくはフッ素、 $C_{1-3}$ -アルキル、フェニル、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ、シアノ、カルボキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノカルボニル、ジー ( $C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、又は $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-4}$ -アルキルを意味する。更に好ましくは、 $R^{11}$ は、フッ素、 $C_{1-3}$ -アルキル、ヒドロキシル、又は $C_{1-3}$ -アルキルオキシを意味する。最も好ましくは、 $R^{11}$ は、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、又はメトキシを、特に、水素、メチル、又はメトキシを意味する。

10

## 【0140】

$R^{12}$ は、好ましくはフッ素、又は $C_{1-3}$ -アルキルを、更に好ましくはメチル又はエチルを意味し；そして

$R^{13}$ 及び $R^{14}$ は、同一であっても又は異なってもよく、好ましくは $C_{1-3}$ -アルキルを意味する。更に好ましくは、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ は、メチルを意味する。

## 【0141】

本発明の化合物を記述するために上記及び下記に使用される幾つかの用語は、これから更に厳密に定義される。

20

## 【0142】

本明細書において使用されるとき「置換されている」という用語は、指定された原子上の任意の1個以上の水素が、指示された基からの選択枝で置換されていること（ただし、指定された原子の通常の原子価を超えず、かつこの置換によって安定な化合物が得られること）を意味する。

## 【0143】

ハロゲンという用語は、F、Cl、Br及びIよりなる群から選択される原子を意味する。

## 【0144】

$C_{1-n}$ -アルキル（ここで、nは、1～18の値を有してよい）という用語は、1～n個のC原子を持つ飽和の分岐又は非分岐の炭化水素基を意味する。このような基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルなどを包含する。

30

## 【0145】

$C_{2-n}$ -アルケニル（ここで、nは、3～6の値を有する）という用語は、2～n個のC原子及び1個のC=C二重結合を持つ分岐又は非分岐の炭化水素基を意味する。このような基の例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどを包含する。

40

## 【0146】

$C_{2-n}$ -アルキニル（ここで、nは、3～6の値を有する）という用語は、2～n個のC原子及び1個のC≡C三重結合を持つ分岐又は非分岐の炭化水素基を意味する。このような基の例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどを包含する。特に断りない限り、アルキニル基は、1位のC原子を介して分子の残りの部分に結合している。したがって、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル

50

などのような用語は、1-プロピン-1-イル、2-プロピン-1-イル、1-ブチン-1-イルなどという用語と同等である。これはまた、 $C_{2-n}$ -アルケニル基にも同様に当てはまる。

#### 【0147】

$C_{1-n}$ -アルコキシという用語は、 $C_{1-n}$ -アルキル-O基（ここで、 $C_{1-n}$ -アルキルは、本明細書に前記と同義である）を意味する。このような基の例は、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、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、*tert*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、イソヘキソキシなどを包含する。

#### 【0148】

$C_{1-n}$ -アルキルカルボニルという用語は、 $C_{1-n}$ -アルキル-C(=O)基（ここで、 $C_{1-n}$ -アルキルは、本明細書に前記と同義である）を意味する。このような基の例は、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、*tert*-ペンチルカルボニル、*n*-ヘキシルカルボニル、イソヘキシルカルボニルなどを包含する。

#### 【0149】

$C_{3-n}$ -シクロアルキルという用語は、3～*n*個のC原子を持つ飽和の単環式、二環式、三環式又はスピロ式の炭素環基を意味する。このような基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボルニル、ノルカリル、アダマンチルなどを包含する。好ましくは  $C_{3-7}$ -シクロアルキルという用語は、飽和単環基を意味する。

#### 【0150】

$C_{5-n}$ -シクロアルケニルという用語は、本明細書に前記と同義であって、更に少なくとも1個のC=C二重結合を有する、 $C_{5-n}$ -シクロアルキル基を意味する。

#### 【0151】

$C_{3-n}$ -シクロアルキルカルボニルという用語は、 $C_{3-n}$ -シクロアルキル-C(=O)基（ここで、 $C_{3-n}$ -シクロアルキルは、本明細書に前記と同義である）を意味する。

#### 【0152】

トリ- ( $C_{1-4}$ -アルキル) シリルという用語は、同一であるか又は2種若しくは3種の異なるアルキル基を有するシリル基を含む。

#### 【0153】

ジ- ( $C_{1-3}$ -アルキル) アミノという用語は、同一であるか又は2種の異なるアルキル基を有するアミノ基を含む。

#### 【0154】

基又は残基が場合により置換されているならば、これは、その基又は残基の任意の形態に当てはまる。例えば、アルキル基が、場合によりモノ-又はポリフッ素化されているならば、これはまた、より大きな基、例えば、アルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルコキシアルキルなどの一部であるアルキル残基も含み、あるいは(het)アリール基が、ある種の置換基又は一組の置換基で場合により単置換又は多置換されているならば、これはまた、より大きな基、例えば、(het)アリール- $C_{1-n}$ -アルキル、(het)アリールオキシ、(het)アリールオキシ- $C_{1-n}$ -アルキル、(het)アリール- $C_{1-n}$ -アルキルオキシなどの一部である(het)アリール基も包含する。したがって、 $R^4$ 又は $R^7$ が、例えば、(het)アリールオキシという意味を持ち、更に(het)アリール残基が、場合によりモノ-又はポリフッ素化されており、そして(het)アリールがとりわけフェニルを意味する場合には、モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-、及びペンタフルオロフェノキシという意味も含まれる。同じことは、 $CH_2$ 基がO、

10

20

30

40

50

S、NR、CO、又はSO<sub>2</sub>により置換されていてもよい基又は残基に当てはまる。例えば、とりわけヒドロキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキル（ここで、CH<sub>2</sub>基は、COにより置換されていてもよい）という意味を持つ残基、これは、カルボキシ、カルボキシメチル、ヒドロキシメチルカルボニル、カルボキシエチル、ヒドロキシメチルカルボニルメチル、及びヒドロキシエチルカルボニルを含む。

#### 【0155】

本発明の化合物は、原則として既知の合成方法を用いて入手することができる。好ましくは本化合物は、より詳細に本明細書に後述の以下の本発明の方法により得られる。

#### 【0156】

本発明の化合物に到達するための一般的方策は、スキーム1に詳細に描写される；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、m、n、及びoは、本明細書に前記及び後記と同義を有する。二環骨格を組立てるための重要な反応は、アミド結合の形成をもたらすアミノ官能基とカルボキシ基との分子内結合である。カルボン酸官能基及びアミノ基の縮合は、添加剤を用いるか又は用いずに、高温で、好ましくは20～200℃の間で実施することができる。モレキュラーシーブ若しくはオルトエステルのような反応中に生成する水を除去する添加剤、又は塩基、例えば、ヘキサメチルジシラジド、若しくはボロン酸のような他の添加剤により反応を促進することができる。しかし、より好ましくは、本反応は、ハロゲン化アシル、エステル、チオエステル、無水物、混合無水物、又はケテンのような、カルボキシ官能基の反応性の高い存在により行われるが、これらは、別の先行する反応工程で、又はインサイチュで生成することができる。好ましいハロゲン化アシルは、塩化アシル及びフッ化アシルである。好ましいエステル及びチオエステルは、例えば、メタノール／メチルチオール、エタノール／エチルチオール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、フェノール／チオフェノール、置換フェノール／チオフェノール（4-ニトロフェノール又はペンタフルオロフェノールなど）、ヒドロキシヘテロアリール（ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシピリドトリアゾール、又はヒドロキシトリアジンなど）、又はN-ヒドロキシスクシンイミドから誘導される。好ましい混合無水物は、アルキルカルボン酸（例えば、ピバル酸）、炭酸エステル（例えば、炭酸メチル及びエチル）、カルバミン酸エステル（例えば、カルバミン酸N, N-ジメチル）、リン酸（例えば、ジメチルリン酸又は(Me<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>P(O)OH）、又は尿素（例えば、ジシクロヘキシル尿素、ジメチル尿素、又はテトラメチル尿素）から誘導される。更に、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、又はピリジンのようなアザヘテロ芳香族（例えば、4-ジメチルアミノピリジンなど）から誘導されるNアシル化誘導体も同様に使用することができる。カルボン酸官能基の活性化に使用される更に一般的な試薬の幾つかは、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）ジピペリジノカルベニウム・ヘキサフルオロリン酸塩又はテトラフルオロホウ酸塩、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド・メチオジド、POCl<sub>3</sub>、SOCl<sub>2</sub>、(COCl)<sub>2</sub>、COCl<sub>2</sub>、アリールボロン酸、TiCl<sub>4</sub>、(MeO)<sub>2</sub>POCl、塩化シアヌル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、ベンゾールトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロリン酸塩又はテトラフルオロホウ酸塩、（7-アザベンゾールトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロリン酸塩又はテトラフルオロホウ酸塩、O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩又はテトラフルオロホウ酸塩、O-（7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩又はテトラフルオロホウ酸塩である。この試薬の寄せ集めは、カルボン酸官能基を活性化する候補のほんのわずかを表す。多数の更なる試薬が知られており、ここで同様に使用することができる。反応性カルボン酸誘導体はまた、この変換のためにこちらにも十分に反応性である他のアシル化試薬の中間体としても役立つ。この活性化工程及び続くアミド形成工程は、塩基、例えば、エチルジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、炭酸アルカリ金属、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジ

10

20

30

40

50

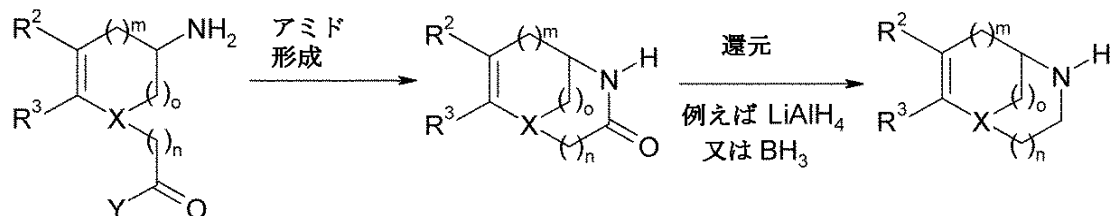
ン、イミダゾール、ジメチルアルミニウムアミド、リチウムアミド、シアン化アルカリ金属、又はアルカリ金属ヘキサメチルジシラジドのような、追加の添加剤の存在下でしばしば最も良好に実施される。本反応は、好ましくは有機溶媒中で行われるが、また水性溶媒中でも実施することができる。普通に使用される有機溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ヘキサン、エーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン、酢酸エチル、キノリン、ピリジン、又はこれらの混合物がある。本反応は、 $-80^{\circ}\text{C}$ ～ $220^{\circ}\text{C}$ で、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ の間で実施することができる。続いて、ラクタム基を還元することにより、第2級アミンが得られる。この変換は、十分に確立した反応であり、例えば、 $\text{LiAlH}_4$ 、触媒の存在下の水素、例えば、ヨウ素の存在下の $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、ボラン、プロパノール中のナトリウム、 $\text{Cl}_3\text{SiH}$ 、ルテニウムのような遷移金属の存在下のシラン（例えば、 $\text{Et}_3\text{SiH}$ ）、9-BBN、 $\text{LiBH}_3\text{NMe}_2$ 、又は $\text{LiEt}_3\text{BH}$ と合わせた $\text{Et}_3\text{SiH}$ を用いて実施することができる。例えば、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、アルコール、水、又はこれらの混合物のような溶媒は、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ の間で使用することができる；しかし、幾つかの還元剤との組合せでは、これらの溶媒のほんのわずかししか使用できない。この方策は骨格 (I.1) ～ (I.10) の合成に適している。

【0157】

スキーム1 二環骨格を構築するための方策1

【0158】

【化36】



Y = 本文を参照のこと。

【0159】

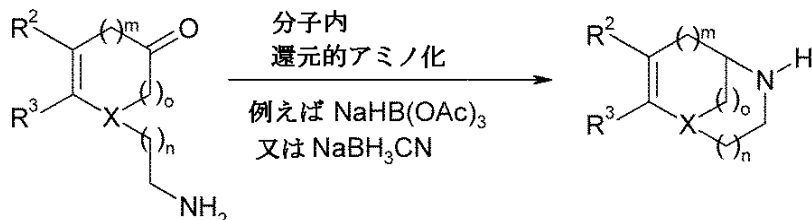
本発明の化合物を得るための別の普通の合成経路は、スキーム2に要約される； $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X、m、n、及びoは、本明細書に前記及び後記と同義を有する。二環骨格は、第1級アミンとケトン官能基との分子内還元的アミノ化反応を介して形成される。還元的アミノ化は、有機化学では非常に優位に立ち、例えば、Ni、Rh、Pd、若しくはPtから誘導されるもののような遷移金属触媒の存在下の水素、水素化ホウ素試薬、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、若しくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、塩酸と組合せた亜鉛、 $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$ を伴う $\text{PhSiH}_3$ 、 $\text{B}_{10}\text{H}_{14}$ 、又はギ酸若しくはその塩を用いて実施することができる。これらの試薬の幾つかは、好ましくは、酸、例えば、酢酸又は鉱酸のような添加剤と組合せて使用される。本反応は、好ましくは、有機溶媒又は水性混合物、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ヘキサン、エーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン、アルコール、水、又はこれらの混合物中で行われる。本反応は、 $-80$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ で、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の間で実施することができる。

【0160】

スキーム2 二環骨格を構築するための方策2

【0161】

## 【化 3 7】



## 【0162】

スキーム 3（ここで、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び  $o$  は、本明細書に前記及び後記と同義を有する）に示される方策は、スキーム 2 に既に詳細に描写された還元的アミノ化反応に基づく別の有用なアプローチである。そこに記載された反応条件がここでも同様に利用できる。

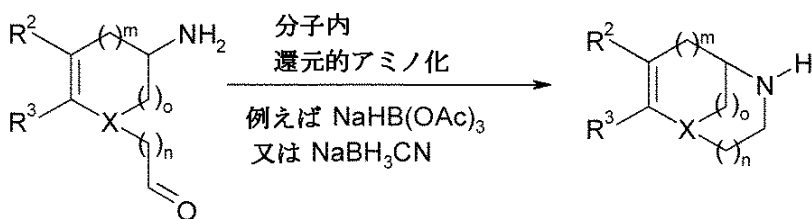
10

## 【0163】

スキーム 3 二環骨格を構築するための方策 3

## 【0164】

## 【化 3 8】



20

## 【0165】

スキーム 4（ここで、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び  $o$  は、本明細書に前記及び後記と同義を有する）は、二環骨格を組み立てるための別のアプローチを示す。このアプローチは、側鎖の適切な求電子体での窒素基の分子内アルキル化である。窒素基は、アミノ基（即ち、 $\text{R}^a$  は、例えば、水素、メチル、アリル、ベンジル、又はジメトキシベンジルを意味する）か、又はアミド基（即ち、 $\text{R}^a$  は、例えば、メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、アセチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、トリルスルホニル、フェニルスルホニル、メトキシフェニルスルホニル、ニトロフェニルスルホニル、2, 2, 2-トリクロロエチルスルホニル、又は 2-トリメチルシリルエチルスルホニルを意味する）であってよい。窒素官能基は、側鎖中の求電子性の  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -中心（即ち、スキーム 4 中の  $\text{LG}$  は、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メシルオキシ、トシルオキシ、又はトリフルオロメチルスルホニルオキシを意味する）と、例えば、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ジアザビシクロウンデセン、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属 tert-ブトキシド、アルカリ金属ジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、又は水素化ナトリウムのような塩基の存在下で反応させる。なかでも強塩基は、好ましくはアミドと組合せて、例えば、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ヘキサン、エーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、tert-ブタノール、イソプロパノール、又はこれらの混合物中で、 $-70 \sim 100^\circ\text{C}$  の間、好ましくは  $-30 \sim 60^\circ\text{C}$  の間の温度で使用する。列挙したあまり強くない塩基は、好ましくはアミンと組合せて、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ヘキサン、エーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、メタノール、エタノール、tert-ブタノール、イソプロパノール、水、又はこれらの混合物中で  $0 \sim 140^\circ\text{C}$  の間、好ましくは  $20 \sim 120^\circ\text{C}$  の間の温度で使用する。アミドには、Mitsunobu により最初に報告された条件を同様に使用することができる。したがって、側鎖脱離基  $\text{LG}$  は、ヒドロキシ基（ $\text{LG} = \text{OH}$ ）か

30

40

50

ら、アゾジカルボン酸エステル、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、又はアゾジカルボン酸ジピペリジドと組合せた、ホスフィン、例えば、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィンを用いてインサイチューで生成させる。適切な溶媒は、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ヘキサン、エーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、及びこれらの混合物の中から選択することができる。本反応は、好ましくは0～100℃の間の温度で行われる。その反対の方法（即ち、LGが、 $\text{NHR}^a$ を意味し、そして $\text{NHR}^a$ が、LGを意味する）も同様に適用できる。反応条件は、元の方法と同等である。

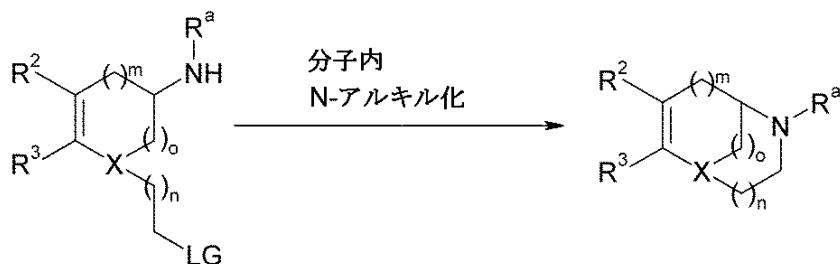
【0166】

10

スキーム4 二環骨格を構築するための方策4

【0167】

【化39】



20

【0168】

更に別の一般的に適用できるアプローチは、求電子芳香族置換反応に基づく（スキーム5）； $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X、m、n、及びoは、本明細書に前記及び後記と同義を有する。それによって分子の芳香族部分は、アザ環の活性化炭素原子と反応して、二環骨格を形成する。この反応性中間体は、アザ環中に（部分的に）正に荷電した炭素原子（オレフィン結合への酸の付加により、又は適切に位置する脱離基の活性化により生成させることができる）を有する。この古典的な反応のために多数のブレンステッド酸及びルイス酸が報告されてきたが、ここでもこれらを使用することができる。以下に列挙されるものは、これらのなかで多少広範に使用されると考えられている：臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、硫酸、リン酸、 $\text{P}_4\text{O}_{10}$ 、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{AlBr}_3$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SbCl}_5$ 、 $\text{BCl}_3$ 、 $\text{BF}_3$ 、 $\text{ZnCl}_2$ 、モンモリロナイト、 $\text{POCl}_3$ 、及び $\text{PCl}_5$ 。置換すべき脱離基の傾向及び芳香族の電子的性質に応じて、大体は強力な酸触媒を使用しなければならない。言及された酸触媒のほかに、銀塩、例えば、 $\text{AgOTf}$ は、脱離基としてハロゲン化物を用いる反応において有用であろう。好ましい溶媒は、ヘキサン若しくはシクロヘキサンのような炭化水素、ジクロロメタン若しくはジクロロエタンのような塩素化炭化水素、全フッ素化炭化水素、ニトロベンゼン、塩素化ベンゼン、キノリンのような芳香族複素環、ジメトキシエタン、ジオキサン、エーテル、イオン性液体、又はこれらの混合物である。本反応は、 $-10^\circ\text{C}$ ～ $220^\circ\text{C}$ の間、好ましくは $20^\circ\text{C}$ ～ $180^\circ\text{C}$ の間で実施することができる。本反応はまた、マイクロ波照射下で行うことができる。この合成方策は、電子が豊富な芳香族を有する骨格（I.1）及び（I.3）～（I.10）に特に適している。

30

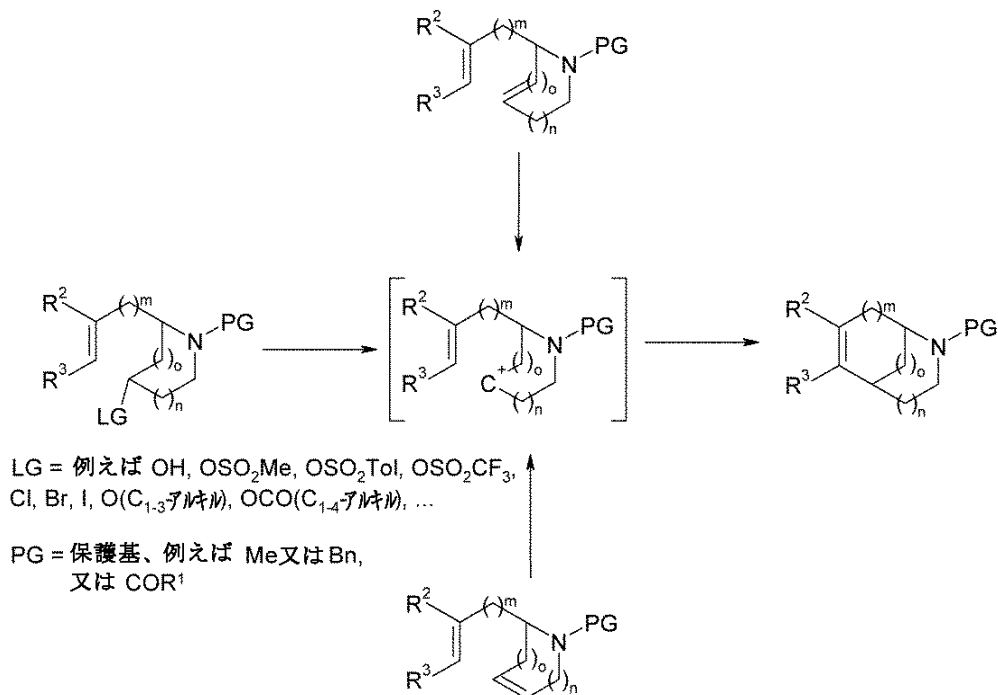
40

【0169】

スキーム5 二環骨格を構築するための方策5

【0170】

【化 4 0】



10

20

【0171】

二環骨格はまた、スキーム 6 に詳細に描写される経路を介して到達することができる；  
m は、本明細書に前記及び後記と同義を有し、そして PG 及び PG' は、例えば、PG についてはトリアルキルシリル、そして PG' についてはベンジル又はメチルのような、保護基である。環化は、トリクロロメチル基及び塩素引抜試薬 (chlorine abstracting reagent) から生成されるラジカル中間体の二重結合への付加により実現する。適切な塩素引抜試薬は、Bu<sub>3</sub>Sn・及び (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si・であって、これらは、それぞれ Bu<sub>3</sub>SnH 及び (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH から、アゾビスイソブチロニトリル又は過酸化ジベンゾイルのようなラジカル開始剤によりインサイチューで生成される。本反応は、好ましくは、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、又はヘキサン中で高温にて行われる。この

30

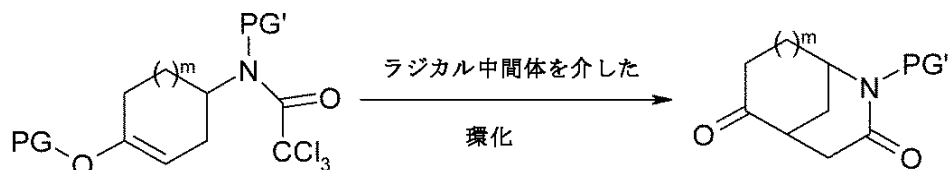
【0172】

スキーム 6 二環骨格を構築するための方策 6

【0173】

【化 4 1】

40



【0174】

提示された方策のほかに、本発明の二環系を作成するための多数の更なるアプローチを想定することができ、これらもまた文献に報告されている (例えば、J. Med. Chem. 1970, 13, 630-634; Chem. Rev. 1977, 77, 1-36; J. Med. Chem. 1979, 22, 537-553; J. Or

50

g. Chem. 1984, 49, 4033-4044; J. Med. Chem. 1996, 39, 1956-1966; Heterocycles 1996, 43, 15-22; J. Med. Chem. 2002, 45, 3755-3764; J. Org. Chem. 2006, 71, 2046-2055; 及びこれらに引用された文献を参照のこと)。したがって、前記方策は、決して本発明の化合物に到達するための可能性ある合成経路を制限するものではなく、単に例として幾つかの経路を示すものである。

#### 【0175】

提示された合成経路は、保護基の使用に依存するかもしれない。それぞれの官能基に適切な保護基及びその脱離は、本明細書に前記されており、同様に利用することができる（また、Protecting Groups, Philip J. Kocienski, 3rd edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004及びこれらに引用された文献も参照のこと）。 10

#### 【0176】

本発明の化合物は、有利にはまた、以下の実施例に記載される方法を用いて得ることができ、そしてまたこれらの方法をこの目的で、文献から当業者が既知の方法と組合せることができる。

#### 【0177】

既に言及されたように、本発明の一般式（I）の化合物及び生理学的に許容しうるその塩は、有用な薬理学的特性、特に酵素の11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1に阻害作用を有する。

#### 【0178】

この新しい化合物の生物学的特性は、以下のとおり調査することができる： 20

試験化合物による11 $\beta$ -HSD1のインビトロ阻害は、ヒト肝ミクロソームによりコルチステロンから生成されるコルチゾルを検出する、HTRF（ホモジニアス時間分解蛍光（Homogeneous Time-Resolved Fluorescence））法（Cisbio International, France）で測定した。簡単に述べると、化合物を37℃で1時間、NADPH（200 $\mu$ M）及びコルチゾン（80nM）を含有するトリス緩衝液（20mMトリス、5mMEDTA、pH6.0）中でインキュベートした。次に反応において生成したコルチゾルは、2つのHTRF結合体：XL665に結合したコルチゾル及びユーロピウム・クリプタートで標識された抗コルチゾル抗体を含む、競合免疫アッセイ法で検出する。検出反応のインキュベーション時間は、典型的には2時間とした。コルチゾルの量は、ウェルの時間分解蛍光（Ex 320/75nm; Em 615/8.5nm及び665/7.5nm）の読みとりにより測定 30  
する。2つの発光シグナルの比を次に計算する（Em665 $\times$ 10000/Em615）。各アッセイには、化合物の代わりに溶剤対照とのインキュベーションを、非阻害コルチゾル生成の対照として（100%CTL; 「高値」）、そしてカルベノキシロンとのインキュベーションを、完全に阻害された酵素及びコルチゾルバックグラウンドの対照として（0%CTL; 「低値」）含めた。各アッセイにはまた、蛍光データをコルチゾル濃度に変換するためのコルチゾルによる較正曲線を含めた。各化合物の阻害パーセントは、カルベノキシロンスイグナルに対して測定して、IC<sub>50</sub>曲線を作成した。

#### 【0179】

本発明の一般式（I）の化合物は、例えば、10000nM未満、特に1000nM未満、最も好ましくは100nM未満のIC<sub>50</sub>値を有することができる。表2には、本発明の化合物（表3に特定）及び上述のように測定されたその阻害活性をまとめる。 40

#### 【0180】

【表 1】

表 2.

| 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|
| 1         | 285                                      | 80        | 40                                       | 168       | 561                                      | 249       | 265                                      |
| 2         | 741                                      | 81        | 463                                      | 169       | 950                                      | 250       | 53                                       |
| 3         | 85                                       | 82        | 56                                       | 170       | 626                                      | 251       | 66                                       |
| 4         | 56                                       | 84        | 139                                      | 171       | 1651                                     | 252       | 61                                       |
| 5         | 3099                                     | 85        | 89                                       | 172       | 1724                                     | 253       | 78                                       |
| 6         | 1058                                     | 86        | 2399                                     | 173       | 1694                                     | 254       | 742                                      |
| 7         | 262                                      | 87        | 622                                      | 174       | 406                                      | 255       | 742                                      |
| 8         | 3356                                     | 88        | 171                                      | 175       | 344                                      | 256       | 222                                      |
| 9         | 1979                                     | 89        | 62                                       | 176       | 603                                      | 257       | 209                                      |
| 10        | 1775                                     | 90        | 468                                      | 177       | 8906                                     | 258       | 33                                       |
| 11        | 530                                      | 91        | 711                                      | 178       | 159                                      | 259       | 115                                      |
| 12        | 792                                      | 92        | 1106                                     | 179       | 199                                      | 260       | 181                                      |
| 13        | 1609                                     | 93        | 2058                                     | 180       | 1318                                     | 261       | 47                                       |
| 14        | 734                                      | 94        | 6723                                     | 181       | 147                                      | 262       | 73                                       |
| 15        | 354                                      | 95        | 3842                                     | 183       | 155                                      | 263       | 71                                       |
| 16        | 360                                      | 96        | 95                                       | 184       | 1147                                     | 264       | 78                                       |
| 17        | 1378                                     | 97        | 1134                                     | 185       | 5375                                     | 265       | 22                                       |
| 18        | 3685                                     | 98        | 125                                      | 187       | 1957                                     | 266       | 42                                       |
| 19        | 658                                      | 99        | 285                                      | 188       | 2916                                     | 267       | 66                                       |
| 20        | 254                                      | 100       | 564                                      | 189       | 2273                                     | 268       | 931                                      |
| 21        | 669                                      | 102       | 1459                                     | 190       | 1651                                     | 269       | 63                                       |
| 22        | 5042                                     | 103       | 86                                       | 191       | 571                                      | 270       | 99                                       |
| 24        | 134                                      | 104       | 1388                                     | 192       | 434                                      | 271       | 50                                       |
| 25        | 686                                      | 105       | 1332                                     | 193       | 360                                      | 272       | 44                                       |
| 26        | 2889                                     | 106       | 2961                                     | 194       | 642                                      | 273       | 35                                       |
| 27        | 629                                      | 107       | 2546                                     | 195       | 2479                                     | 274       | 51                                       |
| 28        | 3684                                     | 108       | 140                                      | 196       | 781                                      | 275       | 25                                       |
| 29        | 1727                                     | 109       | 1457                                     | 197       | 3830                                     | 276       | 34                                       |
| 30        | 1398                                     | 111       | 1604                                     | 198       | 435                                      | 277       | 34                                       |
| 31        | 88                                       | 112       | 1234                                     | 199       | 137                                      | 278       | 438                                      |
| 32        | 915                                      | 113       | 3633                                     | 200       | 117                                      | 279       | 52                                       |
| 33        | 3493                                     | 115       | 1587                                     | 201       | 53                                       | 280       | 1264                                     |

10

20

30

40

| 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|
| 34        | 3883                                     | 116       | 3854                                     | 202       | 66                                       | 281       | 918                                      |
| 35        | 672                                      | 117       | 1423                                     | 203       | 125                                      | 282       | 409                                      |
| 36        | 3665                                     | 118       | 72                                       | 204       | 27                                       | 283       | 55                                       |
| 37        | 998                                      | 119       | 1548                                     | 205       | 38                                       | 284       | 666                                      |
| 38        | 1444                                     | 120       | 3843                                     | 206       | 47                                       | 285       | 150                                      |
| 39        | 1590                                     | 121       | 4122                                     | 207       | 224                                      | 286       | 47                                       |
| 40        | 542                                      | 122       | 818                                      | 208       | 238                                      | 287       | 61                                       |
| 41        | 589                                      | 123       | 297                                      | 209       | 40                                       | 288       | 901                                      |
| 42        | 4527                                     | 124       | 658                                      | 210       | 68                                       | 289       | 121                                      |
| 43        | 1757                                     | 125       | 989                                      | 211       | 31                                       | 290       | 72                                       |
| 44        | 200                                      | 126       | 1270                                     | 212       | 1945                                     | 291       | 183                                      |
| 45        | 384                                      | 127       | 1466                                     | 213       | 2972                                     | 292       | 502                                      |
| 46        | 97                                       | 128       | 1291                                     | 214       | 5711                                     | 293       | 27                                       |
| 48        | 364                                      | 129       | 5848                                     | 215       | 1730                                     | 294       | 146                                      |
| 49        | 168                                      | 130       | 1608                                     | 216       | 1715                                     | 295       | 35                                       |
| 50        | 3002                                     | 131       | 361                                      | 217       | 410                                      | 296       | 32                                       |
| 51        | 629                                      | 132       | 958                                      | 218       | 2708                                     | 297       | 895                                      |
| 52        | 101                                      | 133       | 941                                      | 219       | 160                                      | 298       | 99                                       |
| 53        | 321                                      | 134       | 1228                                     | 220       | 549                                      | 299       | 352                                      |
| 54        | 529                                      | 135       | 3520                                     | 221       | 2433                                     | 300       | 115                                      |
| 55        | 746                                      | 137       | 3621                                     | 222       | 124                                      | 301       | 32                                       |
| 56        | 725                                      | 138       | 2805                                     | 223       | 106                                      | 302       | 35                                       |
| 57        | 137                                      | 139       | 92                                       | 224       | 21                                       | 303       | 717                                      |
| 58        | 62                                       | 140       | 48                                       | 225       | 98                                       | 304       | 251                                      |
| 59        | 36                                       | 141       | 59                                       | 226       | 1410                                     | 305       | 153                                      |
| 60        | 228                                      | 142       | 689                                      | 227       | 25                                       | 306       | 978                                      |
| 61        | 798                                      | 143       | 123                                      | 228       | 236                                      | 307       | 979                                      |
| 62        | 109                                      | 144       | 2561                                     | 229       | 68                                       | 308       | 210                                      |
| 63        | 216                                      | 145       | 108                                      | 231       | 146                                      | 309       | 184                                      |
| 64        | 753                                      | 146       | 384                                      | 232       | 132                                      | 310       | 214                                      |
| 65        | 29                                       | 147       | 1013                                     | 233       | 144                                      | 311       | 424                                      |
| 66        | 822                                      | 148       | 556                                      | 234       | 3119                                     | 312       | 103                                      |

10

20

30

40

| 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例<br>番号 | 11 $\beta$ -HSD<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|
| 67        | 32                                       | 149       | 374                                      | 235       | 95                                       | 313       | 61                                       |
| 68        | 372                                      | 150       | 438                                      | 236       | 189                                      | 314       | 162                                      |
| 69        | 105                                      | 151       | 426                                      | 237       | 916                                      | 315       | 61                                       |
| 70        | 362                                      | 152       | 4668                                     | 238       | 24                                       | 316       | 32                                       |
| 71        | 47                                       | 154       | 1657                                     | 239       | 24                                       | 317       | 217                                      |
| 72        | 148                                      | 155       | 354                                      | 240       | 51                                       | 318       | 31                                       |
| 73        | 88                                       | 156       | 340                                      | 241       | 204                                      | 319       | 446                                      |
| 74        | 69                                       | 157       | 335                                      | 242       | 547                                      | 320       | 165                                      |
| 75        | 395                                      | 160       | 2175                                     | 243       | 113                                      | 321       | 1167                                     |
| 76        | 166                                      | 161       | 1750                                     | 245       | 257                                      | 323       | 620                                      |
| 77        | 144                                      | 162       | 1091                                     | 246       | 637                                      | 324       | 121                                      |
| 78        | 67                                       | 163       | 249                                      | 247       | 190                                      | 325       | 771                                      |
| 79        | 1367                                     | 167       | 291                                      | 248       | 1514                                     | 330       | 44                                       |
| 331       | 439                                      | 332       | 64                                       | 333       | 84                                       | 334       | 104                                      |
| 335       | 115                                      | 336       | 198                                      | 337       | 52                                       | 338       | 63                                       |
| 339       | 1272                                     | 340       | 67                                       | 341       | 601                                      | 342       | 373                                      |
| 343       | 1524                                     | 344       | 35                                       |           |                                          |           |                                          |

## 【0181】

酵素の11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1を阻害するこれらの能力を考慮して、本発明の一般式（I）の化合物及び対応する薬学的に許容しうるその塩は、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1活性の阻害により影響を受けうる全ての症状又は疾患の治療及び／又は予防的処置に理論上は適切である。したがって、本発明の化合物は、疾患、特に代謝異常、又は症状、例えば、1型及び2型糖尿病、糖尿病の合併症（例えば、網膜症、腎症又はニューロパシー、糖尿病足、潰瘍、大血管症、遅いか又は不十分な創傷治癒）、代謝性アシドーシス若しくはケトーシス、反応性低血糖、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、様々な起源の脂質代謝異常症、アテローム動脈硬化及び関連疾患、肥満症、高血圧、慢性心不全、浮腫及び高尿酸血症などの予防又は治療に特に適している。これらの物質はまた、例えば、膵 $\beta$ 細胞のアポトーシス又は壊死のような $\beta$ 細胞変性を予防するのに適している。この物質はまた、膵細胞の機能を改善又は回復するのに適しており、また、膵 $\beta$ 細胞の数及びサイズを増大させるのにも適している。本発明の化合物はまた、利尿薬又は抗高血圧薬として使用することができ、そして急性腎不全の予防及び治療に適している。

## 【0182】

更に、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1の阻害は、高眼圧症の被験者の眼内圧を低下させることが証明されており、よって本化合物は、緑内障を処置するために使用することができよう。

## 【0183】

グルココルチコイド受容体との相互作用のためのコルチゾルレベルの調節における11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1の役割、及び骨量減少における過剰グルココルチコイドの既知の役割を考慮して、本化合物は、骨粗鬆症に対して有用な作用を有するかもしれない。

## 【0184】

ストレス及び／又はグルココルチコイドは、認知機能に影響することが証明されており、過剰のコルチゾルは、脳のニューロン脱落又は機能不全に関連している。11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1インヒビターでの処置は、認知障害の寛解又は予防をもたらすかもしれない。このような化合物はまた、不安又は鬱病の処置にも有用であろう。

#### 【0185】

免疫系とHPA（視床下部・下垂体・副腎）系との間の動的相互作用が知られており、グルココルチコイドは、細胞性応答と液性応答の間の均衡をはかる。免疫反応は、結核、ライ、及び乾癬のようなある種の病状では、典型的には液性応答に偏っている。より適切なのは、細胞性応答であろう。11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1インヒビターは、免疫化に関連する一時的な免疫応答を支持して、確実に細胞性応答が得られるようにし、そしてそれ自体が免疫調節において有用でありえよう。

10

#### 【0186】

詳しくは、本発明の化合物（生理学的に許容しうるその塩を包含する）は、糖尿病、特に1型及び2型糖尿病、及び／又は糖尿病合併症の予防又は治療に適している。

#### 【0187】

治療又は予防のための対応する活性を達成するのに必要な用量は、通常、投与される化合物、患者、病気又は症状の性質及び重篤度、並びに投与の方法及び頻度に依存し、そして患者の医師が決定すべきことである。便宜的には、用量は、静脈内経路により1~100mg、好ましくは1~30mg、そして経口により1~1000mg、好ましくは1~100mgであり、各場合に1日に1~4回投与される。この目的には、本発明により製造される式（I）の化合物は、場合により他の活性物質と一緒に、1種以上の不活性の従来の担体及び／又は希釈剤と共に、例えば、トウモロコシデンプン、乳糖、ブドウ糖、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水／エタノール、水／グリセロール、水／ソルビトール、水／ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は固い脂肪のような脂肪性物質又はこれらの適切な混合物と共に処方することにより、錠剤若しくはコーティング錠、カプセル剤、粉剤、懸濁剤又は坐剤のような従来のガレヌス製剤を製造することができる。

20

#### 【0188】

本発明の化合物はまた、特に上述の疾患及び症状の治療及び／又は予防のために、他の活性物質と併用することができる。このような併用に適した他の活性物質は、例えば、言及される適応症の1つに対して本発明の11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1インヒビターの治療効果を強化するもの、及び／又は本発明の11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（HSD）1インヒビターの用量を減少させることができるものを包含する。このような併用に適切な治療剤は、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素（例えば、グリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド）、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン（例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン）、SGLT2インヒビター（例えば、ダパグリフロジン、セルグリフロジン）、PPAR-γアゴニスト（例えば、GI 262570）及びアンタゴニスト、PPAR-γ/αモジュレーター（例えば、KRP 297）、α-グルコシダーゼインヒビター（例えば、アカルボース、ボグリボース）、DPP-IVインヒビター（例えば、Sitagliptin、Vildagliptin、Saxagliptin、Alogliptin、BI 1356）、α2-アンタゴニスト、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体（例えば、エキセンディン-4）又はアミリンのような抗糖尿病薬を包含する。このリストはまた、タンパク質チロシンホスファターゼ1のインヒビター、肝臓における無秩序なグルコース産生に影響を及ぼす物質（例えば、グルコース-6-ホスファターゼ、又はフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼのインヒビター）、グルカゴン受容体アンタゴニスト、及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ若しくはピルビン酸デヒドロキナーゼのインヒビター、及びグルコキナーゼアクチベーター、例えば、H

30

40

50

M G-C o A レダクターゼインヒビター（例えば、シンバスタチン、アトルバスタチン）のような脂質低下剤、フィブラート（例えば、ベザフィブラート、フェノフィブラート）、ニコチン酸及びその誘導体、P P A R- $\alpha$  アゴニスト、P P A R- $\delta$  アゴニスト、A C A T インヒビター（例えば、アバシミブ）又は例えば、エゼチミブのようなコレステロール吸収インヒビター、例えば、コレステラミンのような胆汁酸結合物質、回腸胆汁酸輸送のインヒビター、C E T P インヒビター若しくはA B C 1 レギュレーターのようなH D L 上昇化合物、又はシブトラミン若しくはテトラヒドロリプスタチンのような肥満症の処置用の活性物質、S D R I、アクソカイン（axokine）、レプチン、レプチン模倣物質、カンナビノイド1受容体のアンタゴニスト、M C H-1 受容体アンタゴニスト、M C 4 受容体アゴニスト、N P Y 5 若しくはN P Y 2 アンタゴニスト、又はSB-418790若しくはAD-9677のような $\beta$  3-アゴニスト及び5 H T 2 c 受容体のアゴニストを包含する。

10

**【0189】**

更に、高血圧、慢性心不全又はアテローム動脈硬化に影響を及ぼす薬物、例えば、A-IIアンタゴニスト若しくはA C E インヒビター、E C E インヒビター、利尿薬、 $\beta$ -ブロッカー、C a アンタゴニスト、中枢性抗高血圧薬、 $\alpha$  2-アドレナリン作動性受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼのインヒビター、血小板凝集インヒビターなど又はこれらの組合せとの併用が適切である。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストの例は、カンデサルタン・シレキセチル、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン・メドキシミル、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701などである。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストは、好ましくは高血圧及び糖尿病の合併症の治療又は予防に、しばしばヒドロクロロチアジドのような利尿薬と併用される。

20

**【0190】**

尿酸合成インヒビター又は尿酸排泄薬との併用は、痛風の治療又は予防に適している。

**【0191】**

G A B A 受容体アンタゴニスト、N a チャネルブロッカー、トピラマート、プロテインキナーゼC インヒビター、糖化最終産物インヒビター又はアルドースレダクターゼインヒビターとの併用は、糖尿病の合併症の治療又は予防に利用することができる。

**【0192】**

上述の併用パートナーの用量は、有効には通常推奨される最低用量の1 / 5 ~ 通常推奨される用量の1 / 1 である。

30

**【0193】**

したがって、別の態様において本発明は、併用パートナーとして上述の少なくとも1種の活性物質と組合せた、本発明の化合物又はかかる化合物の生理学的に許容しうる塩の、酵素の11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（H S D）1を阻害することにより影響を受けうる疾患又は症状の治療又は予防に適切な医薬組成物の製造のための使用に関する。これらの疾患は、好ましくは代謝性疾患、特に上に列挙された疾患又は症状の1つ、最も詳しくは糖尿病又は糖尿病合併症である。

**【0194】**

本発明の化合物、又は生理学的に許容しうるその塩の、別の活性物質との併用は、同時に又は時間差で（しかし詳しくは短時間内に）行うことができる。これらを同時に投与するならば、この2種の活性物質は、一緒に患者に与えられるが、これらを時間差で使用するならば、この2種の活性物質は、12時間以内に（しかし詳しくは6時間以内に）患者に与えられる。

40

**【0195】**

したがって、別の態様において本発明は、本発明の化合物又はかかる化合物の生理学的に許容しうる塩、及び併用パートナーとして上述の少なくとも1種の活性物質を、場合により1種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に含む、医薬組成物に関する。

**【0196】**

50

よって、例えば、本発明の医薬組成物は、本発明の式（I）の化合物又はかかる化合物の生理学的に許容しうる塩と、少なくとも１種のアンギオテンシンII受容体アンタゴニストとの組合せを、場合により１種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に含む。

【０１９７】

本発明の化合物、又は生理学的に許容しうるその塩、及びこれと併用される更なる活性物質は、両方とも１つの製剤、例えば、錠剤若しくはカプセル中に一緒に存在するか、又は２つの同一であるか又は異なる製剤中に、例えば、いわゆるキット（kit-of-parts）として別々に存在してもよい。

【０１９８】

以下の実施例は、本発明を説明するものであって制限するものではない：

10

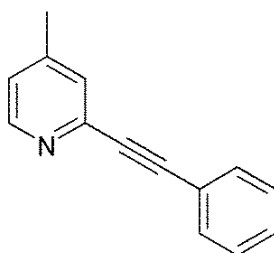
【０１９９】

出発化合物の調製：

実施例 I

【０２００】

【化４２】



20

【０２０１】

４－メチル－２－フェニルエチニル－ピリジン

フェニルアセチレン（１５．４ mL）を、トリエチルアミン（６００ mL）中の２－ブromo－４－メチル－ピリジン（２０．０ g）、CuI（２．２ g）、及びPd（PPh<sub>3</sub>）<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（４．１ g）のアルゴン雰囲気下で保持した混合物に加えた。混合物を、周囲温度で一晩攪拌した。次に水を加え、得られた混合物をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル ９：１→４：１）により精製して、生成物を油状物として得た。

30

収量：１８．６ g（理論値の８３％）

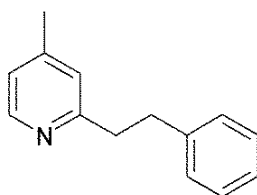
質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）：m/z = 194 [M+H]<sup>+</sup>

【０２０２】

実施例 II

【０２０３】

【化４３】



40

【０２０４】

４－メチル－２－フェネチル－ピリジン

メタノール（３００ mL）中の４－メチル－２－フェニルエチニル－ピリジン（１８．２ g）と１０％パラジウム担持炭（２．０ g）の混合物を、水素雰囲気（５０ psi）下で周囲温度にて三重結合を完全に還元するまで（２０時間）攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。

50

収量：17.6 g (理論値の95%)

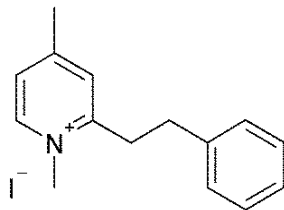
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 198 [M+H]<sup>+</sup>

【0205】

実施例III

【0206】

【化44】



10

【0207】

ヨウ化1,4-ジメチル-2-フェネチル-ピリジニウム

ヨードメタン (8.3 mL) を、アセトニトリル (70 mL) 中の4-メチル-2-フェネチル-ピリジン (17.5 g) の溶液に加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、別のヨードメタン (2.8 mL) を加え、溶液を約35℃で更に14時間攪拌した。室温に冷ました後、沈殿物を濾過により分離し、アセトニトリルで洗浄し、50℃で乾燥させた。

20

収量：20.9 g (理論値の69%)

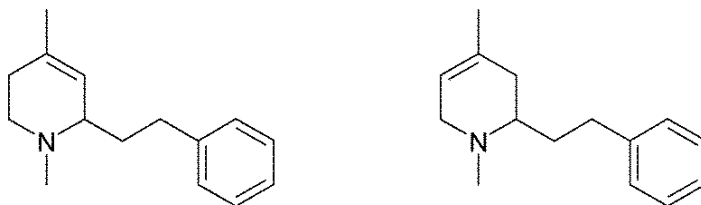
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 212 [1,4-ジメチル-2-フェネチル-ピリジニウム]<sup>+</sup>

【0208】

実施例IV

【0209】

【化45】



30

【0210】

1,4-ジメチル-6-フェネチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン及び1,4-ジメチル-2-フェネチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン

水素化ホウ素ナトリウム (2.9 g) を、水 (60 mL) 及びメタノール (75 mL) 中のヨウ化1,4-ジメチル-2-フェネチル-ピリジニウム (20.9 g) 及び水酸化ナトリウム (23.9 g) の混合物に一度に加えた。混合物を60℃で1時間攪拌し、次に室温に冷ました。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を除去した後、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 30:1 → 9:1) により精製して、二つの標記生成物 (約3:1) の混合物を得た。

40

収量：16.4 g (理論値の61%)

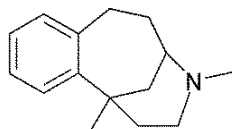
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 216 [M+H]<sup>+</sup>

【0211】

実施例V

【0212】

【化 4 6】



【0 2 1 3】

1, 11-ジメチル-11-アザトリシクロ [8. 3. 1. 0 \* 2, 7 \*] テトラデカ-2, 4, 6-トリエン

1, 4-ジメチル-6-フェネチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンと1, 4-ジメチル-2-フェネチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (約 3 : 1、1. 0 g) のポリリン酸 (5 mL) に溶解した混合物を、150℃で2日間攪拌した。約 80℃に冷却した後、水 (30 mL) を加え、混合物を更に5分間激しく攪拌した。次に混合物を氷浴中で冷却し、更なる水を加え、水中の40% NaOHを使用して混合物を塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去して、標記生成物を得た。

10

収量：0. 76 g (理論値の76%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 216 [M+H]<sup>+</sup>

【0 2 1 4】

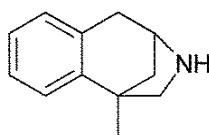
下記化合物を実施例Vと同様にして得た：

20

(1) 1-メチル-10-アザトリシクロ [7. 2. 1. 0 \* 2, 7 \*] ドデカ-2, 4, 6-トリエン

【0 2 1 5】

【化 4 7】



30

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 174 [M+H]<sup>+</sup>

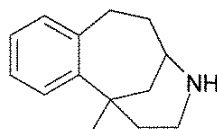
2-ベンジル-4-メチル-2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、出発物質として使用した。

【0 2 1 6】

実施例VI

【0 2 1 7】

【化 4 8】



40

【0 2 1 8】

1-メチル-11-アザトリシクロ [8. 3. 1. 0 \* 2, 7 \*] テトラデカ-2, 4, 6-トリエン

クロロギ酸1-クロロエチル (3. 8 mL) を、氷浴中で冷却した1, 2-ジクロロエタン (3. 5 mL) 中の1, 11-ジメチル-11-アザトリシクロ [8. 3. 1. 0 \* 2, 7 \*] テトラデカ-2, 4, 6-トリエン (0. 75 g) とNaHCO<sub>3</sub> (2. 9 g) の混合物に滴下した。反応混合物を冷却浴中で室温に温め、一晚攪拌した。次にジクロロメタン (20 mL) を加え、沈殿物を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物

50

をメタノール（20 mL）に溶解した。得られた溶液を還流温度で2時間攪拌した。溶液を濃縮し、残留物を逆相HPLC（水／MeCN／NH<sub>3</sub>）により精製して、標記化合物を得た。

収量：0.11 g（理論値の16%）

【0219】

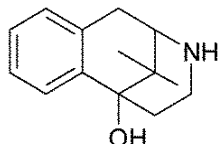
下記化合物を実施例VIと同様にして得た：

（1） 11, 11-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-6-オール

【0220】

【化49】

10



【0221】

EP 28717 (1981)と同様にして、出発物質、3, 11, 11-トリメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-6-オールを2-ベンジル-1, 3, 3-トリメチル-ピペリジノンから得た。

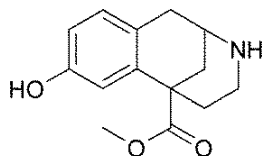
【0222】

20

（2） 8-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸メチルエステル

【0223】

【化50】



【0224】

30

J. Med. Chem. 1962, 5, 357-361及びUS 3687957 (1972)と同様にして、出発物質、8-ヒドロキシ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸メチルエステルを、8-メトキシ-3-メチル-1-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-6-カルボニトリルから得ることができる。芳香族環上のメトキシ基は、ジクロロメタン中の三臭化ホウ素又は酢酸中の臭化水素酸を使用することにより開裂できる（例えば、J. Med. Chem. 1992, 35, 4135-4142；J. Med. Chem. 2004, 47, 165-174を参照）。

【0225】

出発物質はまた、手順Jにしたがって、実施例XXII（1）の化合物を三臭化ホウ素と反応させることにより得ることができる。

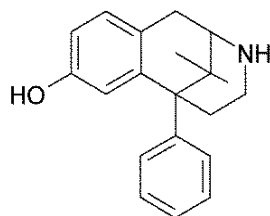
40

【0226】

（3） 11, 11-ジメチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-オール

【0227】

【化 5 1】



【0 2 2 8】

DE 2027077 (1970)で記載されているように、出発物質、3, 11, 11-トリメチル-6-フェニル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-オールも得ることができる。

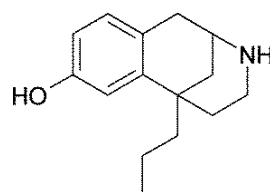
10

【0 2 2 9】

(4) 6-プロピル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-オール

【0 2 3 0】

【化 5 2】



20

【0 2 3 1】

J. Med. Chem. 1963, 6, 322-5に記載されているように、出発物質、3-メチル-6-プロピル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-オールを得ることができる。

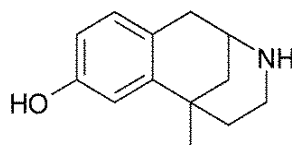
【0 2 3 2】

(5) 6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-オール

30

【0 2 3 3】

【化 5 3】



【0 2 3 4】

J. Org. Chem. 1960, 25, 1386-8に記載されているように、出発物質、3, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-オールを得ることができる。

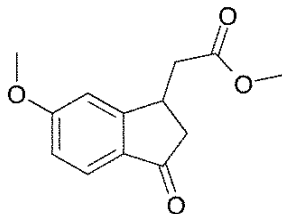
40

【0 2 3 5】

実施例VII

【0 2 3 6】

【化 5 4】



【0 2 3 7】

(6-メトキシ-3-オキソインダン-1-イル)-酢酸メチルエステル

10

濃硫酸 (3.0 mL) を、メタノール (100 mL) に溶解した 5-メトキシ-1-インダノン-3-酢酸 (13.0 g) に加えた。溶液を還流温度で 4 時間攪拌し、次に室温に冷ました。メタノールの約 2/3 を減圧下で除去し、水 (100 mL) 及び酢酸エチル (200 mL) を残りに加えた。有機相を分離し、水、1M NaOH 溶液、及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、溶媒を蒸発させて、生成物を黄色の油状物として得た。

収量: 13.2 g (理論値の 95%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 235 [M+H]<sup>+</sup>

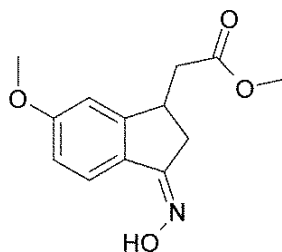
【0 2 3 8】

実施例VIII

20

【0 2 3 9】

【化 5 5】



30

【0 2 4 0】

(3-ヒドロキシイミノ-6-メトキシインダン-1-イル)-酢酸メチルエステル

水 (40 mL) 及びメタノール (50 mL) に溶解した (6-メトキシ-3-オキソインダン-1-イル)-酢酸メチルエステル (12.0 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.6 g)、及び酢酸ナトリウム (5.5 g) を、還流温度で 3 時間攪拌した。室温に冷ました後、水 (100 mL) を加え、溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を蒸発させて、生成物を褐色の油状物として得た。

収量: 12.5 g (理論値の 98%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 250 [M+H]<sup>+</sup>

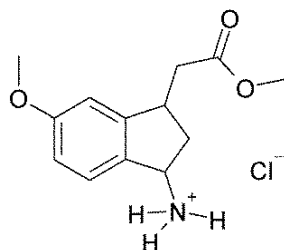
40

【0 2 4 1】

実施例IX

【0 2 4 2】

【化 5 6】



【0 2 4 3】

10

塩化 5-メトキシ-3-メトキシカルボニルメチルーインダン-1-イル-アンモニウム

メタノール (150 mL) 中の 10% パラジウム担持炭 (3.0 g)、(3-ヒドロキシイミノ-6-メトキシ-インダン-1-イル)-酢酸メチルエステル (12.5 g)、及び濃塩酸 (4.7 mL) の混合物を、水素雰囲気下で室温にて一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、トルエンを使用して共沸乾燥させ、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、50℃で乾燥させた後、生成物を白色の固体として得た。

収量：13.0 g (理論値の 100%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 236 [M+H]<sup>+</sup> (アミンの)

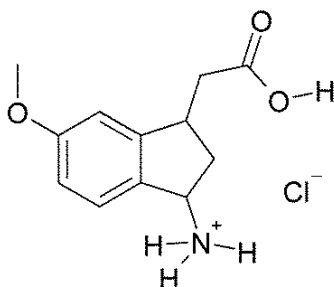
【0 2 4 4】

実施例 X

20

【0 2 4 5】

【化 5 7】



30

【0 2 4 6】

塩化 3-カルボキシメチルー5-メトキシ-インダン-1-イル-アンモニウム

2M塩酸 (120 mL) に溶解した塩化 5-メトキシ-3-メトキシカルボニルメチルーインダン-1-イル-アンモニウム (12.5 g) を、還流温度で 3 時間攪拌した。次に溶媒を除去し、残留物を、トルエンを使用して共沸乾燥させ、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより更に精製した。生成物を 50℃で乾燥させた。

収量：11.8 g (理論値の 100%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 220 [M+H]<sup>+</sup> (アミンの)

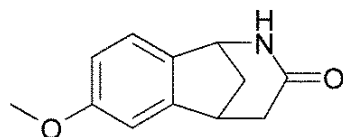
【0 2 4 7】

実施例 XI

40

【0 2 4 8】

【化 5 8】



【0 2 4 9】

4-メトキシ-9-アザトリシクロ [6.3.1.0\*2,7\*] ドデカ-2,4,6-トリエン-10-オン

50

ピリジン（500 mL）に溶解した塩化3-カルボキシメチル-5-メトキシインダン-1-イルアンモニウム（13.2 g）及び1-シクロヘキシル-3-（2-モルホリノエチル）カルボジイミドp-トルエンスルホン酸メチル（21.7 g）を、室温で7日間攪拌した。次にピリジンを減圧下で除去し、残留物を水（200 mL）及びジクロロメタン（200 mL）に取った。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を1M塩酸、1M NaOH溶液、及び水で洗浄した。乾燥（MgSO<sub>4</sub>）させた後、溶媒を減圧下で蒸発させて、生成物をベージュ色の固体として得た。

収量：3.0 g（理論値の29%）

質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 204 [M+H]^+$

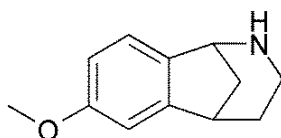
【0250】

10

#### 実施例XII

【0251】

【化59】



【0252】

4-メトキシ-9-アザトリシクロ[6.3.1.0\*2,7\*]ドデカ-2,4,6-トリエン

20

1M ボランテトラヒドロフラン錯体（70 mL）を、氷浴中で冷却したTHF（20 mL）中の4-メトキシ-9-アザトリシクロ[6.3.1.0\*2,7\*]ドデカ-2,4,6-トリエン-10-オン（3.0 g）の溶液に滴下した。得られた溶液を還流温度で5時間、次に室温で一晩攪拌した。溶液を約-10℃に冷却し、半濃塩酸（50 mL）を注意深く加えた。混合物を室温で1時間、還流温度で更に1時間攪拌した。溶媒を除去し、2M NaOH溶液（50 mL）を残留物に加えた。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥（MgSO<sub>4</sub>）させた。溶媒を除去した後、残留物をエタノール（20 mL）に取り、得られた溶液をシュウ酸（3 mL）で処理して、標記化合物のシュウ酸塩を得た。

30

収量：0.8 g（理論値の19%）

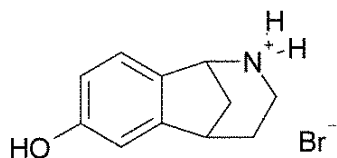
質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 190 [M+H]^+$

【0253】

#### 実施例XIII

【0254】

【化60】



40

【0255】

臭化4-ヒドロキシ-9-アゾニアトリシクロ[6.3.1.0\*2,7\*]ドデカ-2,4,6-トリエン

臭化水素酸（水中の48%、10 mL）中の4-メトキシ-9-アザトリシクロ[6.3.1.0\*2,7\*]ドデカ-2,4,6-トリエン（0.50 g、シュウ酸塩）の溶液を還流温度で3時間攪拌した。次に溶液を減圧下で濃縮し、残留物を、トルエン及びエタノールを使用して共沸乾燥させた。残留物を、アセトンで洗浄し、乾燥させて、生成物を固体として得た。

収量：0.23 g（理論値の49%）

50

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 176 [M+H]<sup>+</sup> (アミンの)

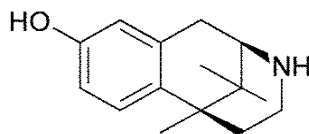
【0256】

下記化合物を実施例XIIIと同様にして得た：

(1) (2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-オール

【0257】

【化61】



10

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 232 [M+H]<sup>+</sup>

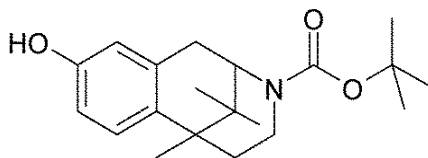
化合物を、(2R, 6S)-9-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン [酒石酸塩、調製のためW09959976(1999)を参照] から調製し、臭化水素酸塩として単離した。

【0258】

実施例XIV

【0259】

【化62】



20

【0260】

9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

二炭酸ジ-tertブチル (8.7 g) を、ジオキサン (100 mL) 及び水 (100 mL) 中の6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-オール (12.0 g) 及びトリエチルアミン (8 mL) の溶液に加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。次に酢酸エチルを加え、有機相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物と相を合わせた。有機相を1M 塩酸、水、及びブラインで洗浄し、次に乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させて、標記化合物を得た。

収量：6.5 g (理論値の51%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 332 [M+H]<sup>+</sup>

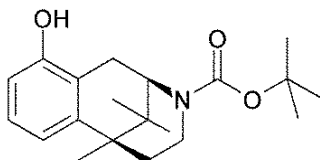
【0261】

下記化合物を実施例XIVと同様にして得た：

(1) (2R, 6S)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0262】

【化63】



40

50

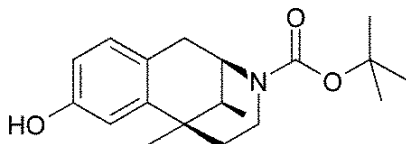
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 332 [M+H]<sup>+</sup>

【0263】

(2) (2R, 6R, 11S) - 8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0264】

【化64】



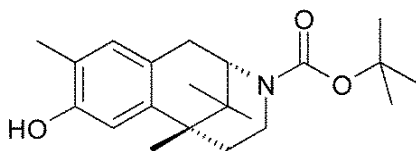
10

【0265】

(3) (2S, 6R) - 8-ヒドロキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0266】

【化65】



20

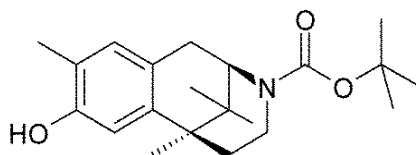
化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割により得ることができる。

【0267】

(4) (2R, 6S) - 8-ヒドロキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0268】

【化66】



30

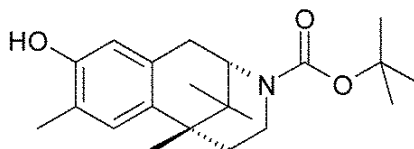
化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割により得ることができる。

【0269】

(5) (2S, 6R) - 9-ヒドロキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0270】

【化67】



40

50

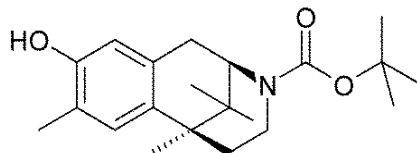
化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割により得ることができる。

【0271】

(6) (2R, 6S)-9-ヒドロキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0272】

【化68】



10

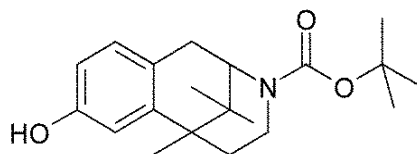
化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割により得ることができる。

【0273】

(7) 8-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0274】

【化69】



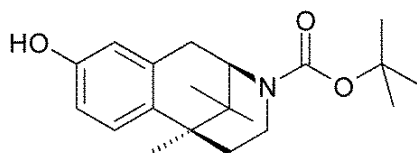
20

【0275】

(8) (2R, 6S)-9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0276】

【化70】



30

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 332 [M+H]<sup>+</sup>

【0277】

化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割によるか、あるいは実施例XI II(1)に記載のようにか又はキラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割により得ることができるエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用し、得ることができる。ラセミ出発物質の合成は、EP 521422 (1993)に記載されている。

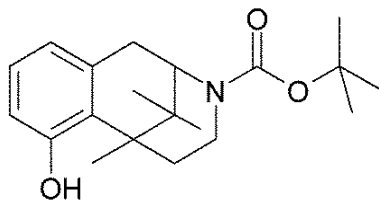
【0278】

(9) 7-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0279】

40

【化 7 1】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 332 [M+H]<sup>+</sup>

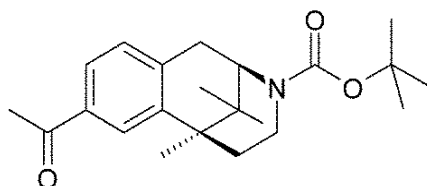
【0280】

10

(10) (2R, 6S) - 8 - アセチル - 6, 11, 11 - トリメチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4H - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0281】

【化 7 2】



20

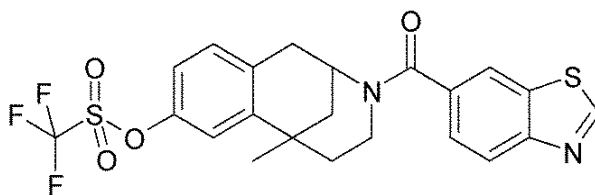
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 358 [M+H]<sup>+</sup>

【0282】

実施例XV

【0283】

【化 7 3】



30

【0284】

トリフルオロメタンスルホン酸 3 - (ベンゾチアゾール - 6 - カルボニル) - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 8 - イルエステル

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.77 mL) を、-10℃に冷却したジクロロメタン (12 mL) 中のベンゾチアゾール - 6 - イル - (8 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4H - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 3 - イル) - メタノン (1.24 g; 合成のため実施例 92 を参照)、トリエチルアミン (3.4 mL)、及び 4 - ジメチルアミノピリジン (10 mg) の溶液にアルゴン雰囲気下で加えた。溶液を約 -5℃で 30 分間、次に室温で一晩攪拌した。反応溶液を氷冷水に加え、次に濃アンモニア水溶液を加えた。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得て、それを更に精製しないで使用した。

40

収量 : 1.51 g (理論値の 89%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>

【0285】

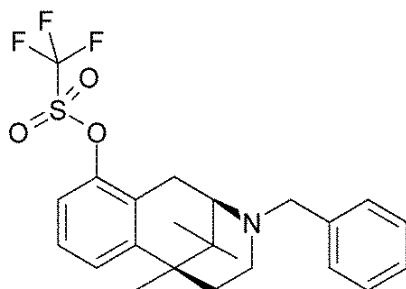
下記化合物を実施例XVと同様にして得た：

50

(1) (2R, 6S) -トリフルオロメタンスルホン酸 3-ベンジル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-イルエステル

【0286】

【化74】



10

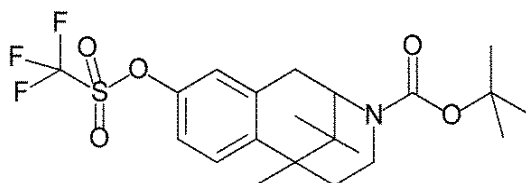
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 454 [M+H]<sup>+</sup>

【0287】

(2) 6, 11, 11-トリメチル-9-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0288】

【化75】



20

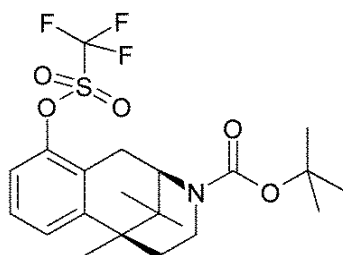
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

【0289】

(3) (2R, 6S) -6, 11, 11-トリメチル-10-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0290】

【化76】



40

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 481 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

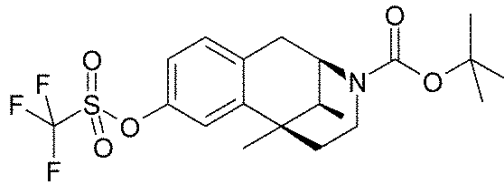
【0291】

(4) (2R, 6R) -6, 11-ジメチル-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

50

【0292】

【化77】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 450 [M+H]<sup>+</sup>

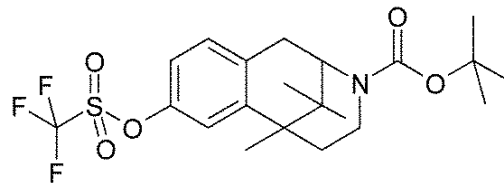
10

【0293】

(5) 6, 11, 11-トリメチル-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0294】

【化78】



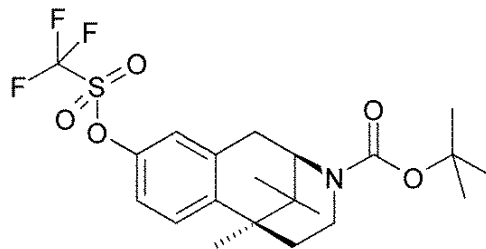
20

【0295】

(6) (2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-9-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0296】

【化79】



30

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

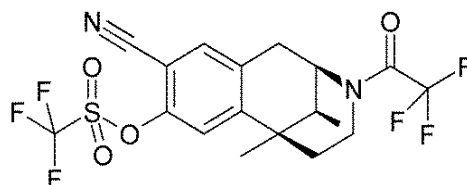
【0297】

(7) (2R, 6R, 11S)-トリフルオロメタンスルホン酸9-シアノ-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イルエステル

40

【0298】

【化80】



50

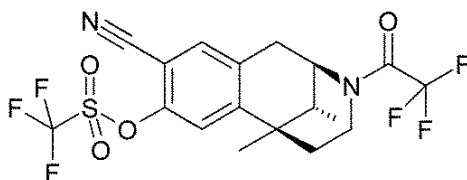
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 488 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0299】

(8) (2R, 6R, 11R) -トリフルオロメタンスルホン酸9-シアノ-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-イルエステル

【0300】

【化81】



10

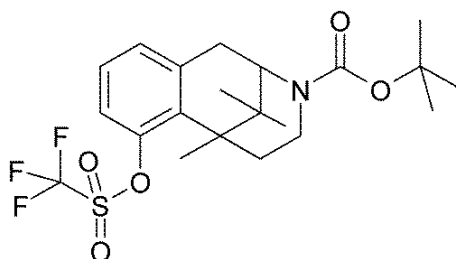
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 488 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0301】

(9) 6, 11, 11-トリメチル-7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボキシ tert-ブチルエステル

【0302】

【化82】



20

30

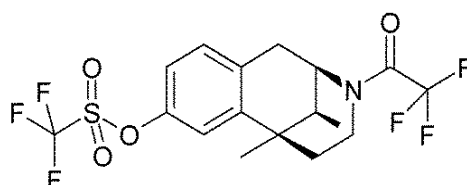
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>

【0303】

(10) トリフルオロメタンスルホン酸(2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-イルエステル

【0304】

【化83】



40

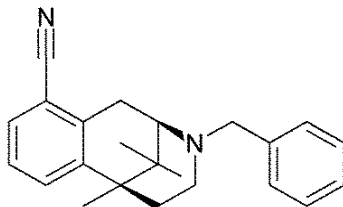
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 446 [M+H]<sup>+</sup>

【0305】

実施例XVI

【0306】

【化 8 4】



【0307】

(2R, 6S) - 3-ベンジル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-カルボニトリル

10

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2.79 g) を、ジメチルホルムアミド (35 mL) 中の (2R, 6S) - トリフルオロメタンスルホン酸 3-ベンジル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-イルエステル (7.30 g) とシアン化亜鉛 (2.85 g) のアルゴン雰囲気中で保持された混合物に加えた。得られた混合物を 100 °C で 6 時間攪拌した。室温に冷ました後、水 (300 mL)、濃アンモニア溶液 (10 mL)、及び酢酸エチル (150 mL) を加え、形成する沈殿物を濾過により分離した。濾液の有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) をさせた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 19:1) により精製して、生成物を得た。

20

収量: 4.43 g (理論値の 62%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 331 [M+H]<sup>+</sup>

【0308】

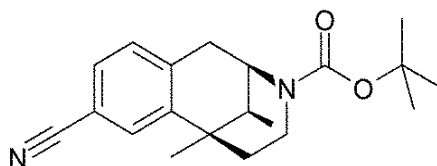
下記化合物を実施例XVIと同様にして得た:

(1) (2R, 6R, 11S) - 8-シアノ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0309】

【化 8 5】

30



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 327 [M+H]<sup>+</sup>

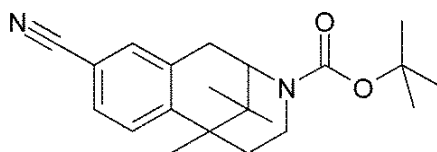
【0310】

(2) 9-シアノ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

【0311】

【化 8 6】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 341 [M+H]<sup>+</sup>

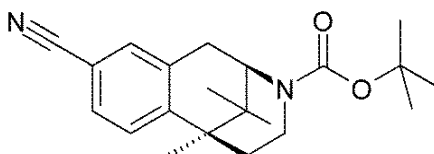
【0312】

50

(3) (2R, 6S) - 9 -シアノ - 6, 11, 11 -トリメチル - 1, 2, 5, 6 -テトラヒドロ - 4H - 2, 6 -メタノ - ベンゾ [d] アゾシン - 3 -カルボン酸tert - ブチルエステル

【0313】

【化87】



10

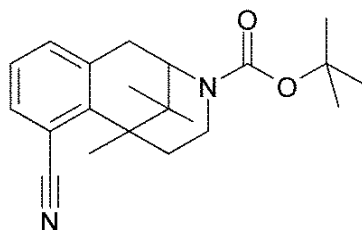
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 341 [M+H]<sup>+</sup>

【0314】

(4) 7 -シアノ - 6, 11, 11 -トリメチル - 1, 2, 5, 6 -テトラヒドロ - 4H - 2, 6 -メタノ - ベンゾ [d] アゾシン - 3 -カルボン酸tert - ブチルエステル

【0315】

【化88】



20

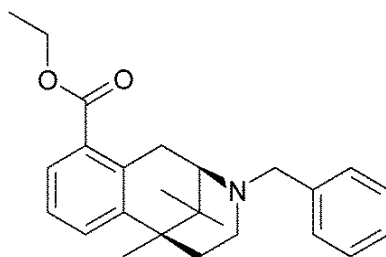
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 341 [M+H]<sup>+</sup>

【0316】

実施例XVII

【0317】

【化89】



30

【0318】

(2R, 6S) - 3 -ベンジル - 6, 11, 11 -トリメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 -ヘキサヒドロ - 2, 6 -メタノ - ベンゾ [d] アゾシン - 10 -カルボン酸エチルエステル

40

80%硫酸 (4mL) 中の (2R, 6S) - 3 -ベンジル - 6, 11, 11 -トリメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 -ヘキサヒドロ - 2, 6 -メタノ - ベンゾ [d] アゾシン - 10 -カルボニトリル (1.14g) の溶液を、150℃で1時間攪拌した。室温に冷ました後、エタノール (30mL) を加え、溶液を100℃で2日間攪拌した。次に冷却した溶液を水 (100mL) に加え、40% NaOH水溶液を使用して混合物を塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチルで2回抽出し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。

収量 : 1.14g (理論値の87%)

50

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

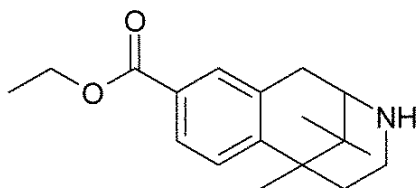
【0319】

下記化合物を実施例XVIIと同様にして得た：

(1) 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-カルボン酸エチルエステル

【0320】

【化90】



10

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 288 [M+H]<sup>+</sup>

【0321】

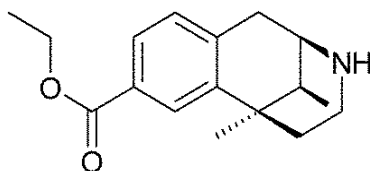
上記の手順を利用して、化合物を6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-カルボニトリルから調製した。

【0322】

(2) (2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-カルボン酸エチルエステル

【0323】

【化91】



30

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 274 [M+H]<sup>+</sup>

【0324】

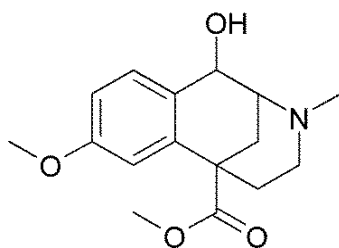
上記の手順を利用して、化合物を(2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-カルボニトリルから調製した。

【0325】

(3) 1-ヒドロキシ-8-メトキシ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-6-カルボン酸メチルエステル

【0326】

【化92】



【0327】

化合物を、1-ヒドロキシ-8-メトキシ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒド

50

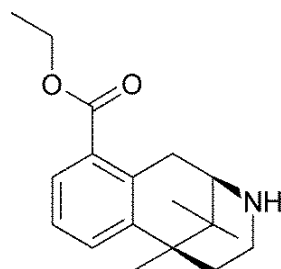
ロー 1 H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-6-カルボニトリル [合成のためUS 3687957(1972)を参照] から、エタノールの代わりにメタノールを使用して上記のように調製した。

【0328】

実施例XVIII

【0329】

【化93】



10

【0330】

(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-カルボン酸エチルエステル

Pd(OH)<sub>2</sub> (0.20 g) を、エタノール (20 mL) 中の (2R, 6S)-3-ベンジル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-カルボン酸エチルエステル (1.13 g) の溶液に加えた。得られた混合物を水素雰囲気 (50 psi) 下で室温にて一晩撹拌した。次に触媒を濾過により分離し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物を得た。

20

収量: 0.61 g (理論値の 71%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 288 [M+H]<sup>+</sup>

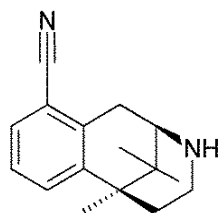
【0331】

下記化合物を実施例XVIIIと同様にして得た:

(1) (2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-カルボニトリル

【0332】

【化94】



30

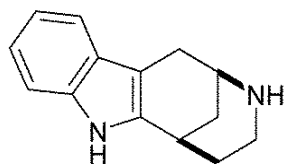
【0333】

(2) 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-1H-アゾシノ [5, 4-b] インドール (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

40

【0334】

【化95】



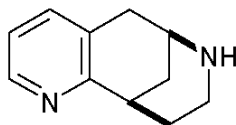
【0335】

50

(3) 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-6, 10-メタノーピリド [3, 2-d] アゾシン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

【0336】

【化96】



10

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 175 [M+H]<sup>+</sup>

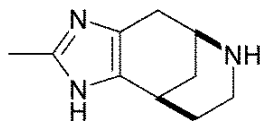
脱ベンジル化は、1M 塩酸 1 当量の存在下で上記のように実施された。

【0337】

(4) 4-メチル-3, 5, 9-トリアザトリシクロ [6.3.1.0\*2, 6\*] ドデカ-2 (6), 4-ジエン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

【0338】

【化97】



20

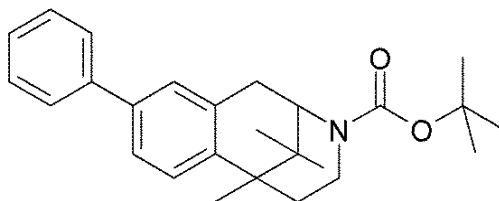
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 178 [M+H]<sup>+</sup>

【0339】

実施例XIX

【0340】

【化98】



30

【0341】

6, 11, 11-トリメチル-9-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (5mL) を、ジメチルホルムアミド (5mL) 中の 6, 11, 11-トリメチル-9-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.00 g) とフェニルボロン酸 (0.34 g) の混合物にアルゴン雰囲気に加えた。得られた混合物をアルゴンでフラッシュし、次に 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (0.18 g) を加えた。混合物を 100 °C に加熱し、この温度で 4 時間攪拌した。室温に冷ました後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1 → 1:1) により精製して、生成物を無色の油状物として得た。

40

収量: 0.35 g (理論値の 41%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 392 [M+H]<sup>+</sup>

50

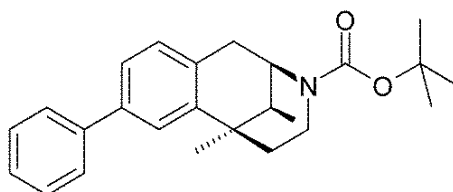
## 【0342】

下記化合物を実施例XIXと同様にして得た：

(1) (2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-8-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0343】

## 【化99】



10

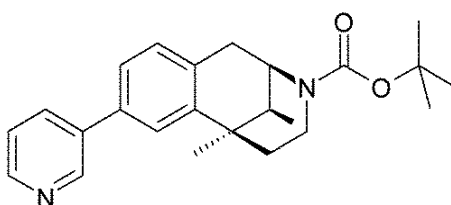
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0344】

(2) (2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-8-ピリジン-3-イル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0345】

## 【化100】



20

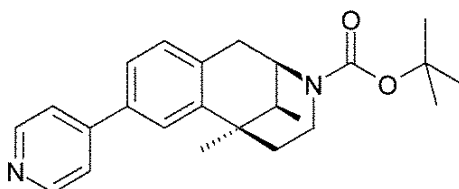
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0346】

(3) (2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-8-ピリジン-4-イル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0347】

## 【化101】



30

40

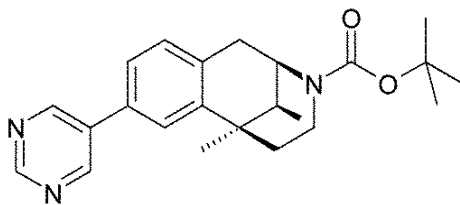
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0348】

(4) (2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-8-ピリミジン-5-イル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0349】

【化 102】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 380 [M+H]<sup>+</sup>

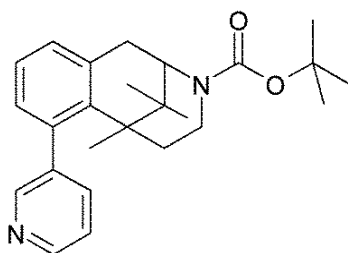
【0350】

10

(5) 6, 11, 11-トリメチル-7-ピリジン-3-イル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0351】

【化 103】



20

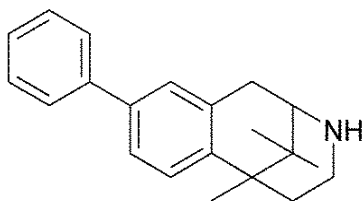
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 393 [M+H]<sup>+</sup>

【0352】

実施例XX

【0353】

【化 104】



30

【0354】

6, 11, 11-トリメチル-9-フェニル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン

トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を、ジクロロメタン (2.5 mL) 中の 6, 11, 11-トリメチル-9-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.30 g) の溶液に加えた。溶液を周囲温度で1時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。標記化合物の粗トリフルオロ酢酸塩を更に精製しないで使用した。

40

収量: 0.31 g (理論値の100%)

【0355】

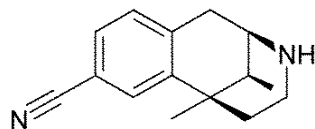
下記化合物を実施例XXと同様にして得た:

(あるいは、上記の手順を利用した後に生成物の純度が不十分である場合は、化合物を逆相HPLC (MeCN/水) により精製して、純粋な化合物を得る)

(1) (2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキ

50

サヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-カルボニトリル  
 【0356】  
 【化105】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 227$  [M+H]<sup>+</sup>  
 化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

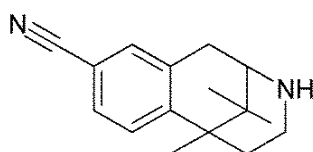
10

【0357】

(2) 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-カルボニトリル

【0358】

【化106】



20

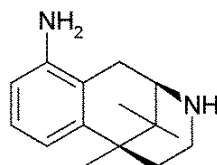
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 241$  [M+H]<sup>+</sup>  
 化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0359】

(3) (2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-イルアミン

【0360】

【化107】



30

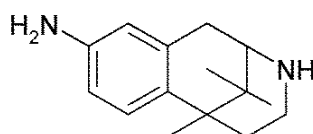
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 231$  [M+H]<sup>+</sup>  
 化合物をその2トリフルオロ酢酸塩として得た。

【0361】

(4) 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-イルアミン

【0362】

【化108】



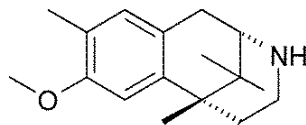
40

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 231$  [M+H]<sup>+</sup>  
 化合物をその2トリフルオロ酢酸塩として得た。

【0363】

50

(5) (2S, 6R) - 8-メトキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン  
 【0364】  
 【化109】



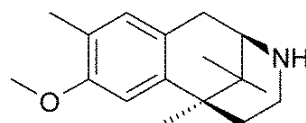
【0365】

化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割によるか、又はエナンチオマー的に純粋な(2S, 6R) - 8-メトキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用することにより得ることができる。

10

【0366】

(6) (2R, 6S) - 8-メトキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン  
 【0367】  
 【化110】



20

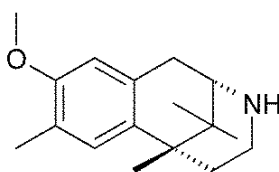
【0368】

化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割によるか、又はエナンチオマー的に純粋な(2R, 6S) - 8-メトキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用することにより得ることができる。

【0369】

(7) (2S, 6R) - 9-メトキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン  
 【0370】  
 【化111】

30



【0371】

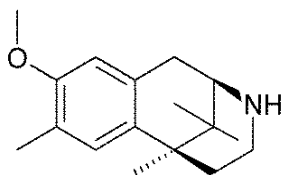
化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割によるか、又はエナンチオマー的に純粋な(2S, 6R) - 9-メトキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用することにより得ることができる。

40

【0372】

(8) (2R, 6S) - 9-メトキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン  
 【0373】

【化 1 1 2】



【0 3 7 4】

化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割によるか、又はエナンチオマー的に純粋な(2R, 6S)-9-メトキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用することにより得ることができる。

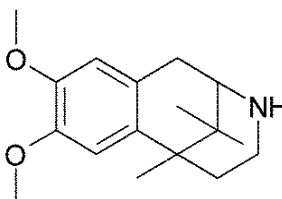
10

【0 3 7 5】

(9) 8, 9-ジメトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン

【0 3 7 6】

【化 1 1 3】



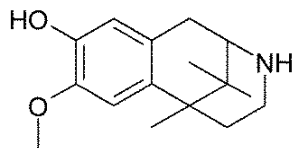
20

【0 3 7 7】

(10) 8-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-9-オール

【0 3 7 8】

【化 1 1 4】



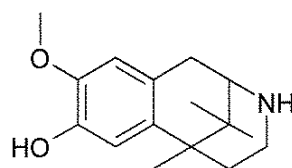
30

【0 3 7 9】

(11) 9-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-オール

【0 3 8 0】

【化 1 1 5】



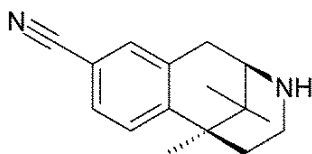
40

【0 3 8 1】

(12) (2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-9-カルボニトリル

【0 3 8 2】

【化 1 1 6】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 241$  [M+H]<sup>+</sup>

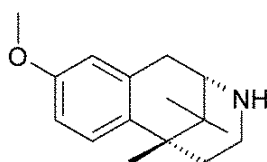
化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0383】

(13) (2S, 6R) - 9-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0384】

【化 1 1 7】



【0385】

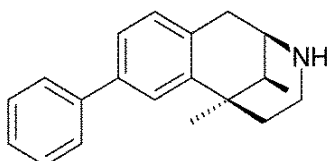
化合物は、ラセミ混合物から、キラル相のHPLCによるエナンチオマーの分離により得ることができる。

【0386】

(14) (2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-8-フェニル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0387】

【化 1 1 8】

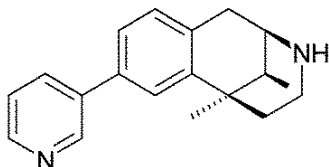
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 278$  [M+H]<sup>+</sup>

【0388】

(15) (2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-8-ピリジン-3-イル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0389】

【化 1 1 9】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 279$  [M+H]<sup>+</sup>

【0390】

(16) (2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-8-ピリジン-4-イル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

10

20

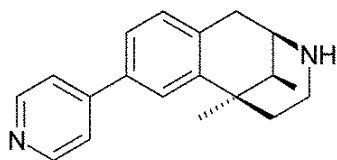
30

40

50

【0391】

【化120】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 279$  [M+H]<sup>+</sup>

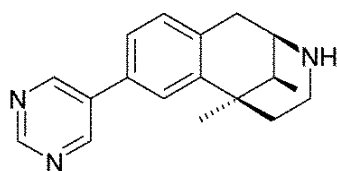
【0392】

10

(17) (2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-8-ピリミジン-5-イル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0393】

【化121】



20

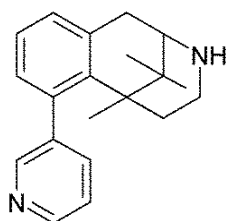
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 280$  [M+H]<sup>+</sup>

【0394】

(18) 6, 11, 11-トリメチル-7-ピリジン-3-イル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0395】

【化122】



30

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 293$  [M+H]<sup>+</sup>

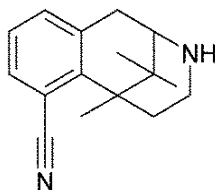
【0396】

(19) 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-7-カルボニトリル

【0397】

【化123】

40

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 241$  [M+H]<sup>+</sup>

【0398】

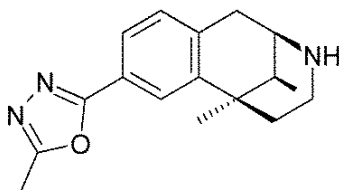
(20) (2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-8-(5-メチル-[1, 3

50

， 4] オキサジアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0399】

【化124】



10

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 284 [M+H]<sup>+</sup>

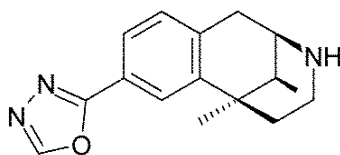
化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

【0400】

(21) (2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-8-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0401】

【化125】



20

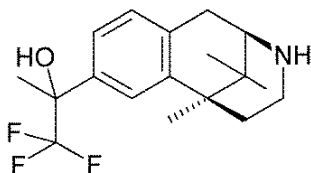
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 270 [M+H]<sup>+</sup>

【0402】

(22) 1, 1, 1-トリフルオロ-2-[(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル]-プロパン-2-オール

【0403】

【化126】



30

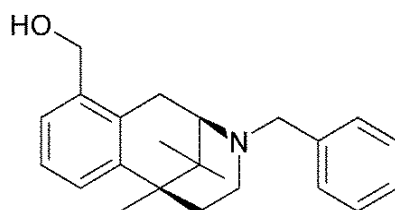
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 328 [M+H]<sup>+</sup>

【0404】

実施例XXI

【0405】

【化127】



50

## 【0406】

〔(2R, 6S) - 3-ベンジル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-イル〕-メタノール  
 テトラヒドロフラン (2 mL) 中の (2R, 6S) - 3-ベンジル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-カルボン酸エチルエステル (0.96 g) の溶液を、テトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の  $\text{LiAlH}_4$  (1.6 mL、THF 中の 2.4 mol/L) に滴下した。反応混合物を周囲温度で 90 分間攪拌した。次に水 (4 mL) を注意深く加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) をさせた。溶媒を減圧下で除去して、生成物を得た。

収量：0.62 g (理論値の 72%)

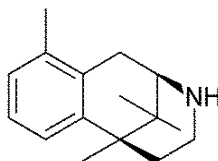
質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 336$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$

## 【0407】

## 実施例XXII

## 【0408】

## 【化128】



## 【0409】

〔(2R, 6S) - 6, 10, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン〕

10% パラジウム担持炭 (0.10 g) を、メタノール (10 mL) 中の [(2R, 6S) - 3-ベンジル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-イル]-メタノール (0.60 g) の溶液に加えた。混合物を水素雰囲気 (50 psi) 下で室温にて一晩攪拌した。次に別の 10% パラジウム担持炭 (0.2 g) 及び 4M 塩酸 (1 mL) を加え、混合物を水素雰囲気中で 4 時間更に攪拌した。濾過により触媒を分離した後、濾液を減圧下で濃縮して、標記生成物の塩酸塩を得た。

収量：0.50 g (理論値の 100%)

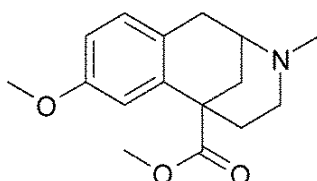
## 【0410】

下記化合物を実施例XXIIと同様にして得た：

(1) 8-メトキシ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-6-カルボン酸メチルエステル

## 【0411】

## 【化129】



## 【0412】

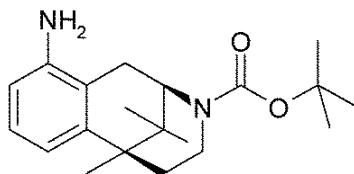
化合物は、1-ヒドロキシ-8-メトキシ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-6-カルボン酸メチルエステルから上記の手順を使用して得ることができる。あるいは、J. Org. Chem. 1987, 52, 5233-5239と同様にして還元を行うことができる。

## 【0413】

## 実施例XXIII

【0414】

【化130】



【0415】

10

(2R, 6S)-10-amino-6, 11, 11-trimethyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-4H-2, 6-methanonaphtho[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

攪拌子、(2R, 6S)-6, 11, 11-trimethyl-10-trifluoromethylsulfonyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-4H-2, 6-methanonaphtho[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (4.0 g)、ベンズヒドリリデンアミン (3.2 mL)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5.6 g)、及びトルエン (80 mL) を入れたフラスコを、アルゴンで10分間フラッシュした。次に2, 2'-ビス-ジフェニルホスファニル-[1, 1']-ビナフタレニル (0.35 g) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0.18 g) を加え、得られた混合物を還流温度で一晩攪拌した。室温に冷ました後、反応混合物を水で洗浄し、濃縮した。残留物をテトラヒドロフランに取り、2 M 塩酸を加えた。混合物を周囲温度で4時間攪拌した。沈殿物を濾過により分離し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 1:7) により精製して、生成物を褐色の油状物として得た。

20

収量: 0.83 g (理論値の29%)

質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 331$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$

【0416】

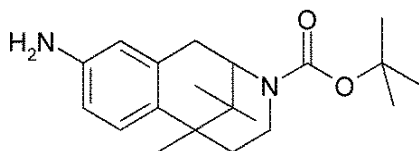
下記化合物を実施例XXIIIと同様にして得た:

(1) 9-amino-6, 11, 11-trimethyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-4H-2, 6-methanonaphtho[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

30

【0417】

【化131】



質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 331$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$

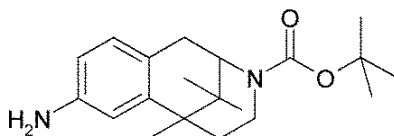
【0418】

40

(2) 8-amino-6, 11, 11-trimethyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-4H-2, 6-methanonaphtho[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

【0419】

【化132】



50

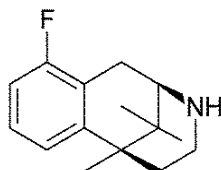
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 331 [M+H]<sup>+</sup>

【0420】

実施例XXIV

【0421】

【化133】



10

【0422】

(2R, 6S)-10-fluoro-6, 11, 11-trimethyl-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-2, 6-metanobenzod [d] azosin

ジオキサン (2 mL) 中のテトラフルオロホウ酸ニトロソニウム (0.25 g) の溶液を、ジオキサン (2 mL) 中の (2R, 6S)-10-アミノ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.10 g) の溶液に加えた。溶液を50℃に加熱し、この温度で一晩攪拌した。反応溶液をメタノールで希釈し、次に減圧下で濃縮した。残留物を、逆相HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O/F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H) により精製して、標記生成物を得た。

20

収量：25 mg (理論値の36%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 234 [M+H]<sup>+</sup>

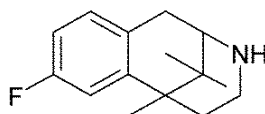
【0423】

下記化合物を実施例XXIVと同様にして得た：

(1) 8-フルオロ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] アゾシン

【0424】

【化134】



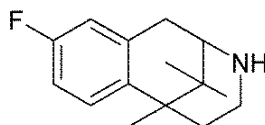
30

【0425】

(2) 9-フルオロ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] アゾシン

【0426】

【化135】



40

【0427】

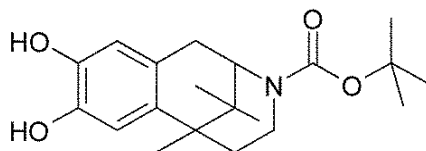
反応後にtert-ブチルオキシカルボニル基が完全に開裂されていない場合、粗生成物をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で処理する。

【0428】

実施例XXV

【0429】

【化 1 3 6】



【0 4 3 0】

8, 9-ジヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

二炭酸ジ-tert-ブチル (0. 34 g) を、ジクロロメタン (5mL) 中の6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8, 9-ジオール (0. 44 g) 及びトリエチルアミン (0. 43mL) の溶液に加えた。溶液を室温で2時間攪拌した。次に溶液を水で2回、ブラインで1回洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた後、溶媒を減圧下で除去して、生成物を得た。

10

収量：0. 43 g (理論値の80%)

質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) : m/z = 346 [M-H]<sup>-</sup>

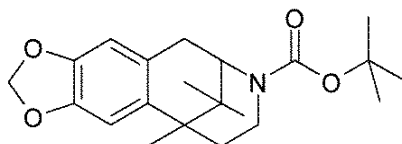
【0 4 3 1】

実施例XXVI

【0 4 3 2】

【化 1 3 7】

20



【0 4 3 3】

8, 9-メチレンジオキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

ジメチルホルムアミド (5mL) 中の8, 9-ジヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] -アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (0. 21 g)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0. 19 g) 及びジヨードメタン (54 μL) の混合物を、100℃に加熱し、この温度で2時間攪拌した。次に別のジヨードメタン (54 μL) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0. 18 g) を加え、混合物を100℃で5時間更に攪拌した。室温に冷ました後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒の除去後に、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1) により精製した。

30

収量：0. 20 g (理論値の93%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 360 [M+H]<sup>+</sup>

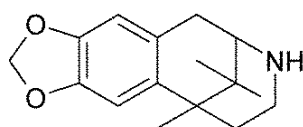
40

【0 4 3 4】

実施例XXVII

【0 4 3 5】

【化 1 3 8】



【0 4 3 6】

8, 9-メチレンジオキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘ

50

キサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

イソプロパノール性塩酸 (5 mol/L, 0.55 mL) を、ジクロロメタン (2 mL) に溶解した 8, 9-メチレンジオキシー-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.19 g) に加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に溶液を減圧下で濃縮して、標記生成物をその塩酸塩として得た。

収量: 0.15 g (理論値の 97%)

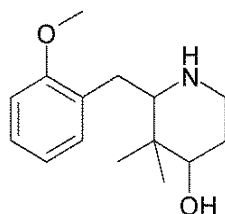
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 260 [M+H]<sup>+</sup>

【0437】

実施例XXVIII

【0438】

【化139】



【0439】

2-(2-メトキシベンジル)-3, 3-ジメチル-ピペリジン-4-オール

水素化ホウ素ナトリウム (0.31 g) を、メタノール (20 mL) に溶解した 2-(2-メトキシベンジル)-3, 3-ジメチル-ピペリジン-4-オン (2.00 g, J. Med. Chem. 2002, 45, 3755-3765 によりラセミ出発物質から調製した) に加えた。溶液を室温で 3 時間攪拌し、次に 1 M 水酸化ナトリウム溶液 (40 mL) を加えた。10 分間攪拌した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を蒸発させて、標記生成物を得た。

収量: 2.00 g (理論値の 99%)

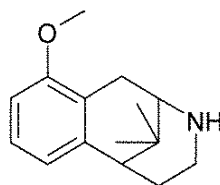
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 250 [M+H]<sup>+</sup>

【0440】

実施例XXIX

【0441】

【化140】



【0442】

10-メトキシ-11, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

ポリリン酸 (10 mL) 中の 2-(2-メトキシベンジル)-3, 3-ジメチル-ピペリジン-4-オール (0.80 g) の溶液を、120 °C で一晩攪拌した。溶液を約 80 °C に冷ました後、水 (300 mL) を加え、混合物を更に 10 分間激しく攪拌した。次に混合物を氷浴中で冷却し、更に水を加え、10 M NaOH 水溶液を使用して混合物を塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去して、標記生成物を得て、それを更に精製しないで使用した。

収量: 0.36 g (理論値の 49%)

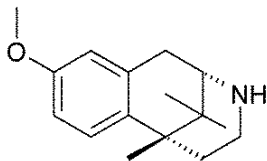
【0443】

下記化合物を実施例XXIXと同様にして得た：

(1) (2S, 6R) - 9-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0444】

【化141】



10

【0445】

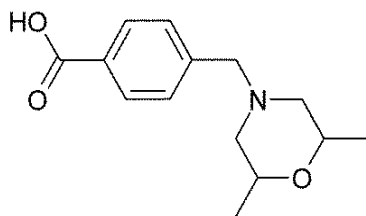
ラセミ生成物の混合物を、キラル相のHPLCを使用することによりそのエナンチオマーに分割した。化合物は、J. Med. Chem. 1997, 40, 2922-2930に記載されている手順と同様にして得ることもできる。

【0446】

実施例XXX

【0447】

【化142】



20

【0448】

4-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イルメチル)-安息香酸

酢酸 (0. 34 mL)、オルトギ酸トリメチル (0. 66 mL)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 53 g) を、ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解した4-ホルミル-安息香酸 (150 mg) 及び2, 6-ジメチルモルホリン (115 mg) に連続的に加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。トリフルオロ酢酸 (水中50%) を加え、溶液を更に2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を、逆相HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O) により精製して、標記化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

収量：199 mg (理論値の55%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 250 [M+H]<sup>+</sup>

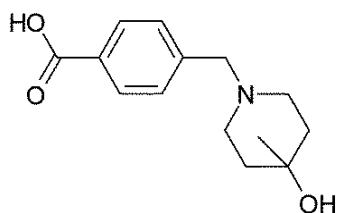
【0449】

下記化合物を実施例XXXと同様にして得た：

(1) 4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イルメチル)-安息香酸

【0450】

【化143】



40

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 250 [M+H]<sup>+</sup>

50

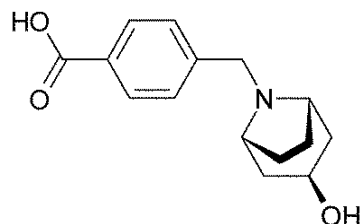
化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

【0451】

(2) エンドー4-(3-ヒドロキシ-8-アザービスクロ[3.2.1]オクタ-8-イルメチル)-安息香酸

【0452】

【化144】



10

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 262$  [M+H]<sup>+</sup>

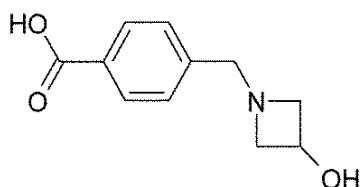
化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

【0453】

(3) 4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イルメチル)-安息香酸

【0454】

【化145】



20

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 208$  [M+H]<sup>+</sup>

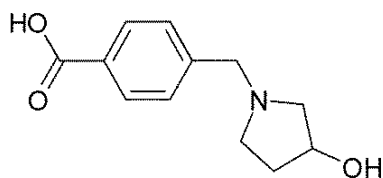
化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

【0455】

(4) 4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸

【0456】

【化146】



40

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 221$  [M+H]<sup>+</sup>

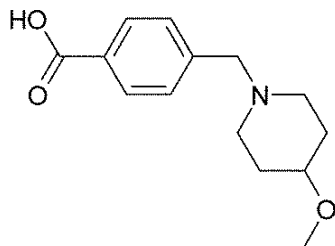
化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

【0457】

(5) 4-(4-メトキシピペリジン-1-イルメチル)-安息香酸

【0458】

【化 1 4 7】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 250 [M+H]<sup>+</sup>

10

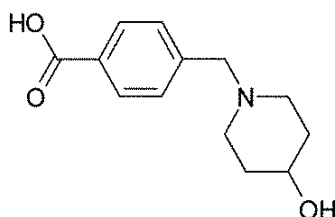
化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

【0 4 5 9】

(6) 4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-安息香酸

【0 4 6 0】

【化 1 4 8】



20

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 236 [M+H]<sup>+</sup>

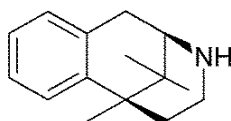
化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

【0 4 6 1】

実施例XXXI

【0 4 6 2】

【化 1 4 9】



30

【0 4 6 3】

(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン

10% Pd/C (0.20 g) を、エタノール (10 mL) 中の (2R, 6S)-トリフルオロメタンスルホン酸 3-ベンジル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-10-イルエステル (0.50 g) の溶液に加えた。得られた混合物を水素雰囲気 (50 psi) 下で室温にて一晩振とうした。次に濾過により触媒を分離し、Pd(OH)<sub>2</sub> (0.2 g) を濾液 (Pd/C 存在下で処理した後、ベンジル基が完全に除去されなかった) に加えた。混合物を水素雰囲気 (50 psi) 中で室温にて更に 16 時間振とうした。触媒を分離し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それを更に精製することなしに使用した。

40

収量：0.23 g (理論値の 98%)

【0 4 6 4】

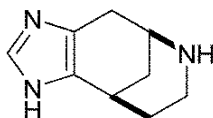
下記化合物を実施例XXXIと同様にして得た：

(1) 3, 5, 9-トリアザートリシクロ[6.3.1.0\*2, 6\*]ドデカ-2(6), 4-ジエン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

【0 4 6 5】

50

【化 1 5 0】

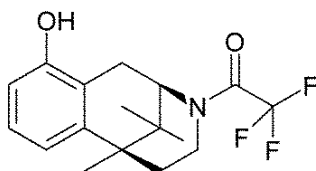


【 0 4 6 6 】

実施例XXXII

【 0 4 6 7 】

【化 1 5 1】



10

【 0 4 6 8 】

(2R, 6S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1- (10-ヒドロキシ-6, 11, 11-  
 トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] ア  
 ズシン-3-イル) -エタノン

トリフルオロ酢酸無水物 (5. 0mL) を、氷浴中で冷却したジクロロメタン (50mL) 中の (2R, 6S) - 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アズシン-10-オール臭化水素酸塩 (5. 0g) 及びトリエチルアミン (5. 5mL) の溶液に加えた。得られた溶液を周囲温度で一晩攪拌した。次に水を加え、得られた混合物を更に15分間攪拌し、有機相を分離した。有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、溶媒を蒸発させた。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (酢酸エチル/シクロヘキサン 1:4) により精製して、生成物を泡状物のような固体として得た。

20

収量: 3. 34g (理論値の64%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 328 [M+H]<sup>+</sup>

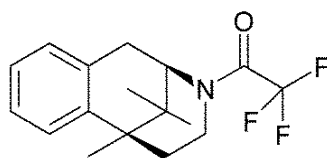
【 0 4 6 9 】

下記化合物を実施例XXXIIと同様にして得た:

(1) (2R, 6S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1- (6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アズシン-3-イル) -エタノン

【 0 4 7 0 】

【化 1 5 2】



40

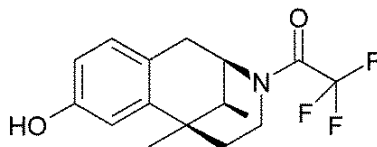
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 312 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 4 7 1 】

(2) (2R, 6R, 11S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1- (8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アズシン-3-イル) -エタノン

【 0 4 7 2 】

【化 1 5 3】

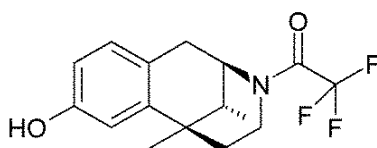
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 314 [M+H]<sup>+</sup>

【0473】

(3) (2R, 6R, 11R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(8-ヒドロキシ-6,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-エタノン 10

【0474】

【化 1 5 4】



20

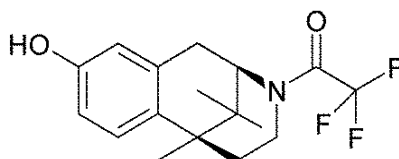
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 314 [M+H]<sup>+</sup>

【0475】

(4) (2R, 6S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(9-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-エタノン

【0476】

【化 1 5 5】



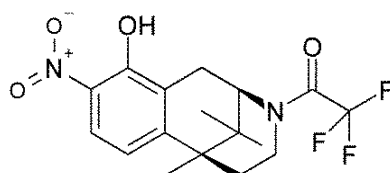
30

【0477】

実施例XXXIII

【0478】

【化 1 5 6】



40

【0479】

2,2,2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-9-ニトロ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン

硝酸 (0.4 mL) を、酢酸 (5 mL) 中の 2,2,2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン (2.9 g) の氷浴中で冷却した溶液にゆっくりと加えた。氷浴を取り外し、溶液を周囲温度で一晩攪拌

50

した。溶液を氷冷水中に注ぎ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (酢酸エチル/シクロヘキサン 1:9→1:3) により精製した。

収量: 1.3 g (理論値の39%)

質量スペクトル ( $\text{ESI}^-$ ):  $m/z = 371$  [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$

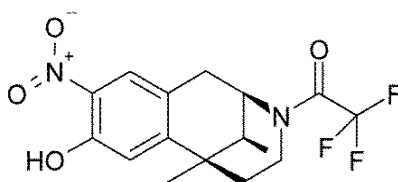
【0480】

実施例XXXIIIと同様にして、下記化合物を得た:

(1) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6R, 11S)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-9-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン 10

【0481】

【化157】



20

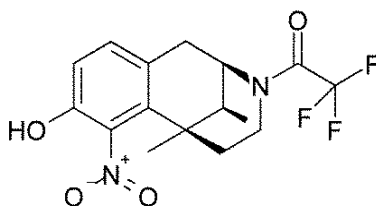
質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 359$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

【0482】

(2) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6R, 11S)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-7-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン

【0483】

【化158】



30

質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 359$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

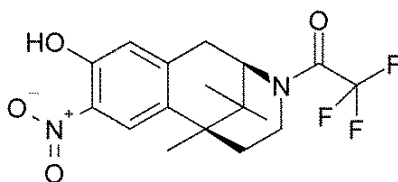
化合物を、実施例XXXIII(1)の化合物との混合物で得、それを上記のようにクロマトグラフィーにより分離した。

【0484】

(3) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-8-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン 40

【0485】

【化159】



50

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 373 [M+H]<sup>+</sup>

化合物を、実施例XXXIII (4) の化合物との混合物で得、それを上記のようにクロマトグラフィーにより分離した。

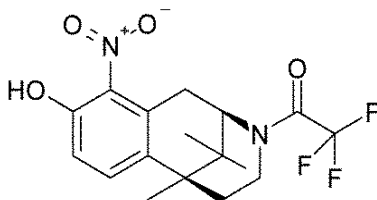
【0486】

(4) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-10-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン

【0487】

【化160】

10



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 373 [M+H]<sup>+</sup>

化合物を、実施例XXXIII (3) の化合物との混合物で得、それを上記のようにクロマトグラフィーにより分離した。

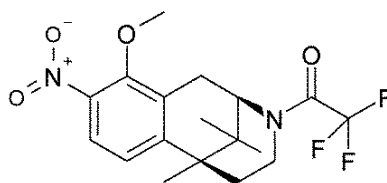
20

【0488】

実施例XXXIV

【0489】

【化161】



30

【0490】

(2R, 6S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(10-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-9-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-エタノン

ヨウ化メチル (80 μL) を、ジメチルホルムアミド (5mL) 中の (2R, 6S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-9-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-エタノン (0.40 g) と炭酸カリウム (0.17 g) の混合物に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、別のヨウ化メチル (80 μL) 及び炭酸カリウム (0.16 g) を加えた。混合物を室温で更に6時間攪拌した。次に水及び酢酸エチルを加え、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた。溶媒を蒸発させて、粗生成物を得て、それを更に精製しないで使用した。

40

収量: 0.41 g (理論値の100%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 387 [M+H]<sup>+</sup>

【0491】

下記化合物を実施例XXXIVと同様にして得た:

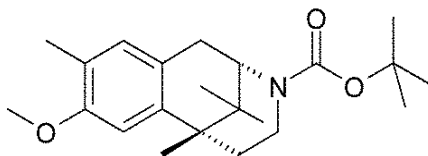
(1) (2S, 6R)-8-メトキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸

50

tert-ブチルエステル

【0492】

【化162】



【0493】

化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割によるか、又はエナンチオマー的に純粋な(2S, 6R)-8-ヒドロキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルの使用により得ることができる。

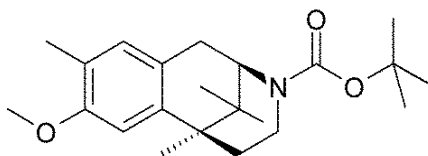
10

【0494】

(2) (2R, 6S)-8-メトキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0495】

【化163】



20

【0496】

化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割によるか、又はエナンチオマー的に純粋な(2R, 6S)-8-ヒドロキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用することにより得ることができる。

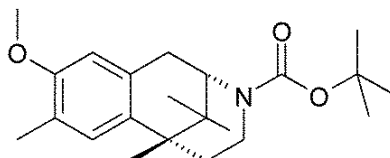
【0497】

(3) (2S, 6R)-9-メトキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

【0498】

【化164】



40

【0499】

化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割によるか、又はエナンチオマー的に純粋な(2S, 6R)-9-ヒドロキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用することにより得ることができる。

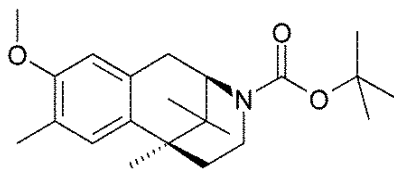
【0500】

(4) (2R, 6S)-9-メトキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0501】

50

## 【化 1 6 5】



## 【0 5 0 2】

化合物は、キラル相のHPLCによるラセミ混合物の分割によるか、又はエナンチオマー的に純粋な(2R, 6S)-9-ヒドロキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用することにより得ることができる。

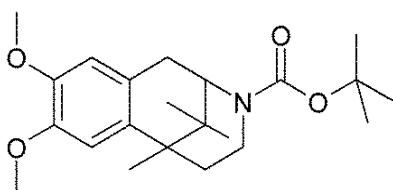
10

## 【0 5 0 3】

(5) 8, 9-ジメトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0 5 0 4】

## 【化 1 6 6】



20

## 【0 5 0 5】

上記手順に記載されているヨウ化メチル及び炭酸カリウムの2倍量を使用して、化合物を8, 9-ジヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製した。

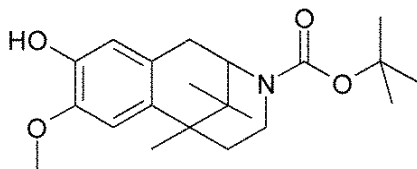
## 【0 5 0 6】

(6) 9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

## 【0 5 0 7】

## 【化 1 6 7】



## 【0 5 0 8】

化合物は、8, 9-ジヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから、8-ヒドロキシ-9-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルと8, 9-ジメトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルとの混合物で得て、これを逆相HPLCにより分離することができる。

40

## 【0 5 0 9】

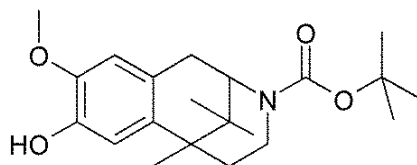
(7) 8-ヒドロキシ-9-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6

50

ーテトラヒドロ－４Ｈ－２，６－メタノーベンゾ［ｄ］アゾシン－３－カルボン酸tert－ブチルエステル

【０５１０】

【化１６８】



【０５１１】

10

化合物は、８，９－ジヒドロキシ－６，１１，１１－トリメチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－４Ｈ－２，６－メタノーベンゾ［ｄ］アゾシン－３－カルボン酸tert－ブチルエステルから、９－ヒドロキシ－８－メトキシ－６，１１，１１－トリメチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－４Ｈ－２，６－メタノーベンゾ［ｄ］アゾシン－３－カルボン酸tert－ブチルエステルと８，９－ジメトキシ－６，１１，１１－トリメチル－１，２，５，６－テトラヒドロ－４Ｈ－２，６－メタノーベンゾ［ｄ］アゾシン－３－カルボン酸tert－ブチルエステルの混合物で得て、これを逆相ＨＰＬＣにより分離することができる。

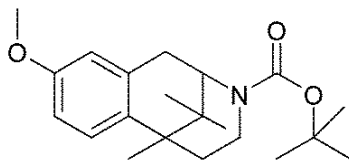
【０５１２】

（８） ９－メトキシ－６，１１，１１－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノーベンゾ［ｄ］アゾシン

20

【０５１３】

【化１６９】



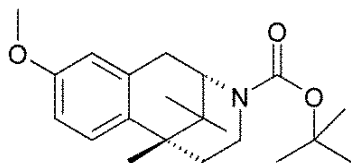
【０５１４】

（９） （２Ｓ，６Ｒ）－９－メトキシ－６，１１，１１－トリメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－２，６－メタノーベンゾ［ｄ］アゾシン

30

【０５１５】

【化１７０】



【０５１６】

化合物は、キラル相のＨＰＬＣによりラセミ混合物から得ることができる。

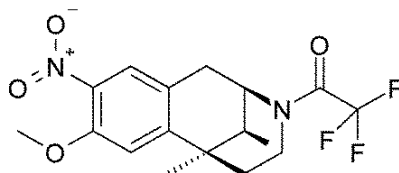
40

【０５１７】

（１０） ２，２，２－トリフルオロ－１－〔（２Ｒ，６Ｒ，１１Ｓ）－８－メトキシ－６，１１－ジメチル－９－ニトロ－１，２，５，６－テトラヒドロ－４Ｈ－２，６－メタノーベンゾ［ｄ］アゾシン－３－イル］－エタノン

【０５１８】

【化 1 7 1】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 373 [M+H]<sup>+</sup>

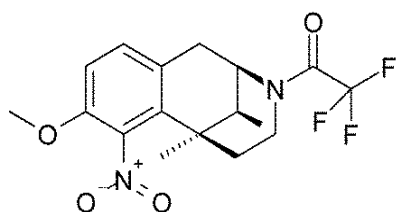
【0519】

10

(11) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6R, 11S)-8-メトキシ-6, 11-ジメチル-7-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン

【0520】

【化 1 7 2】



20

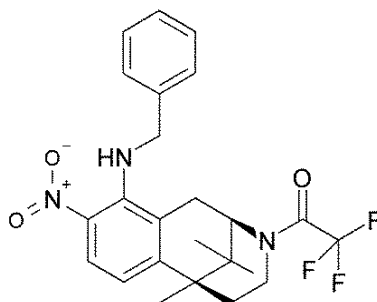
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 373 [M+H]<sup>+</sup>

【0521】

実施例XXXV

【0522】

【化 1 7 3】



30

【0523】

1-[(2R, 6S)-10-ベンジルアミノ-6, 11, 11-トリメチル-9-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

40

2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-10-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-9-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン (0.41 g) を、ベンジルアミン (0.7 mL) と合わせ、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。室温に冷ました後、混合物を逆相HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA) により精製して、生成物を油状物として得た。

収量：0.19 g (理論値の38%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 462 [M+H]<sup>+</sup>

【0524】

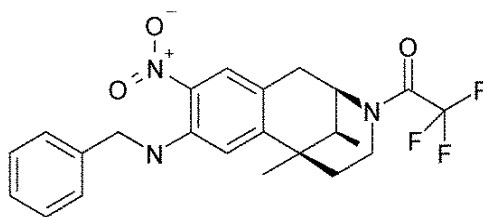
下記の化合物を実施例XXXVと同様にして得た：

50

(1) 1-[(2R, 6R, 11S)-8-ベンジルアミノ-6, 11-ジメチル-9-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【0525】

【化174】



10

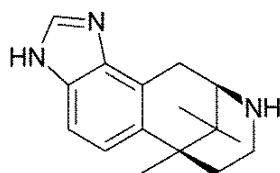
反応混合物を170℃で5時間攪拌した。

【0526】

実施例XXXVI

【0527】

【化175】



20

【0528】

(5R, 9S)-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-9, 12, 12-トリメチル-5, 9-メタノー1H-イミダゾ[5, 4-j][3]ベンゾアゾシン

ラネーニッケル(0.1g)、1-[(2R, 6S)-10-ベンジルアミノ-6, 11, 11-トリメチル-9-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン(0.19g)、及びギ酸(10mL)の混合物を、水素雰囲気中で50℃にて一晩攪拌した。次に濾過により触媒を分離し、濾液を濃縮した。残りをメタノール(10mL)に取り、4M NaOH溶液(2mL)で50℃にて一晩処理した。室温に冷ました後、溶液を2M 塩酸で中和し、溶媒を除去した。残留物を、逆相HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O)により精製した。

30

収量：35mg(理論値の33%)

【0529】

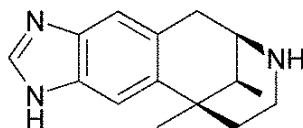
下記化合物を実施例XXXVIと同様にして得た：

(1) (6R, 10R, 12S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12-ジメチル-6, 10-メタノー1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン

40

【0530】

【化176】



質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)：m/z = 242 [M+H]<sup>+</sup>

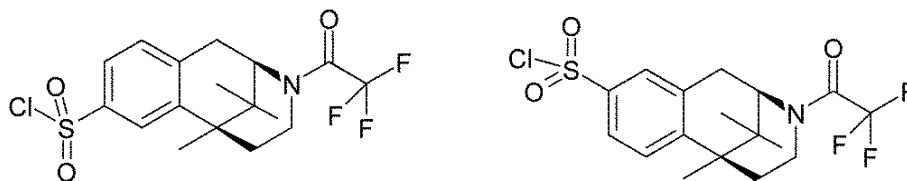
【0531】

50

## 実施例XXXVII

【0532】

【化177】



【0533】

(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-スルホニルクロリド及び(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-9-スルホニルクロリド

クロルスルホン酸(1.15mL)を、ジクロロメタン(10mL)中の2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン(0.90g)の溶液に室温でゆっくりと加えた。次に溶液を周囲温度で一晩攪拌した。溶液を氷冷水に注ぎ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を減圧下で除去して、混合物中の粗標記化合物を得て、それを更に精製しないで使用した。

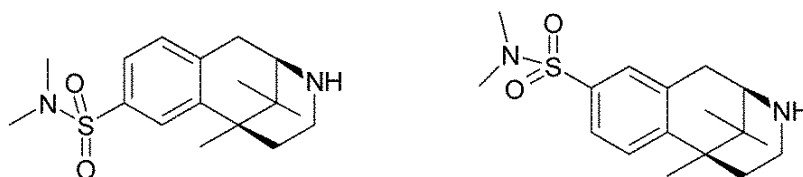
収量: 1.18g

【0534】

## 実施例XXXVIII

【0535】

【化178】



【0536】

(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-スルホン酸ジメチルアミド及び(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-9-スルホン酸ジメチルアミド

ジメチルアミン(3.3mL、THF中の2M)を、エタノール(5mL)に溶解し、氷浴中で冷却した(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-スルホニルクロリドと(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-9-スルホニルクロリド(0.90g、実施例XXXVIIからの粗生成物)の混合物に加えた。冷却浴を取り外し、溶液を室温で2時間攪拌した。次に4M NaOH溶液(2.2mL)を加え、トリフルオロアセチル基を開裂した。室温で1時間攪拌した後、溶液を水で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を除去し、残留物を逆相HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>)により精製して、二つの標記化合物に分離した。

## 【0537】

(2R, 6S) - 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-スルホン酸ジメチルアミド:

収量: 500mg (理論値の71%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 323 [M+H]<sup>+</sup>

(2R, 6S) - 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-スルホン酸ジメチルアミド:

収量: 50mg (理論値の7%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 323 [M+H]<sup>+</sup>

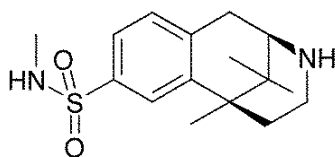
## 【0538】

下記化合物を実施例XXXVIIIと同様にして得た:

(1) (2R, 6S) - 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-スルホン酸メチルアミド

## 【0539】

## 【化179】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>

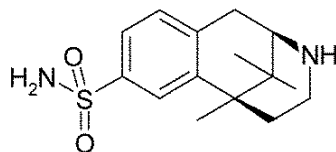
メチルアミンをカップリングパートナーとして使用した。

## 【0540】

(2) (2R, 6S) - 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-スルホン酸アミド

## 【0541】

## 【化180】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 295 [M+H]<sup>+</sup>

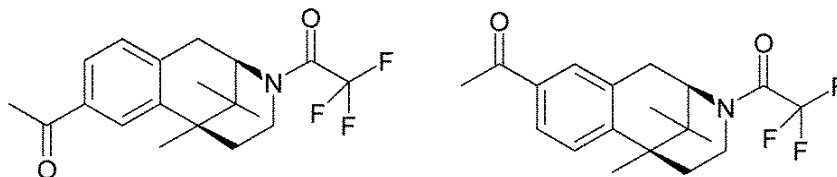
アンモニアをカップリングパートナーとして使用した。

## 【0542】

## 実施例XXXIX

## 【0543】

## 【化181】



## 【0544】

1-[(2R, 6S)-8-アセチル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン及び1-[(2R, 6S)-9-アセチル-6, 11, 11-

10

20

30

40

50

トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾ  
シン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン

アセチルクロリド (0.25 mL) を、氷浴中で冷却したジクロロメタン (5 mL) 中の A  
1 C 1<sub>3</sub> (1.3 g) の懸濁液に加えた。混合物を5分間攪拌した後、ジクロロメタン (5 mL) に溶解した2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-6, 11, 11-  
トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾ  
シン-3-イル]-エタノン (1.0 g) を滴下した。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、  
次に氷冷した半濃塩酸 (20 mL) 中に注いだ。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、  
合わせた有機抽出物を水、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)  
させた。溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 3:1→1:1) により精製して、約3:1の混合物中の標記化合物で  
ある二つの位置異性体のを得た。

収量: 0.83 g (理論値の73%)

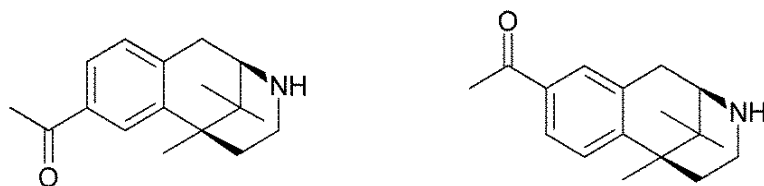
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 354 [M+H]<sup>+</sup>

【0545】

実施例XL

【0546】

【化182】



【0547】

1-[(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサ  
ヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル]-エタノン及び1-[(2  
R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2  
, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-イル]-エタノン

4M NaOH溶液 (2.5 mL) を、メタノール (10 mL) 中の1-[(2R, 6S)-  
8-アセチル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2  
, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノ  
ンと1-[(2R, 6S)-9-アセチル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5,  
6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-2, 2  
, 2-トリフルオロ-エタノンの約3:1の混合物 (0.83 g) に加えた。得られた溶  
液を室温で一晩攪拌した。次に溶液を1M塩酸で中和し、濃縮した。残留物を、逆相HPLC  
(アセトニトリル/水/NH<sub>3</sub>) により精製して分離した二つの標記化合物を得た。  
収量: 1-[(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-  
ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル]-エタノン 0.3  
5 g及び1-[(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-  
ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-イル]-エタノン 0.  
07 g (理論値、合わせて71%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 258 [M+H]<sup>+</sup>

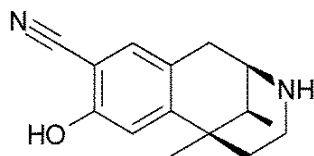
【0548】

下記化合物を実施例XLと同様にして得た:

(1) (2R, 6R, 11S)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 3,  
4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-カルボニトリ  
ル

【0549】

【化 1 8 3】

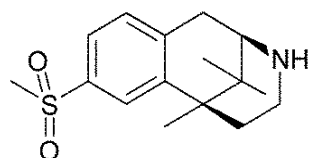
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 243$  [M+H]<sup>+</sup>

【0 5 5 0】

(2) (2R, 6S)-8-メタンスルホニル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン 10

【0 5 5 1】

【化 1 8 4】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 294$  [M+H]<sup>+</sup>

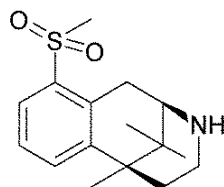
20

【0 5 5 2】

(3) (2R, 6S)-10-methanesulfonyl-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0 5 5 3】

【化 1 8 5】



30

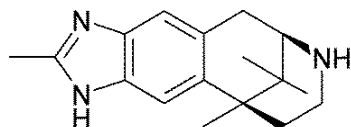
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 294$  [M+H]<sup>+</sup>

【0 5 5 4】

(4) (6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2, 10, 12, 12-テトラメチル-6, 10-メタノー1H-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

【0 5 5 5】

【化 1 8 6】



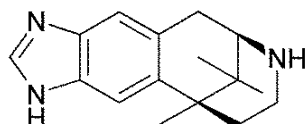
40

【0 5 5 6】

(5) (6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノー1H-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

【0 5 5 7】

【化 1 8 7】



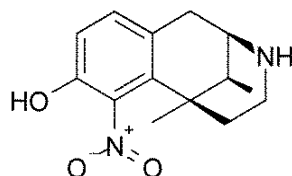
【0 5 5 8】

(6) (2 R, 6 R, 11 S) - 6, 11 - ジメチル - 7 - ニトロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノ - ベンゾ [d] アゾシン - 8 - オール

【0 5 5 9】

【化 1 8 8】

10



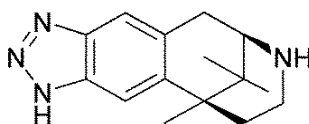
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 227 [M+H]<sup>+</sup>

【0 5 6 0】

(7) (6 R, 10 S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 10, 12, 12 - トリメチル - 6, 10 - メタノ - 1H - トリアゾロ [5, 4 - i] [3] ベンゾアゾシン

【0 5 6 1】

【化 1 8 9】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 257 [M+H]<sup>+</sup>

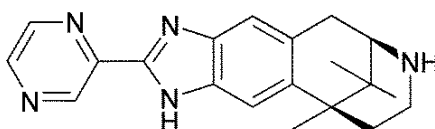
30

【0 5 6 2】

(8) (6 R, 10 S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 10, 12, 12 - トリメチル - 2 - ピラジン - 2 - イル - 6, 10 - メタノ - 1H - イミダゾ [5, 4 - i] [3] ベンゾアゾシン

【0 5 6 3】

【化 1 9 0】



40

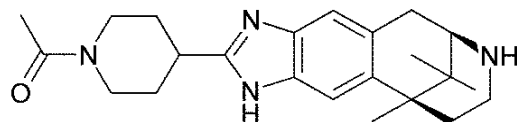
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 334 [M+H]<sup>+</sup>

【0 5 6 4】

(9) (6 R, 10 S) - 2 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 10, 12, 12 - トリメチル - 6, 10 - メタノ - 1H - イミダゾ [5, 4 - i] [3] ベンゾアゾシン

【0 5 6 5】

【化 1 9 1】



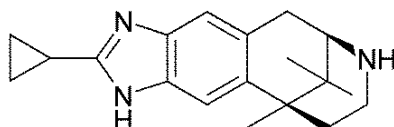
【0 5 6 6】

(10) (6R, 10S) - 2-シクロプロピル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

【0 5 6 7】

10

【化 1 9 2】



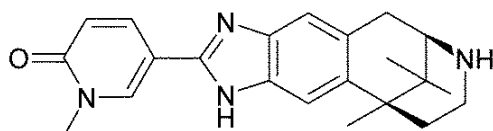
【0 5 6 8】

(11) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

20

【0 5 6 9】

【化 1 9 3】



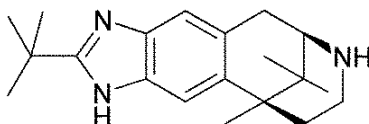
【0 5 7 0】

(12) (6R, 10S) - 2-tert-ブチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

30

【0 5 7 1】

【化 1 9 4】



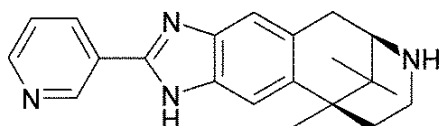
【0 5 7 2】

(13) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-ピリジン-3-イル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

40

【0 5 7 3】

【化 1 9 5】



【0 5 7 4】

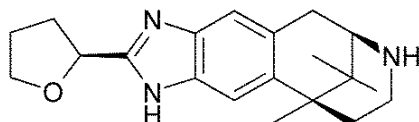
(14) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12,

50

12-トリメチル-2-[(S)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6,10-メタノ-1H-イミダゾ[5,4-i][3]ベンゾアゾシン

【0575】

【化196】



【0576】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 326 [M+H]<sup>+</sup>

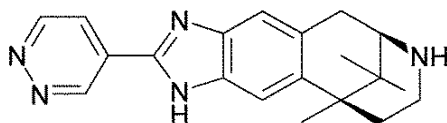
10

【0577】

(15) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-ピリダジン-4-イル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ[5,4-i][3]ベンゾアゾシン

【0578】

【化197】



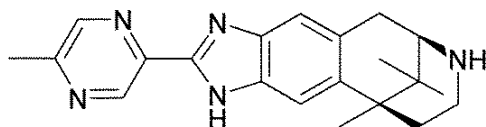
20

【0579】

(16) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ[5,4-i][3]ベンゾアゾシン

【0580】

【化198】



30

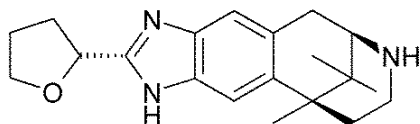
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 348 [M+H]<sup>+</sup>

【0581】

(17) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-[(R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ[5,4-i][3]ベンゾアゾシン

【0582】

【化199】



40

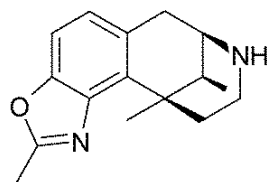
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 326 [M+H]<sup>+</sup>

【0583】

(18) (7R, 11R, 12S) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2, 11, 12-トリメチル-6, 10-メタノ-オキサゾロ[4,5-h][3]ベンゾアゾシン

【0584】

【化200】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 257 [M+H]<sup>+</sup>

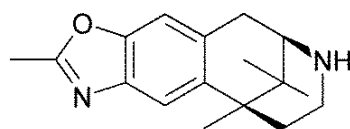
【0585】

10

(19) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 2, 10, 12, 12 - テトラメチル - 6, 10 - メタノーオキサゾロ [4, 5-i] [3] ベンゾアゾシン

【0586】

【化201】



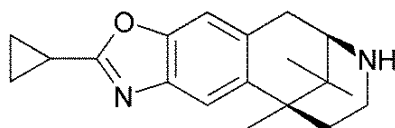
【0587】

20

(20) (6R, 10S) - 2 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 10, 12, 12 - トリメチル - 6, 10 - メタノーオキサゾロ [4, 5-i] [3] ベンゾアゾシン

【0588】

【化202】



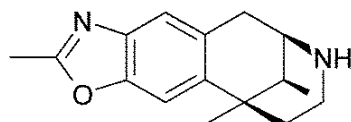
【0589】

30

(21) (6R, 10R, 12S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 2, 10, 12 - トリメチル - 6, 10 - メタノーオキサゾロ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

【0590】

【化203】



40

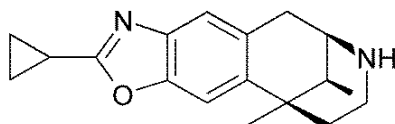
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 257 [M+H]<sup>+</sup>

【0591】

(22) (6R, 10R, 12S) - 2 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 10, 12 - ジメチル - 6, 10 - メタノーオキサゾロ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

【0592】

【化 2 0 4】



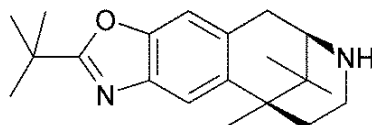
【0 5 9 3】

(23) (6R, 10S) - 2-tert-ブチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノーオキサゾロ [4, 5-i] [3] ベンゾアゾシン

【0 5 9 4】

10

【化 2 0 5】



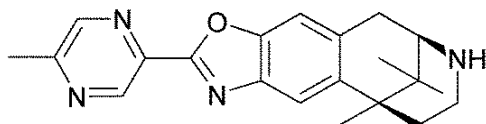
【0 5 9 5】

(24) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-6, 10-メタノーオキサゾロ [4, 5-i] [3] ベンゾアゾシン

【0 5 9 6】

20

【化 2 0 6】



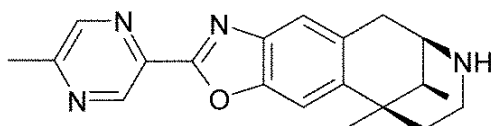
【0 5 9 7】

(25) (6R, 10R, 12S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12-ジメチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-6, 10-メタノーオキサゾロ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

【0 5 9 8】

30

【化 2 0 7】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>

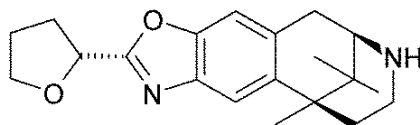
【0 5 9 9】

(26) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-[(R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6, 10-メタノーオキサゾロ [4, 5-i] [3] ベンゾアゾシン

40

【0 6 0 0】

【化 2 0 8】



【0 6 0 1】

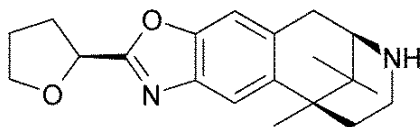
(27) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12,

50

1,2-トリメチル-2-[(S)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6,10-メタノ  
-オキサゾロ[4,5-i][3]ベンゾアゾシン

【0602】

【化209】

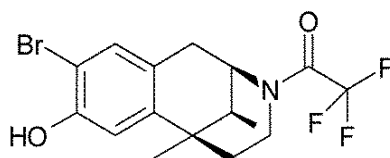


【0603】

実施例XLI

【0604】

【化210】



【0605】

1-[(2R,6R,11S)-9-bromo-8-hydroxy-6,11-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-4H-2,6-methanobenzo[d]azocin-3-yl]-2,2,2-trifluoroethanol

酢酸(2 mL)中の2,2,2-トリフルオロ-1-[(2R,6R,11S)-8-ヒドロキシ-6,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノール(3.0 g)及びピリジニウムトリプロミド(3.3 g)の溶液を80℃で2時間攪拌した。室温に冷ました後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、及びブラインで洗浄した。乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル 4:1→1:1)により精製した。

収量: 2.5 g (理論値の67%)

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 392/394 (Br) [M+H]<sup>+</sup>

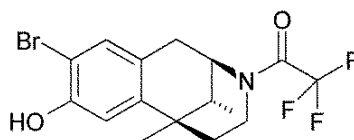
【0606】

下記化合物を実施例XLIと同様にして得た:

(1) 1-[(2R,6R,11R)-9-bromo-8-hydroxy-6,11-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-4H-2,6-methanobenzo[d]azocin-3-yl]-2,2,2-trifluoroethanol

【0607】

【化211】



質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 392/394 (Br) [M+H]<sup>+</sup>

【0608】

実施例XLII

【0609】

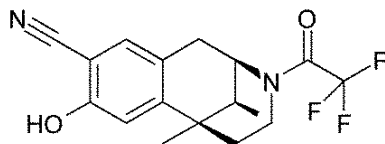
10

20

30

40

【化 2 1 2】



【0 6 1 0】

(2R, 6R, 11S)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] アゾシン-9-カルボニトリル

N-メチル-ピロリドン (2 mL) 中の 1- [(2R, 6R, 11S)-9-ブromo-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン (0.50 g) とシアン化銅 (0.23 g) の混合物を、マイクロ波オーブン中で 180 °C にて 1 時間攪拌した。室温に冷ました後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた。溶媒を除去した後、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 2 : 1 → 1 : 2) により精製した。

収量 : 0.20 g (理論値の 46 %)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>

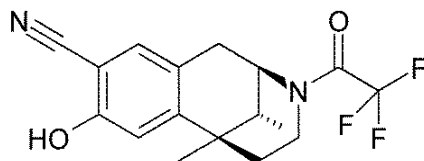
【0 6 1 1】

下記化合物を実施例XLIIと同様にして得た :

(1) (2R, 6R, 11R)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] アゾシン-9-カルボニトリル

【0 6 1 2】

【化 2 1 3】



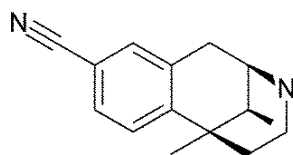
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>

【0 6 1 3】

実施例XLIII

【0 6 1 4】

【化 2 1 4】



【0 6 1 5】

(2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] アゾシン-9-カルボニトリル

水 (1 mL) 中の KF (76 mg) の溶液、続いてポリメチルヒドロシロキサン (1.0 g) を、テトラヒドロフラン (3 mL) 中の (2R, 6R, 11S)-トリフルオロ-メタン-スルホン酸 9-シアノ-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] アゾシン

ー 8-イルエステル (0.30 g) と Pd (OAc)<sub>2</sub> (7 mg) の混合物に加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、1 M NaOH (20 mL) を加えた。1 時間激しく攪拌した後、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を除去し、残留物を 4 M NaOH (1 mL) 及びメタノール (3 mL) に取り、室温で一晩攪拌した。次に溶液を 1 M 塩酸で中和し、濾過し、濃縮し、残留物を逆相 HPLC (MeCN/水) により精製した。

収量: 0.07 g (理論値の 48%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 227 [M+H]<sup>+</sup>

【0616】

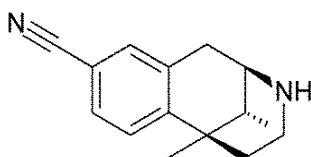
下記化合物を実施例 XLIII と同様にして得た:

10

(1) (2R, 6R, 11R)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-カルボニトリル

【0617】

【化215】



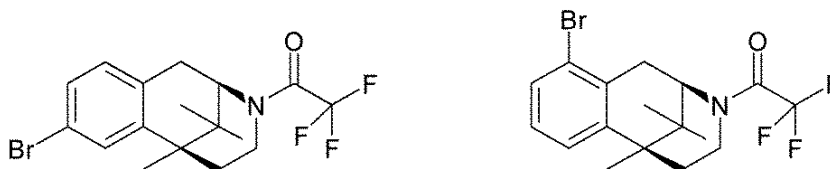
【0618】

20

実施例 XLIV

【0619】

【化216】



【0620】

30

1-[(2R, 6S)-8-ブromo-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン及び 1-[(2R, 6S)-10-ブromo-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

AlCl<sub>3</sub> (147 mg) を、1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-エタノン (275 mg) の溶液に加えた。得られた混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した後、臭素 (52 µL) を加えた。混合物を 50 °C に加熱した。50 °C で 1 時間攪拌した後、混合物を周囲温度に冷まし、ジクロロメタン (30 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。得られた混合物を 5 分間激しく攪拌し、次に 4 M 塩酸 (10 mL) を加えた。有機相を分離し、4 M 塩酸及び水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去して、更なる位置異性体の臭素付加抽出物を含む混合物中の二つの標記化合物を得た。

40

収量: 328 mg (理論値の 95%)

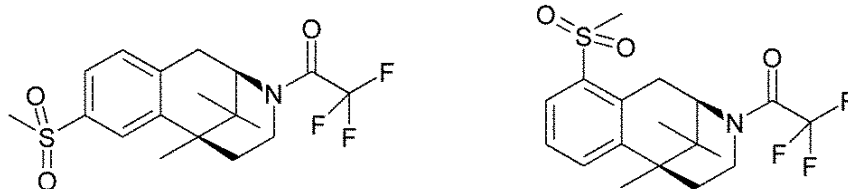
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 390 / 392 (Br) [M+H]<sup>+</sup>

【0621】

実施例 XLV

【0622】

【化 2 1 7】



【0 6 2 3】

2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-8-メタンスルホニル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン及び2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-10-メタンスルホニル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン

MeSO<sub>2</sub>Na (0.79 g) を、ジメチルスルホキシド (6 mL) 中の CuI (1.5 g) と 1-[(2R, 6S)-8-ブromo-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン / 1-[(2R, 6S)-10-ブromo-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (300 mg、実施例 XLIV からの粗生成物) の混合物に加えた。得られた混合物を 120 °C に加熱し、この温度で一晩攪拌した。周囲温度に冷ました後、混合物を濃アンモニア水 (20 mL) 及び水 (80 mL) の溶液に注いだ。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を 2M アンモニア溶液及びブラインで洗浄した。乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた後、減圧下で溶媒を除去し、残留物を逆相 HPLC (MeCN/水) により精製して、分離した二つの標記化合物を得た。

【0 6 2 4】

2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-8-メタンスルホニル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン： 収量：150 mg (理論値の 50%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>

2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-10-メタンスルホニル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン： 収量：100 mg (理論値の 33%)

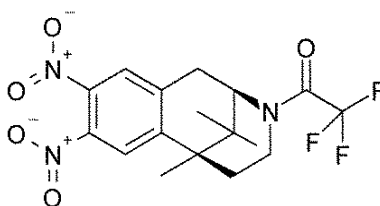
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>

【0 6 2 5】

実施例 XLVI

【0 6 2 6】

【化 2 1 8】



【0 6 2 7】

2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-8, 9-ジニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン

硝酸 (0.16 mL) を、氷浴 (約 0 °C) 中で冷却したジクロロメタン (4 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (0.65 mL) の溶液に加えた。10 分間攪拌した後、ジクロロメタン (5

10

20

30

40

50

mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-エタノン(0.50g)を加えた。得られた溶液を冷却浴で2時間、次に周囲温度で一晩攪拌した。溶液を氷冷水に注ぎ、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物をNaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル 1:0→9:1)により精製した。

収量: 330mg (理論値の51%)

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 402 [M+H]<sup>+</sup>

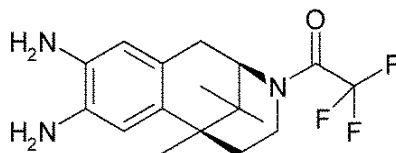
【0628】

10

#### 実施例XLVII

【0629】

【化219】



【0630】

1-[(2R, 6S)-8, 9-ジアミノ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

20

メタノール(5mL)中の10%パラジウム担持炭(300mg)と(2R, 6S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(6, 11, 11-トリメチル-8, 9-ジニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-エタノン(330mg)の混合物を、水素雰囲気下で室温にて2時間振とうした。次に濾過により触媒を分離し、溶媒を減圧下で除去して、粗標記化合物を得て、それを更に精製しないで使用した。

収量: 260mg (理論値の93%)

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 342 [M+H]<sup>+</sup>

30

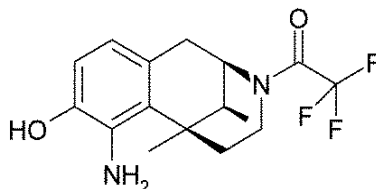
【0631】

下記化合物を実施例XLVIIと同様にして得た:

(1) 1-[(2R, 6R, 11S)-7-アミノ-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【0632】

【化220】



40

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 329 [M+H]<sup>+</sup>

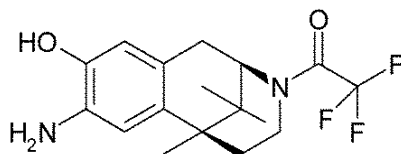
【0633】

(2) 1-[(2R, 6S)-8-アミノ-9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【0634】

50

【化 2 2 1】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 343 [M+H]<sup>+</sup>

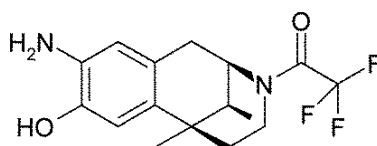
【0635】

(3) 1-[(2R, 6R, 11S)-9-アミノ-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

10

【0636】

【化 2 2 2】



20

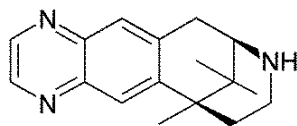
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 329 [M+H]<sup>+</sup>

【0637】

実施例XLVIII

【0638】

【化 2 2 3】



30

【0639】

(7R, 11S)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-11, 13, 13-トリメチル-7, 11-メタノーピラジノ[2, 3-i][3]ベンゾアゾシン

グリオキサール (水中の 40%、95 μL) を、エタノール (3 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した (2R, 6S)-1-(8, 9-ジアミノ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (260 mg) を加えた。冷却浴を取り外し、溶液を周囲温度で一晩攪拌した。次に溶液を濃縮し、残留物をメタノール (1 mL) に取り、4M NaOH 水溶液 (0.38 mL) で処理した。周囲温度で一晩攪拌した後、ブラインを加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、溶媒を減圧下で除去して、粗標記化合物を得て、それを更に精製しないで使用した。

40

収量: 204 mg

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 268 [M+H]<sup>+</sup>

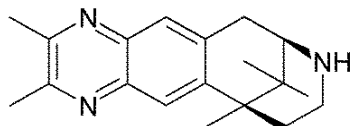
【0640】

下記化合物を実施例XLVIIIと同様にして得た:

(1) (7R, 11S)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2, 3, 11, 13, 13-ペンタメチル-7, 11-メタノーピラジノ[2, 3-i][3]ベンゾアゾシン

【0641】

【化 2 2 4】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 296 [M+H]<sup>+</sup>

【0 6 4 2】

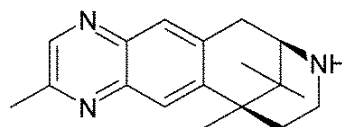
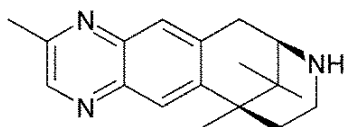
化合物を上記の手順に従ってジアセチルを使用することにより得た。

【0 6 4 3】

(2) (7R, 11S) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-3, 11, 13, 13-テトラメチル-7, 11-メタノ-ピラジノ [2, 3-i] [3] ベンゾアゾシン及び (7R, 11S) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2, 11, 13, 13-テトラメチル-7, 11-メタノ-ピラジノ [2, 3-i] [3] ベンゾアゾシン

【0 6 4 4】

【化 2 2 5】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 296 [M+H]<sup>+</sup>

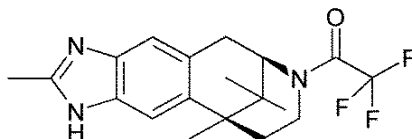
化合物を、メチルグリオキサールを使用して、それぞれの混合物として得た。

【0 6 4 5】

実施例 II

【0 6 4 6】

【化 2 2 6】



【0 6 4 7】

2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2, 10, 12, 12-テトラメチル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン-7-イル] -エタノン

氷酢酸に溶解した (2R, 6S) - 1-(8, 9-ジアミノ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] -アゾシン-3-イル) -2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン (600mg) を、130℃で3時間攪拌した。周囲温度に冷ました後、溶液を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに取った。有機溶液をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を減圧下で除去して、粗標記化合物を泡状物のような固体として得た。

収量 : 642mg

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 366 [M+H]<sup>+</sup>

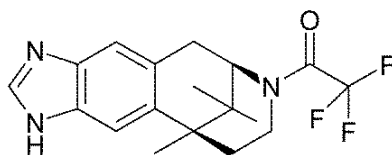
【0 6 4 8】

下記化合物を実施例IIと同様にして得た：

(1) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン-7-イル] -エタノン

【0649】

【化227】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>

反応を酢酸の代わりにギ酸を用いて実施した。

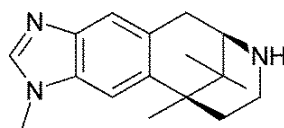
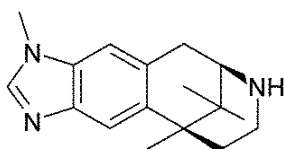
10

【0650】

実施例 L

【0651】

【化228】



【0652】

20

(6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3, 10, 12, 12-テトラメチル-6, 10-メタノ-イミダゾ [4, 5-i] [3] ベンゾアゾシン及び (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-1, 10, 12, 12-テトラメチル-6, 10-メタノ-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

ヨウ化メチル (69 μL) を、ジメチルホルムアミド (2mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1- [(6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン-7-イル] -エタノン (300mg) と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (118mg) の混合物に加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に水を加え、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 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を除去し、残留物をメタノール (3mL) に取り、4M NaOH水溶液 (0.5mL) で処理した。溶液を室温で一晩攪拌し、次に酢酸エチルで希釈した。得られた溶液を、水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去して、粗標記化合物を混合物として得た。

30

収量 : 90mg (理論値の39%)

【0653】

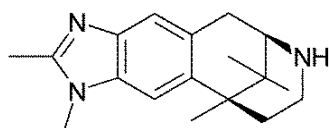
下記化合物を実施例 Lと同様にして得た :

(1) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-1, 2, 10, 12, 12-ペンタメチル-6, 10-メタノ-イミダゾ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン

40

【0654】

【化229】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 284 [M+H]<sup>+</sup>

【0655】

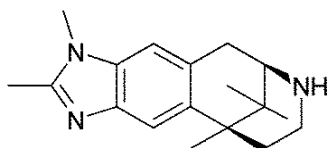
(2) (6R, 10S) - 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2, 3, 10,

50

12, 12-ペンタメチル-6, 10-メタノ-イミダゾ[4, 5-i][3]ベンゾアゾシン

【0656】

【化230】



10

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 284 [M+H]<sup>+</sup>

二つの異性体化合物(1)及び(2)を、同じ出発化合物から得て、逆相HPLCにより分離した。

【0657】

(3) (6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-1, 10, 12, 12-テトラメチル-6, 10-メタノ-トリアゾロ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシンと(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3, 10, 12, 12-テトラメチル-6, 10-メタノ-トリアゾロ[4, 5-i][3]ベンゾアゾシンの混合物

【0658】

【化231】



20

化合物を、実施例LIXの化合物から上記の反応を実施した後に得た。

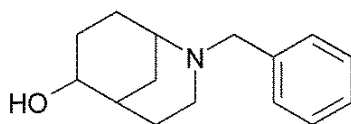
【0659】

実施例LI

【0660】

【化232】

30



【0661】

2-ベンジル-2-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-6-オール

水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中の1.5 mol/L、21 mL) を、-70℃に冷却したトルエン (30 mL) 中の酢酸 2-ベンジル-3-オキソ-2-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-6-イルエステル (1.50 g、合成のためJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 1157-1162を参照) の溶液に加えた。冷却浴を取り外し、溶液を周囲温度で一晩攪拌した。次に別の水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中の1.5 mol/L、20 mL) を加え、溶液を室温で更に4時間攪拌した。次に溶液を氷冷水に注ぎ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。水相を、4M塩酸を使用して酸性化し、酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、溶媒を除去した。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 1:0→2:1) により精製した。

40

収量: 440 mg (理論値の36%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 232 [M+H]<sup>+</sup>

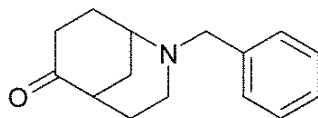
50

【0662】

実施例LII

【0663】

【化233】



【0664】

2-ベンジル-2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-6-オン

10

デス・マーチンペルヨージナン（1.30g）を、氷浴中で冷却したジクロロメタン（15mL）中の2-ベンジル-2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-6-オール（0.60g）の溶液に加えた。冷却浴を取り外し、溶液を周囲温度で1時間攪拌した。次に溶液をジクロロメタンで希釈し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液と $\text{NaHCO}_3$ 水溶液の混合物で洗浄した。溶液を乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）させ、溶媒を除去した。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 1:0→2:1）により精製した。

収量：250mg（理論値の42%）

質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 230$  [M+H]<sup>+</sup>

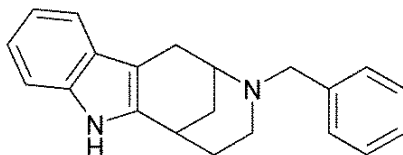
【0665】

20

実施例LIII

【0666】

【化234】



【0667】

3-ベンジル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-1H-アゾシノ[5,4-b]インドール

30

酢酸（0.24g）中の2-ベンジル-2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-6-オンの溶液を、酢酸（4mL）中の $\text{PhNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ （173mg）の還流温度に加熱した溶液に加えた。この温度で2時間攪拌した後、溶液を室温に冷まし、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）させ、溶媒を除去した。残留物を逆相HPLC（MeCN/水）により精製した。

収量：160mg（理論値の49%）

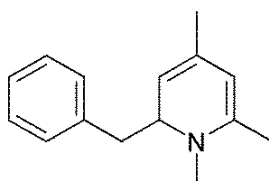
【0668】

実施例LIV

40

【0669】

【化235】



【0670】

2-ベンジル-1,4,6-トリメチル-1,2-ジヒドロピリジン

50

$\text{PhCH}_2\text{MgCl}$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ 中の1M、180mL)を、氷浴中で冷却した $\text{Et}_2\text{O}$  (90mL)中のヨウ化1, 2, 4-トリメチル-ピリジニウム (24.3g)の溶液に滴下した。氷浴中で2時間攪拌した後、溶液を72%  $\text{HClO}_4$ 水溶液 (40mL)と碎氷 (約900mL)の混合物中に注いだ。得られた混合物を1時間攪拌し、形成した沈殿物を濾過により分離した。沈殿物をメタノールで洗浄し、乾燥させて、標記化合物の $\text{HClO}_4$ 塩を得た。

収量：22.6g (理論値の74%)

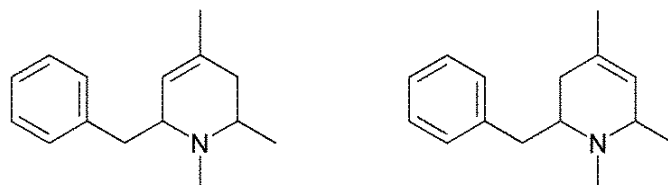
質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 214$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0671】

実施例LV

【0672】

【化236】



【0673】

6-ベンジル-1, 2, 4-トリメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン及び2-ベンジル-1, 4, 6-トリメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン

$\text{NaBH}_4$  (3.8g)を、 $\text{MeOH}$  (65mL)及び $\text{NaOH}$  (水中の1M、200mL)中の2-ベンジル-1, 4, 6-トリメチル-1, 2-ジヒドロ-ピリジン (22.6g)の溶液に滴下した。得られた混合物を室温で20分間、次に60℃で30分間攪拌した。周囲温度に冷ました後、混合物を水 (150mL)で希釈し、 $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 150\text{mL}$ )で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させ、溶媒を除去して、二つの標記化合物の混合物を得て、それを更に精製しないで次の反応工程のために使用した。

収量：11.7g (理論値の76%)

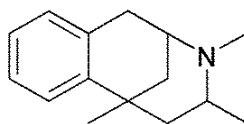
質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 216$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0674】

実施例LVI

【0675】

【化237】



【0676】

3, 4, 6-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ [d] アゾシン

6-ベンジル-1, 2, 4-トリメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジンと2-ベンジル-1, 4, 6-トリメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (実施例LVから、11.7g)の混合物を、水中の48%  $\text{HBr}$  (30mL)及び酢酸中の33%  $\text{HBr}$  (20mL)と合わせた。混合物を還流温度に加熱し、この温度で4日間攪拌した。周囲温度に冷ました後、アンモニア水 (32%、45mL)を注意深く加え、得られた混合物を $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 50\text{mL}$ )で抽出した。合わせた有機抽出物を2M塩酸 ( $3 \times 50\text{mL}$ )で抽出し、合わせた水性抽出物を、32%アンモニア水 (20mL)を使用して塩基性化し、塩基性の水相を $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 50\text{mL}$ )で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )させ、溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  95:5.0.5→75:25:2.5)により精製した。そ

10

20

30

40

50

の後、得られた標記化合物を  $i\text{PrOH}$  に溶解し、 $i\text{PrOH}$  中の  $\text{HCl}$  で処理して、 $i\text{PrOH}$  溶液から標記化合物の  $\text{HCl}$  塩を沈殿させた。

収量：1.7 g (理論値の15%)

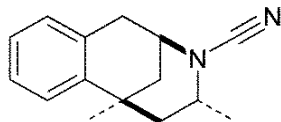
質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 216$   $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0677】

#### 実施例LVII

【0678】

【化238】



10

【0679】

4,6-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニトリル (一個のジアステレオマー、上記の構造中に記載されている置換基の相対配置は、NMR試験により裏づけられた)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) に溶解した 3,4,6-トリメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン (実施例LVIから、1.7 g) を、氷浴中で冷却した  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中の  $\text{BrCN}$  (1.17 g) の溶液に加えた。冷却浴を取り外し、混合物を周囲温度で1時間、45℃で2時間攪拌した。周囲温度に冷ました後、溶液を水、2M塩酸、及び10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液で洗浄した。溶液を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させ、溶媒を除去し、残留物を僅かなアセトンでトリチュレートして標記化合物を得た。

20

収量：0.98 g (理論値の54%)

質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 227$   $[\text{M} + \text{H}]^+$

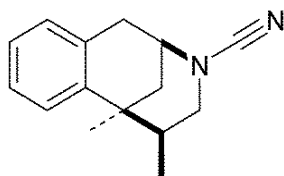
【0680】

下記化合物を実施例LVIIと同様にして得た：

(1) 5,6-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニトリル (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

【0681】

【化239】



30

質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 227$   $[\text{M} + \text{H}]^+$

出発化合物、3,5,6-トリメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシンを、J. Med. Chem. 1971, 14, 565-68に記載されているように得ることができる。

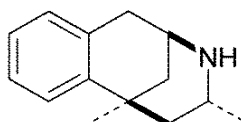
40

【0682】

#### 実施例LVIII

【0683】

【化240】



50

## 【0684】

3, 4, 6-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

4, 6-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボニトリル (一種のジアステレオマー、925mg)、水 (30mL) 及び4M塩酸 (30mL) の混合物を、還流温度で9時間攪拌した。周囲温度に冷ました後、濃アンモニア水溶液を使用して溶液を塩基性化し、得られた混合物をEtOAc (2×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去することにより標記化合物を得た。

収量: 439mg (理論値の53%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 202 [M+H]<sup>+</sup>

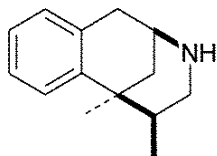
## 【0685】

下記化合物を実施例LVIIIと同様にして得た:

(1) 5, 6-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

## 【0686】

## 【化241】



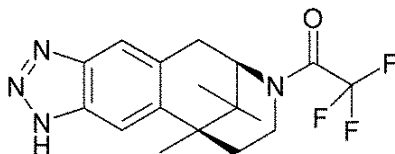
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 202 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0687】

## 実施例LIX

## 【0688】

## 【化242】



## 【0689】

2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノー1H-トリアゾロ [5, 4-i] [3] ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

水 (2mL) 中のNaNO<sub>2</sub> (330mg) の溶液を、攪拌子、1-[(2R, 6S)-8, 9-ジアミノ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (650mg) 及び酢酸 (15mL) を入れ、氷浴中で冷却したフラスコにゆっくりと加えた。得られた混合物を冷却浴で2時間、周囲温度で1時間攪拌した。次に溶液を氷冷水に注ぎ、濾過により形成された沈殿物を分離し、乾燥させて、標記化合物を得て、それを更に精製しないで使用した。

収量: 610mg (理論値の91%)

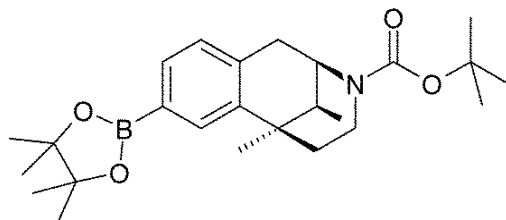
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 353 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0690】

## 実施例LX

## 【0691】

【化 2 4 3】



【0 6 9 2】

(2 R, 6 R, 1 1 S) - 6, 1 1 - ジメチル - 8 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4 H - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

攪拌子、(2 R, 6 R, 1 1 S) - 6, 1 1 - ジメチル - 8 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4 H - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (9. 9 0 g)、ビス (ピナコラト) ジボロン (6. 1 5 g)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (0. 7 3 g)、及びジオキサン (5 0 mL) を入れたフラスコを、アルゴンで 1 5 分間フラッシュした。次に 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン - パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体 (1. 0 8 g) を加え、混合物を 8 0 °C に加熱した。8 0 °C で 2 日間攪拌し、周囲温度に冷ました後、混合物を t B u O M e (1 5 0 mL) で希釈し、水 (3 × 1 0 0 mL) 及びブライン (1 × 1 0 0 mL) で洗浄した。有機相を乾燥 (M g S O<sub>4</sub>) させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 → 2 : 3) により精製して、標記化合物を無色の油状物として得た。

収量：6. 9 0 g (理論値の 7 3 %)

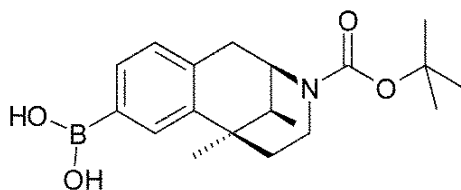
質量スペクトル (E S I<sup>+</sup>) : m / z = 4 2 8 [M + H]<sup>+</sup>

【0 6 9 3】

実施例 LXI

【0 6 9 4】

【化 2 4 4】



【0 6 9 5】

(2 R, 6 R, 1 1 S) - 6, 1 1 - ジメチル - 8 - ボロノ - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4 H - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

1 M N H<sub>4</sub> O A c 水溶液 (3 4 mL) 及びアセトン (6 0 mL) 中の (2 R, 6 R, 1 1 S) - 6, 1 1 - ジメチル - 8 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4 H - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2. 5 0 g) 及び N a I O<sub>4</sub> (5. 0 0 g) の溶液を、室温で一晩攪拌した。次に溶液を濃縮し、水を残留物に加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去して、標記化合物を無色の泡状物のような固体として得た。

収量：1. 8 3 g (理論値の 9 1 %)

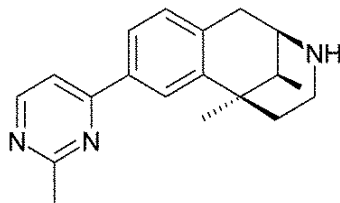
質量スペクトル (E S I<sup>-</sup>) : m / z = 3 9 0 [M + H C O O]<sup>-</sup>

【0696】

実施例LXII

【0697】

【化245】



10

【0698】

(2R, 6R, 11S)-6, 11-dimethyl-8-(2-methylpyrimidin-4-yl)-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-2, 6-methanonaphtho[d]azosine

Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.3 mg) を、n-ブタノール (2 mL) 中の (2R, 6R, 11S)-6, 11-dimethyl-8-borono-1, 2, 5, 6-tetrahydro-4H-2, 6-methanonaphtho[d]azosine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (0.30 g)、4-chloro-2-methylpyrimidine (93 mg)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.31 g)、及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル (11.5 mg) の混合物に、アルゴン雰囲気下で加えた。得られた混合物を 100 °C に加熱し、この温度で一晩攪拌した。室温に冷ました後、酢酸エチルを加え、得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) に取り、F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H (0.5 mL) で 1 時間処理した。次に溶液を濃縮し、残留物を逆相 HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>) により精製して、標記化合物を得た。

20

収量：0.10 g (理論値の 48%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 294 [M+H]<sup>+</sup>

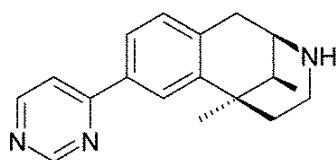
【0699】

下記化合物を実施例LXIIと同様にして得た：

(1) (2R, 6R, 11S)-6, 11-dimethyl-8-pyrimidin-4-yl-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-2, 6-methanonaphtho[d]azosine

【0700】

【化246】



30

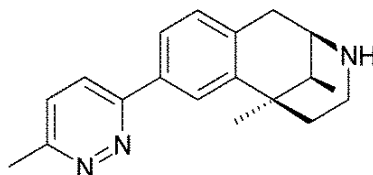
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 280 [M+H]<sup>+</sup>

【0701】

実施例LXIII

【0702】

【化247】



40

【0703】

(2R, 6R, 11S)-6, 11-dimethyl-8-(6-methylpyridazine-3-yl)-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-2, 6-methanonaphtho[d]azosine

50

ル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン  
 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (1.13mL) を、ジメチルホルムアミド (2mL) 中の (2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) - 1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル (483mg) と 3-クロロ-6-メチル-ピリダジン (218mg) の混合物に加えた。得られた混合物をアルゴンでフラッシュし、次に1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体 (73mg) を加えた。混合物を100℃に加熱し、この温度で一晩攪拌した。室温に冷ました後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) に取り、F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H (0.5mL) で1時間処理した。次に溶液を濃縮し、残留物を逆相HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>) により精製して、標記化合物を得た。

収量: 225mg (理論値の68%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 294 [M+H]<sup>+</sup>

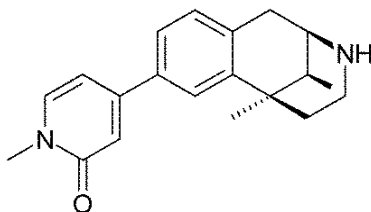
【0704】

下記の化合物を実施例LXIIIと同様にして得た:

(1) (2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-8- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン

【0705】

【化248】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>

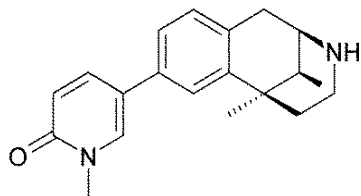
トリフルオロメタンスルホン酸1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルエステル又は4-ブromo-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを、カップリングパートナーとして使用した。

【0706】

(2) 5- [(2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル] - 1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

【0707】

【化249】

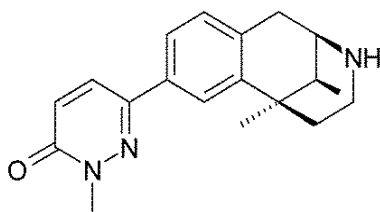


【0708】

(3) 6- [(2R, 6R, 11S) - 6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル] - 2-メチル-2H-ピリダジン-3-オン

【0709】

【化250】



【0710】

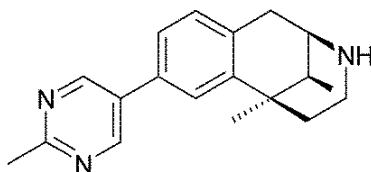
6-クロロ-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オンをカップリングパートナーとして使用した。

【0711】

(4) (2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-8-(2-メチル-ピリミジン-5-イル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン

【0712】

【化251】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 294 [M+H]<sup>+</sup>

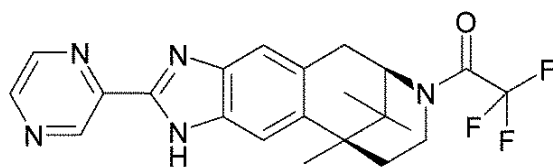
5-ブロモ-2-メチル-ピリミジンを、カップリングパートナーとして使用した。

【0713】

実施例LXIV

【0714】

【化252】



【0715】

2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-ピラジン-2-イル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

ジメチルホルムアミド (5 mL) 中のピラジン-2-カルボン酸 (152 mg)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (397 mg)、及びトリエチルアミン (0.5 mL) の溶液を、室温で30分間攪拌した後、1-[(2R, 6S)-8, 9-ジアミノ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン (300 mg) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。次に溶液をEtOAcで希釈し、水及び2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸(5 mL)に取った。得られた溶液を80℃で一晩加熱した。次に溶媒を減圧下で除去し、残留物をトルエンで2回蒸発させて、粗標記化合物を得て、それを更に精製しないで使用した。

収量：380mg（定量）

質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 430$  [M+H]<sup>+</sup>

【0716】

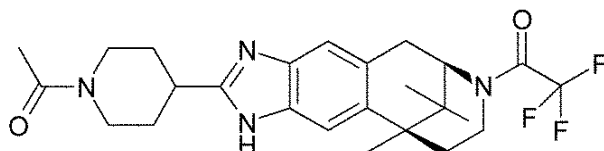
下記化合物を実施例LXIVと同様にして得た：

(1) 1-[(6R, 10S)-2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノー1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【0717】

【化253】

10



質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 477$  [M+H]<sup>+</sup>

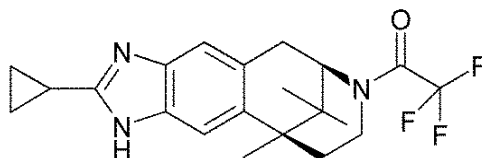
【0718】

(2) 1-[(6R, 10S)-2-シクロプロピル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノー1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

20

【0719】

【化254】



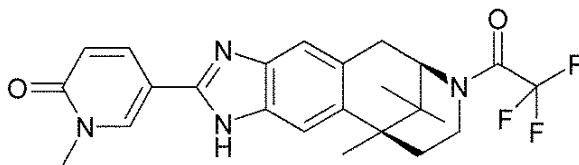
【0720】

(3) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6, 10-メタノー1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

30

【0721】

【化255】



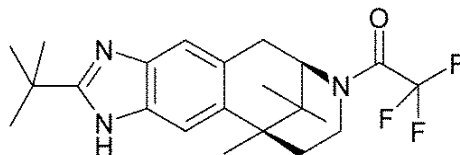
40

【0722】

(4) 1-[(6R, 10S)-2-tert-ブチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノー1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【0723】

【化 2 5 6】



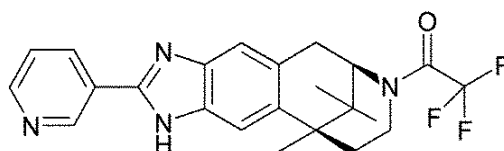
【0 7 2 4】

(5) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-ピリジン-3-イル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

10

【0 7 2 5】

【化 2 5 7】



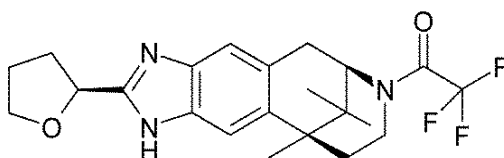
【0 7 2 6】

(6) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-{(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-[(S)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル}-エタノン

20

【0 7 2 7】

【化 2 5 8】



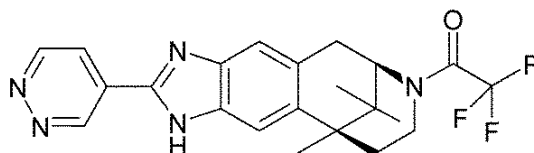
【0 7 2 8】

(7) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-ピリダジン-4-イル-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

30

【0 7 2 9】

【化 2 5 9】



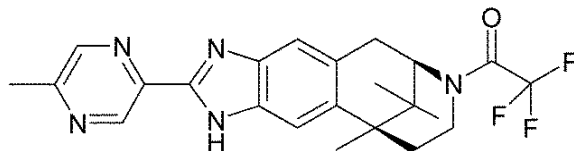
40

【0 7 3 0】

(8) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

【0 7 3 1】

【化 2 6 0】



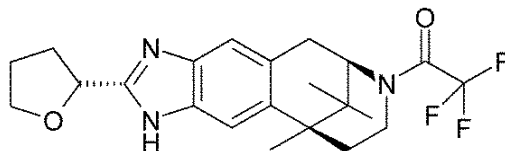
【0 7 3 2】

(9) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-[(R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6, 10-メタノ-1H-イミダゾ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

10

【0 7 3 3】

【化 2 6 1】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 422 [M+H]<sup>+</sup>

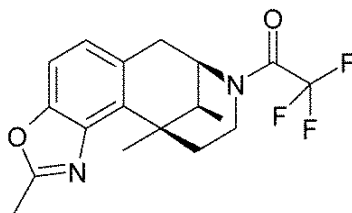
20

【0 7 3 4】

実施例LXV

【0 7 3 5】

【化 2 6 2】



30

【0 7 3 6】

2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(7R, 11R, 12S)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2, 11, 12-トリメチル-7, 11-メタノ-1H-オキサゾロ[4, 5-h][3]ベンゾアゾシン-8-イル]-エタノン

オルト酢酸トリメチル (1 mL) に取った 1-[(2R, 6R, 11S)-7-アミノ-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (200 mg) を、100℃で3時間加熱した。周囲温度に冷ました後、混合物を濃縮し、残留物を僅かなメタノールでトリチュレートし、乾燥させて、標記化合物を得た。

40

収量：100 mg (理論値の47%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 353 [M+H]<sup>+</sup>

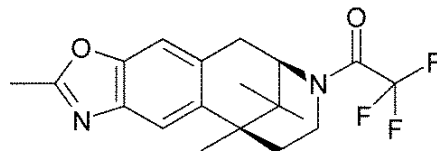
【0 7 3 7】

下記化合物を実施例LXVと同様にして得た：

(1) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2, 10, 12, 12-テトラメチル-6, 10-メタノ-オキサゾロ[4, 5-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

【0 7 3 8】

【化 2 6 3】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 367 [M+H]<sup>+</sup>

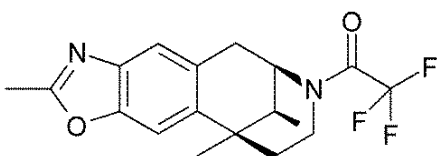
【0739】

(2) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10R, 12S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2, 10, 12-トリメチル-6, 10-メタノーオキサゾロ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

10

【0740】

【化 2 6 4】



20

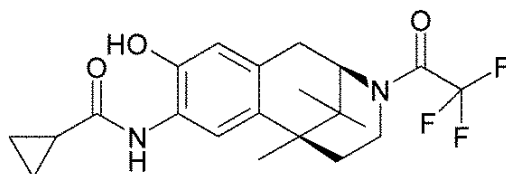
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 353 [M+H]<sup>+</sup>

【0741】

実施例LXVI

【0742】

【化 2 6 5】



30

【0743】

シクロプロパンカルボン酸 [(2R, 6S)-9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-イル]-アミド

シクロプロピルカルボニルクロリド (0.13 mL) を、ジクロロメタン (3 mL) 中の 1-[(2R, 6S)-8-アミノ-9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン (0.50 g) 及びトリエチルアミン (0.25 mL) の溶液に加えた。溶液を室温で一晩攪拌した後、濃アンモニア水溶液 (1 mL) 及びメタノール (2 mL) を加え、得られた混合物を更に 2 時間攪拌した。次に溶液を濃縮し、水を残留物に加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去して、粗標記化合物を得て、それを更に精製しないで使用した。

40

収量：0.62 g (定量)

【0744】

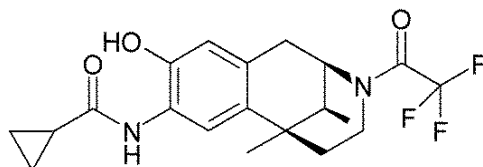
下記化合物を実施例LXVIと同様にして得た：

(1) シクロプロパンカルボン酸 [(2R, 6R, 11S)-9-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-イル]-アミド

【0745】

50

【化 2 6 6】



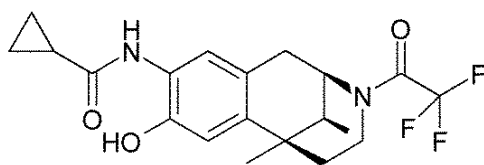
【0 7 4 6】

(2) シクロプロパンカルボン酸 [(2R, 6R, 11S) - 8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-イル] -アミド

10

【0 7 4 7】

【化 2 6 7】



質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 397 [M+H]<sup>+</sup>

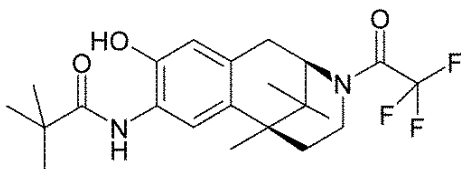
【0 7 4 8】

20

(3) N-[(2R, 6S) - 9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル] -2, 2-ジメチルプロピオンアミド

【0 7 4 9】

【化 2 6 8】



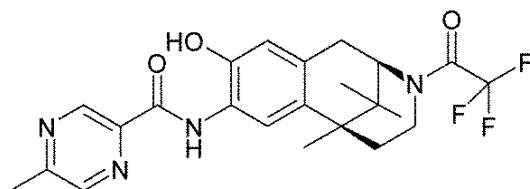
30

【0 7 5 0】

(4) 5-メチルピラジン-2-カルボン酸 [(2R, 6S) - 9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル] -アミド

【0 7 5 1】

【化 2 6 9】



40

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 463 [M+H]<sup>+</sup>

【0 7 5 2】

あるいは手順Aに記載されているように、化合物を、5-メチルピラジン-2-カルボン酸から、ジメチルホルムアミド中の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート及びエチルジイソプロピルアミンを使用して得た。

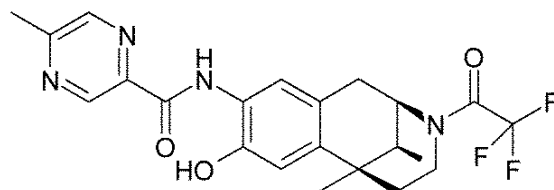
50

## 【0753】

(5) 5-メチルピラジン-2-カルボン酸 [(2R, 6R, 11S)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-イル] -アミド

## 【0754】

## 【化270】



10

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 449 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0755】

あるいは手順Aに記載されているように、化合物を、5-メチルピラジン-2-カルボン酸から、ジメチルホルムアミド中の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート及びエチルジイソプロピルアミンを使用して得た

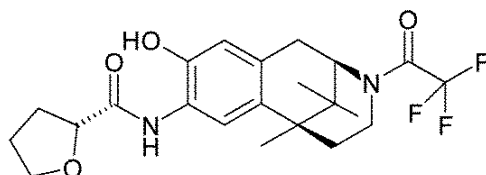
20

## 【0756】

(6) (R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 [(2R, 6S)-9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル] -アミド

## 【0757】

## 【化271】



30

## 【0758】

好ましくは手順Aに記載されているように、化合物を、(R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸から、ジメチルホルムアミド中の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート及びエチルジイソプロピルアミンを使用して得た。

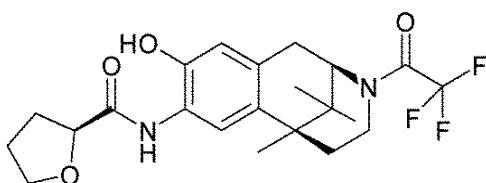
## 【0759】

(7) (S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 [(2R, 6S)-9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル] -アミド

40

## 【0760】

## 【化272】



50

## 【0761】

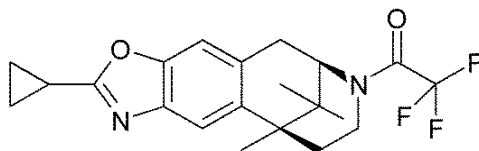
好ましくは手順Aに記載されているように、化合物を、(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸から、ジメチルホルムアミド中の2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート及びエチルジイソプロピルアミンを使用して得た。

## 【0762】

## 実施例LXVII

## 【0763】

## 【化273】



10

## 【0764】

1-[(6R,10S)-2-シクロプロピル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-10,12,12-トリメチル-6,10-メタノーオキサゾロ[4,5-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン

キシレン(6mL)中のシクロプロパンカルボン酸[(2R,6S)-9-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-イル]-アミド(0.62g)及びp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(76mg)の溶液を、還流温度で5時間攪拌した。室温に冷ました後、溶液を濃縮し、酢酸エチルを残留物に加え、得られた混合物を水及びブラインで洗浄した。有機溶液を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、溶媒を蒸発させて、標記化合物を得た。

20

収量: 0.52g (理論値の89%)

## 【0765】

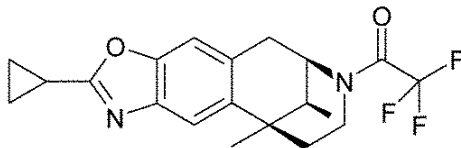
下記の化合物を実施例LXVIIと同様にして得た:

(1) 1-[(6R,10R,12S)-2-シクロプロピル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-10,12-ジメチル-6,10-メタノーオキサゾロ[4,5-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン

30

## 【0766】

## 【化274】



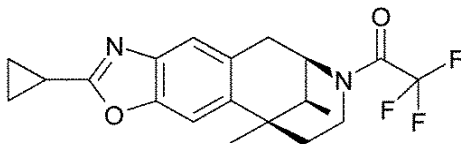
## 【0767】

(2) 1-[(6R,10R,12S)-2-シクロプロピル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-10,12-ジメチル-6,10-メタノーオキサゾロ[5,4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン

40

## 【0768】

## 【化275】



50

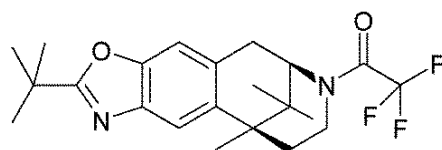
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

【0769】

(3) 1-[(6R, 10S)-2-tert-ブチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノーオキサゾロ[4, 5-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

【0770】

【化276】



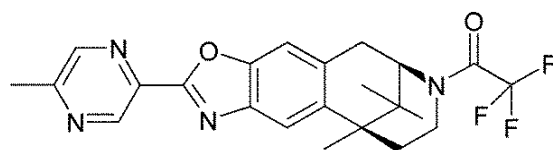
10

【0771】

(4) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(5-メチルピラジン-2-イル)-6, 10-メタノーオキサゾロ[4, 5-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

【0772】

【化277】



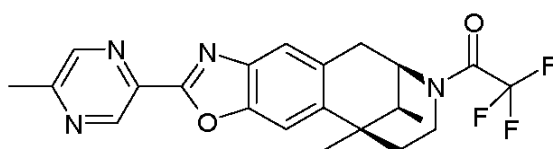
20

【0773】

(5) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10R, 12S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12-ジメチル-2-(5-メチルピラジン-2-イル)-6, 10-メタノーオキサゾロ[5, 4-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

【0774】

【化278】



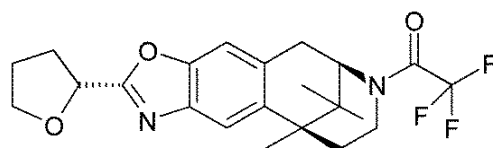
30

【0775】

(6) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-[(R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6, 10-メタノーオキサゾロ[4, 5-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

【0776】

【化279】



40

【0777】

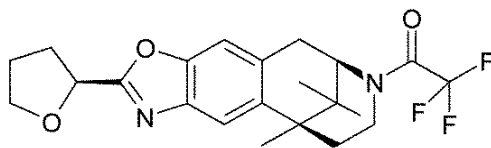
(7) 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(5-メチルピラジン-2-イル)-6, 10-メタノーオキサゾロ[4, 5-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

50

0-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-[(S)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6, 10-メタノ-オキサゾロ[4, 5-i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-エタノン

【0778】

【化280】



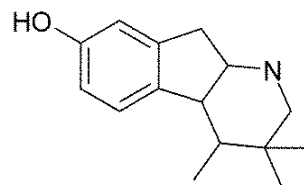
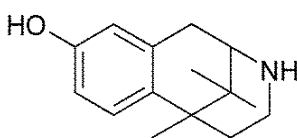
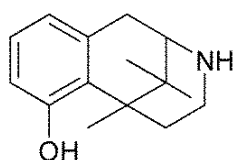
10

【0779】

実施例LXVIII

【0780】

【化281】



20

【0781】

6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-7-オール, 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-オール、及び3, 3, 4-トリメチル-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-7-オール

2-(3-メトキシベンジル)-3, 3-ジメチル-4-メチレン-ピペリジン-1-カルバルデヒド (調製のため、J. Med. Chem. 1997, 40, 2928-2939を参照; 47. 5 g) を、水中の48% HBr (300 mL) と合わせた。混合物を還流温度に加熱し、この温度で24時間撹拌した。周囲温度に冷ました後、濾過により沈殿物を分離し、水で洗  
30  
浄し、アセトンでトリチュレートした。次に沈殿物を1N NaOH水溶液とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の混合物に取った。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>相を分離し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮した。残留物をEtOAcから再結晶化して、6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-オールを得た。反応  
40  
混合物の濾液を、(沈殿物を洗浄し、トリチュレートした) 水及びアセトン相と合わせ、濃アンモニア水溶液を使用して塩基性化した。得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、溶媒を蒸発させた。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90:10:1→70:30:3)により精製して、分離した6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-7-オール及び3, 3, 4-トリメチル-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-インデノ[2, 1-b]ピリジン-7-オールを得た。

【0782】

6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-7-オール:

収量: 5. 2 g (理論値の13%)

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 232 [M+H]<sup>+</sup>

6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-オール:

収量: 9. 3 g (理論値の23%)

50

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 232 [M+H]<sup>+</sup>

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

収量: 4.2 g (理論値の10%)

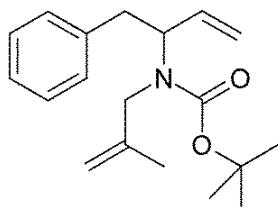
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 232 [M+H]<sup>+</sup>

【0783】

#### 実施例LXIX

【0784】

【化282】



10

【0785】

(1-ベンジル-アリル) - (2-メチル-アリル) - カルバミン酸tert-ブチルエステ  
ル

NaH (鉱油中の60%、0.15 g) を、N-メチルピロリジノン (5 mL) 中の (1-ベンジル-アリル) - カルバミン酸tert-ブチルエステル (調製のために例えば、Eur. J. Org. Chem. 2002, 1, 139-144を参照; 0.86 g) の溶液に加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した後、3-ブロモ-2-メチル-プロペン (0.38 mL) を加えた。5時間攪拌した後、ブラインを加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 1:0 → 1:1) により精製した。

収量: 0.79 g (理論値の75%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 302 [M+H]<sup>+</sup>

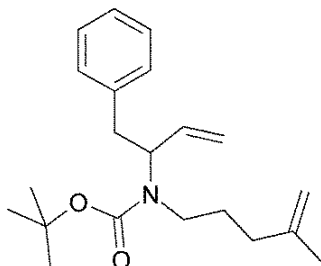
【0786】

下記化合物を実施例LXIXと同様にして得た:

(1) (1-ベンジル-アリル) - (4-メチル-ペンタ-4-エニル) - カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0787】

【化283】



40

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 330 [M+H]<sup>+</sup>

ジクロロメタン中のNEt<sub>3</sub>存在下で4-メチル-ペンタ-4-エン-1-オール及び塩化メシルから調製した、メタンスルホン酸4-メチル-ペンタ-4-エニルエステルを求電子試薬として使用した。

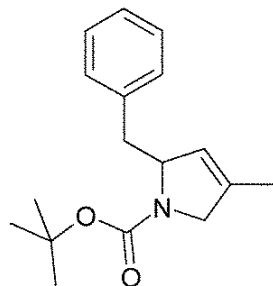
【0788】

#### 実施例LXX

【0789】

50

【化 2 8 4】



【0 7 9 0】

10

2-ベンジル-4-メチル-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

〔(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)-ジクロロ-(フェニルメチレン)-(トリシクロヘキシルホスフィン)-ールテニウム(28mg)を、トルエン(50mL)中の(1-ベンジル-アリル)-(2-メチル-アリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.79g)の溶液にアルゴン雰囲気下で室温にて加えた。得られた混合物を60℃に加熱し、この温度で3時間攪拌した。室温に冷ました後、溶媒を蒸発させ、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル 1:0→1:1)により精製した。

収量: 0.40g (理論値の56%)

20

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 274 [M+H]<sup>+</sup>

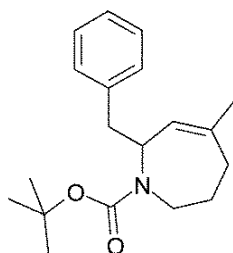
【0 7 9 1】

下記化合物を実施例LXXと同様にして得た:

(1) 7-ベンジル-5-メチル-2,3,4,7-テトラヒドロアゼピン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0 7 9 2】

【化 2 8 5】



30

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 302 [M+H]<sup>+</sup>

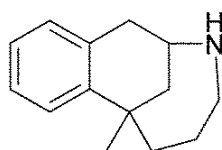
【0 7 9 3】

実施例LXXI

【0 7 9 4】

40

【化 2 8 6】



【0 7 9 5】

1-メチル-10-アザトリシクロ[7.4.1.0\*2,7\*]テトラデカ-2,4,6-トリエン

トリフルオロメタンスルホン酸(2.5mL)を、氷浴中で冷却したジクロロメタン(5

50

mL) 中の 7-ベンジル-5-メチル-2, 3, 4, 7-テトラヒドロアゼピン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.30 g) の溶液に加えた。氷浴を取り外し、溶液を室温で5時間攪拌した。次に氷冷水及び  $K_2CO_3$  水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) させ、溶媒を蒸発させ、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 99:1→9:1) により精製した。

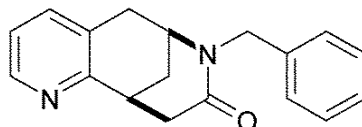
収量: 0.10 g (理論値の50%)

【0796】

実施例LXXII

【0797】

【化287】



【0798】

7-ベンジル-6, 7, 9, 10-テトラヒドロ-5H-6, 10-メタノーピリド [3, 2-d] アゾシン-8-オン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

攪拌子、2-ベンジル-2-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3, 6-ジオン (調製のためにJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 1157-1162を参照; 0.80 g)、 $NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$  (30mg)、プロパルギルアミン (0.45mL)、及びエタノール (5mL) を入れたフラスコを、マイクロ波照射で100℃にて10分間加熱した。室温に冷ました後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル/メタノール 6:4:1) により精製した。

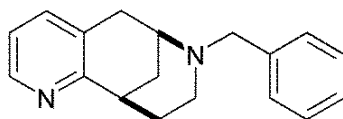
収量: 0.52 g (理論値の56%)

【0799】

実施例LXXIII

【0800】

【化288】



【0801】

7-ベンジル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-6, 10-メタノーピリド [3, 2-d] アゾシン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

$LiAlH_4$  (THF中の1M、4.5mL) を、氷浴中で冷却したTHF (3mL) 中の7-ベンジル-6, 7, 9, 10-テトラヒドロ-5H-6, 10-メタノーピリド [3, 2-d] アゾシン-8-オン (0.55 g) の溶液に滴下した。冷却浴を取り外し、混合物を室温で2時間攪拌した。氷冷水及び4M塩酸 (4mL) を加え、混合物を更に15分間攪拌した。次に混合物を4M  $NaOH$  水溶液を使用して塩基性化し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) させ、溶媒を蒸発させ、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル/メタノール 4:1:0→1:1:1) により精製した。

収量: 0.16 g (理論値の32%)

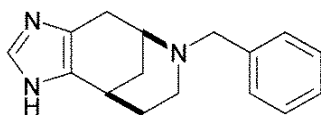
【0802】

下記の化合物を実施例LXXIIIと同様にして得た:

(1) 9-ベンジル-3, 5, 9-トリアザトリシクロ [6.3.1.0\*2, 6\*] ドデカ-2 (6), 4-ジエン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物)

【0803】

【化289】

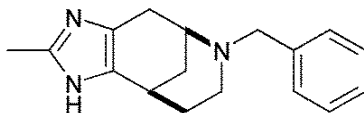
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 254 [M+H]<sup>+</sup>

【0804】

(2) 9-ベンジル-4-メチル-3, 5, 9-トリアザートリシクロ [6. 3. 1. 0\*2, 6\*] ドデカ-2 (6), 4-ジエン (表示のジアステレオマーの混合物) 10

【0805】

【化290】

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 268 [M+H]<sup>+</sup>

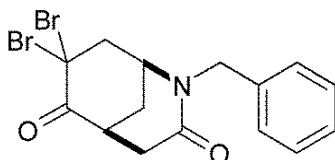
【0806】

20

実施例LXXIV

【0807】

【化291】



【0808】

2-ベンジル-7, 7-ジブromo-2-アザ-ビスシクロ [3. 3. 1] ノナン-3, 6-ジオン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物) 30

酢酸 (5 mL) 中の臭素 (1. 2 mL) の溶液を、酢酸 (40 mL) 中の 2-ベンジル-2-アザ-ビスシクロ [3. 3. 1] ノナン-3, 6-ジオン (調製のため J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 1157-1162 を参照; 3. 05 g) の溶液に加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に溶液を氷冷水に注ぎ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、溶媒を蒸発させて、標記化合物を固体として得た。

収量: 4. 69 g (理論値の 88%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 400 / 402 / 404 (2 Br) [M+H]<sup>+</sup>

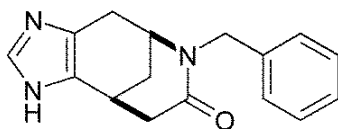
【0809】

40

実施例LXXV

【0810】

【化292】



【0811】

9-ベンジル-3, 5, 9-トリアザートリシクロ [6. 3. 1. 0\*2, 6\*] ドデカ-2 (6), 4-ジエン-10-オン (表示のジアステレオマーのラセミ混合物) 50

2-ベンジル-7,7-ジブromo-2-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-3,6-ジオン（一種のジアステレオマー、2.50 g）、パラホルムアルデヒド（0.19 g）、及びメタノール中約7Mアンモニア（25 mL）の混合物を、室温で一晩攪拌した。次に溶液を濃縮し、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1→9:1）により精製した。

収量：0.85 g（純度約85%、理論値の44%）

質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）：m/z = 268 [M+H]<sup>+</sup>

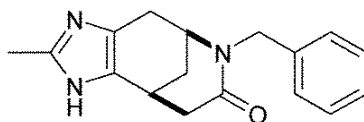
【0812】

下記化合物を実施例LXXVと同様にして得た：

（1） 9-ベンジル-4-メチル-3,5,9-トリアザ-トリシクロ[6.3.1.0\*2,6\*]ドデカ-2（6），4-ジェン-10-オン（表示のジアステレオマーのラセミ混合物）

【0813】

【化293】



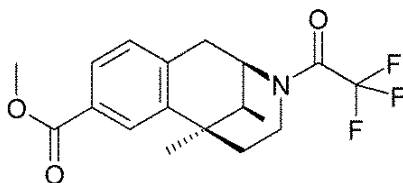
アセトアルデヒドを、パラホルムアルデヒドの代わりに使用した。

【0814】

実施例LXXVI

【0815】

【化294】



【0816】

（2R,6R,11S）-6,11-ジメチル-3-（2,2,2-トリフルオロアセチル）-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-カルボン酸メチルエステル

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン（5.4 mL）、1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（1.30 g）、及びPd（OAc）<sub>2</sub>（0.78 g）を、トリフルオロメタンスルホン酸（2R,6R,11S）-6,11-ジメチル-3-（2,2,2-トリフルオロアセチル）-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-イルエステル（7.0 g）、ジメチルホルムアミド（30 mL）、及びメタノール（30 mL）を入れたフラスコにアルゴン雰囲気中で順次加えた。反応フラスコをCO圧力（7 bar）下に置き、70℃で17時間振とうした。周囲温度に冷ました後、水を加え、得られた混合物をEt<sub>2</sub>O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、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）させた。溶媒を蒸発させて、標記化合物を油状物として得て、これは放置している間に結晶化した。

収量：5.2 g（理論値の93%）

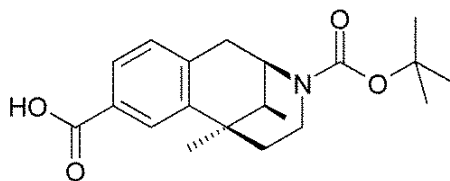
質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）：m/z = 356 [M+H]<sup>+</sup>

【0817】

実施例LXXVII

【0818】

【化 2 9 5】



【0 8 1 9】

(2R, 6R, 11S)-6, 11-dimethyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-4H-2, 6-methanonaphtho[d]azepine-3, 8-dicarboxylic acid 3-tert-butyl ester

10

4M NaOH水溶液(18.5mL)を、メタノール(40mL)中の(2R, 6R, 11S)-6, 11-dimethyl-3-(2, 2, 2-trifluoroacetyl)-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-2, 6-methanonaphtho[d]azepine-8-carboxylic acid methyl ester(5.2g)の溶液に加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。MeCOOHを用いて溶液を中和した後、NEt<sub>3</sub>(10mL)及びTHF(20mL)を加え、溶液を氷浴中で冷却した。次に二炭酸ジ-tertブチル(4.0g)を加え、冷却浴を取り外し、溶液を周囲温度で一晩攪拌した。1M HCl水溶液(30mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を蒸発させて、標記化合物を得た。

20

収量：5.3g(定量)

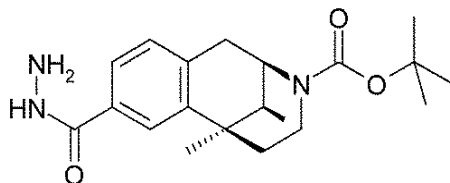
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)：m/z = 346 [M+H]<sup>+</sup>

【0 8 2 0】

実施例LXXVIII

【0 8 2 1】

【化 2 9 6】



30

【0 8 2 2】

(2R, 6R, 11S)-8-hydrazinocarbonyl-6, 11-dimethyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-4H-2, 6-methanonaphtho[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

NEt<sub>3</sub>(1.7mL)及び2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-tetramethyluronium tetrafluoroborate(3.9g)を、ジメチルホルムアミド(10mL)中の(2R, 6R, 11S)-6, 11-dimethyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-4H-2, 6-methanonaphtho[d]azepine-3, 8-dicarboxylic acid 3-tert-butyl ester(4.2g)の溶液に順次加えた。得られた溶液を周囲温度で30分間攪拌した後、ヒドラジン水和物(3mL)を加えた。溶液を室温で1時間さらに攪拌し、次に水(30mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を1M NaOH水溶液、水、及びブラインで洗浄した。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた後、溶媒を蒸発させ、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 1:4→0:1)により精製して、標記化合物を得た。

40

収量：2.8g(理論値の64%)

質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>)：m/z = 358 [M-H]<sup>-</sup>

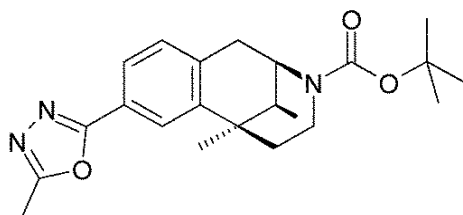
【0 8 2 3】

実施例LXXIX

50

【0824】

【化297】



【0825】

10

(2R, 6R, 11S) - 6, 11 - ジメチル - 8 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4H - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

(EtO)<sub>3</sub>CM e (2 mL) 中の (2R, 6R, 11S) - 8 - ヒドラジノカルボニル - 6, 11 - ジメチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4H - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.50 g) を、マイクロ波オーブン中で 120℃ にて 30 分間加熱した。室温に冷ました後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、逆相 HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH) により精製して、標記化合物を得た。

収量：93 mg (理論値の 17%)

20

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 384 [M+H]<sup>+</sup>

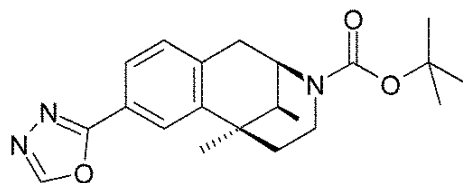
【0826】

下記の化合物を実施例 LXXIX と同様にして得た：

(1) (2R, 6R, 11S) - 6, 11 - ジメチル - 8 - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4H - 2, 6 - メタノーベンゾ [d] アゾシン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0827】

【化298】



30

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 370 [M+H]<sup>+</sup>

反応を 145℃ で (EtO)<sub>3</sub>CH を用いて行った。

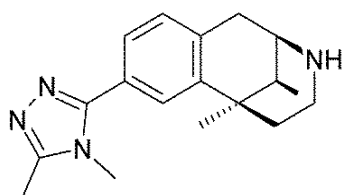
【0828】

実施例 LXXX

【0829】

40

【化299】



【0830】

(2R, 6R, 11S) - 8 - (4, 5 - ジメチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6, 11 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 -

50

メタノーベンゾ [d] アゾシン

塩化オキサリル (0.12 mL) を、氷浴中で冷却したジクロロメタン (5 mL) 中の N-メチルアセトアミド (102 mg) 及び 2, 6-エールチジン (0.33 mL) の溶液に加えた。溶液を 15 分間攪拌した後、(2R, 6R, 11S)-8-ヒドラジノカルボニル-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.50 g) を加え、冷却浴を取り外した。得られた溶液を周囲温度で 1 時間攪拌し、次に NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で中和した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸 (3 mL) に取り、120℃で 2.5 時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をトリフルオロ酢酸 (1 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) に取り、tert-ブトキシカルボニル基を開裂した。溶液を室温で一晩攪拌し、次に濃縮した。残留物を僅かなメタノール/アセトニトリルに溶解し、アンモニア水で中和し、逆相 HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH) により精製して、標記化合物を得た。

収量: 50 mg (理論値の 12%)

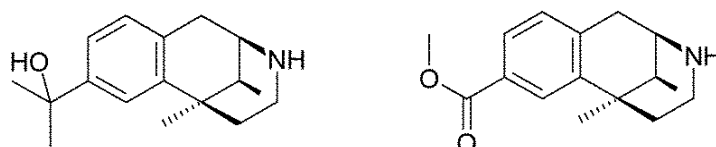
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 297 [M+H]<sup>+</sup>

【0831】

実施例 LXXXI

【0832】

【化300】



【0833】

2-[(2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル]-プロパン-2-オール及び (2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-カルボン酸メチルエステル

MeMgBr (テトラヒドロフラン/トルエン中の 1.4 mol/L, 2.0 mL) を、氷浴中で冷却したテトラヒドロフラン (5 mL) 中の (2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-カルボン酸メチルエステル (0.20 g) の溶液に加えた。溶液を冷却しながら 2 時間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を注意深く加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。溶媒を蒸発させて、標記化合物の混合物 (約 4:1 2-[(2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-8-イル]-プロパン-2-オールに有利) を得た。

収量: 0.15 g

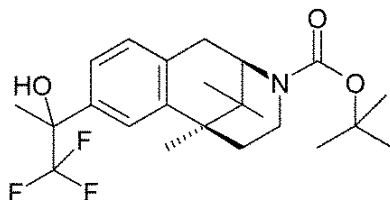
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): 分析 HPLC-MS で測定した両方の化合物に関して、m/z = 260 [M+H]<sup>+</sup>

【0834】

実施例 LXXXII

【0835】

【化 3 0 1】



【0 8 3 6】

(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-8-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (テトラヒドロフラン中の2M、0.42mL)を、約-5℃に冷却したテトラヒドロフラン(3mL)中の(2R, 6S)-8-アセチル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.30g)とCsF(13mg)の混合物に滴下した。混合物を-5℃で1.5時間攪拌した。次に1M HCl水溶液(70mL)を加え、混合物を1時間攪拌した。混合物を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を使用して塩基性化し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を蒸発させて、粗標記化合物を得て、それを更に精製しないで保護基を開裂に付した。

20

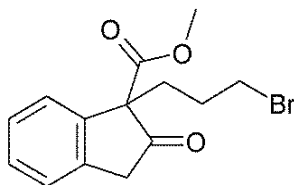
収量：0.36g(粗)

【0 8 3 7】

実施例LXXXIII

【0 8 3 8】

【化 3 0 2】



30

【0 8 3 9】

1-(3-ブロモプロピル)-2-オキソ-インダン-1-カルボン酸メチルエステル  
エタノール(30mL)中の2-オキソ-インダン-1-カルボン酸メチルエステル(3.8g)及びNaOH(水中の1M、20mL)の溶液を、エタノール(20mL)中の1, 3-ジブロモプロパン(10mL)の溶液に室温で滴下した。溶液を40℃に温め、この温度で2日間攪拌した。次に溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチルを残留物に加えた。得られた混合物を水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を除去した後、残留物を、シリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル 20:1→9:1)により精製して、標記化合物を油状物として得た。

40

収量：2.1g(理論値の33%)

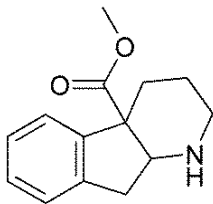
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 311/313(Br) [M+H]<sup>+</sup>

【0 8 4 0】

実施例LXXXIV

【0 8 4 1】

【化 3 0 3】



【0 8 4 2】

1, 2, 3, 4, 9, 9a-ヘキサヒドロインデノ [2, 1-b] ピリジン-4a-カルボン酸メチルエステル

10

NaN<sub>3</sub> (0.44 g) を、ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 1-(3-ブロモプロピル)-2-オキソインダン-1-カルボン酸メチルエステル (2.06 g) の溶液に室温に加えた。溶液を室温で 4 時間攪拌し、次に <sup>t</sup>BuOMe 及び酢酸エチルを得た。得られた混合物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。有機溶媒の大半を蒸発させ、テトラヒドロフラン (10 mL)、酢酸 (0.5 mL)、最後に 10% Pd/C (150 mg) を残留物に加えた。得られた混合物を水素雰囲気 (1 bar) 中で室温にて 14 時間振とうした。次に混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物を <sup>t</sup>BuOMe に取った。有機相を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた。次に溶媒を蒸発させ、残留物をメタノール (10 mL) に溶解した。溶液に酢酸 (0.5 mL) 及び 10% Pd/C (50 mg) を加え、得られた混合物を水素雰囲気 (1 bar) 下で室

20

収量：0.44 g (粗)

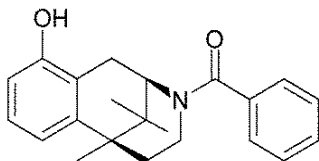
【0 8 4 3】

最終化合物の調製：

手順 A (表 3 の実施例 1 についての記述)

【0 8 4 4】

【化 3 0 4】



30

【0 8 4 5】

[(2R, 6S)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-フェニルメタノン

2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (155 mg; あるいは、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用できる) を、ジクロロメタン (1 mL; DMF も同様に使用できる) 中の安息香酸 (60 mg) 及びエチルジイソプロピルアミン (0.25 mL) の溶液に加えた。得られた溶液を周囲温度で 15 分間攪拌した後、氷浴中で冷却した。(2R, 6S)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-10-オール (0.10 g) を加え、溶液を室温に温め、一晚攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相 HPLC (H<sub>2</sub>O/MeCN) により精製して、生成物をベージュ色の固体として得た。

40

収量：55 mg (理論値の 51%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 336 [M+H]<sup>+</sup>

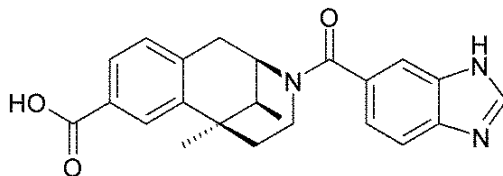
【0 8 4 6】

50

手順 B (表 3 の実施例 151 についての記述)

【 0 8 4 7 】

【化 3 0 5】



【 0 8 4 8 】

(2 R, 6 R, 11 S) - 3 - (3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 6, 11 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノ - ベンゾ [d] アゾシン - 8 - カルボン酸

4M NaOH水溶液（1mL）を、エタノール（3mL）中の（2R, 6R, 11S）-3-（3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル）-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-カルボン酸エチルエステル（0.60g）の溶液に加えた。得られた溶液を周囲温度で3時間攪拌した。次に1M塩酸を使用して溶液を僅かに酸性化（pH約5）し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）させた。溶媒を減圧下で蒸発させて、生成物を白色の固体として得た。

収量：0.38 g (理論値の68%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>

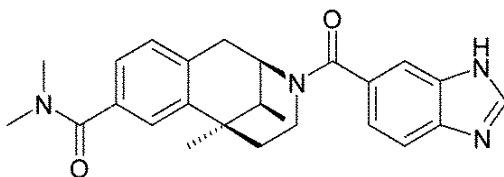
【 0 8 4 9 】

手順 C (表 3 の実施例 155 についての記述)

---

【 0 8 5 0 】

【化 3 0 6】



【 0 8 5 1 】

(2 R, 6 R, 11 S) - 3 - (3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル) - 6, 11 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 2, 6 - メタノ - ベンゾ [d] アゾシン - 8 - カルボン酸ジメチルアミド

2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (90 mg) を、ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の (2R, 6R, 11S)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アズシン-8-カルボン酸安息香酸 (0.10 g) 及びエチルジイソプロピルアミン (53  $\mu$ L) の溶液に加えた。得られた溶液を周囲温度で20分間攪拌した後、ジメチルアミン ( $H_2O$  中の40%、60  $\mu$ L) を加えた。溶液を一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLC ( $H_2O$  / MeCN /  $NH_3$ ) により精製して、生成物を固体として得た。

収量：5.5 mg（理論値の5.1%）

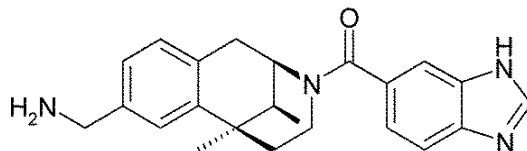
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 8 5 2 】

手順 D (表 3 の実施例 172 についての記述)

【 0 8 5 3 】

【化 3 0 7】



【0 8 5 4】

[(2R, 6R, 11S)-8-アミノメチル-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン

10

メタノール中の1Mアンモニア(5mL)中の(2R, 6R, 11S)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-カルボニトリル(50mg)の溶液を、ラネーニッケル(50mg)で水素雰囲気下、50℃にて3時間処理した。次に濾過により触媒を分離し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLC(H<sub>2</sub>O/MeCN)により精製して、生成物を白色の泡状物のような固体として得た。

収量：20mg(理論値の33%)

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M+H]<sup>+</sup>

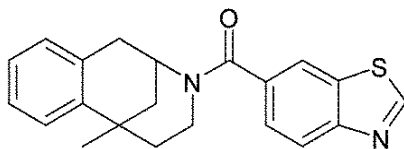
【0 8 5 5】

手順E(表3の実施例174についての記述)

20

【0 8 5 6】

【化 3 0 8】



【0 8 5 7】

ベンゾチアゾール-6-イル-(6-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン

30

パリジウムジアセタート(10mg)、トリエチルアミン(0.25mL)、ギ酸(93μL)、及びトリフェニルホスフィン(16mg)を、ジメチルホルムアミド(1mL)中のトリフルオロメタンスルホン酸3-(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)-6-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-イルエステル(0.30g)の溶液にアルゴン雰囲気下で順次加えた。得られた混合物を60℃で20時間攪拌した。室温に冷ました後、ブラインを加え、得られた混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を逆相HPLC(H<sub>2</sub>O/MeCN)により精製した。

収量：46mg(理論値の22%)

40

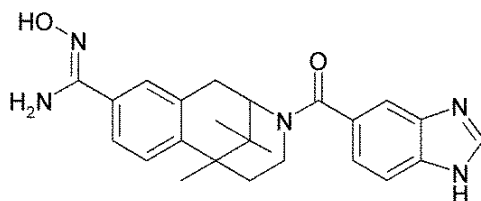
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>

【0 8 5 8】

手順F(表3の実施例175についての記述)

【0 8 5 9】

【化 3 0 9】



【0 8 6 0】

3-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-N-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-カルボキサミジン

10

エタノール (5 mL) 中の 3-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-カルボニトリル (0.30 g) 及びヒドロキシルアミン (水中の 50%, 0.5 mL) の溶液を、還流温度で 2 時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物を白色の泡状物のような固体として得た。

収量: 0.32 g (理論値の 98%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>

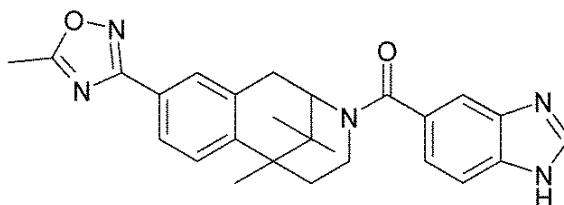
【0 8 6 1】

手順 G (表 3 の実施例 176 についての記述)

20

【0 8 6 2】

【化 3 1 0】



【0 8 6 3】

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[6, 11, 11-トリメチル-9-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル]-メタノン

30

無水酢酸 (0.1 mL) を、2, 4, 6-トリメチルピリジン (2 mL) 中の 3-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-N-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-カルボキサミジン (0.15 g) の溶液に加えた。得られた溶液を周囲温度で 1 時間、次に 120 °C で 3 時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をメタノール (10 mL) に取った。濃アンモニア水溶液 (1 mL) を加え、溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相 HPLC (水/MeCN) により精製して、標記化合物を白色の泡状物のような固体として得た。

40

収量: 0.15 g (理論値の 95%)

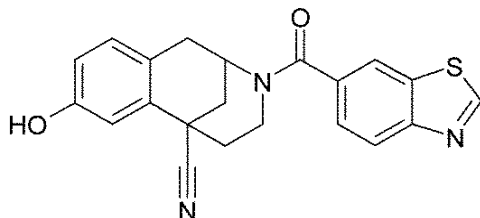
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 442 [M+H]<sup>+</sup>

【0 8 6 4】

手順 H (表 3 の実施例 177 についての記述)

【0 8 6 5】

【化 3 1 1】



【0 8 6 6】

3-(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラ  
ヒドロ-1H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-6-カルボニトリル

10

トリフルオロ酢酸無水物(43 μL)を、氷浴中で冷却したジクロロメタン(0.5 mL)中の3-(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸アミド(40 mg)及びエチルジイソプロピルアミン(50 μL)の溶液に加えた。氷浴を取り外し、溶液を周囲温度で4時間攪拌した。次に別のトリフルオロ酢酸無水物(43 μL)及びエチルジイソプロピルアミン(50 μL)を加え、溶液を一晩攪拌した。メタノール(1 mL)を加え、溶液を更に10分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLC(水/MeCN)により精製して、標記化合物を得た。

収量：18 mg(理論値の47%)

20

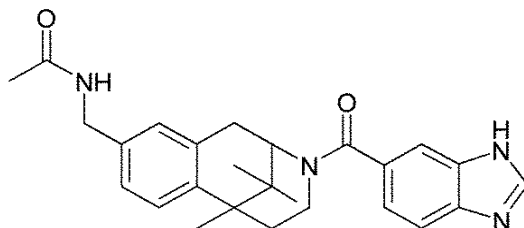
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 476 [M+H]<sup>+</sup>

【0 8 6 7】

手順I(表3の実施例178についての記述)

【0 8 6 8】

【化 3 1 2】



30

【0 8 6 9】

N-[3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6,11,11-トリメチ  
ル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-  
9-イルメチル]-アセトアミド

トリエチルアミン(38 μL)及び無水酢酸(26 μL)を、アセトニトリル(2 mL)中の(9-アミノメチル-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン(0.10 g)の懸濁液に加えた。得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌した。次にメタノール(1 mL)及び濃アンモニア水溶液(0.5 mL)を加え、得られた溶液を更に30分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLC(水/MeCN)により精製して、標記化合物を白色の泡状物のような固体として得た。

40

収量：73 mg(理論値の66%)

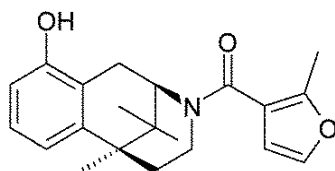
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 431 [M+H]<sup>+</sup>

【0 8 7 0】

手順J(表3の実施例180についての記述)

【0 8 7 1】

【化 3 1 3】



【0 8 7 2】

〔(2R, 6S) - 10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル〕 - (2-メチル-フラン-3-イル) - メタノン

三臭化ホウ素 (2 mL) を、ジクロロメタン (10 mL) 中の [(2R, 6S) - 10-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-3-イル] - (2-メチル-フラン-3-イル) - メタノン (0.22 g) の溶液に加えた。得られた溶液を周囲温度で2時間攪拌した。次に水を加え、混合物を更に10分間攪拌した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた。溶媒を蒸発させて、標記化合物を得た。

収量: 0.20 g (理論値の96%)

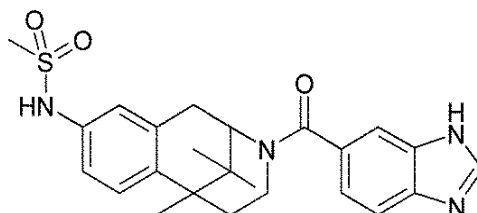
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 340 [M+H]<sup>+</sup>

【0 8 7 3】

手順 K (表 3 の実施例 181 についての記述)

【0 8 7 4】

【化 3 1 4】



【0 8 7 5】

N - 〔3 - (3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル) - 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-イル〕 - メタンスルホンアミド

トリエチルアミン (38 μL) 及びメタンスルホンクロリド (21 μL) を、アセトニトリル (1 mL) 中の N - 〔3 - (3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル) - 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノーベンゾ [d] アゾシン-9-イル〕 - メタンスルホンアミド (50 mg) の懸濁液に加えた。1時間後、イミダゾールの1個の窒素原子でさらにスルホニル化された標記生成物をもたらして、反応が完了した。メタノール (1 mL) 及び濃アンモニア水溶液 (0.5 mL) を加え、混合物を室温で一晩、次に45℃で更に4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相 HPLC (水/MeCN/NH<sub>3</sub>) により精製して、標記化合物を白色の泡状物のような固体として得た。

収量: 20 mg (理論値の33%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 453 [M+H]<sup>+</sup>

【0 8 7 6】

手順 L (表 3 の実施例 183 についての記述)

【0 8 7 7】

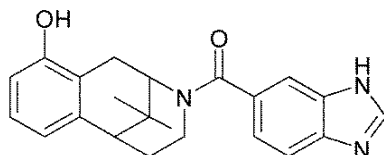
10

20

30

40

【化 3 1 5】



【0 8 7 8】

(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - (10-ヒドロキシ-11, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル) - メタノン

10

臭化水素酸 (2 mL、水中の 48%) 中の (3H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - (10-メトキシ-11, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル) - メタノン (0.10 g) の溶液を、80℃で24時間攪拌した。周囲温度に冷ました後、溶液を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>) により精製した。

収量: 0.03 g (理論値の30%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 362 [M+H]<sup>+</sup>

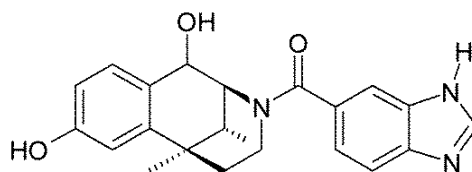
【0 8 7 9】

手順M (表3の実施例83についての記述)

【0 8 8 0】

20

【化 3 1 6】



【0 8 8 1】

(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - [(2S, 6R, 11R)-1, 8-ジヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル] - メタノン

30

水素化ホウ素ナトリウム (50 mg) を、エタノール (3 mL) 中の (2S, 6R, 11R)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-2, 6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-1-オン (50 g) の溶液に加えた。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。次に溶液を氷浴で冷却し、1M塩酸 (0.5 mL) を加えた。5分間攪拌した後、得られた混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>) により精製した。

収量: 15 mg (理論値の30%)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

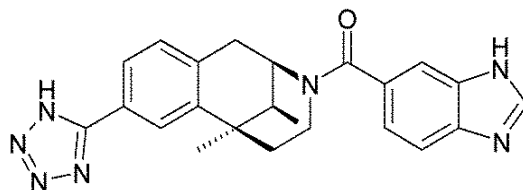
【0 8 8 2】

手順N (表3の実施例228についての記述)

40

【0 8 8 3】

【化 3 1 7】



【0 8 8 4】

(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - [(2R, 6R, 11S)-6, 11-ジメ

50

チル-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン

ジメチルホルムアミド(3mL)中のアジ化ナトリウム(105mg)、NH<sub>4</sub>Cl(87mg)、及び(2R,6R,11S)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6,11-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-カルボニトリル(0.30g)の混合物を、100℃で一晩攪拌した。次に別のNaN<sub>3</sub>(50mg)及びNH<sub>4</sub>Cl(40mg)を加え、混合物を110℃で更に14時間攪拌した。周囲温度に冷ました後、混合物を水及びMeCNで希釈し、逆相HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>)により精製した。

収量:0.24g(理論値の72%)

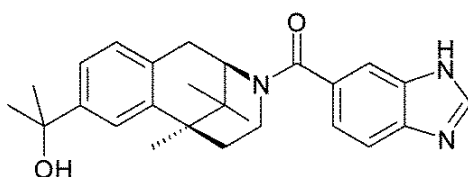
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):m/z=414[M+H]<sup>+</sup>

【0885】

手順O(表3の実施例229についての記述)

【0886】

【化318】



【0887】

(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2R,6S)-8-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン

テトラヒドロフラン(1mL)中の1-[(2R,6S)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6,11,11-トリメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノーベンゾ[d]アゾシン-8-イル]-エタノン(0.10g)の溶液を、氷浴(約0℃)中で冷却したテトラヒドロフラン(1mL)中のMeMgI(Et<sub>2</sub>O中の3mol/L、0.25mL)の溶液に加えた。次に冷却浴を取り外し、溶液を室温で攪拌した。5時間攪拌した後、更なるMeMgI(Et<sub>2</sub>O中の3mol/L、0.25mL)を加え、溶液を50℃で4時間攪拌した。氷浴で冷却した後、NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、逆相HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O)により精製した。

収量:26mg(理論値の25%)

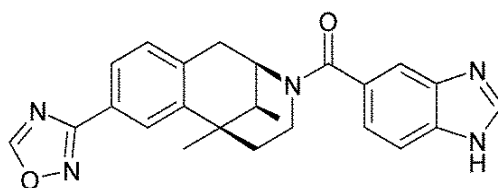
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):m/z=418[M+H]<sup>+</sup>

【0888】

手順P(表3の実施例232についての記述)

【0889】

【化319】



【0890】

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2R,6R,11S)-6,11-ジメチル-8-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-1,2,5,6-テトラヒドロ

－4H－2, 6－メタノーベンゾ[d]アゾシン－3－イル]－メタノン

オルトギ酸トリエチル（4 mL）と（2R, 6R, 11S）－3－（1H－ベンゾイミダゾール－5－カルボニル）－N－ヒドロキシ－6, 11－ジメチル－1, 2, 3, 4, 5, 6－ヘキサヒドロ－2, 6－メタノーベンゾ[d]アゾシン－8－カルボキサミジン（0.25 g）の混合物を、100℃で6時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLC（水／MeCN／NH<sub>3</sub>）により精製して、標記化合物を白色の固体として得た。

収量：0.15 g（理論値の59%）

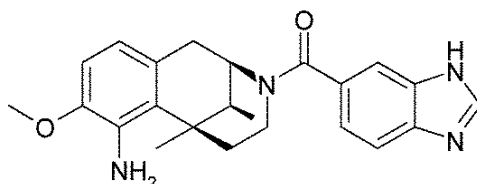
質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）：m/z = 414 [M+H]<sup>+</sup>

【0891】

手順Q（表3の実施例267についての記述）

【0892】

【化320】



【0893】

[(2R, 6R, 11S)－7－アミノ－8－メトキシ－6, 11－ジメチル－1, 2, 5, 6－テトラヒドロ－4H－2, 6－メタノーベンゾ[d]アゾシン－3－イル]－(3H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－メタノン

メタノール（20 mL）中の10%パラジウム担持炭（1.0 g）と（3H－ベンゾイミダゾール－5－イル）－[(2R, 6R, 11S)－8－メトキシ－6, 11－ジメチル－7－ニトロ－1, 2, 5, 6－テトラヒドロ－4H－2, 6－メタノーベンゾ[d]アゾシン－3－イル]－メタノン（1.50 g）の混合物を、水素雰囲気下で室温にて1日間振とうした。次に混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、標記化合物を泡状物のような固体として得た。

収量：1.25 g（理論値の90%）

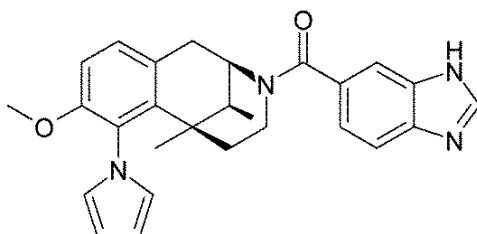
質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）：m/z = 391 [M+H]<sup>+</sup>

【0894】

手順R（表3の実施例270についての記述）

【0895】

【化321】



【0896】

(3H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－[(2R, 6R, 11S)－8－メトキシ－6, 11－ジメチル－7－ピロール－1－イル－1, 2, 5, 6－テトラヒドロ－4H－2, 6－メタノーベンゾ[d]アゾシン－3－イル]－メタノン

酢酸（2 mL）中の[(2R, 6R, 11S)－7－アミノ－8－メトキシ－6, 11－ジメチル－1, 2, 5, 6－テトラヒドロ－4H－2, 6－メタノーベンゾ[d]アゾシン－3－イル]－(3H－ベンゾイミダゾール－5－イル)－メタノン（150 mg）及び2, 5－ジメトキシ－テトラヒドロフラン（50 μL）の溶液を、110℃で3時間攪拌

10

20

30

40

50

した。周囲温度に冷ました後、溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させた。次に溶媒を除去して、標記化合物を泡状物のような固体として得た。

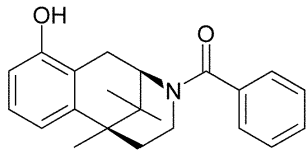
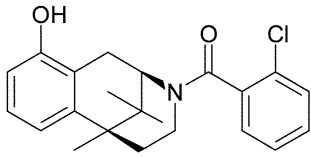
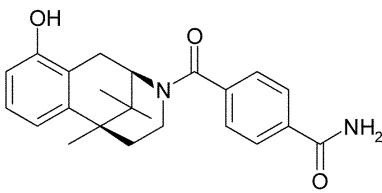
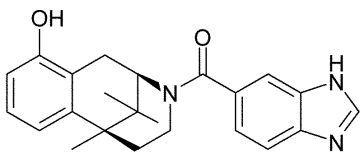
収量：73 mg (理論値の43%)

質量スペクトル ( $\text{ESI}^+$ ) :  $m/z = 441$   $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0897】

【表 2】

表 3.

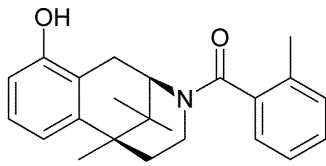
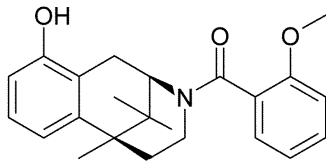
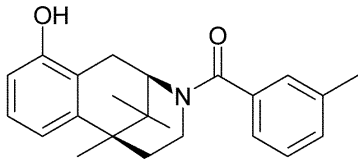
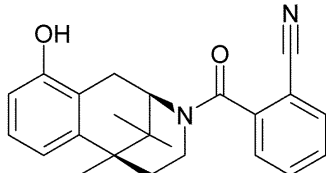
| 実施例<br>番号 | 化学名／構造／注釈                                                                                                                                                                                                                                        | 調製における<br>同様な手順 | 特性評価                                                                                              |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<br/>フェニル-メタノン</p>                          | A               | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>):<br/><math>m/z = 336 [M+H]^+</math></p>                          |
| 2         | <p>(2-クロロ-フェニル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-<br/>ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                 | A               | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z =</math><br/>370/372(Cl)<br/><math>[M+H]^+</math></p> |
| 3         | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<br/>ベンズアミド</p>                      | A               | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 379</math><br/><math>[M+H]^+</math></p>             |
| 4         | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-<br/>10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A               | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 376</math><br/><math>[M+H]^+</math></p>             |

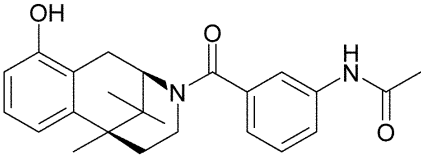
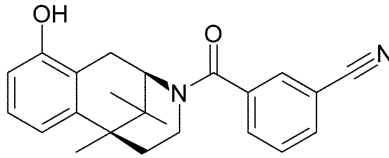
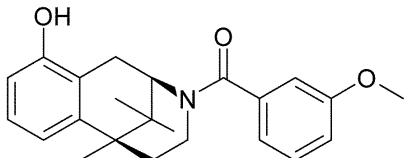
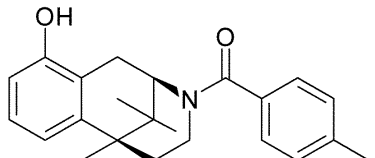
10

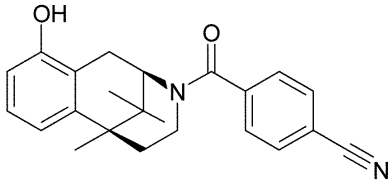
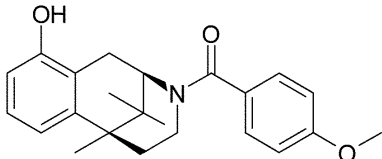
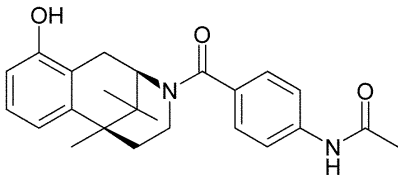
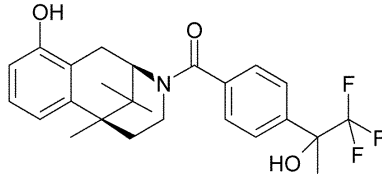
20

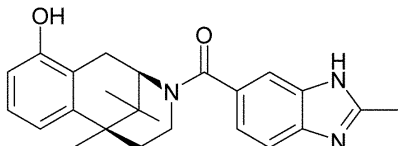
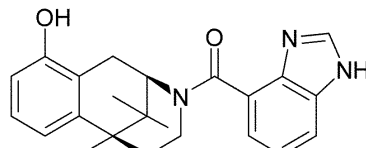
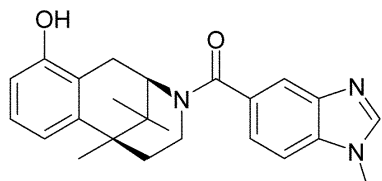
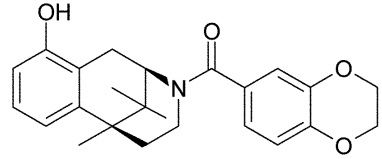
30

40

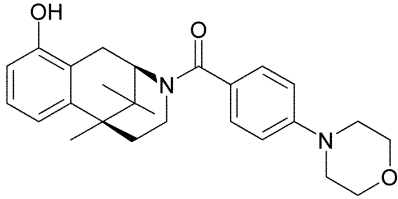
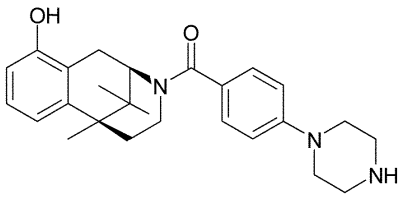
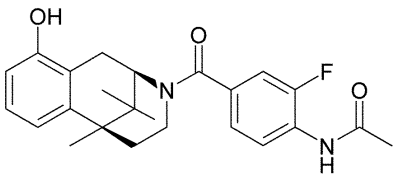
|   |                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                 |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|
| 5 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<i>o</i>-<br/>トリル-メタノン</p>    | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 350<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 6 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(2-<br/>メトキシ-フェニル)-メタノン</p>   | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 366<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 7 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<i>m</i>-<br/>トリル-メタノン</p>  | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 350<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8 | <p>2-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<br/>ベンズニトリル</p>       | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 361<br>[M+H] <sup>+</sup> |

|    |                                                                                                                                                                                                                      |   |                                                                       |    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 9  | <p>N-{3-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-フェニル}-アセトアミド</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 393<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 10 | <p>3-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-ベンゾニトリル</p>          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 361<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 11 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(3-メトキシ-フェニル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 366<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 12 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-p-トリル-メタノン</p>          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 350<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                       |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 13 | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<br/>ベンズニトリル</p>                                             | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 361<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 14 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(4-<br/>メトキシ-フェニル)-メタノン</p>                                       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 366<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 15 | <p>N-{4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<br/>フェニル}-アセトアミド</p>                                   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 393<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 16 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(4-<br/>(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-<br/>メチル-エチル)-フェニル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 448<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                         |   |                                                                       |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 17 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(2-メチル-3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン</p>    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 18 | <p>(1<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-4-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 19 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(1-メチル-1<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 20 | <p>(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 394<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|    |                                                                                                                                                   |   |                                                                       |    |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 21 | <p>(3H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 377<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 22 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-メタノン</p>         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 433<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 23 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 448<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 24 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン</p>         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 435<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

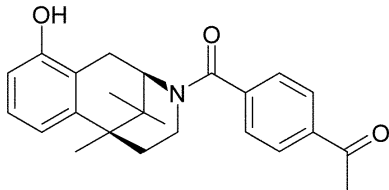
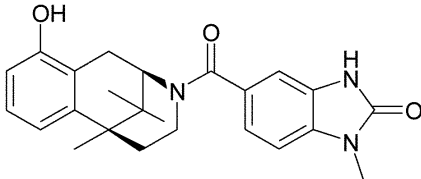
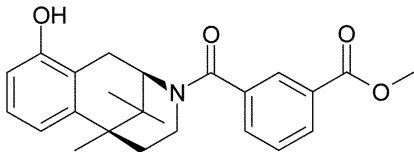
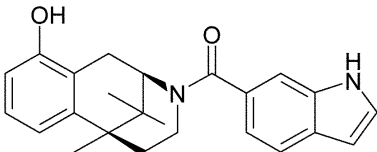
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 25 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-メタノン</p>                                                                                                                               | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 421<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 26 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-メタノン</p>  <p>カップリング生成物を、手順Aを使用して、4-(4-カルボキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから得た。その後、実施例 XXVII に記載されている条件を使用して、tert ブチルエステルを開裂した。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 420<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 27 | <p>N-{2-フルオロ-4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-フェニル}-アセトアミド</p>                                                                                                                          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 411<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

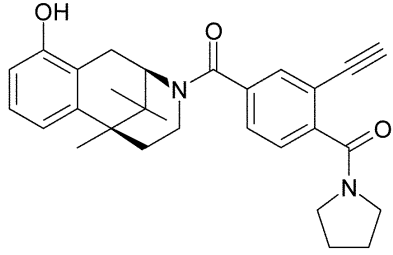
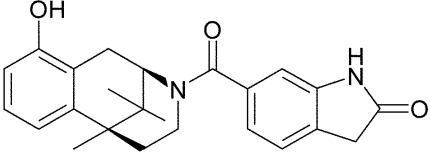
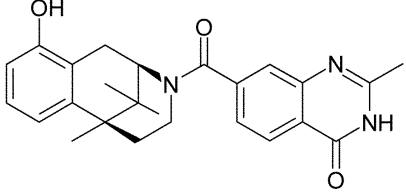
10

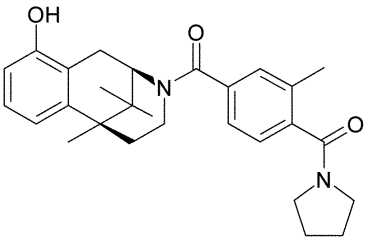
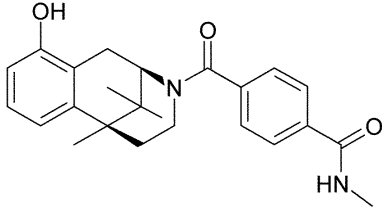
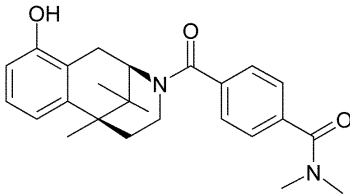
20

30

40

|    |                                                                                                                                                                                                                                             |   |                                                                                            |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28 | <p>1-[4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[<i>d</i>]アゾシン-3-カルボニル]-フェニル]-エタノン</p>                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 378<br/>[<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup></p> |
| 29 | <p>5-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[<i>d</i>]アゾシン-3-カルボニル]-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 406<br/>[<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup></p> |
| 30 | <p>3-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[<i>d</i>]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸メチルエステル</p>                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 394<br/>[<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup></p> |
| 31 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[<i>d</i>]アゾシン-3-イル]-(1<i>H</i>-インドール-6-イル)-メタノン</p>         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 375<br/>[<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup></p> |

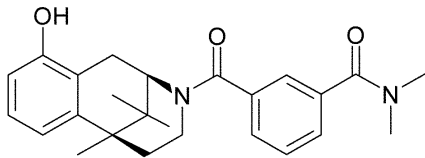
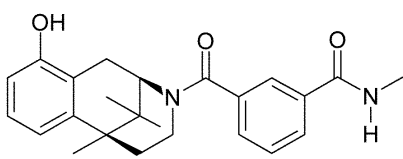
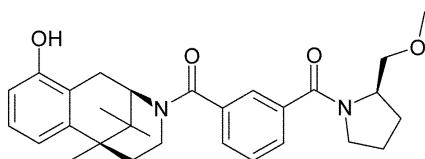
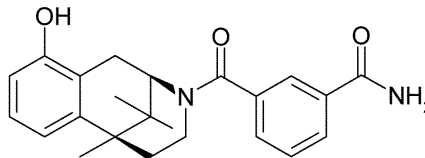
|    |                                                                                                                                                                                                                                      |   |                                                                       |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 32 | <p>[3-エチニル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 457<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 33 | <p>6-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン</p>             | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 391<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 34 | <p>7-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-2-メチル-3<i>H</i>-キナゾリン-4-オン</p>     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 418<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

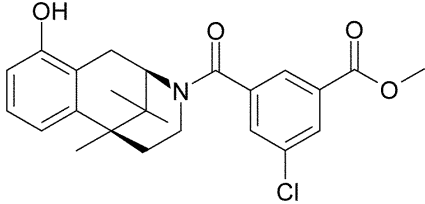
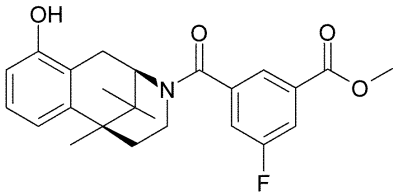
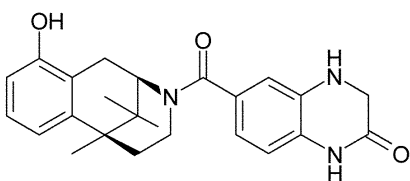
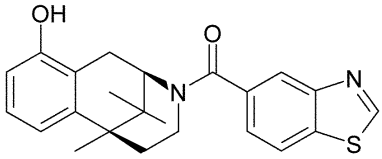
|    |                                                                                                                                                                                                                                                         |   |                                                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 35 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-[3-<br/>メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-<br/>フェニル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 447<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 36 | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-N-<br/>メチル-ベンズアミド</p>                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 393<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 37 | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-<br/>カルボニル]-N, N-ジメチル-ベンズアミド</p>                   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 407<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

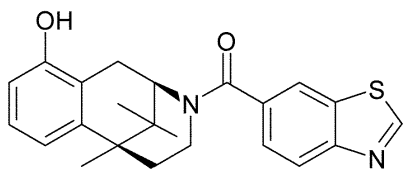
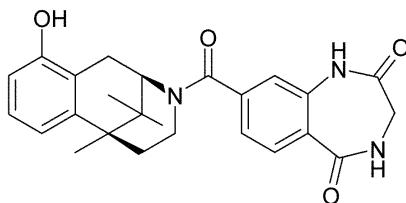
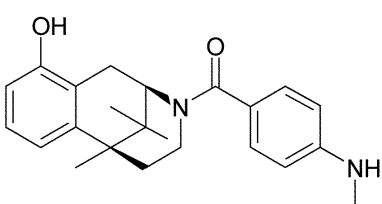
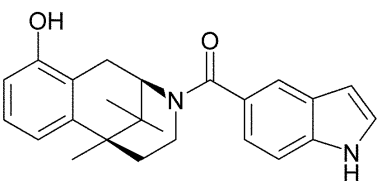
10

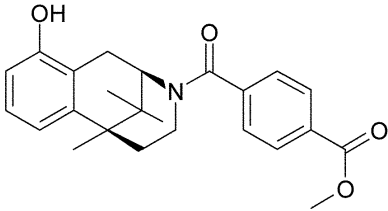
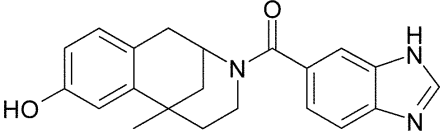
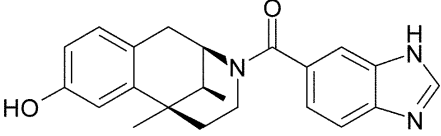
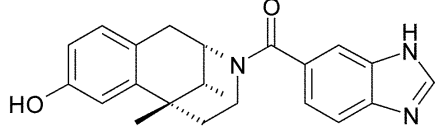
20

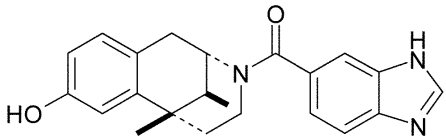
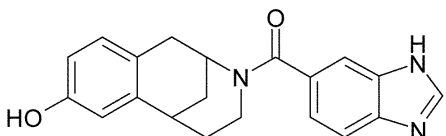
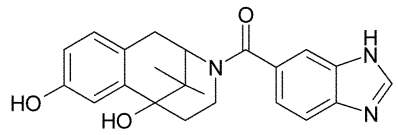
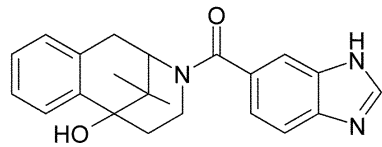
30

|    |                                                                                                                                                                                                                                                      |   |                                                                                            |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 38 | <p>3-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<i>N</i>, <i>N</i>-ジメチル-ベンズアミド</p>                   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 407<br/>[<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 39 | <p>3-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<i>N</i>-メチル-ベンズアミド</p>                              | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 393<br/>[<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 40 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-[3-((<i>R</i>)-2-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 477<br/>[<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 41 | <p>3-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-ベンズアミド</p>                                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 379<br/>[<i>M</i>+<i>H</i>]<sup>+</sup></p> | 40 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                                                |    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 42 | <p>3-クロロ-5-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸メチルエステル</p>                  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z</math> =<br/>428/430(Cl)<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 43 | <p>3-フルオロ-5-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸メチルエステル</p>                | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z</math> = 412<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>             | 20 |
| 44 | <p>6-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-3, 4-ジヒドロ-1<i>H</i>-キノキサリン-2-オン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z</math> = 406<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>             | 30 |
| 45 | <p>ベンゾチアゾール-5-イル-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z</math> = 393<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>             | 40 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                      |   |                                                                                    |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 46 | <p>ベンゾチアゾール-6-イル-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 393</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 47 | <p>8-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-3, 4-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-2, 5-ジオン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 434</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 48 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(4-メチルアミノ-フェニル)-メタノン</p>                                | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 365</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 49 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(1<i>H</i>-インドール-5-イル)-メタノン</p>                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 375</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

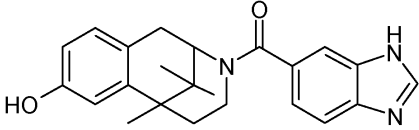
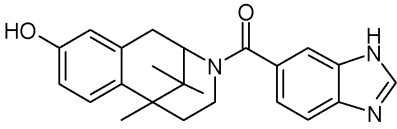
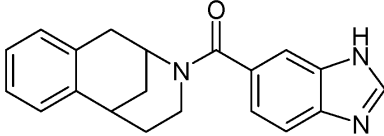
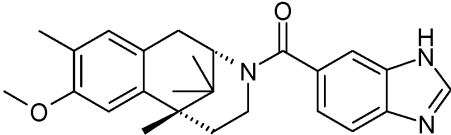
|    |                                                                                                                                                                                                                                         |   |                                                                       |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 50 | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸メチルエステル</p>                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 394<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 51 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-ヒドロキシ-6-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 348<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 52 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 362<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 53 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>S</i>, 6<i>S</i>, 11<i>R</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 362<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

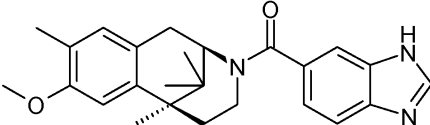
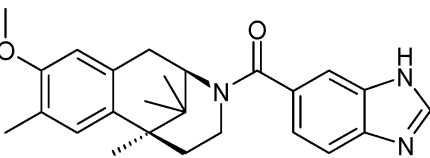
|    |                                                                                            |   |                                                                 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|
| 54 | (3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-ヒドロキシ-6,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン     | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 362<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|    |           |   |                                                                 |
| 55 | (3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-ヒドロキシ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン               | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 334<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|    |           |   |                                                                 |
| 56 | (3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6,8-ジヒドロキシ-11,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 378<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|    |         |   |                                                                 |
| 57 | (3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6-ヒドロキシ-11,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン    | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 362<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|    |         |   |                                                                 |

10

20

30

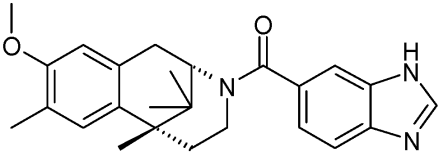
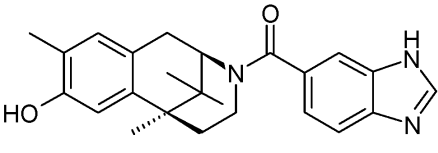
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |                                                                       |    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 58 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                                                                                                                   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 59 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(9-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                                                                                                                   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 60 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                                                                                                                                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 318<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 61 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>S</i>, 6<i>R</i>)-8-メトキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>化合物は、キラル相の HPLC を使用してラセミ混合物の分割の後に得るか、又はキラル相の HPLC を使用してラセミ混合物の分割により得たエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用して得た。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |                                                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 62 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-8-メトキシ-6, 9, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>化合物は、キラル相の HPLC を使用してラセミ混合物の分割の後に得るか、又はキラル相の HPLC を使用してラセミ混合物の分割により得たエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用して得た。</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 63 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-9-メトキシ-6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>化合物は、キラル相の HPLC を使用してラセミ混合物の分割の後に得るか、又はキラル相の HPLC を使用してラセミ混合物の分割により得たエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用して得た。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

10

20

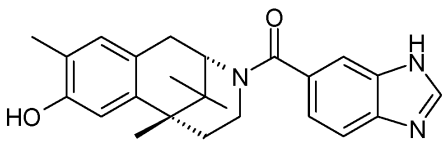
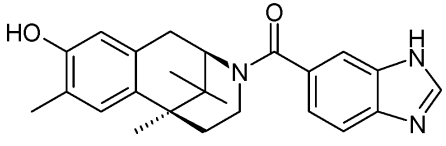
30

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |                                                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 64 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(2<i>S</i>, 6<i>R</i>)-9-メトキシ-6, 8, 11, 11-<br/>テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>化合物は、キラル相の HPLC を使用してラセミ<br/>混合物の分割の後に得るか、又はキラル相の<br/>HPLC を使用してラセミ混合物の分割により得<br/>たエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用<br/>して得た。</p>    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 65 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-8-ヒドロキシ-6, 9, 11, 11-<br/>テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>化合物は、キラル相の HPLC を使用してラセミ<br/>混合物の分割の後に得るか、又はキラル相の<br/>HPLC を使用してラセミ混合物の分割により得<br/>たエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用<br/>して得た。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

10

20

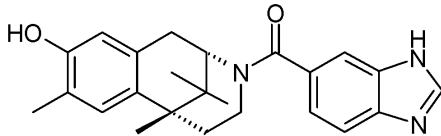
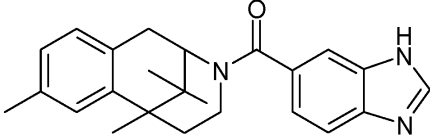
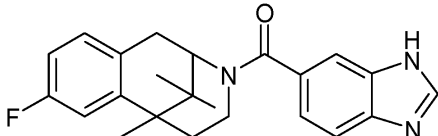
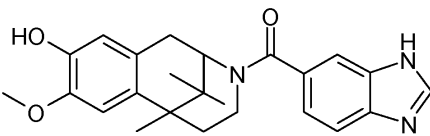
30

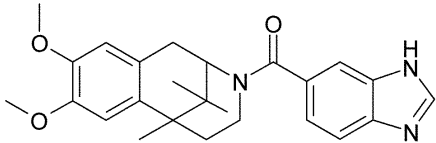
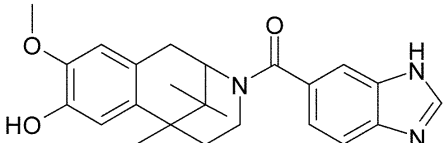
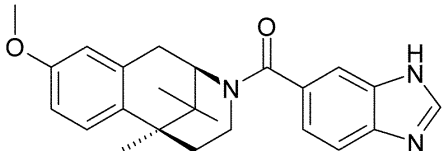
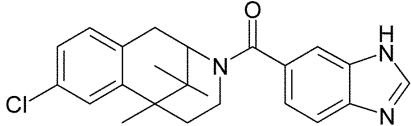
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |                                                                         |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------|
| 66 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(2<i>S</i>, 6<i>R</i>)-8-ヒドロキシ-6, 9, 11, 11-<br/> テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>化合物は、キラル相の HPLC を使用してラセミ<br/> 混合物の分割の後に得るか、又はキラル相の<br/> HPLC を使用してラセミ混合物の分割により得<br/> たエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用<br/> して得た。</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> |
| 67 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-9-ヒドロキシ-6, 8, 11, 11-<br/> テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>化合物は、キラル相の HPLC を使用してラセミ<br/> 混合物の分割の後に得るか、又はキラル相の<br/> HPLC を使用してラセミ混合物の分割により得<br/> たエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用<br/> して得た。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> |

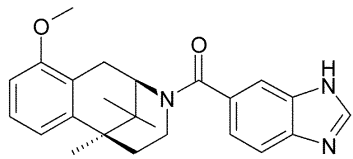
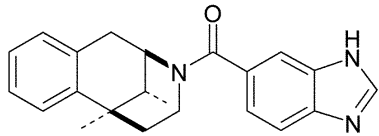
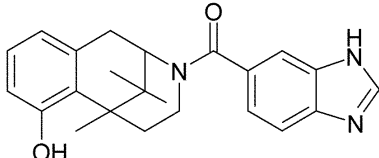
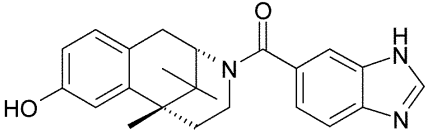
10

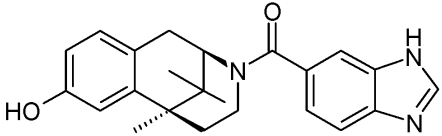
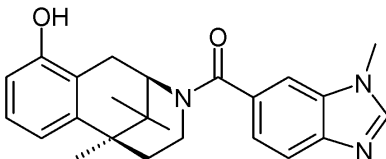
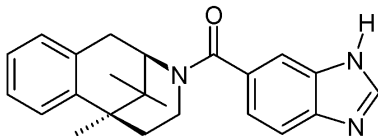
20

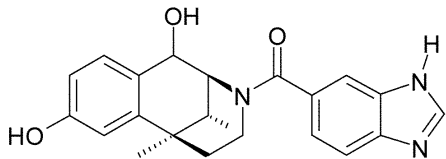
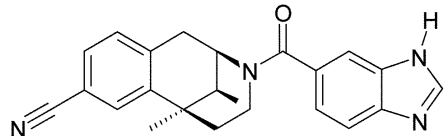
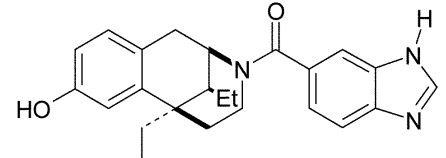
30

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                       |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 68 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(2<i>S</i>, 6<i>R</i>)-9-ヒドロキシ-6, 8, 11, 11-<br/>テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>化合物は、キラル相の HPLC を使用してラセミ<br/>混合物の分割の後に得るか、又はキラル相の<br/>HPLC を使用してラセミ混合物の分割により得<br/>たエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用<br/>して得た。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 69 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>(6, 8, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                                                                                                                                       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 374<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 70 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-<br/>フルオロ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                                                                                                                                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 378<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 71 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(9-<br/>ヒドロキシ-8-メトキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                                                                                                                            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 406<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|    |                                                                                                                                                                                                     |   |                                                                               |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| 72 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8, 9-ジメトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 420<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>         | 10 |
| 73 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-ヒドロキシ-9-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 406<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>         | 20 |
| 74 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2R, 6S)-9-メトキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>         | 30 |
| 75 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-クロロ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 394/396(Cl)<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                          |   |                                                                       |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 76 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-メトキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 77 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6, 11-<br/>ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  <p>化合物は表示の純粋なジアステレオマーの<br/>ラセミ混合物である</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 346<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 78 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(7-<br/>ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 79 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(2<i>S</i>, 6<i>R</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-<br/>1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

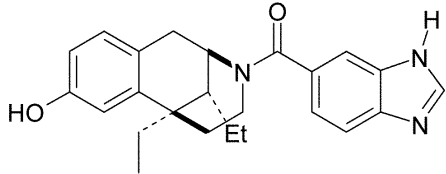
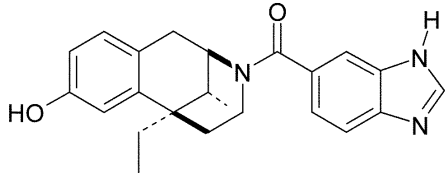
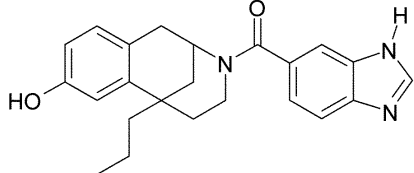
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |                                                                 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|
| 80 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-<br/>1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                                                                                    | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 376<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 81 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(3-<br/>メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>メタノン</p>                                                                                                        | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 390<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 82 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>化合物は、キラル相の HPLC を使用してラセミ<br/>混合物の分割の後に得るか、又はキラル相の<br/>HPLC を使用してラセミ混合物の分割により得<br/>たエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用<br/>して得た。</p> | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): m/z = 360<br>[M+H] <sup>+</sup> |

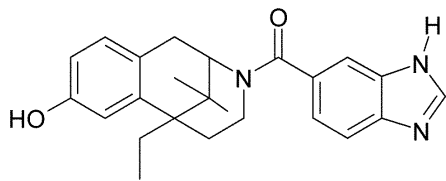
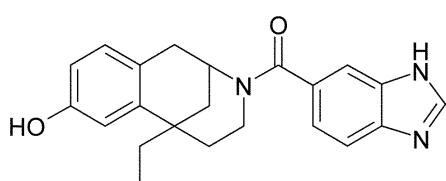
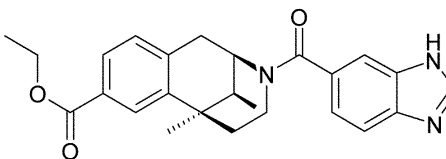
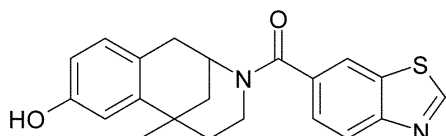
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                                         |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 83 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>         [(2<i>S</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-1, 8-ジヒドロキシ-6, 11-<br/>         ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>         メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>            | M | <p>質量スペクトル<br/>         (ESI<sup>+</sup>): m/z = 378<br/>         [M+H]<sup>+</sup></p> |
| 84 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-<br/>         カルボニル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-<br/>         ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-<br/>         ベンゾ[d]アゾシン-8-カルボニトリル</p>                         | A | <p>質量スペクトル<br/>         (ESI<sup>+</sup>): m/z = 371<br/>         [M+H]<sup>+</sup></p> |
| 85 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6, 11-<br/>         ジエチル-8-ヒドロキシ-1, 2, 5, 6-<br/>         テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>         ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  <p>化合物は表示のジアステレオマーの<br/>         ラセミ混合物である</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>         (ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>         [M+H]<sup>+</sup></p> |

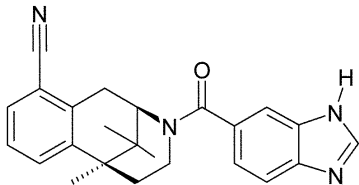
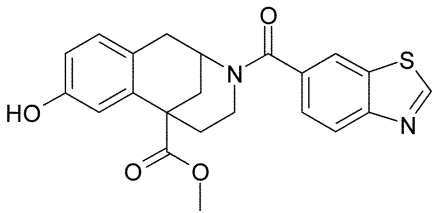
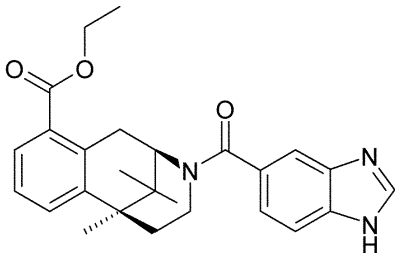
10

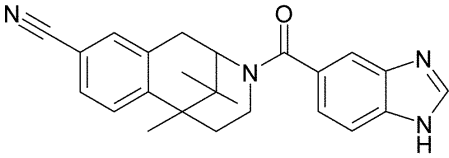
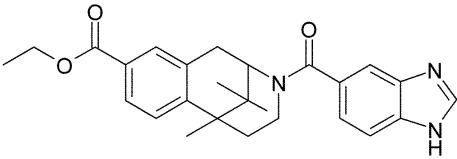
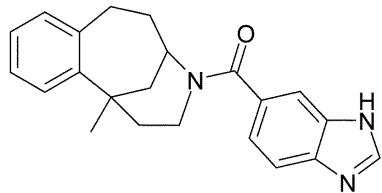
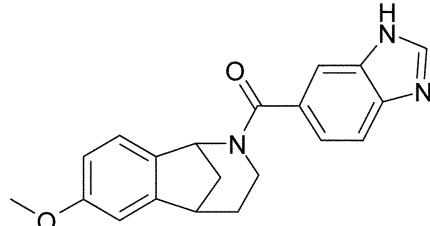
20

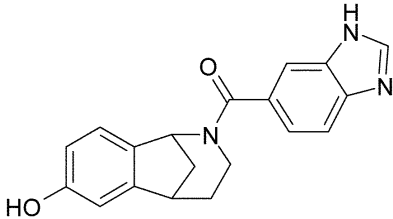
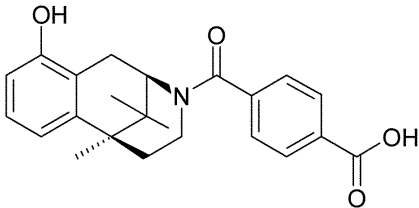
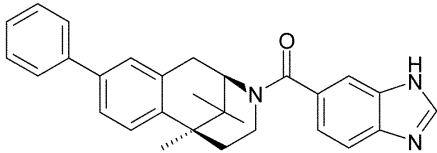
30

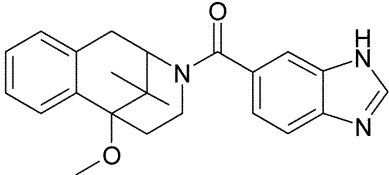
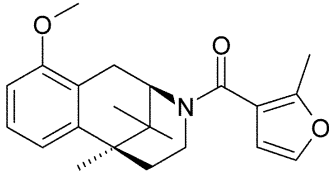
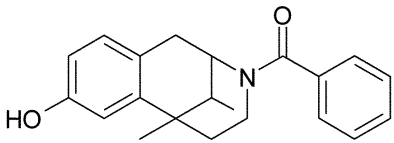
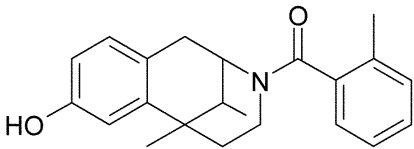
|    |                                                                                                                                                                                                                                              |   |                                                                       |    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 86 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6, 11-<br/>ジエチル-8-ヒドロキシ-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノー<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  <p>化合物は表示のジアステレオマーの<br/>ラセミ混合物である</p>    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 87 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6-<br/>エチル-8-ヒドロキシ-11-メチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノー<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  <p>化合物は表示のジアステレオマーの<br/>ラセミ混合物である</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 88 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-<br/>ヒドロキシ-6-プロピル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノー<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                             | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

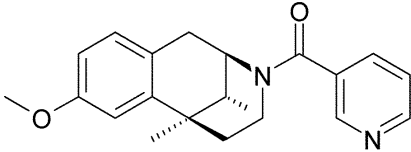
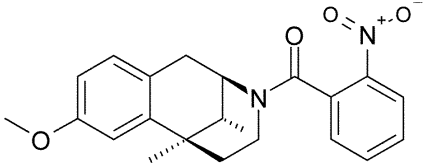
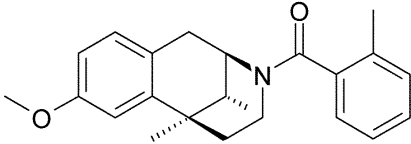
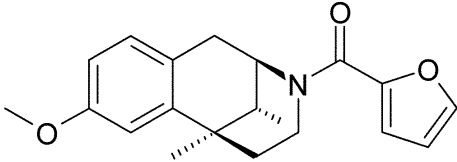
|    |                                                                                                                                                                                                |   |                                                                       |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 89 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6-エチル-8-ヒドロキシ-11,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 90 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6-エチル-8-ヒドロキシ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 362<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 91 | <p>(2R,6R,11S)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6,11-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-カルボン酸エチルエステル</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 418<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 92 | <p>ベンゾチアゾール-6-イル-(8-ヒドロキシ-6-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 365<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

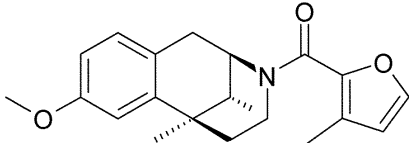
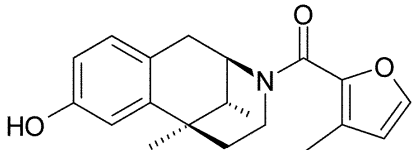
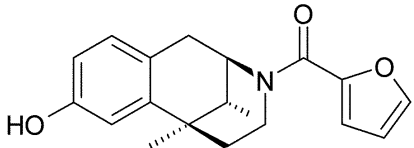
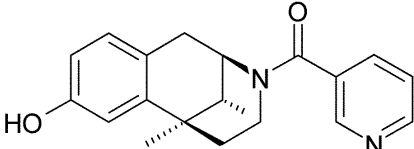
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |                                                                              |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|
| 93 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-10-カルボニトリル</p>                                                                                                                                               | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 385<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 94 | <p>3-(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸メチルエステル</p>  <p>この化合物はまた、8-アセトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸メチルエステルから出発し、アミドカップリング生成物をメタノール中のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、フェノール性酸素からアセチル基を除去して得ることができる。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 409<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 95 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(1<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-10-カルボン酸エチルエステル</p>                                                                                                                                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 432<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

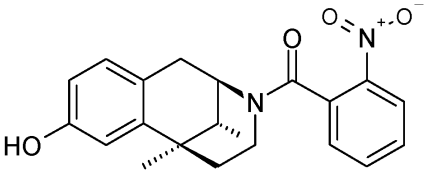
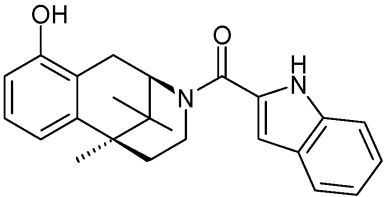
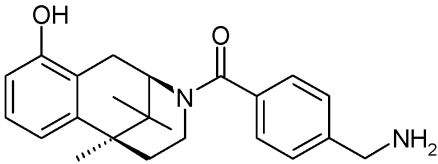
|    |                                                                                                                                                                                                                  |   |                                                                       |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 96 | <p>3-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-<br/>6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-<br/>ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-9-カルボニトリル</p>            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 385<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 97 | <p>3-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-<br/>6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-<br/>ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-9-<br/>カルボン酸エチルエステル</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 432<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 98 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(1-<br/>メチル-11-アザ-<br/>トリシクロ[8.3.1.0*2,7*]テトラデカ-2,4,6-<br/>トリエン-11-イル)-メタノン</p>                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 346<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 99 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(4-<br/>メトキシ-9-アザ-<br/>トリシクロ[6.3.1.0*2,7*]ドデカ-2,4,6-<br/>トリエン-9-イル)-メタノン</p>                           | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 334<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

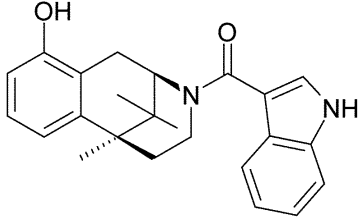
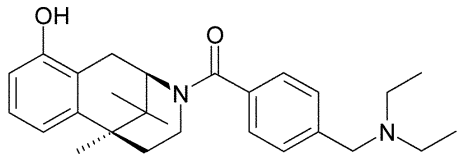
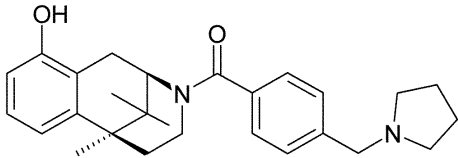
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |                                                                       |              |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 100 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(4-ヒドロキシ-9-アザ-トリシクロ[6.3.1.0*2,7*]ドデカ-2,4,6-トリエン-9-イル)-メタノン</p>                                                                                                                                                                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 320<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10           |
| 101 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-4-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸</p>  <p>この化合物は、手順Aと同様にし、カップリングパートナーとしてテレフタル酸モノ-<i>tert</i>-ブチルエステルを使用して合成した。その後、<i>tert</i>-ブチルエステル官能基を、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を使用して開裂した。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 380<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20<br><br>30 |
| 102 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-9-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                                                                                       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 436<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40           |

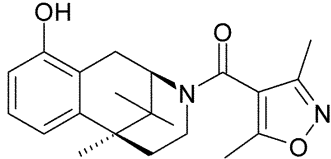
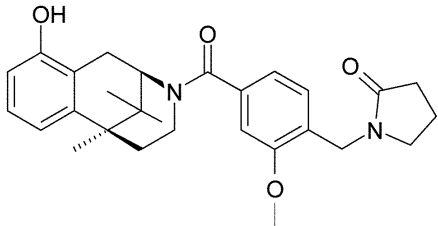
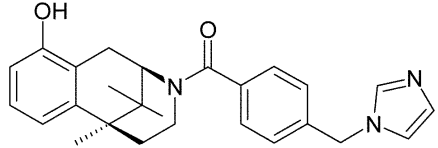
|     |                                                                                                                                                                                          |   |                                                                       |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 103 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6-メトキシ-11,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>           | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 104 | <p>[(2R,6S)-10-メトキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(2-メチル-フラン-3-イル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 354<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 105 | <p>(8-ヒドロキシ-6,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-フェニル-メタノン</p>                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 322<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 106 | <p>(8-ヒドロキシ-6,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-o-トリル-メタノン</p>                       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 336<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

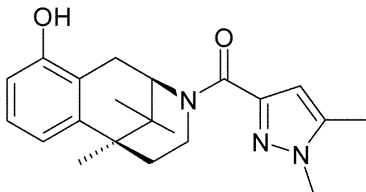
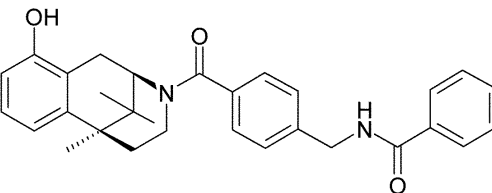
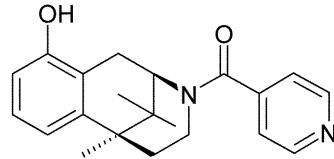
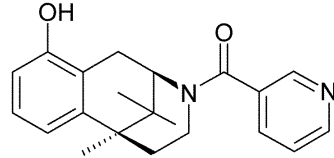
|     |                                                                                                                                                                                                                          |   |                                                                                    |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 107 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-メトキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-ピリジン-3-イル-メタノン</p>       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 337</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 108 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-メトキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(2-ニトロフェニル)-メタノン</p>     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 381</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 109 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-メトキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<i>o</i>-トリル-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 350</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 110 | <p>フラン-2-イル-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-メトキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>      | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 326</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

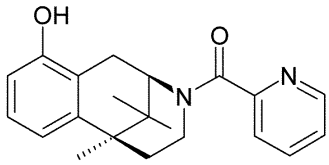
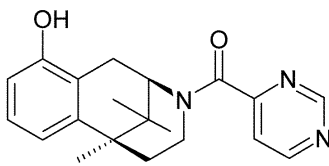
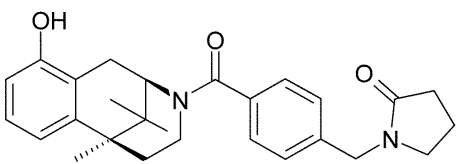
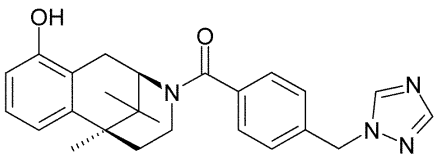
|     |                                                                                                                                                                                                                            |   |                                                                       |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 111 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-メトキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(3-メチルフラン-2-イル)-メタノン</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 340<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 112 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(3-メチルフラン-2-イル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 326<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 113 | <p>フラン-2-イル-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 312<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 114 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-ピリジン-3-イル-メタノン</p>      | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 323<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

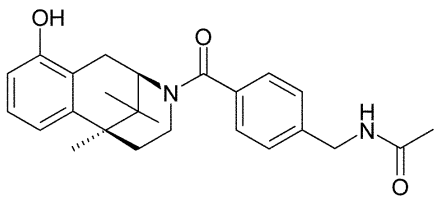
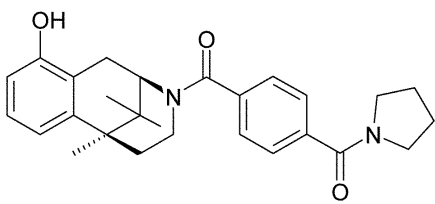
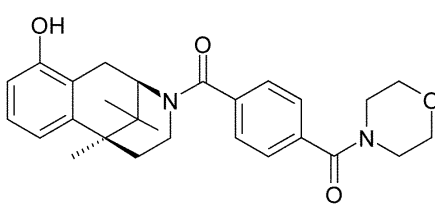
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |                                                                       |              |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 115 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(2-ニトロフェニル)-メタノン</p>                                                                                                                                      | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 367<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10           |
| 116 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(1<i>H</i>-インドール-2-イル)-メタノン</p>                                                                                                                                | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 375<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20           |
| 117 | <p>(4-アミノメチル-フェニル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>酸カップリングパートナーは、4-(<i>tert</i>-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-安息香酸であり、これは、アミド形成後の <i>tert</i>-ブトキシカルボニル残留物から、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸での処理により遊離させた。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 365<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30<br><br>40 |

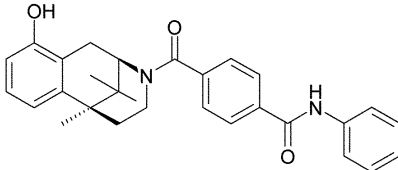
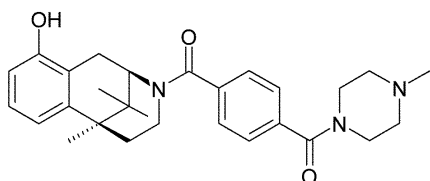
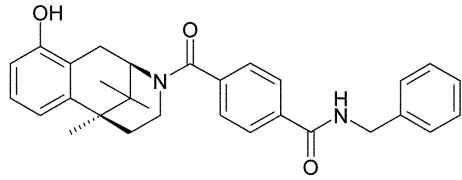
|     |                                                                                                                                                                                                                                                              |   |                                                                       |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 118 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(1<i>H</i>-インドール-3-イル)-メタノン</p>                                   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 375<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 119 | <p>(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物をトリフルオロ酢酸塩として単離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 421<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 120 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-メタノン</p>  <p>この化合物をトリフルオロ酢酸塩として単離した。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 419<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                       |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 121 | <p>(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 355<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 122 | <p>1-{4-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-2-メトキシ-ベンジル}-ピロリジン-2-オン</p>                               | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 463<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 123 | <p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(4-イミダゾール-1-イルメチル-フェニル)-メタノン</p>  <p>この化合物をトリフルオロ酢酸塩として単離した。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 416<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                          |   |                                                                         |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 124 | <p>(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-<br/> [(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-<br/> トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 354<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 125 | <p>N-{4-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-<br/> トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<br/> ベンジル}-ベンズアミド</p>          | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 469<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 126 | <p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-<br/> トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<br/> ピリジン-4-イル-メタノン</p>               | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 337<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 127 | <p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-<br/> トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<br/> ピリジン-3-イル-メタノン</p>               | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 337<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                             |   |                                                                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 128 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<br/>ピリジン-2-イル-メタノン</p>                                | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 337<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 129 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<br/>ピリミジン-4-イル-メタノン</p>                               | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 338<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 130 | <p>1-{4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<br/>ベンジル}-ピロリジン-2-オン</p>                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 432<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 131 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(4-<br/>[1, 2, 4]トリアゾール-1-イルメチル-<br/>フェニル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 417<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

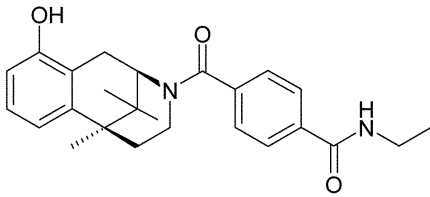
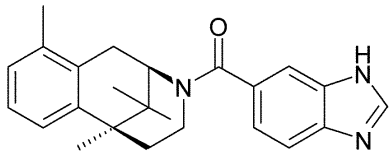
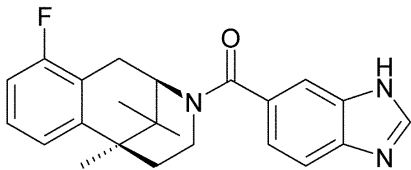
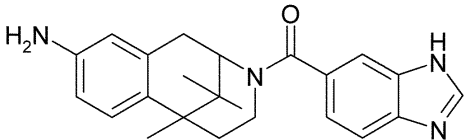
|     |                                                                                                                                                                                                                                 |   |                                                                       |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 132 | <p>N-{4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-ベンジル}-アセトアミド</p>             | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 407<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 133 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)-フェニル]-メタノン</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 433<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 134 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 449<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

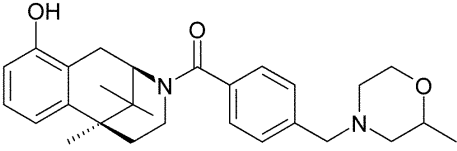
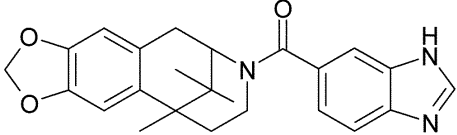
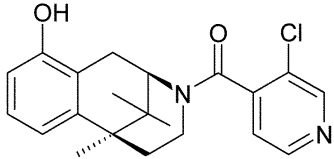
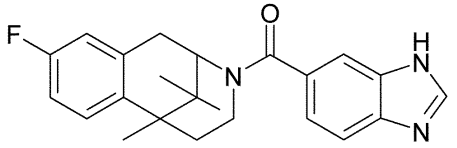
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |                                                                              |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|
| 135 | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<i>N</i>-フェニル-ベンズアミド</p>                                            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 455<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 136 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-メタノン</p>  <p>この化合物をトリフルオロ酢酸塩として単離した。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 462<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 137 | <p><i>N</i>-ベンジル-4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-ベンズアミド</p>                                          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 469<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

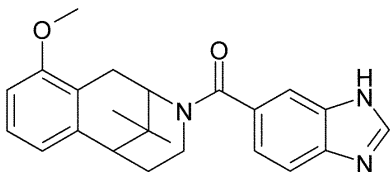
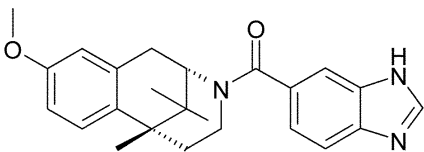
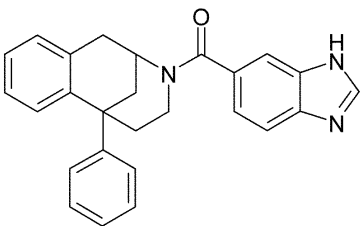
10

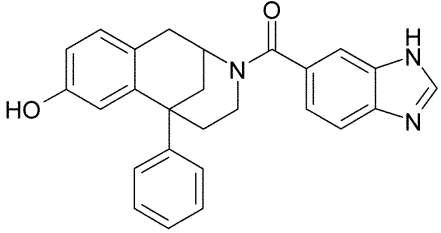
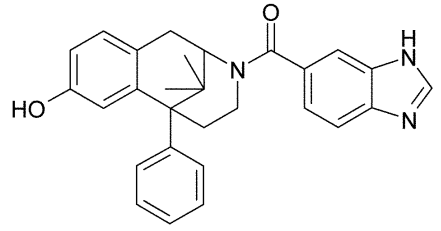
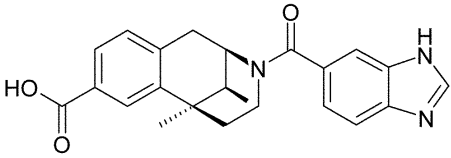
20

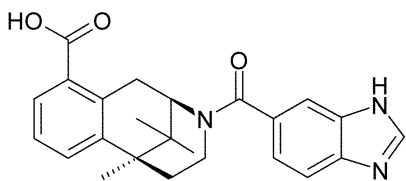
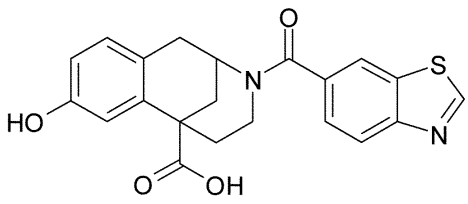
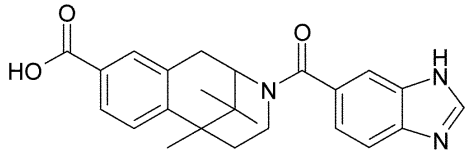
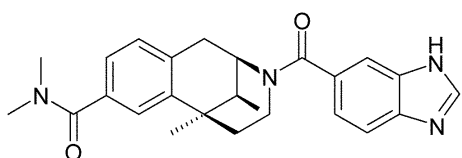
30

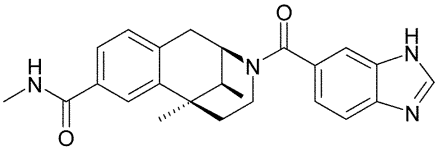
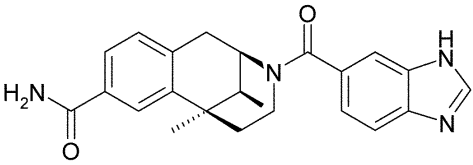
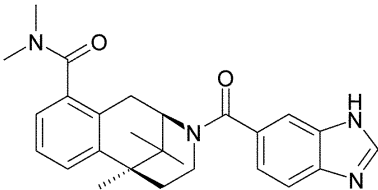
|     |                                                                                                                                                                                                                                  |   |                                                                       |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 138 | <p>N-エチル-4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-カルボニル]-ベンズアミド</p>                 | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 407<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 139 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 10, 11, 11-テトラメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル]-メタノン</p>       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 374<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 140 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-フルオロ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 378<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 141 | <p>(9-アミノ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル)-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン</p>                           | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 375<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

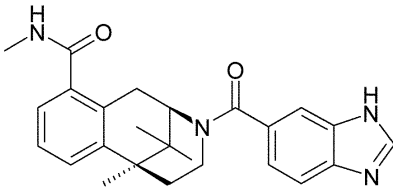
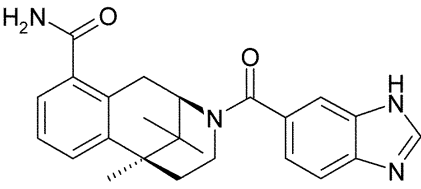
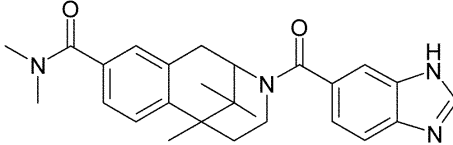
|     |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                               |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| 142 | <p>N-エチル-4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-ベンズアミド</p>  <p>この化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 449<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>         | 10 |
| 143 | <p>(8, 9-メチレンジオキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン</p>                                      | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>         | 20 |
| 144 | <p>(3-クロロ-ピリジン-4-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 371/373(Cl)<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 145 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(9-フルオロ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 378<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>         | 40 |

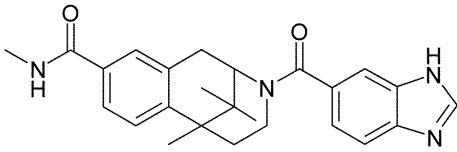
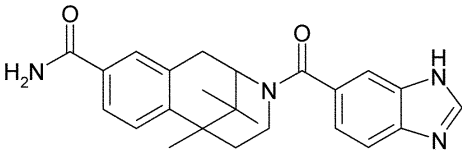
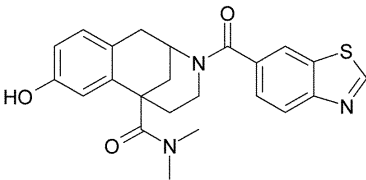
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                       |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 146 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(10-メトキシ-11,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                                                                                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 147 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2S,6R)-9-メトキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                                                              | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 148 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6-フェニル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  <p><i>J. Org. Chem.</i> 1966, 31, 1905-11 に記載されているように、出発物質、6-フェニル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシンを得た。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 394<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

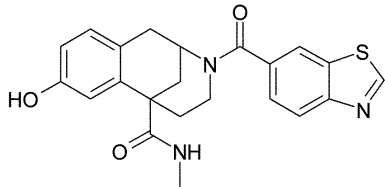
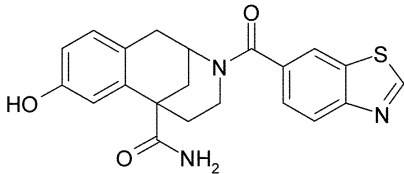
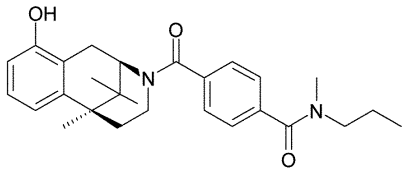
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |                                                                       |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 149 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-ヒドロキシ-6-フェニル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  <p><i>J. Med. Chem.</i> <b>1969</b>, <i>12</i>, 845-847 に記載されているように、出発物質、6-フェニル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-オールを得た。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 410<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 150 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(8-ヒドロキシ-11,11-ジメチル-6-フェニル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                                                                                                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 438<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 151 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6,11-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-カルボン酸</p>                                                                                                    | B | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

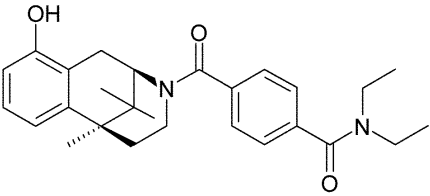
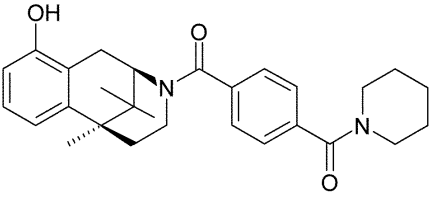
|     |                                                                                                                                                                                                                                     |   |                                                                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 152 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-10-カルボン酸</p>                 | B | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 153 | <p>3-(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸</p>                                                        | B | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 395<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 154 | <p>3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-カルボン酸</p>                                       | B | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 155 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-カルボン酸ジメチルアミド</p>  | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 417<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

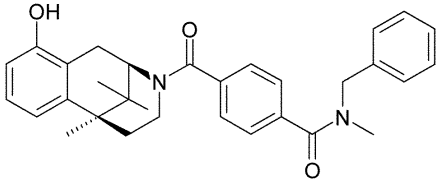
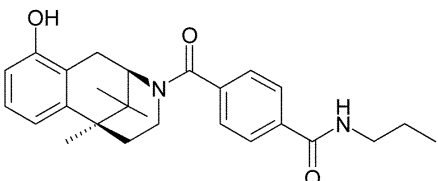
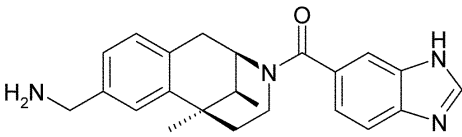
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                       |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 156 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-8-カルボン酸メチルアミド</p>  <p>アミノメタンをカップリングパートナーとして使用した。</p> | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 403<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 157 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-8-カルボン酸アミド</p>  <p>アンモニアをカップリングパートナーとして使用した。</p>    | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 389<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 158 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-10-カルボン酸ジメチルアミド</p>                                       | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 431<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

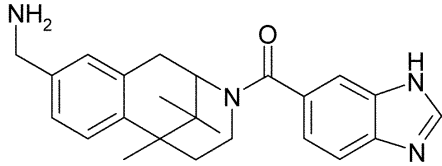
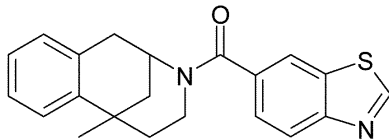
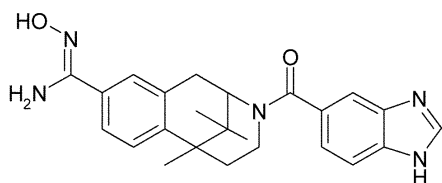
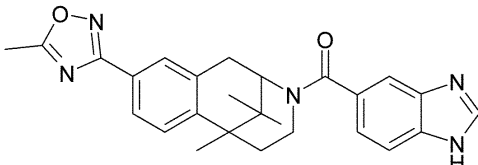
|     |                                                                                                                                                                                                                                                              |   |                                                                       |              |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 159 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-10-カルボン酸メチルアミド</p>  <p>アミノメタンをカップリングパートナーとして使用した。</p> | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 417<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10           |
| 160 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-10-カルボン酸アミド</p>  <p>アンモニアをカップリングパートナーとして使用した。</p>   | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 403<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20<br><br>30 |
| 161 | <p>3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-カルボン酸ジメチルアミド</p>                                                         | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 431<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40           |

|     |                                                                                                                                                                                                                               |   |                                                                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 162 | <p>3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-カルボン酸メチルアミド</p>  <p>アミノメタンをカップリングパートナーとして使用した。</p> | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 417<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 163 | <p>3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-カルボン酸アミド</p>  <p>アンモニアをカップリングパートナーとして使用した。</p>    | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 403<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 164 | <p>3-(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸ジメチルアミド</p>                                                | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 422<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

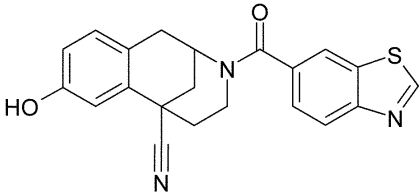
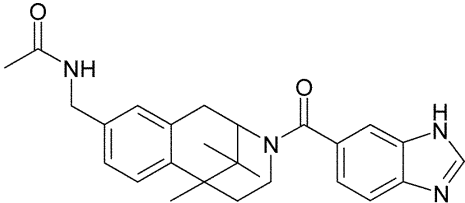
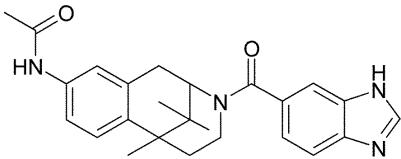
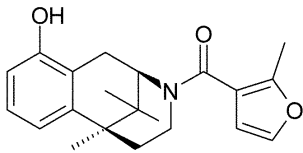
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |                                                                       |              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 165 | <p>3-(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸メチルアミド</p>  <p>アミノメタンをカップリングパートナーとして使用した。</p>                                                                                                                          | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 408<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10           |
| 166 | <p>3-(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸アミド</p>  <p>アンモニアをカップリングパートナーとして使用した。</p>                                                                                                                             | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 394<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20           |
| 167 | <p>4-[(2R,6S)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-N-メチル-N-プロピル-ベンズアミド</p>  <p>手順Cに記載されているように、この化合物を、4-[(2R,6S)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸及びメチルプロピルアミンから合成した。</p> | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 435<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30<br><br>40 |

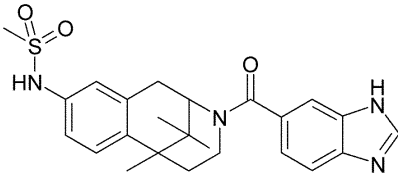
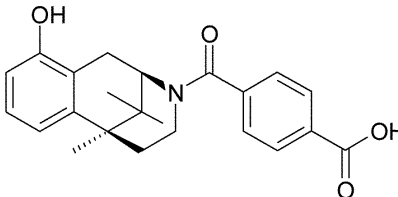
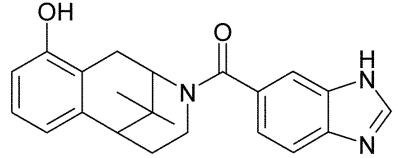
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |                                                                                    |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 168 | <p>N,N-ジエチル-4-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-ベンズアミド</p>  <p>手順Cに記載されているように、この化合物を、4-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸及びジエチルアミンから合成した。</p>          | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 435</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 169 | <p>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-[4-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-メタノン</p>  <p>手順Cに記載されているように、この化合物を、4-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸及びピペリジンから合成した。</p> | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 447</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

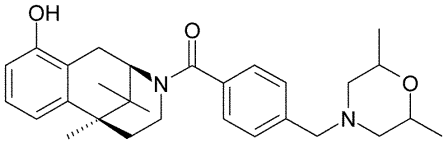
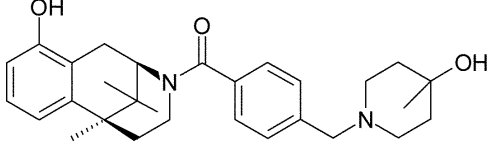
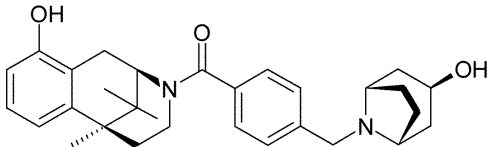
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |                                                                              |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 170 | <p>N-ベンジル-4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<i>N</i>-メチル-ベンズアミド</p>  <p>手順Cに記載されているように、この化合物を、4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸及びベンジルメチルアミンから合成した。</p>    | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 483<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 171 | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<i>N</i>-プロピル-ベンズアミド</p>  <p>手順Cに記載されているように、この化合物を、4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸及び<i>n</i>-プロピルアミンから、合成した。</p> | C | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 421<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 172 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-8-アミノメチル-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン</p>                                                                                                                                                             | D | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 375<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

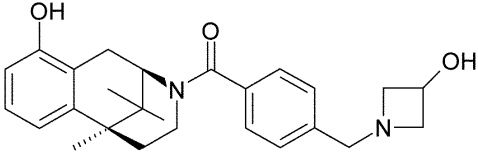
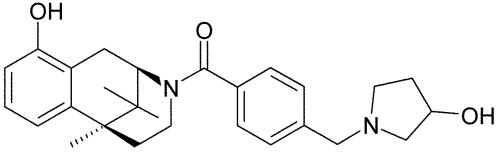
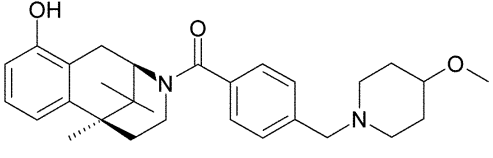
|     |                                                                                                                                                                                                                                  |   |                                                    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------|
| 173 | (9-アミノメチル-6, 11, 11-<br>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-<br>メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル)-(3H-<br>ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン<br>                               | D | 質量スペクトル<br>(ESI+): m/z = 389<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 174 | ベンゾチアゾール-6-イル-(6-<br>メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-<br>メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル)-メタノン<br>                                                            | E | 質量スペクトル<br>(ESI+): m/z = 349<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 175 | 3-(1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-N-<br>ヒドロキシ-6, 11, 11-<br>トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-<br>メタノ-ベンゾ[d]アズシン-9-<br>カルボキサミジン<br>                   | F | 質量スペクトル<br>(ESI+): m/z = 418<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 176 | (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[6, 11, 11-<br>トリメチル-9-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジア<br>ゾール-3-イル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-<br>2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル]-<br>メタノン<br> | G | 質量スペクトル<br>(ESI+): m/z = 442<br>[M+H] <sup>+</sup> |

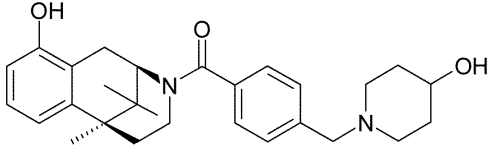
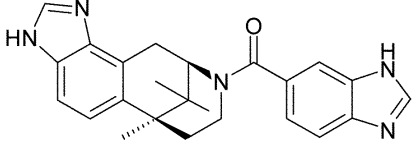
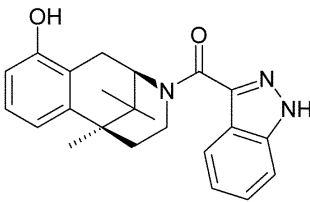
40

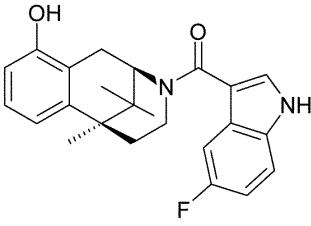
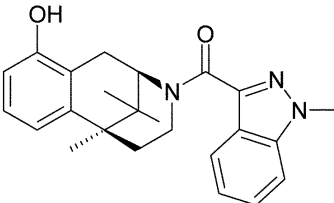
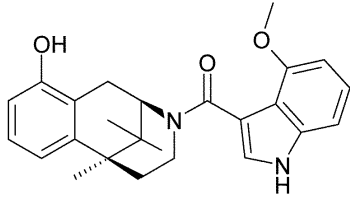
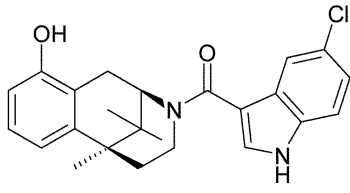
|     |                                                                                                                                                                                            |   |                                                                       |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 177 | <p>3-(ベンゾチアゾール-6-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボニトリル</p>                        | H | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 476<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 178 | <p>N-[3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6,11,11-トリメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-イルメチル]-アセトアミド</p>   | I | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 431<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 179 | <p>N-[3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6,11,11-トリメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-イル]-アセトアミド</p>     | I | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 417<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 180 | <p>[(2R,6S)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(2-メチルフラン-3-イル)-メタノン</p>  | J | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 340<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

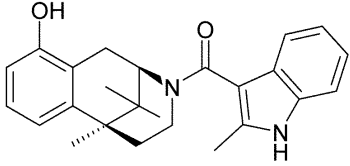
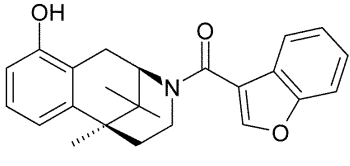
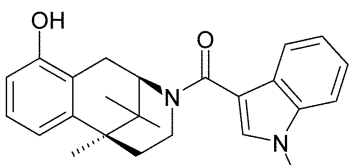
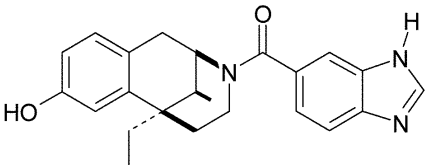
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |                                                                       |              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 181 | <p>N-[3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-イル]-メタンスルホンアミド</p>                                                                                                      | K | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 453<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10           |
| 182 | <p>4-[(2R, 6S)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-安息香酸</p>  <p>この化合物は、手順Aに従って 4-<i>tert</i>-ブトキシカルボニル安息香酸とのカップリング、続く <i>tert</i> ブチルエステルのジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸での開裂により、合成した。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 380<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20<br><br>30 |
| 183 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(10-ヒドロキシ-11, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                                                                                                               | L | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 362<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40           |

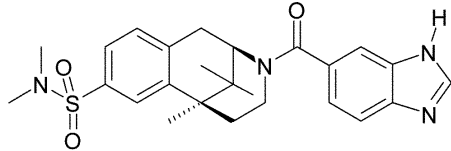
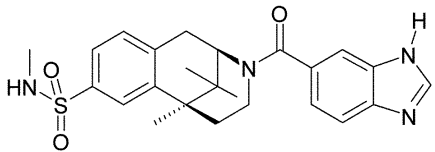
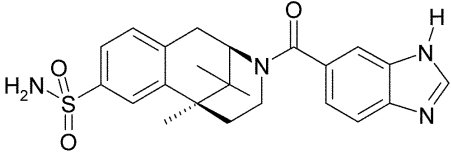
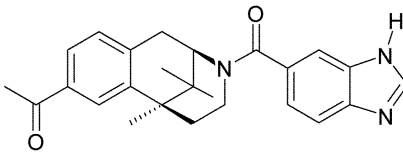
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |                                                                                    |              |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 184 | <p>[4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した</p>                            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 463</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10           |
| 185 | <p>[4-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。</p>                     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 463</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20           |
| 186 | <p>[4-(<i>endo</i>-3-ヒドロキシ-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-8-イルメチル)-フェニル]-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 475</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30<br><br>40 |

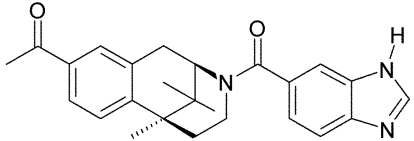
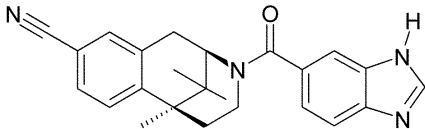
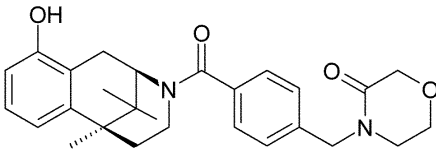
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                                    |              |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 187 | <p>[4-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニル]-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 421</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10           |
| 188 | <p>[4-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 435</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20           |
| 189 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン</p>  <p>この化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 463</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30<br><br>40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |                                                                                    |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 190 | <p>[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した</p>                | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 449</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 191 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(5<i>R</i>, 9<i>S</i>)-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2, 10, 12, 12-トリメチル-5, 9-メタノ-1<i>H</i>-イミダゾ[5, 4-<i>j</i>][3]ベンゾアゾシン-6-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として単離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 400</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 192 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(1<i>H</i>-インダゾール-3-イル)-メタノン</p>                                                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 376</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                                   |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 193 | <p>(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 393<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>             | 10 |
| 194 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(1-<br/>メチル-1<i>H</i>-インダゾール-3-イル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>             | 20 |
| 195 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(4-メトキシ-1<i>H</i>-インドール-3-イル)-メタノン</p>                | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 405<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>             | 30 |
| 196 | <p>(5-クロロ-1<i>H</i>-インドール-3-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z =<br/>409/411(Cl)<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                         |   |                                                                       |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 197 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(2-メチル-1<i>H</i>-インドール-3-イル)-メタノン</p>        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 389<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 198 | <p>ベンゾフラン-3-イル-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 199 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(1-メチル-1<i>H</i>-インドール-3-イル)-メタノン</p>      | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 389(Cl) [M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 200 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6-エチル-8-ヒドロキシ-11-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  <p>化合物は表示のジアステレオマーのラセミ混合物である</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

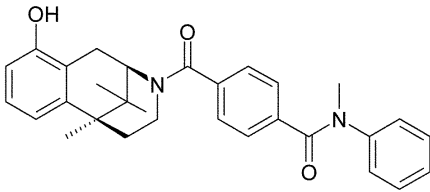
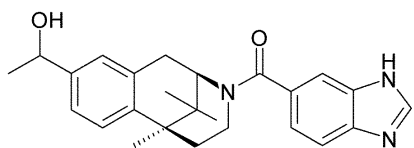
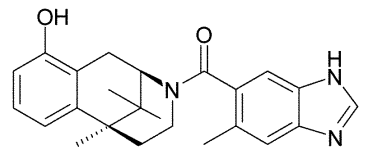
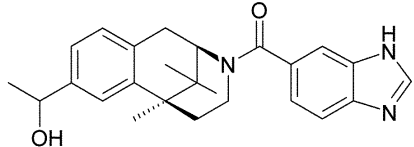
|     |                                                                                                                                                                                                                             |   |                                                                       |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 201 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-スルホン酸ジメチルアミド</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 467<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 202 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-スルホン酸メチルアミド</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 453<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 203 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-スルホン酸アミド</p>     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 439<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 204 | <p>1-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-イル]-エタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 402<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

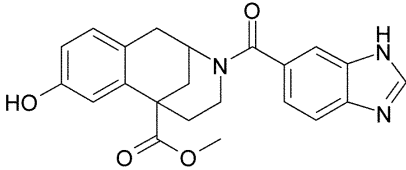
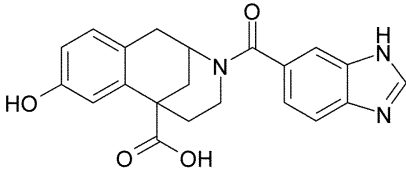
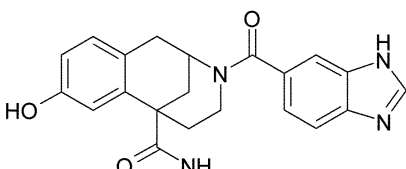
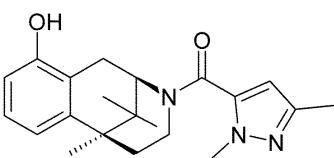
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |                                                                       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 205 | <p>1-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-イル]-エタノン</p>                                                                                                                                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 402<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 206 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-カルボニトリル</p>                                                                                                                                             | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 385<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 207 | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-4-(10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル)-ベンジル]-モルホリン-3-オン</p>  <p>カップリングパートナー、4-(3-オキソ-モルホリン-4-イルメチル)-安息香酸は、3-オキソ-モルホリン及び 4-ブロモメチル安息香酸から、塩基として NaH 及び溶媒として NMP を使用し、続いて MeOH 中の KOH での加水分解により得た。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 449<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

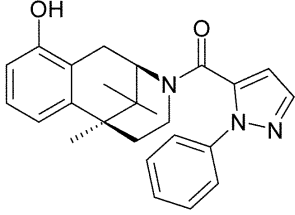
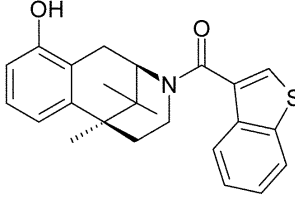
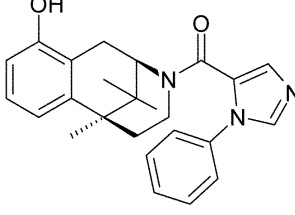
10

20

30

|     |                                                                                                                                                                                                                                          |   |                                                                                    |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 208 | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<i>N</i>-メチル-<i>N</i>-フェニル-ベンズアミド</p>    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 469</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 209 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-9-(1-ヒドロキシ-エチル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>    | M | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 404</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 210 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(6-メチル-3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 390</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 211 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-8-(1-ヒドロキシ-エチル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | M | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 404</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

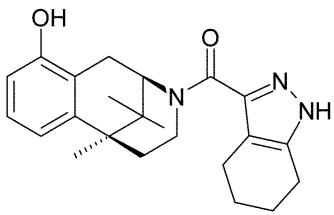
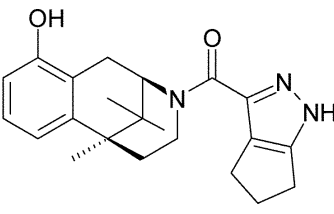
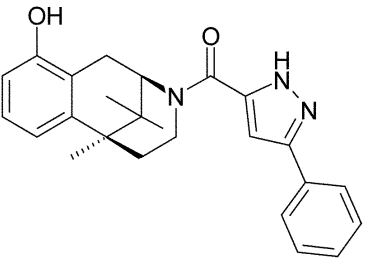
|     |                                                                                                                                                                                                     |   |                                                                       |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 212 | <p>3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸メチルエステル</p>                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 392<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 213 | <p>3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸</p>                               | B | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 378<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 214 | <p>3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボン酸アミド</p>                          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 377<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 215 | <p>(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[(2R,6S)-10-ヒドロキシ-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 354<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                       |   |                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 216 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(2-フェニル-2<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)-メタノン</p>     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 402<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 217 | <p>ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                 | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 392<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 218 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(3-フェニル-3<i>H</i>-イミダゾール-4-イル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 402<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

10

20

30

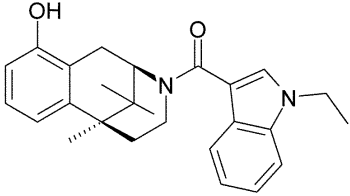
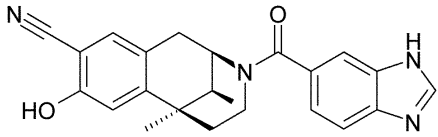
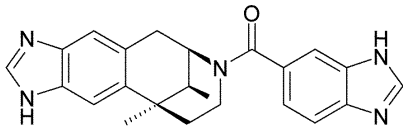
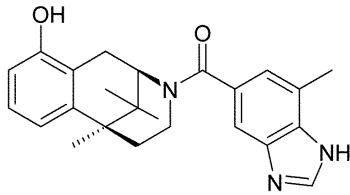
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 219 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<br/>(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-<br/>1<i>H</i>-インダゾール-3-イル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 380<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 220 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-<br/>(1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-<br/>シクロペンタピラゾール-3-イル)-メタノン</p>      | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 366<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 221 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-(5-<br/>フェニル-2<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)-メタノン</p>                 | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 402<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

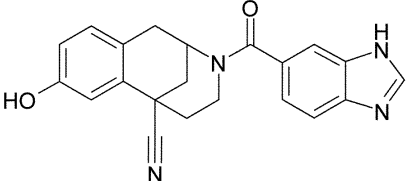
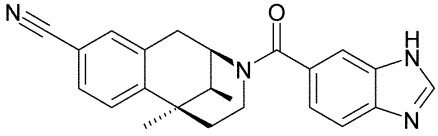
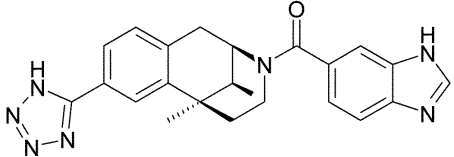
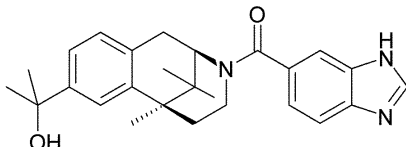
10

20

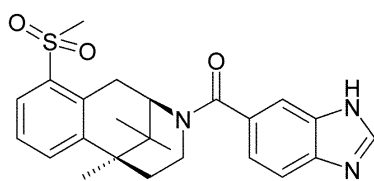
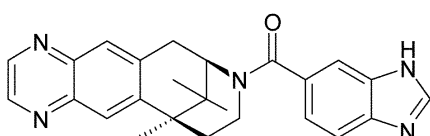
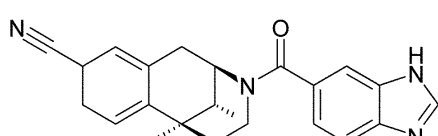
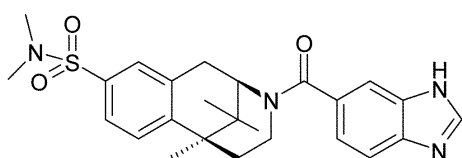
30

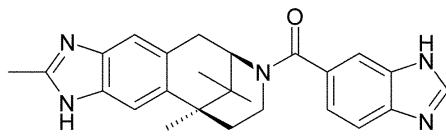
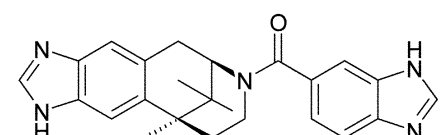
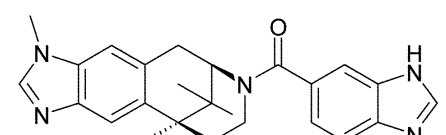
40

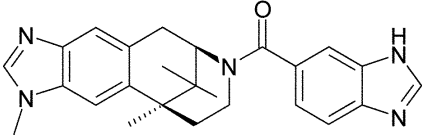
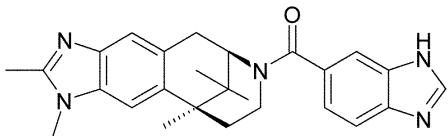
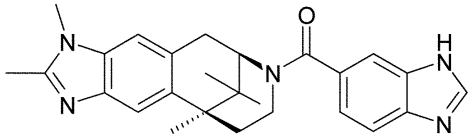
|     |                                                                                                                                                                                                                                                              |   |                                                                       |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 222 | <p>(1-エチル-1H-インドール-3-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 403<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 223 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-8-ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-カルボニトリル</p>                          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 387<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 224 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>R</i>, 12<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12-ジメチル-6, 10-メタノ-1<i>H</i>-イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 386<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 225 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(7-メチル-1<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン</p>                       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                 |   |                                                                       |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 226 | <p>3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-8-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-6-カルボニトリル</p>                                                         | H | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 359<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 227 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6,11-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-カルボニトリル</p>                   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 387<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 228 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[6,11-ジメチル-8-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | N | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 414<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 229 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-8-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>       | O | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 418<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                 |   |                                                                        |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------|
| 230 | (2 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 11 <i>S</i> )-3-(3 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)- <i>N</i> -ヒドロキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-8-カルボキサミジン                   | F | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): <i>m/z</i> = 404<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 231 | (3 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 11 <i>S</i> )-6, 11-ジメチル-8-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4 <i>H</i> -2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル]-メタノン | G | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): <i>m/z</i> = 428<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 232 | (3 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 11 <i>S</i> )-6, 11-ジメチル-8-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4 <i>H</i> -2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル]-メタノン         | P | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): <i>m/z</i> = 414<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 233 | (3 <i>H</i> -ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> )-8-メタンスルホニル-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4 <i>H</i> -2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル]-メタノン                                | A | 質量スペクトル<br>(ESI <sup>+</sup> ): <i>m/z</i> = 438<br>[M+H] <sup>+</sup> |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                       |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 234 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-メタンスルホニル-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>          | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 438<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 235 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(7<i>R</i>, 11<i>S</i>)-<br/>6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-11, 13, 13-<br/>トリメチル-6, 10-メタノ-ピラジノ[2, 3-<i>i</i>][3]<br/>ベンゾアゾシン-8-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 412<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 236 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-<br/>カルボニル)-6, 11-ジメチル-<br/>1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9-オクタヒドロ-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-9-カルボニトリル</p>        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 371<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 237 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-<br/>カルボニル)-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-9-<br/>スルホン酸ジメチルアミド</p>           | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 467<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |                                                                                                      |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 238 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>         [(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/>         ヘキサヒドロ-2, 10, 12, 12-<br/>         テトラメチル-6, 10-メタノ-1H-<br/>         イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-<br/>         イル]-メタノン</p>                                                                                              | A | <p>質量スペクトル<br/>         (ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 414</math><br/>         [M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 239 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>         [(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/>         ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-<br/>         メタノ-1H-イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンズ<br/>         アゾシン-7-イル]-メタノン</p>                                                                                                               | A | <p>質量スペクトル<br/>         (ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 400</math><br/>         [M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 240 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-<br/>         イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/>         ヘキサヒドロ-3, 10, 12, 12-<br/>         テトラメチル-6, 10-メタノ-<br/>         イミダゾ[4, 5-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-<br/>         イル]-メタノン</p>  <p>実施例 L の混合物を出発物質として使用し<br/>         た；化合物を、逆相 HPLC により実施例 241 の<br/>         化合物から分離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>         (ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 414</math><br/>         [M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

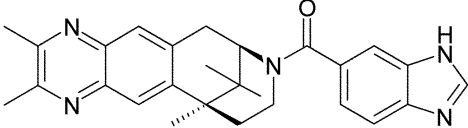
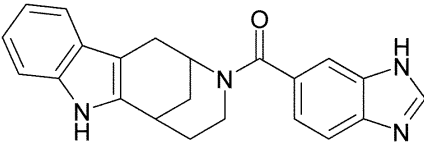
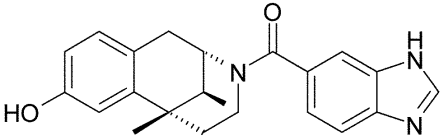
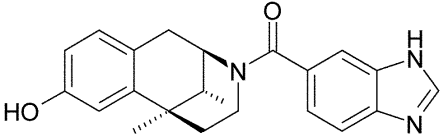
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |                                                                                |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------|
| 241 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/> ヘキサヒドロ-1, 10, 12, 12-<br/> テトラメチル-6, 10-メタノ-イミダゾ[5, 4-<br/> <i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>  <p>実施例 L の混合物を出発物質として使用した ; 化合物を、逆相 HPLC により実施例 240 の化合物から分離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 414<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> |
| 242 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/> ヘキサヒドロ-1, 2, 10, 12, 12-<br/> ペンタメチル-6, 10-メタノ-イミダゾ[5, 4-<br/> <i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>                                                                | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 428<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> |
| 243 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/> ヘキサヒドロ-2, 3, 10, 12, 12-<br/> ペンタメチル-6, 10-メタノ-<br/> イミダゾ[4, 5-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-<br/> イル]-メタノン</p>                                                          | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): <i>m/z</i> = 428<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> |

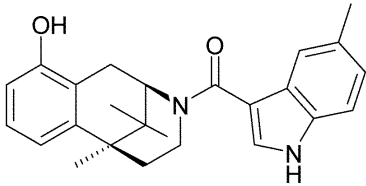
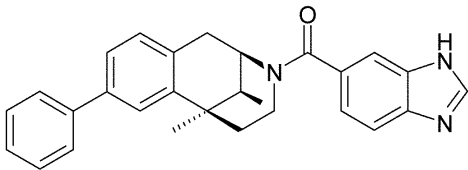
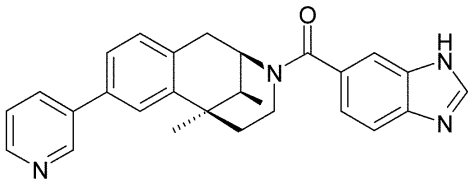
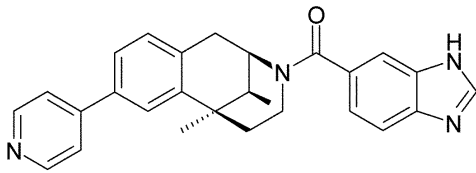
10

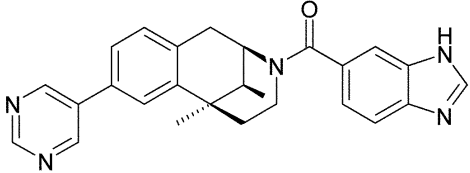
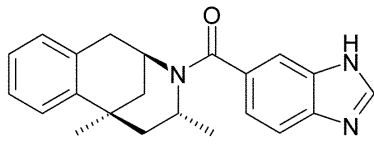
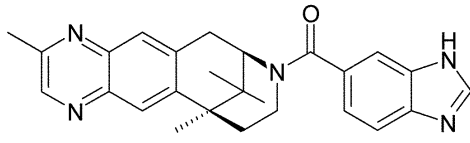
20

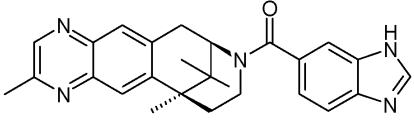
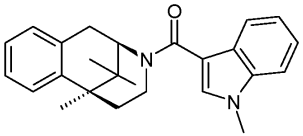
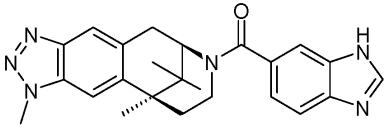
30

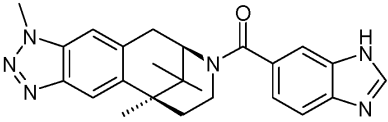
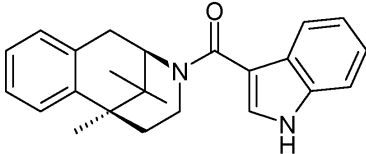
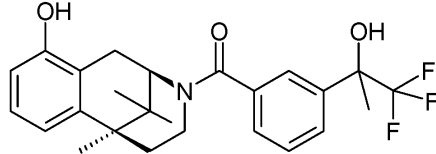
40

|     |                                                                                                                                                                                                                                                               |   |                                                                         |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 244 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(7<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 7, 8, 9, 10, 11-<br/> ヘキサヒドロ-2, 3, 11, 13, 13-<br/> ペンタメチル-7, 11-メタノ-ピラジノ [2, 3-<br/> i] [3]ベンゾアゾシン-8-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 440<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 245 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-<br/> イル)-(2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2, 6-<br/> メタノ-アゾシノ [5, 4-b]インドール-3-<br/> イル)-メタノン</p>                                                                 | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 357<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 246 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-<br/> イル)-[(2<i>S</i>, 6<i>S</i>, 11<i>S</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11-<br/> ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>             | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 362<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 247 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-<br/> イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>R</i>)-8-ヒドロキシ-6, 11-<br/> ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>             | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 362<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                             |   |                                                                       |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 248 | <p>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-10-ヒドロキシ-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-(5-メチル-1<i>H</i>-インドール-3-イル)-メタノン</p>            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 389<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 249 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 11-ジメチル-8-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 422<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 250 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 11-ジメチル-8-ピリジン-3-イル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 423<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 251 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 11-ジメチル-8-ピリジン-4-イル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 423<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |                                                                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 252 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 11-ジメチル-8-ピリミジン-5-イル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 424<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 253 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(4, 6-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>  <p>表示のジアステレオマーのラセミ混合物</p>                                                                  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 346<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 254 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(7<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-3, 11, 13, 13-テトラメチル-7, 11-メタノ-ピラジノ[2, 3-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-8-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物は、実施例 255 の化合物との混合物で得た。</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 426<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

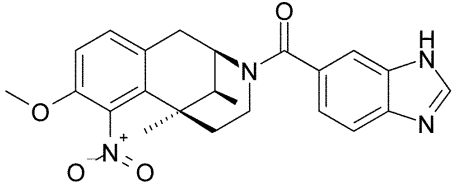
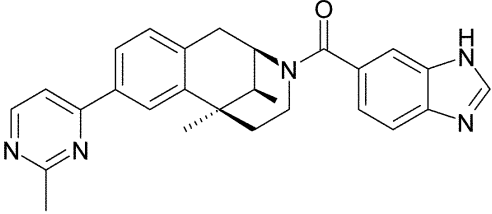
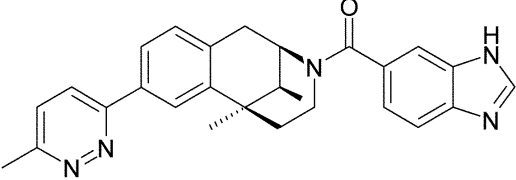
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |                                                                         |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 255 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(7<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 7, 8, 9, 10, 11-<br/> ヘキサヒドロ-2, 11, 13, 13-<br/> テトラメチル-7, 11-メタノ-ピラジノ [2, 3-<br/> i] [3] ベンゾアゾシン-8-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物は、実施例 254 の化合物との<br/> 混合物で得た</p>                                | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 426<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 256 | <p>(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-<br/> [(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/> テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-<br/> ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                                                                        | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 373<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 257 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/> ヘキサヒドロ-1, 10, 12, 12-<br/> テトラメチル-6, 10-メタノ-トリアゾロ [5, 4-<br/> i] [3] ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物は、実施例 258 の化合物との混合<br/> 物で得られ、それをキラル相の HPLC により分<br/> 離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 415<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------|
| 258 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> <math>[(6R, 10S)-5, 6, 7, 8, 9, 10-</math><br/> ヘキサヒドロ-3, 10, 12, 12-<br/> テトラメチル-6, 10-メタノートリアゾロ[4, 5-<br/> i][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物は、実施例 257 の化合物との混合物で得られ、それをキラル相の HPLC により分離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 415<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> |
| 259 | <p>(1H-インドール-3-イル)-<math>[(2R, 6S)-</math><br/> 6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/> テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノ-<br/> ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                                                             | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 359<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> |
| 260 | <p><math>[(2R, 6S)-10-</math>ヒドロキシ-6, 11, 11-<br/> トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-[3-<br/> (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-<br/> メチル-エチル)-フェニル]-メタノン</p>                                                 | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 448<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> |

10

20

30

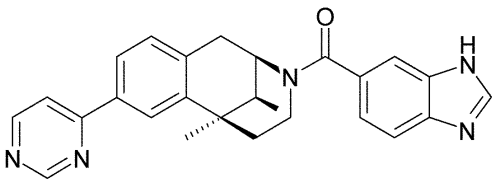
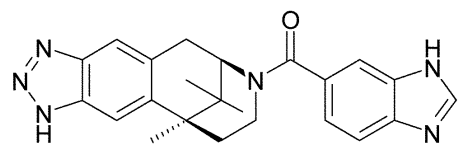
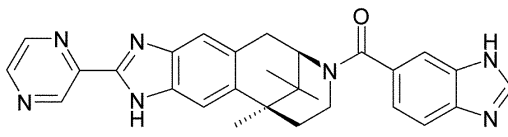
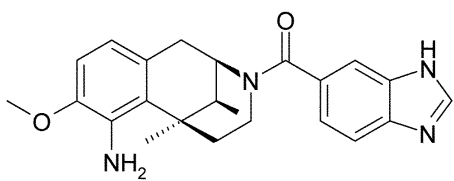
|     |                                                                                                                                                                                                                                               |   |                                                                                    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|
| 261 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-8-メトキシ-6, 11-ジメチル-7-ニトロ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>            | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 421</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 262 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 11-ジメチル-8-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 438</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 263 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 11-ジメチル-8-(6-メチル-ピリダジン-3-イル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 438</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

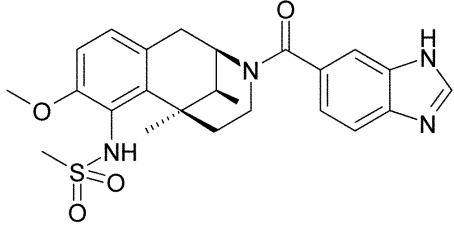
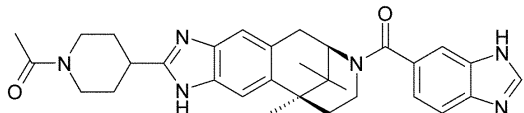
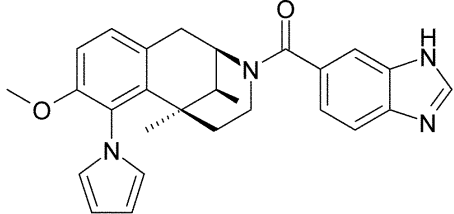
10

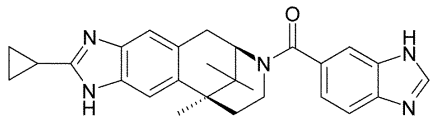
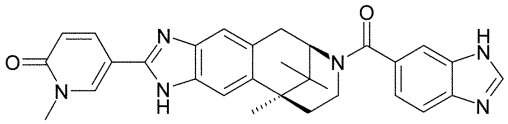
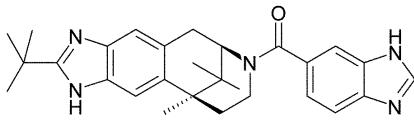
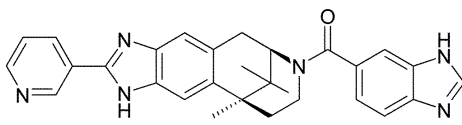
20

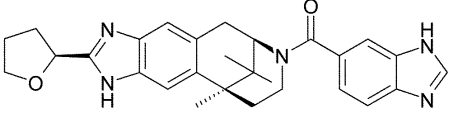
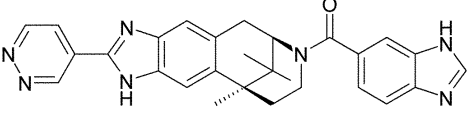
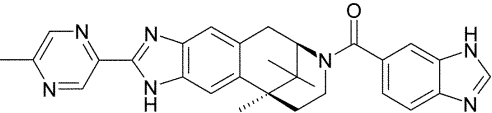
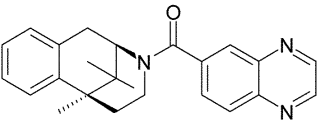
30

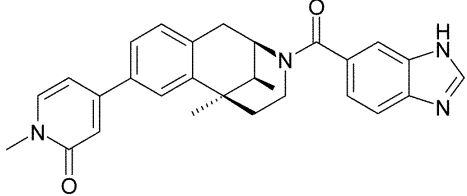
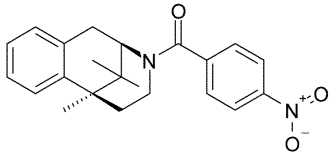
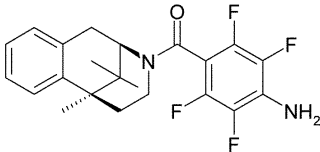
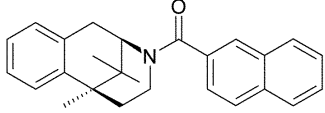
40

|     |                                                                                                                                                                                                                                                  |   |                                                                       |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 264 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 11-ジメチル-8-ピリミジン-4-イル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>               | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 424<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 265 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノ-1<i>H</i>-トリアゾロ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンズアゾシン-7-イル]-メタノン</p>    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 401<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 266 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-ピラジン-2-イル-6, 10-メタノ-イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンズアゾシン-7-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 478<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 267 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-7-アミノ-8-メトキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>             | Q | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 391<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |                                                                       |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 268 | <p>N-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-<br/>ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-8-<br/>メトキシ-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-<br/>ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アズシン-7-イル]-<br/>メタンスルホンアミド</p>                 | K | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 469<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 269 | <p>[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-2-(1-アセチル-ピペリジン-4-<br/>イル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-<br/>トリメチル-6, 10-メタノ-イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]<br/>ベンゾアズシン-7-イル]-(3<i>H</i>-<br/>ベンゾイミダゾール-5-イル)-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 525<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 270 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-<br/>イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-8-メトキシ-6, 11-<br/>ジメチル-7-ピローール-1-イル-<br/>1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アズシン-3-イル]-メタノン</p>                | R | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 441<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |                                                                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 271 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-2-シクロプロピル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノ-イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>                             | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 440<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 272 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-6, 10-メタノ-イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 507<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 273 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-2-<i>tert</i>-ブチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノ-イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>                   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 456<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 274 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-ピリジン-3-イル-6, 10-メタノ-イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 477<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                                      |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 275 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/> ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-<br/> [(<i>S</i>)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6, 10-<br/> メタノ-イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-<br/> 7-イル]-メタノン</p>                                          | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 470</math><br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 276 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/> ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-<br/> ピリダジン-4-イル]-6, 10-メタノ-<br/> イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-<br/> イル]-メタノン</p>  <p>この化合物を、その F<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩として単離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 478</math><br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 277 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/> [(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/> ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(5-<br/> メチル-ピラジン-2-イル)-6, 10-メタノ-<br/> イミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-<br/> メタノン</p>                                                  | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 492</math><br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 278 | <p>キノキサリン-6-イル-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-<br/> トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/> メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                                                                                   | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 372</math><br/> [M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

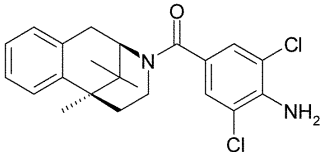
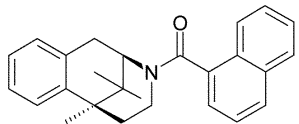
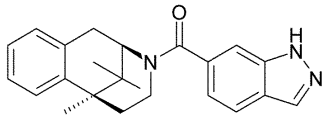
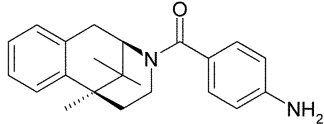
|     |                                                                                                                                                                                                                                                            |   |                                                                       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 279 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 11-ジメチル-8-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 453<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 280 | <p>(4-ニトロ-フェニル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 365<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 281 | <p>(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-フェニル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                               | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 407<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 282 | <p>ナフタレン-2-イル-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 370<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

10

20

30

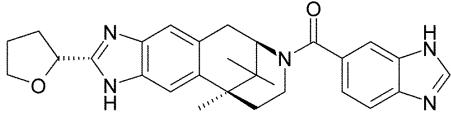
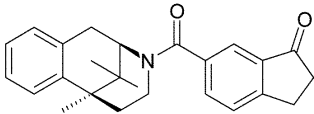
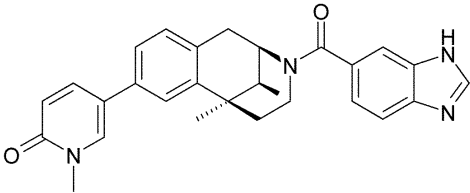
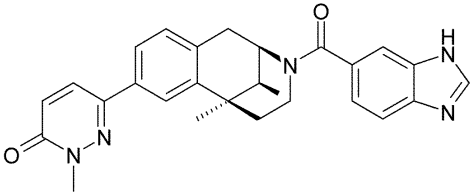
40

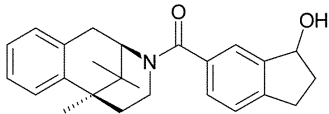
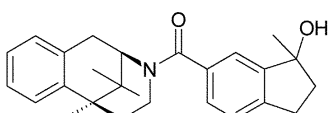
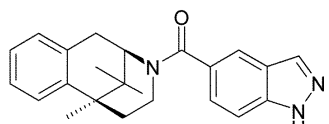
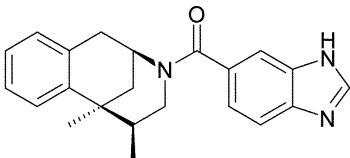
|     |                                                                                                                                                                                                                               |   |                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 283 | <p>(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)-<br/>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z</math> =<br/>403/405/407(2Cl)<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 284 | <p>ナフタレン-1-イル-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-<br/>トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                      | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z</math> = 370<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>                  |
| 285 | <p>(1<i>H</i>-インダゾール-6-イル)-<br/>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z</math> = 360<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>                  |
| 286 | <p>(4-アミノフェニル)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-<br/>トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z</math> = 335<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>                  |

10

20

30

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |                                                                       |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 287 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-[(<i>R</i>)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6, 10-メタノイミダゾ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 470<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 288 | <p>6-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル)-インダン-1-オン</p>                                                                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 374<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 289 | <p>5-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-8-イル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン</p>                         | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 453<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 290 | <p>6-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノベンゾ[d]アゾシン-8-イル]-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オン</p>                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 454<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

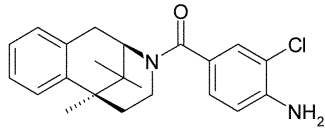
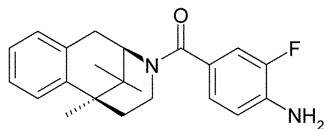
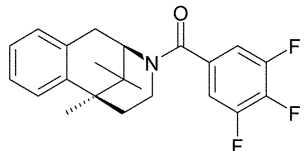
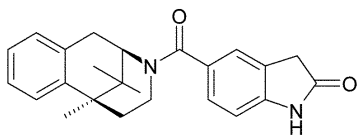
|     |                                                                                                                                                                                                                                      |   |                                                                       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 291 | <p>(3-ヒドロキシ-インダン-5-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>        | M | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 292 | <p>(3-ヒドロキシ-3-メチル-インダン-5-<br/>イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | O | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 390<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 293 | <p>(1<i>H</i>-インダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-<br/>6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 360<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 294 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(5, 6-<br/>ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン<br/><br/>(表示のジアステレオマーのラセミ混合物)</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 346<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

10

20

30

40

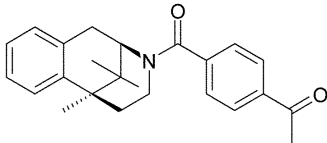
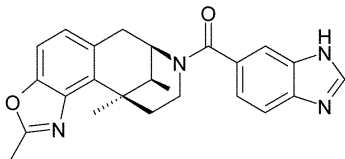
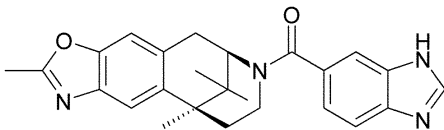
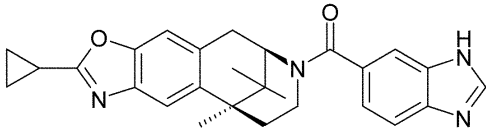
|     |                                                                                                                                                                                                                                      |   |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 295 | <p>(4-アミノ-3-クロロフェニル)-<br/> [(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/> テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/> ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>       | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z =<br/> 369/371(Cl)<br/> [M+H]<sup>+</sup></p> |
| 296 | <p>(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-<br/> [(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/> テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/> ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>      | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 353<br/> [M+H]<sup>+</sup></p>              |
| 297 | <p>(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-<br/> [(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/> テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/> ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 374<br/> [M+H]<sup>+</sup></p>              |
| 298 | <p>5-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/> テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/> ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-1, 3-<br/> ジヒドロインドール-2-オン</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/> (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375<br/> [M+H]<sup>+</sup></p>              |

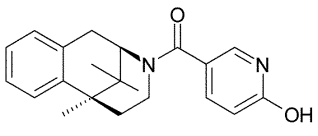
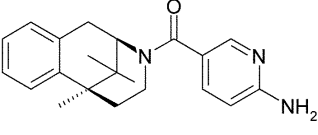
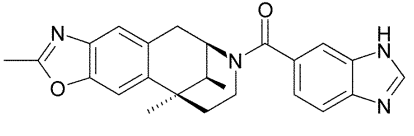
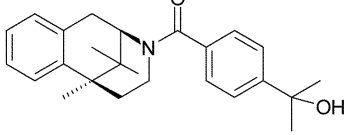
10

20

30

40

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |                                                                       |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 299 | <p>1-{4-([ (2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<br/>フェニル}-エタノン</p>                                                  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 362<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 300 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-<br/>イル)-[(7<i>R</i>, 11<i>R</i>, 12<i>S</i>)-6, 7, 8, 9, 10, 11-<br/>ヘキサヒドロ-2, 11, 12-トリメチル-6, 10-<br/>メタノ-オキサゾロ[4, 5-<i>h</i>][3]ベンズ<br/>アゾシン-8-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 401<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 301 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/>ヘキサヒドロ-2, 10, 12, 12-<br/>テトラメチル-6, 10-メタノ-オキサゾロ[4, 5-<br/><i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 415<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 302 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-<br/>[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-2-シクロプロピル-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/>ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-<br/>メタノ-オキサゾロ[4, 5-<i>i</i>][3]ベンズ<br/>アゾシン-7-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 441<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

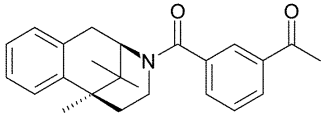
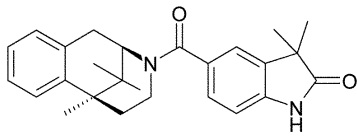
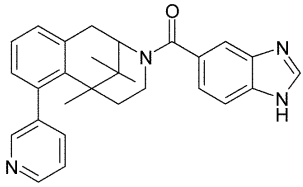
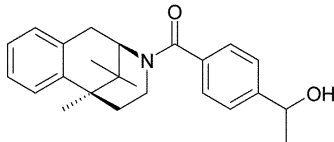
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |                                                                                    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|
| 303 | <p>(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                               | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 337</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 304 | <p>(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                 | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 336</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 305 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-<br/>イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>R</i>, 12<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-<br/>ヘキサヒドロ-2, 10, 12-トリメチル-6, 10-<br/>メタノ-オキサゾロ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンズ<br/>アゾシン-7-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 401</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 306 | <p>[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-<br/>フェニル]-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                    | O | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 378</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

10

20

30

40

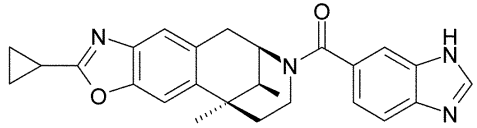
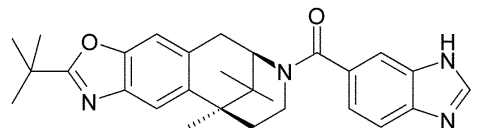
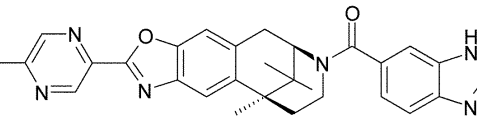
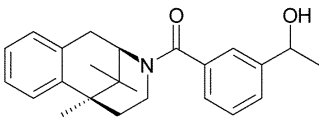
|     |                                                                                                                                                                                                                                                |   |                                                                       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|
| 307 | <p>1-{3-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-<br/>フェニル}-エタノン</p>                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 362<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 308 | <p>3, 3-ジメチル-5-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-<br/>トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-<br/>カルボニル]-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-<br/>オン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 403<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 309 | <p>(1<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(6, 11, 11-<br/>トリメチル-7-ピリジン-3-イル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル)-メタノン</p>                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 437<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 310 | <p>[3-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-<br/>[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>             | M | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 364<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

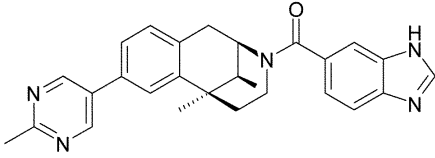
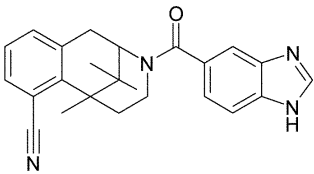
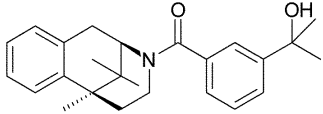
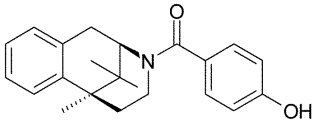
10

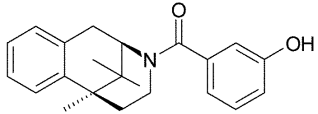
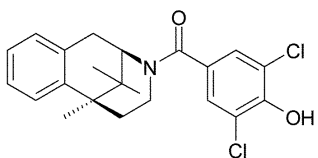
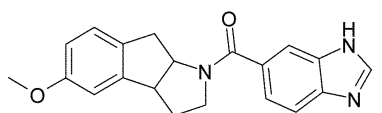
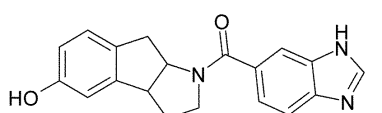
20

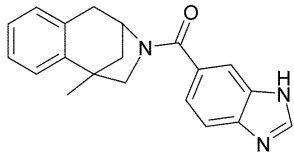
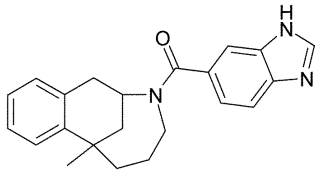
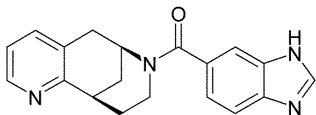
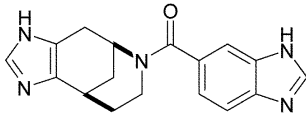
30

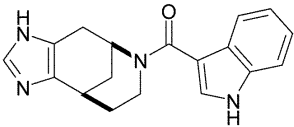
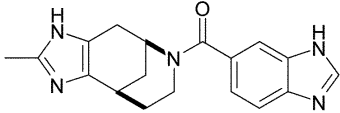
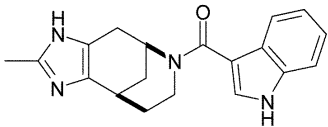
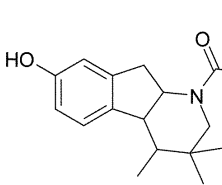
40

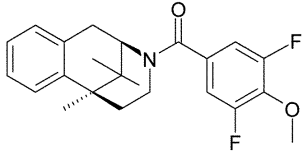
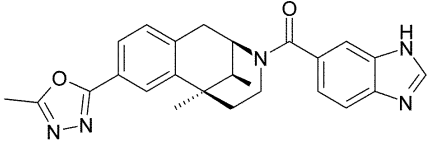
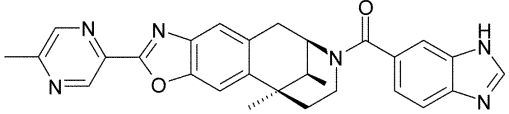
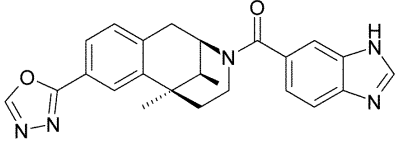
|     |                                                                                                                                                                                                                                                          |   |                                                                                    |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 311 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>R</i>, 12<i>S</i>)-2-シクロプロピル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12-ジメチル-6, 10-メタノ-オキサゾロ[5, 4-<i>i</i>][3]ベンゾアズシン-7-イル]-メタノン</p>      | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 427</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 312 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-2-<i>tert</i>-ブチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-6, 10-メタノ-オキサゾロ[4, 5-<i>i</i>][3]ベンゾアズシン-7-イル]-メタノン</p>    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 457</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 313 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>, 10<i>S</i>)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-10, 12, 12-トリメチル-2-(5-メチルピラジン-2-イル)-6, 10-メタノ-オキサゾロ[4, 5-<i>i</i>][3]ベンゾアズシン-7-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 493</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 314 | <p>[3-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アズシン-3-イル]-メタノン</p>                                      | M | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 364</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

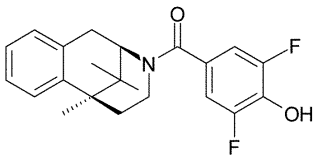
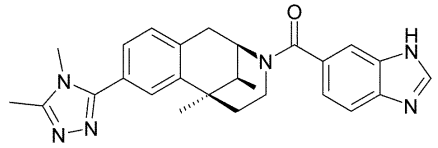
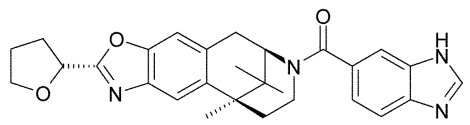
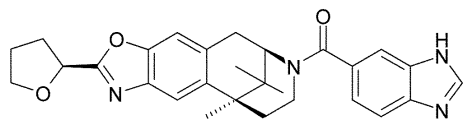
|     |                                                                                                                                                                                                                                             |   |                                                                       |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 315 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-6, 11-ジメチル-8-(2-メチル-ピリミジン-5-イル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 438<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 316 | <p>3-(1<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-7-カルボニトリル</p>                                              | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 437<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 317 | <p>[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                   | O | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 378<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 318 | <p>(4-ヒドロキシ-フェニル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                 | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 336<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

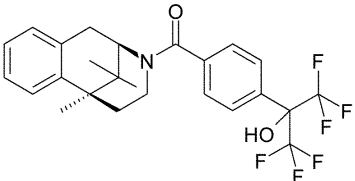
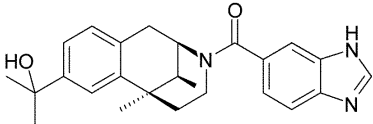
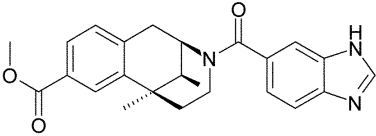
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |                                                                                    |          |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 319 | <p>(3-ヒドロキシフェニル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                                                                        | A                        | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 336<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>              |          |
| 320 | <p>(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                                                              | A                        | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404/406/408(2Cl)<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10       |
| 321 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(5-メトキシ-3, 3<i>a</i>, 8, 8<i>a</i>-テトラヒドロ-2<i>H</i>-1-アザ-シクロペンタ[a]インデン-1-イル)-メタノン</p>  <p>WO 9200961 に記載されているように、出発物質、5-メトキシ-1, 2, 3, 3<i>a</i>, 8, 8<i>a</i>-ヘキサヒドロ-1-アザ-シクロペンタ[a]インデンを得た</p> | A                        | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 334<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>              | 20<br>30 |
| 322 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(5-ヒドロキシ-3, 3<i>a</i>, 8, 8<i>a</i>-テトラヒドロ-2<i>H</i>-1-アザ-シクロペンタ[a]インデン-1-イル)-メタノン</p>                                                                                                         | J 又は実施例 XIII に記載されているように | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 320<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>              | 40       |

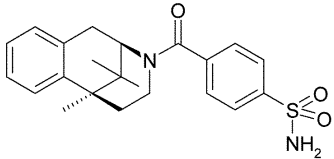
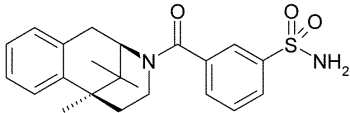
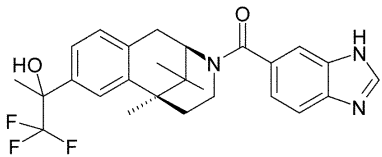
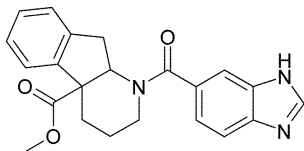
|     |                                                                                                                                                                                                             |   |                                                                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 323 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(1-<br/>メチル-10-アザ-<br/>トリシクロ[7.2.1.0*2,7*]ドデカ-2,4,6-<br/>トリエン-10-イル)-メタノン</p>                       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 318<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 324 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(1-<br/>メチル-10-アザ-<br/>トリシクロ[7.4.1.0*2,7*]テトラデカ-2,4,6-<br/>トリエン-10-イル)-メタノン</p>                     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 346<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 325 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(5,8,9,10-<br/>テトラヒドロ-6H-6,10-メタノ-<br/>ピリド[3,2-d]アゾシン-7-イル)-メタノン</p>  <p>表示のジアステレオマーのラセミ混合物</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 319<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 326 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(3,5,9-<br/>トリアザ-トリシクロ[6.3.1.0*2,6*]ドデカ-<br/>2(6),3-ジエン-9-イル)-メタノン</p>  <p>表示のジアステレオマーのラセミ混合物</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 308<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                              |   |                                                                       |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 327 | <p>(1H-インドール-3-イル)-(3, 5, 9-トリアザ-トリシクロ[6. 3. 1. 0*2, 6*]ドデカ-2(6), 3-ジエン-9-イル)-メタノン</p>  <p>表示のジアステレオマーのラセミ混合物</p>           | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 307<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 328 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(4-メチル-3, 5, 9-トリアザ-トリシクロ[6. 3. 1. 0*2, 6*]ドデカ-2(6), 3-ジエン-9-イル)-メタノン</p>  <p>表示のジアステレオマーのラセミ混合物</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 322<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 329 | <p>(1H-インドール-3-イル)-(4-メチル-3, 5, 9-トリアザ-トリシクロ[6. 3. 1. 0*2, 6*]ドデカ-2(6), 3-ジエン-9-イル)-メタノン</p>  <p>表示のジアステレオマーのラセミ混合物</p>   | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 321<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 330 | <p>(3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(7-ヒドロキシ-3, 3, 4-トリメチル-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロインデノ[2, 1-b]ピリジン-1-イル)-メタノン</p>                    | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                                    |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 331 | <p>(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-<br/>[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                              | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 386</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 332 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-<br/>イル)-[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-ジメチル-8-(5-<br/>メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-<br/>イル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-<br/>メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>               | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 428</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 333 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-<br/>イル)-[(6<i>R</i>,10<i>R</i>,12<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-<br/>ヘキサヒドロ-10,12-ジメチル-2-(5-<br/>メチル-ピラジン-2-イル)-6,10-メタノ-<br/>オキサゾロ[5,4-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-<br/>イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 479</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 334 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-<br/>イル)-[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-6,11-ジメチル-8-<br/>[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-1,2,5,6-<br/>テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-<br/>ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 414</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |                                                                                    |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 335 | <p>(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-6,11,11-トリメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                     | J | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 372</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 336 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>,6<i>R</i>,11<i>S</i>)-8-(4,5-ジメチル-4<i>H</i>-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-6,11-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2,6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 441</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 337 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-10,12,12-トリメチル-2-[(<i>R</i>)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6,10-メタノ-オキサゾロ[4,5-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 471</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 338 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(6<i>R</i>,10<i>S</i>)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-10,12,12-トリメチル-2-[(<i>S</i>)-テトラヒドロフラン-2-イル]-6,10-メタノ-オキサゾロ[4,5-<i>i</i>][3]ベンゾアゾシン-7-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): <math>m/z = 471</math><br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |                                                                       |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 339 | <p>[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニル]-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>                                                     | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 486<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 340 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-8-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  <p>この化合物を、逆相 HPLC により実施例 341 の化合物から分離した</p> | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 341 | <p>(2<i>R</i>, 6<i>R</i>, 11<i>S</i>)-3-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-6, 11-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-8-カルボン酸メチルエステル</p>  <p>この化合物を、逆相 HPLC により実施例 340 の化合物から分離した</p>                  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                              |   |                                                                       |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 342 | <p>4-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド</p>                                                       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 399<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 10 |
| 343 | <p>3-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド</p>                                                       | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 399<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 20 |
| 344 | <p>(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[(2<i>R</i>, 6<i>S</i>)-6, 11, 11-トリメチル-8-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4<i>H</i>-2, 6-メタノ-ベンゾ[d]アゾシン-3-イル]-メタノン</p>  | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 404<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 30 |
| 345 | <p>1-(3<i>H</i>-ベンゾイミダゾール-5-カルボニル)-1, 2, 3, 4, 9<i>a</i>-ヘキサヒドロ-インデノ[2, 1-<i>b</i>]ピリジン-4<i>a</i>-カルボン酸メチルエステル</p>                                                        | A | <p>質量スペクトル<br/>(ESI<sup>+</sup>): m/z = 376<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> | 40 |

## 【0898】

用語「活性物質」が、その塩を含む本発明の1つ以上の化合物を表す、いくつかの製剤例を説明する。上記のように1つ又は更なる活性物質との組み合わせの場合、用語「活性物質」はまた、更なる活性物質を含む。

## 【0899】

## 実施例 A

活性物質 100mgを含有する錠剤

成分：

1 錠剤は、以下の成分を含む：

|              |              |
|--------------|--------------|
| 活性物質         | 1 0 0 . 0 mg |
| 乳糖           | 8 0 . 0 mg   |
| トウモロコシデンプン   | 3 4 . 0 mg   |
| ポリビニルピロリドン   | 4 . 0 mg     |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 . 0 mg     |
|              | 2 2 0 . 0 mg |

#### 【0900】

##### 調製の方法：

活性物質、乳糖及びデンプンを一緒に混合し、ポリビニルピロリドン水溶液で均一に湿潤する。湿潤成分を篩（メッシュサイズ 2 . 0 mm）にかけた後、ラック型乾燥器で 5 0 °C にて乾燥させる。それを再び篩（メッシュサイズ 1 . 5 mm）にかけ、潤滑剤を加える。最終混合物を圧縮して、錠剤を形成する。

錠剤の重さ： 2 2 0 mg

直径： 1 0 mm、二平面、両面に小面を切り出し、一面に刻み目をつける。

#### 【0901】

##### 実施例 B

活性物質 1 5 0 mg を含有する錠剤

##### 成分：

1 錠剤は、以下の成分を含む：

|              |              |
|--------------|--------------|
| 活性物質         | 1 5 0 . 0 mg |
| 粉末乳糖         | 8 9 . 0 mg   |
| トウモロコシデンプン   | 4 0 . 0 mg   |
| コロイダルシリカ     | 1 0 . 0 mg   |
| ポリビニルピロリドン   | 1 0 . 0 mg   |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 . 0 mg     |
|              | 3 0 0 . 0 mg |

#### 【0902】

##### 調製：

乳糖、トウモロコシデンプン及びシリカと混合した活性物質を、2 0 % ポリビニルピロリドン水溶液で湿潤し、メッシュサイズ 1 . 5 mm の篩を通す。4 5 °C で乾燥させた顆粒を同じ篩に再び通し、指定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。錠剤を混合物から圧縮加工する。

錠剤重量： 3 0 0 mg

ダイ： 1 0 mm、フラット

#### 【0903】

##### 実施例 C

活性物質 1 5 0 mg を含有する硬ゼラチンカプセル剤

##### 成分：

1 カプセルは、以下の成分を含む：

|                |                |
|----------------|----------------|
| 活性物質           | 1 5 0 . 0 mg   |
| トウモロコシデンプン（乾燥） | 約 1 8 0 . 0 mg |
| 乳糖（粉末）         | 約 8 7 . 0 mg   |
| ステアリン酸マグネシウム   | 3 . 0 mg       |
|                | 4 2 0 . 0 mg   |

#### 【0904】

##### 調製：

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ 0 . 7 5 mm の篩を通し、適切な装置を使用して均質に混合する。最終混合物をサイズ 1 の硬ゼラチンカプセルに充填する。

カプセル充填物： 約 3 2 0 mg

10

20

30

40

50

カプセルセル： サイズ 1 の硬ゼラチンカプセル

【0905】

実施例 D

活性物質 150mg を含有する坐剤

成分：

1 坐剤は、以下の成分を含む：

|                        |           |    |
|------------------------|-----------|----|
| 活性物質                   | 150.0mg   |    |
| ポリエチレングリコール 1500       | 550.0mg   |    |
| ポリエチレングリコール 6000       | 460.0mg   |    |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート | 840.0mg   | 10 |
|                        | 2,000.0mg |    |

【0906】

調製：

坐薬用鍊剤を溶融後、その中に活性物質を均質に分布し、溶融物をチルド型内に注ぐ。

【0907】

実施例 E

活性物質 10mg を含有するアンプル

成分：

|             |        |    |
|-------------|--------|----|
| 活性物質        | 10.0mg |    |
| 0.01N塩酸     | 適量     | 20 |
| 2回蒸留した水を加えて | 2.0mL  |    |

【0908】

調製：

活性物質を必要量の 0.01N HCl に溶解し、普通の塩で等張にし、無菌濾過し、2 mL のアンプルに移す。

【0909】

実施例 F

活性物質 50mg を含有するアンプル

成分：

|             |        |    |
|-------------|--------|----|
| 活性物質        | 50.0mg | 30 |
| 0.01N塩酸     | 適量     |    |
| 2回蒸留した水を加えて | 10.0mL |    |

【0910】

調製：

活性物質を必要量の 0.01N HCl に溶解し、食塩で等張にし、無菌濾過し、アンプル 10mL に移す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|                           |                 |
|---------------------------|-----------------|
| A 6 1 K 31/439 (2006.01)  | A 6 1 K 31/439  |
| C 0 7 D 401/06 (2006.01)  | C 0 7 D 401/06  |
| C 0 7 D 405/06 (2006.01)  | C 0 7 D 405/06  |
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/4545 |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01)  | A 6 1 K 31/496  |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |
| A 6 1 K 31/517 (2006.01)  | A 6 1 K 31/517  |
| C 0 7 D 401/10 (2006.01)  | C 0 7 D 401/10  |
| A 6 1 K 31/498 (2006.01)  | A 6 1 K 31/498  |
| C 0 7 D 417/06 (2006.01)  | C 0 7 D 417/06  |
| A 6 1 K 31/444 (2006.01)  | A 6 1 K 31/444  |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K 31/506  |
| C 0 7 D 413/10 (2006.01)  | C 0 7 D 413/10  |
| C 0 7 D 491/08 (2006.01)  | C 0 7 D 491/08  |
| C 0 7 D 471/08 (2006.01)  | C 0 7 D 471/08  |
| C 0 7 D 409/06 (2006.01)  | C 0 7 D 409/06  |
| C 0 7 D 401/14 (2006.01)  | C 0 7 D 401/14  |
| A 6 1 K 31/501 (2006.01)  | A 6 1 K 31/501  |
| A 6 1 K 31/497 (2006.01)  | A 6 1 K 31/497  |
| C 0 7 D 403/06 (2006.01)  | C 0 7 D 403/06  |
| A 6 1 K 31/4184 (2006.01) | A 6 1 K 31/4184 |
| A 6 1 K 31/55 (2006.01)   | A 6 1 K 31/55   |
| A 6 1 K 31/4748 (2006.01) | A 6 1 K 31/4748 |
| C 0 7 D 413/14 (2006.01)  | C 0 7 D 413/14  |
| A 6 1 K 31/435 (2006.01)  | A 6 1 K 31/435  |
| C 0 7 D 403/10 (2006.01)  | C 0 7 D 403/10  |
| C 0 7 D 413/06 (2006.01)  | C 0 7 D 413/06  |
| C 0 7 D 487/08 (2006.01)  | C 0 7 D 487/08  |

(31)優先権主張番号 08155137.6

(32)優先日 平成20年4月24日(2008.4.24)

(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(72)発明者 ヒンメルスバッハ, フランク

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベ  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント

(72)発明者 エクハルト, マティアス

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベ  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント

(72)発明者 ハミルトン, ブラッドフォード・エス

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベ  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント

(72)発明者 ヘッケル, アルミン

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベ  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント

(72)発明者 クレイ, イェルク

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ベ

- リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテンツ
- (72)発明者 レーマシーリンツ, トルステン  
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベー  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテンツ
- (72)発明者 ナル, ヘルベルト  
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベー  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテンツ
- (72)発明者 ペーテルス, シュテファン  
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベー  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテンツ
- (72)発明者 シューラーメッツ, アネッテ  
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベー  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテンツ
- (72)発明者 ツェントグラフ, マティアス  
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベー  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテンツ

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 特表2006-522746 (JP, A)  
米国特許出願公開第2006/0089349 (US, A1)  
米国特許第04108857 (US, A)  
特開昭50-071679 (JP, A)  
特開昭50-076292 (JP, A)  
特開昭49-061170 (JP, A)  
特開昭49-100085 (JP, A)  
米国特許第03703529 (US, A)  
特公昭55-045555 (JP, B1)  
国際公開第1994/013641 (WO, A1)  
特開平05-201987 (JP, A)  
特開昭52-156868 (JP, A)  
特開昭52-111578 (JP, A)  
米国特許第03856795 (US, A)  
米国特許第03474106 (US, A)  
MA,Z. et al, Formal syntheses of (-)- and (+)-aphanorphone from (2S,4R)-4-hydroxyproli  
ne, Tetrahedron, 2007年, Vol.63, No.32, p.7523-7531  
GUTKOWSKA,B. et al, Synthesis of some N-acyl derivatives of 6-methyl- and 6,11-dimethy  
l-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-3-benzazocine, Acta Poloniae Pharmaceutica, 198  
6年, Vol.43, No.5, p.403-405  
BOSCH,J. et al, Benzomorphan related compounds. XV. A versatile method for the synth  
esis of heteromorphans, Heterocycles, 1980年, Vol.14, No.12, p.1983-1988  
MEHTA,P. et al, Synthesis of cis- and trans-1-substituted 1,2,3,4,4a,5,11,11a-octahydr  
o-6H-pyrido[3,2-b]carbazoles, 4-substituted 1,2,3,4,4a,5,6,11c-octahydro-7H-pyrido[2,3  
-c]carbazoles, cis-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,12b-octahydro-7H-pyrido[2,3-c]acridine and  
cis-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydro-6H-pyrido[3,2-b]acridine-a new class of pot  
ential antiparkinsonian agents, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemis  
try Including Medicinal Chemistry, 1991年, Vol.30B, No.2, p.213-221  
EBERLE,M.K. et al, Carbocyclic phenylhydrazines in the Fischer indole synthesis. II.  
Reactions with  $\alpha,\alpha$ -disubstituted aldehydes, Tetrahedron, 1973年, Vol.29, No.24,  
p.4049-4052

DALLA, C.P., Research on the Fischer reaction. Preparation of 1-aminopropylindoles, *Annali di Chimica*, 1973年, Vol.63, No.1-2, p.29-35

MASAMUNE, T. et al, The condensed polynuclear perhydro compounds containing nitrogen. X III. Synthesis and exhaustive methylation of the cis and trans isomers of 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrophenanthridine and 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]quinoline, *Journal of Organic Chemistry*, 1964年, Vol.29, No.6, p.1419-1424

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY (STN)