(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5857168号
(P5857168)

(45)発行日　平成28年2月10日(2016.2.10)　(24)登録日　平成27年12月18日(2015.12.18)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 491/048	(2006.01)	C07D	491/048	CSP
C07D 519/00	(2006.01)	C07D	519/00	301
C07D 495/04	(2006.01)	C07D	495/04	105A
A61K 31/506	(2006.01)	C07D	519/00	
A61K 31/497	(2006.01)	A61K	31/506	

請求項の数 13　(全 213 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2015-540248 (P2015-540248)
(86)(22)出願日	平成25年10月29日 (2013.10.29)
(65)公表番号	特表2015-535275 (P2015-535275A)
(43)公表日	平成27年12月10日 (2015.12.10)
(86)国際出願番号	PCT/IB2013/059754
(87)国際公開番号	WO2014/072881
(87)国際公開日	平成26年5月15日 (2014.5.15)
審査請求日	平成27年8月24日 (2015.8.24)
(31)優先権主張番号	61/723,966
(32)優先日	平成24年11月8日 (2012.11.8)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	61/881,218
(32)優先日	平成25年9月23日 (2013.9.23)
(33)優先権主張国	米国(US)

早期審査対象出願

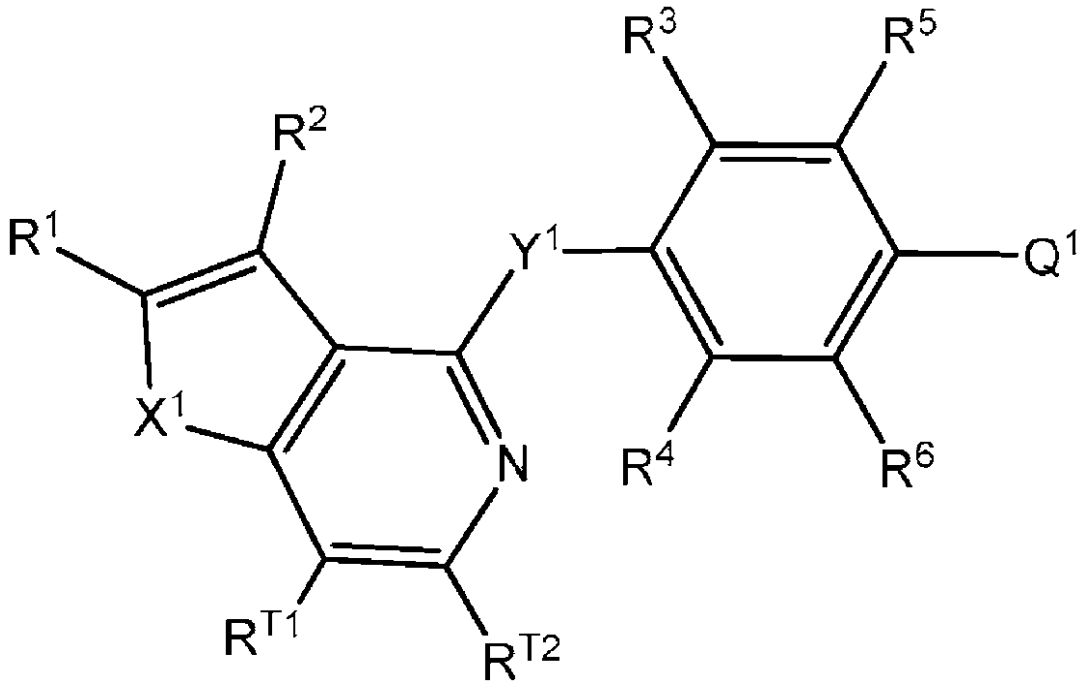
(73)特許権者　593141953
ファイザー・インク
アメリカ合衆国１００１７ニューヨーク州
ニューヨーク市イースト・フォーティーセカンド・ストリート２３５
(74)代理人　100133927
弁理士　四本　能尚
(74)代理人　100137040
弁理士　宮澤　純子
(74)代理人　100147186
弁理士　佐藤　眞紀
(74)代理人　100174447
弁理士　龍田　美幸

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ドーパミンＤ１リガンドとしての複素芳香族化合物およびその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物：

【化１】



I

もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩：

［式中、

X^1は、ＯまたはＳであり、

Y^1は、Ｏ、Ｓ、またはNR^Nであり、

Q^1は、Ｎ含有５～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｎ含有５～１０員ヘテロアリール、またはフェニルであり、前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、１、２、３、４、または５個の独立に選択されるR^7で置換されていてもよく、前記フェニルは、１、２、３、４、または５個の独立に選択されるR^{7a}で置換されていてもよく、

R^{T1}およびR^{T2}は、Ｈ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$フルオロアルキル、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ハロアルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（$C_{1～3}$アルキル）、および－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R^1は、Ｈ、Ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（$C_{1～3}$アルキル）、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$フルオロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、および$C_{3～6}$フルオロシクロアルキルからなる群から選択され、前記$C_{3～6}$シクロアルキルは、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、

R^2は、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（$C_{1～3}$アルキル）、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ハロアルコキシ、－Ｎ（R^8）（R^9）、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$フルオロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{3～6}$フルオロシクロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、および$C_{2～6}$アルキニルからなる群から選択され、前記$C_{3～6}$シクロアルキルは、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、

R^3およびR^4は、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＣＮ、$C_{3～6}$シクロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ

（＝Ｏ）－Ｏ－（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、およびハロゲンからなる群からそれぞれ独立に選択され、前記Ｃ$_{1～6}$アルキルおよびＣ$_{3～6}$シクロアルキルのそれぞれは、ハロ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、およびＣ$_{1～4}$ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、Ｈ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ^{8}）（Ｒ^{9}）、－Ｎ（Ｒ^{10}）（Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{11}）、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{8}）（Ｒ^{9}）、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{12}、および－ＯＲ^{13}からなる群からそれぞれ独立に選択され、前記Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）、－Ｎ（Ｒ^{16}）（Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{17}）、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{18}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{18}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）、および－ＯＲ^{19}からなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよいか、

またはＲ^{5}およびＲ^{3}は、それらが結合している２個の炭素原子と一緒に、ハロ、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、縮合Ｎ含有５員または６員ヘテロアリール、縮合Ｎ含有５員または６員ヘテロシクロアルキル、縮合５員または６員シクロアルキル、または縮合ベンゼン環を形成しており、

Ｒ^{7}およびＲ^{7a}は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、オキソ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシルアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{6～10}$アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、－ＣＨ＝Ｎ－Ｏ－（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、－Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）、－Ｎ（Ｒ^{16}）（Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{17}）、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{18}、および－ＯＲ^{19}からなる群からそれぞれ独立に選択され、前記Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、Ｃ$_{6～10}$アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールのそれぞれは、ハロゲン、ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ヒドロキシルアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）、－Ｓ－（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、アリールオキシ、１または２個のＣ$_{1～4}$アルキルで置換されていてもよいアリールアルキルオキシ、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル、５員または６員ヘテロアリール、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、または４個の置換基で置換されていてもよいか、

または２個の隣接するＲ^{7a}は、それらが結合している２個の炭素原子と一緒に、１、２、３、または４個のＲ^{7b}でそれぞれ置換されていてもよい、縮合５員または６員シクロアルキル、縮合５員または６員ヘテロシクロアルキル、または縮合ベンゼン環を形成しており、各Ｒ^{7b}は、ハロ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_{2}$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、ピリジン－１－イル、ＯＨ、オキソ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ヒドロ

キシルアルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

R^8およびR^9は、H、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、前記$C_{1～6}$アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、－ＯＨ、－ＣＮ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～3}$ヒドロキシルアルキル、－Ｓ－$C_{1～3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－$C_{1～3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$、$C_{1～3}$ハロアルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、および$C_{1～3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、または４個の置換基で置換されていてもよいか、

またはR^8およびR^9は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシルアルキル、$C_{1～3}$ハロアルキル、および$C_{1～3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、または４個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成しており、

R^{10}は、H、$C_{1～3}$アルキル、および$C_{3～7}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{11}は、ハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、－Ｓ－$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{12}は、Ｈであるか、またはハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、$C_{1～10}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{13}は、ハロゲン、－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{14}）（R^{15}）、－Ｎ（R^{16}）（Ｃ（＝Ｏ）R^{17}）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{16}）（ＯR^{18}）、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{18}、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯR^{18}、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）R^{18}、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－（$C_{1～6}$ヒドロキシルアルキル）、$C_{1～6}$アルキル、オキソ、$C_{1～6}$ヒドロキシルアルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、または４個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、$C_{1～10}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{14}およびR^{15}は、H、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{3～10}$シク

ロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、前記$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、－ＯＨ、－ＣＮ、オキソ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－（$C_{1～3}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$、－Ｏ－（$C_{1～6}$ヒドロキシルアルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1～3}$アルキル、－Ｓ－$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～3}$ヒドロキシルアルキル、５～１０員ヘテロアリール、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ハロアルキル、および$C_{1～3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよいか、

またはR^{14}およびR^{15}は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ハロアルキル、$C_{1～3}$ハロアルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシルアルキル、$C_{2－4}$アルコキシアルキル、オキソ、５～６員ヘテロアリール、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1～3}$アルキル、－Ｓ－$C_{1～3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、および－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～3}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい、４～１０員ヘテロシクロアルキルまたは５～１０員ヘテロアリールを形成しており、

R^{16}は、Ｈ、$C_{1～3}$アルキル、および$C_{3～7}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{17}は、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＨ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{18}は、Ｈであるか、またはハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＨ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{19}は、ハロゲン、－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{14}）（R^{15}）、－Ｎ（R^{16}）（Ｃ（＝Ｏ）R^{17}）、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{18}、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯR^{18}、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＨ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{N}は、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{3～6}$フルオロシクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびアリールアルキルからなる群から選択され、前記$C_{3～6}$シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびアリールアルキルのそれぞれは、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい］。

【請求項２】

Y^1がＯである、請求項１に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩。

【請求項３】

X^1がＯである、請求項１もしくは２に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩。

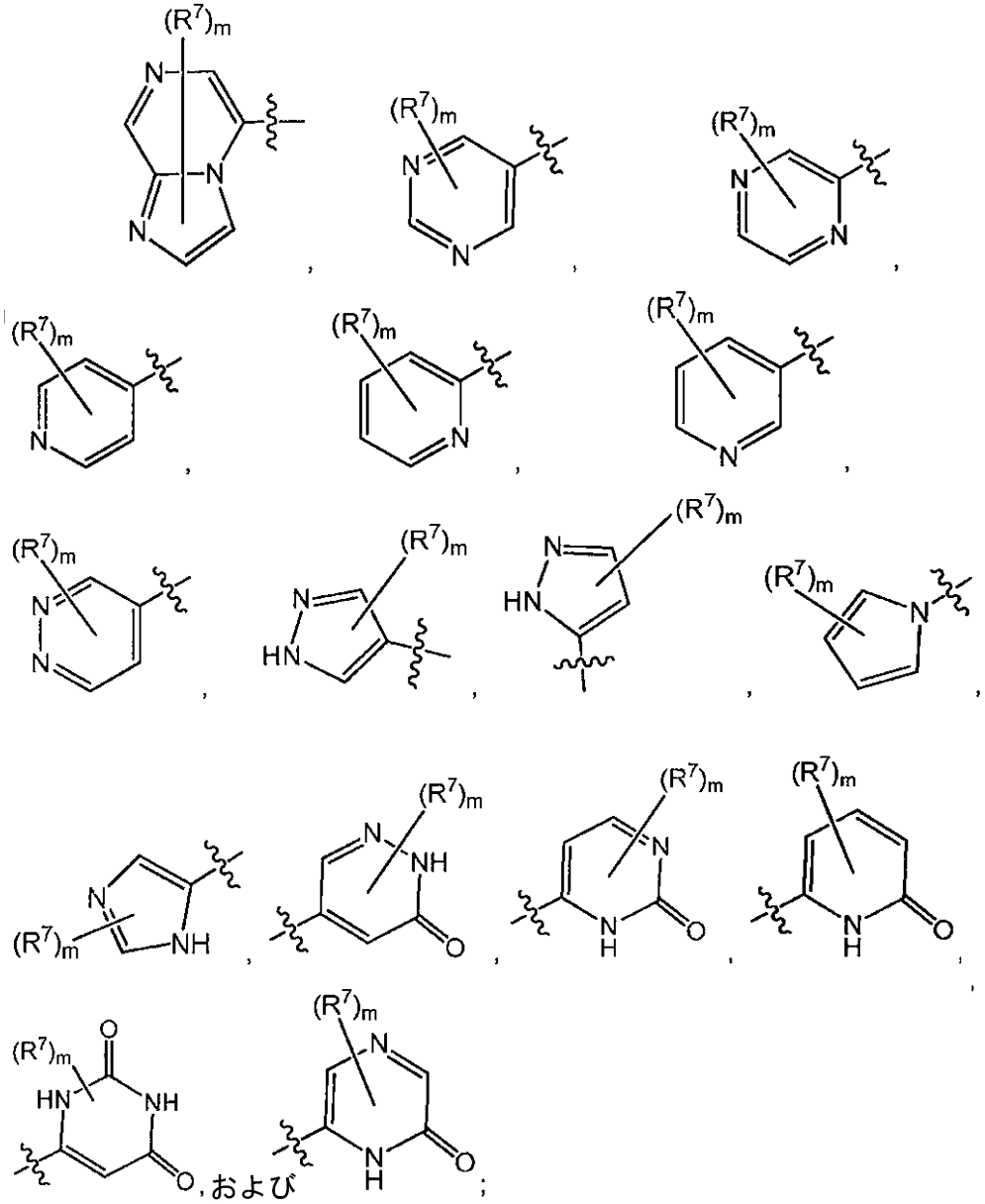
【請求項４】

Q^1が、１、２、３、または４個の独立に選択されるR^7でそれぞれ置換されていてもよい、キノリニル、イソキノリニル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピラジニル，イミダゾ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピラジニル，イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、１Ｈ－インダゾリル、９Ｈ－プリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、１Ｈ－ピラゾリル、１Ｈ－ピロリル、４Ｈ－ピラゾリル、４Ｈ－イミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、１Ｈ－イミダゾリル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリミジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリジニル、２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオキソ－ピリミジニル、および１Ｈ－２－オキソ－ピラジニルから選択される、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩。

【請求項５】

Q^1が、

【化２】



から選択され、

各ｍが、独立に、０、１、２、または３である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩。

【請求項６】

R^{T1}およびR^{T2}が両方ともＨであり、R^{1}がＨであり、R^{2}がＨ、－ＣＮ、Ｂｒ、$C_{1\sim3}$アルキル、またはシクロプロピルである、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩。

【請求項７】

R^{3}およびR^{4}が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、および$C_{1\sim3}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩。

【請求項８】

R^{5}およびR^{6}の一方がＨであり、R^{5}およびR^{6}の他方が、Ｈ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃｌ、Ｆ、メチル、エチル、CF_3、CH_2F、および－OCH_3からなる群から選択される、請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前

記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩。
【請求項９】
Ｒ^{7}およびＲ$^{7\ a}$のそれぞれが、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$フルオロアルキル、オキソ、－ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、およびＣ$_{1\sim4}$ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、前記Ｃ$_{1\sim4}$アルキルが、ハロゲン、ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい、請求項１から８のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩。
【請求項１０】
４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル；
５－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
（＋）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
（－）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
（＋）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン；
（－）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン；
４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－フルオロフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
（－）－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン；
（＋）－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン；
６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン；
６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２（１Ｈ）－オン；
４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－２－フルオロフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－２，４，６－トリメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－４－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
（＋）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ

］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
（－）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
４－［４－（３，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－４－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－カルボニトリル；
（－）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メトキシフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
（＋）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メトキシフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メトキシフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；
（－）－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；
（＋）－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；および
６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン
から選択される、請求項１に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩。

【請求項１１】

請求項１から１０のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項１２】

請求項１から１０のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を含む、哺乳動物において障害を処置するための医薬組成物であって、前記障害が、統合失調症、認知障害、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、衝動性、強迫的ギャンブル、過食、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、加齢性認知低下、認知症、レストレスレッグ症候群（ＲＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、不安、うつ病、大うつ病性障害（ＭＤＤ）、治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節情動障害、社会不安障害、産後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存症、薬物乱用再発、トゥーレット症候群、遅発性ジスキネジア、嗜眠、日中の過剰な眠気、悪液質、不注意、運動障害、治療誘発性運動障害、性機能障害、片頭痛、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高血糖症、アテローム硬化症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、低ナトリウム血症、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、および疼痛から選択される、医薬組成物。

【請求項１３】

統合失調症の処置が統合失調症における認知および陰性症状の処置であり、認知障害が統合失調症に関連した認知障害、ＡＤに関連した認知障害、ＰＤに関連した認知障害、または薬物療法に関連した認知障害であり、認知症が、老人性認知症、ＨＩＶ関連認知症、アルツハイマー認知症、レーヴィ小体認知症、血管性認知症、または前頭側頭骨認知症であり、うつ病が、加齢性うつ病であり、運動障害がジスキネジア、チック障害、または振戦であり、治療誘発性運動障害が、治療関連ジスキネジア、または治療関連振戦であり、性機能障害が、勃起機能不全またはＳＳＲＩ後性機能障害である、請求項１２に記載の医

薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は概して、ドーパミンＤ１リガンド、例えば、ドーパミンＤ１アゴニストまたは部分アゴニストである複素芳香族化合物に関する。
【背景技術】
【０００２】
ドーパミンは、ドーパミン受容体の２つのファミリーであるＤ１様受容体（Ｄ１Ｒ）およびＤ２様受容体（Ｄ２Ｒ）を介してニューロンに作用する。Ｄ１様受容体ファミリーは、Ｄ１およびＤ５受容体（Ｄ１）からなり、これらは、脳の多くの領域において高発現する。Ｄ１ ｍＲＮＡは、線状体および側坐核において見出されている。例えば、Ｍｉｓｓａｌｅ Ｃ、Ｎａｓｈ ＳＲ、Ｒｏｂｉｎｓｏｎ ＳＷ、Ｊａｂｅｒ Ｍ、Ｃａｒｏｎ ＭＧ、「Ｄｏｐａｍｉｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ：ｆｒｏｍ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｔｏ ｆｕｎｃｔｉｏｎ」、Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ７８：１８９～２２５（１９９８）を参照されたい。
【０００３】
薬理学的研究により、Ｄ１およびＤ５受容体（Ｄ１／Ｄ５）、すなわち、Ｄ１様受容体は、アデニリルシクラーゼの刺激に関連しているのに対して、Ｄ２、Ｄ３、およびＤ４受容体、すなわち、Ｄ２様受容体は、ｃＡＭＰ産生の阻害に関連していることが報告されている。例えば、Ｊｏｓｅ ＰＡら、「Ｄｏｐａｍｉｎｅ Ｄ１ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐａｓｅ Ｃ」、Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １８ Ｓｕｐｐｌ １：Ｓ３９～４２（１９９５）を参照されたい。
【０００４】
ドーパミンＤ１受容体は、多数の神経薬理学的および神経生物学的機能に関与している。例えば、Ｄ１受容体は、種々の種類の記憶機能およびシナプス可塑性に関係している。例えば、Ｇｏｌｄｍａｎ－Ｒａｋｉｃ ＰＳ、Ｃａｓｔｎｅｒ ＳＡ、Ｓｖｅｎｓｓｏｎ ＴＨ、Ｓｉｅｖｅｒ ＬＪ、Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＧＶ、「Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｔｈｅ ｄｏｐａｍｉｎｅ Ｄ１ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｉｎ ｓｃｈｉｚｏｐｈｒｅｎｉａ：ｉｎｓｉｇｈｔｓ ｆｏｒ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｄｙｓｆｕｎｃｔｉｏｎ」、Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １７４（１）：３～１６（２００４）；Ｃａｓｔｎｅｒ ＳＡ、Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＧＶ、「Ｔｕｎｉｎｇ ｔｈｅ ｅｎｇｉｎｅ ｏｆ ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ：ａ ｆｏｃｕｓ ｏｎ ＮＭＤＡ／Ｄ１ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ ｉｎ ｐｒｅｆｒｏｎｔａｌ ｃｏｒｔｅｘ」、Ｂｒａｉｎ Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ ６３（２）：９４～１２２（２００７）を参照されたい。加えて、Ｄ１受容体は、統合失調症（例えば、統合失調症における認知症状および陰性症状）、Ｄ２アンタゴニスト療法に関連した認知障害、ＡＤＨＤ、衝動性、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、加齢性認知低下、アルツハイマー認知症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、うつ病、不安、治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節性情動障害、社会不安障害、分娩後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存、トゥーレット症候群、遅発性ジスキネジア、傾眠、性的機能障害、片頭痛、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高血糖症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、疼痛、および哺乳動物における他の障害を含めた、様々な精神医学的障害、神経学的障害、神経発生的障害、神経変性障害、気分障害、動機づけ障害、代謝障害、心臓血管障害、腎臓障害、眼障害、内分泌障害、および／または本明細書に記載の他の障害に関与している。例えば、Ｇｏｕｌｅｔ Ｍ、Ｍａｄｒａｓ ＢＫ、「Ｄ（１） ｄｏｐａｍｉｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ａｇｏｎｉｓｔｓ ａｒｅ ｍｏｒｅ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ｉｎ ａｌｌｅｖｉａｔｉ

ng advanced than mild parkinsonism in 1−methyl−4−phenyl−1, 2, 3, 6−tetrahydropyridine−treated monkeys」、Journal of Pharmacology and Experimental Therapy 292（2）：714〜24（2000）；Surmeier DJら、「The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits」、Prog. Brain Research 183：149〜67（2010）；Umrani DN、Goyal RK、「Fenoldopam treatment improves peripheral insulin sensitivity and renal function in STZ−induced type2 diabetic rats」、Clin. Exp. Hypertension 25（4）：221〜233（2003）；Bina KGら、「Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin−releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob／ob mice」、Neuroendocrinology 71（1）：68〜78（2000）を参照されたい。

【0005】

Gタンパク質共役受容体（GPCR、D1Rを含む）は、Gタンパク質カップリングを（したがって、Gタンパク質活性化も）防止するGタンパク質共役受容体キナーゼ（GRK）リン酸化、続く、β−アレスチン結合を伴う一般的な機構により脱感作する。Louis M. Luttrellら、「The role of β−arrestins in the termination and transduction of G−protein−coupled receptor signals」；J. Cell Sci.、115、455〜465（2002）を参照されたい。例えば、D1受容体脱感作は、受容体のアゴニスト誘発性リン酸化（すなわち、アゴニストに占有された配座にある受容体の優先的リン酸化）と、Gタンパク質カップリングを防止し、次いで、D1受容体の正準のGタンパク質経路／活性化シグナル伝達の脱感作につながるβ−アレスチン動員（β−アレスチン−受容体結合）とを伴う［これは、例えば、環式アデノシン一リン酸（cAMP）蓄積／産生により測定することができる］。M. M. Lewisら、「Homologous Desensitization of the D1A Dopamine Receptor：Efficacy in Causing Desensitization Dissociates from Both Receptor Occupancy and Functional Potency」；JPET 286：345〜353、1998を参照されたい。

【0006】

GPCR脱感作におけるそれらの十分に確立された役割に加えて、β−アレスチンはまた、細胞外調節キナーゼ（ERK）などの下流エフェクター分子のための骨格として機能することにより、GPCR媒介性「アレスチン作動性（arrestinergic）」シグナル伝達を可能にし得る。Nikhil M Ursら、「A Dopamine D1 Receptor−Dependent β−Arrestin Signaling Complex Potentially Regulates Morphine−Induced Psychomotor Activation but not Reward in Mice」、Neuropsychopharmacology（2011）36、551〜558；Reiter Eら、「Molecular mechanism of beta−arrestin−biased agonism at seven−transmembrane receptors」、Annual review of pharmacology and toxicology. 2012；52：179〜97；およびAllen JAら、「Discovery o

f beta-arrestin-biased dopamine D2 ligands for probing signal transduction pathways essential for antipsychotic efficacy」、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(45):18488～93を参照されたい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

Ｄ１をモジュレートする（例えば、作動させる、または部分的に作動させる）新たな、または改良された薬剤が、本明細書に記載のものなどの、Ｄ１の活性化の調節不全に関連する疾患または状態を処置するための、新しくより有効な医薬品を開発するために必要とされている。

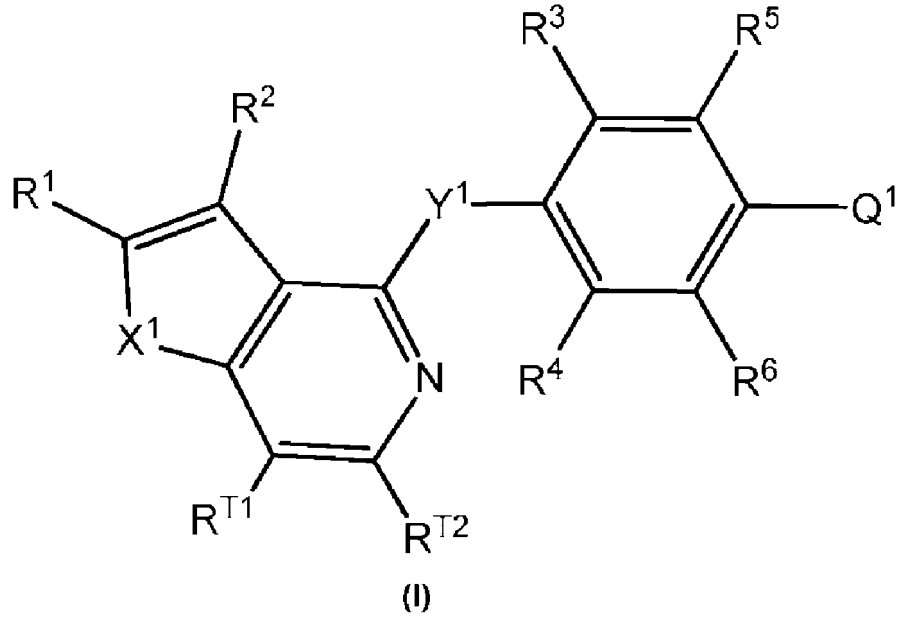
【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明は、一部では、式Ｉの化合物：

【０００９】

【化１】



(I)

もしくはそのＮ－オキシド、または前記化合物もしくは前記Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を提供する：

［式中、

X^1は、ＯまたはＳであり、

Y^1は、Ｏ、Ｓ、またはNR^Nであり、

Q^1は、Ｎ含有５～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｎ含有５～１０員ヘテロアリール、またはフェニルであり、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、１、２、３、４、または５個の独立に選択されるR^7で置換されていてもよく、フェニルは、１、２、３、４、または５個の独立に選択されるR^{7a}で置換されていてもよく、

R^{T1}およびR^{T2}は、Ｈ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$フルオロアルキル、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ハロアルコキシ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（$C_{1～3}$アルキル）、および－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨからなる群からそれぞれ独立に選択され、

R^1は、Ｈ、Ｆ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（$C_{1～3}$アルキル）、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$フルオロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、および$C_{3～6}$フ

ルオロシクロアルキルからなる群から選択され、前記$C_{3\sim6}$シクロアルキルは、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、

R^2は、H、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、またはI）、－CN、－OH、C（＝O）OH、C（＝O）－O－（$C_{1\sim3}$アルキル）、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルコキシ、－N（R^8）（R^9）、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$フルオロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{3\sim6}$フルオロシクロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、および$C_{2\sim6}$アルキニルからなる群から選択され、前記$C_{3\sim6}$シクロアルキルは、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、

R^3およびR^4は、H、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、－CN、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－C（＝O）OH、C（＝O）－O－（$C_{1\sim4}$アルキル）、およびハロゲンからなる群からそれぞれ独立に選択され、前記$C_{1\sim6}$アルキルおよび$C_{3\sim6}$シクロアルキルのそれぞれは、ハロ、－OH、－CN、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、

R^5およびR^6は、H、ハロゲン、－OH、－NO_2、－CN、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、－N（R^8）（R^9）、－N（R^{10}）（C（＝O）R^{11}）、－C（＝O）－N（R^8）（R^9）、－C（＝O）－R^{12}、－C（＝O）－OR^{12}、および－OR^{13}からなる群からそれぞれ独立に選択され、前記$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、－CN、－OH、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、－N（R^{14}）（R^{15}）、－N（R^{16}）（C（＝O）R^{17}）、－C（＝O）－OR^{18}、－C（＝O）H、－C（＝O）R^{18}、－C（＝O）N（R^{14}）（R^{15}）、および－OR^{19}からなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよいか、

またはR^5およびR^3は、それらが結合している２個の炭素原子と一緒に、ハロ、－CN、－OH、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、および$C_{1\sim3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい縮合N含有５員または６員ヘテロアリール、縮合N含有５員または６員ヘテロシクロアルキル、縮合５員または６員シクロアルキル、または縮合ベンゼン環を形成しており、

R^7およびR^{7a}は、ハロゲン、－OH、－CN、－NO_2、オキソ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシルアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{6\sim10}$アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、－CH＝N－O－（$C_{1\sim3}$アルキル）、－N（R^{14}）（R^{15}）、－N（R^{16}）（C（＝O）R^{17}）、－S（＝O）$_2$N（R^{14}）（R^{15}）、－C（＝O）N（R^{14}）（R^{15}）、－C（＝O）－R^{12}、－C（＝O）－OR^{18}、および－OR^{19}からなる群からそれぞれ独立に選択され、前記$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、$C_{6\sim10}$アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールのそれぞれは、ハロゲン、OH、－CN、－NO_2、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシルアルキ

ル、$C_{1～4}$アルコキシ、－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）、－Ｓ－（$C_{1～3}$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－（$C_{1～4}$アルキル）、アリールオキシ、１または２個の$C_{1～4}$アルキルで置換されていてもよいアリールアルキルオキシ、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－$C_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－（$C_{1～4}$アルキル）、$C_{3～7}$シクロアルキル、５員または６員ヘテロアリール、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、または４個の置換基で置換されていてもよいか、

または２個の隣接するR^{7a}は、それらが結合している２個の炭素原子と一緒に、１、２、３、または４個のR^{7b}でそれぞれ置換されていてもよい縮合５員または６員シクロアルキル、縮合５員または６員ヘテロシクロアルキル、または縮合ベンゼン環を形成しており、各R^{7b}は、ハロ、－ＣＮ、－NO_2、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1～4}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～4}$アルキル）$_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、ピリジン－１－イル、ＯＨ、オキソ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ヒドロキシルアルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、

R^8およびR^9は、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、前記$C_{1～6}$アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、－ＯＨ、－ＣＮ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～3}$ヒドロキシルアルキル、－Ｓ－$C_{1～3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－$C_{1～3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$、$C_{1～3}$ハロアルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、および$C_{1～3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、または４個の置換基で置換されていてもよいか、

またはR^8およびR^9は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン、－ＯＨ、オキソ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1～3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$アルコキシ、$C_{1～3}$ヒドロキシルアルキル、$C_{1～3}$ハロアルキル、および$C_{1～3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、または４個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成しており、

R^{10}は、Ｈ、$C_{1～3}$アルキル、および$C_{3～7}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{11}は、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、－Ｓ－$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{12}は、Ｈであるか、またはハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～7}$シクロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、および$C_{1～6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい$C_{1～10}$アルキル、$C_{3～7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテ

ロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{13}は、ハロゲン、－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{14}）（R^{15}）、－Ｎ（R^{16}）（Ｃ（＝Ｏ）R^{17}）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{16}）（ＯＲ^{18}）、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{18}、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{18}、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）R^{18}、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ－（$C_{1\sim6}$ヒドロキシルアルキル）、$C_{1\sim6}$アルキル、オキソ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシルアルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、および$C_{1\sim6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、または４個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6\sim10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{14}およびR^{15}は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、前記$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、－ＯＨ、－ＣＮ、オキソ、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－（$C_{1\sim3}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）$_2$、－Ｏ－（$C_{1\sim6}$ヒドロキシルアルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim3}$アルキル、－Ｓ－$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、$C_{1\sim3}$ヒドロキシルアルキル、５～１０員ヘテロアリール、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、および$C_{1\sim3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよいか、

またはR^{14}およびR^{15}は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルコキシ、$C_{1\sim3}$ヒドロキシルアルキル、$C_{2\sim4}$アルコキシアルキル、オキソ、５～６員ヘテロアリール、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim3}$アルキル、－Ｓ－$C_{1\sim3}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、および－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim3}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルまたは５～１０員ヘテロアリールを形成しており、

R^{16}は、Ｈ、$C_{1\sim3}$アルキル、および$C_{3\sim7}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{17}は、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＨ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、および$C_{1\sim6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6\sim10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{18}は、Ｈであるか、またはハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＨ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、および$C_{1\sim6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、$C_{6\sim10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R^{19}は、ハロゲン、－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{14}）（R^{15}）、－Ｎ（R^{16}）（Ｃ（＝Ｏ）R^{17}）、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{18}、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ

^{18}、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、およびＣ$_{1～6}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル、４～１４員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

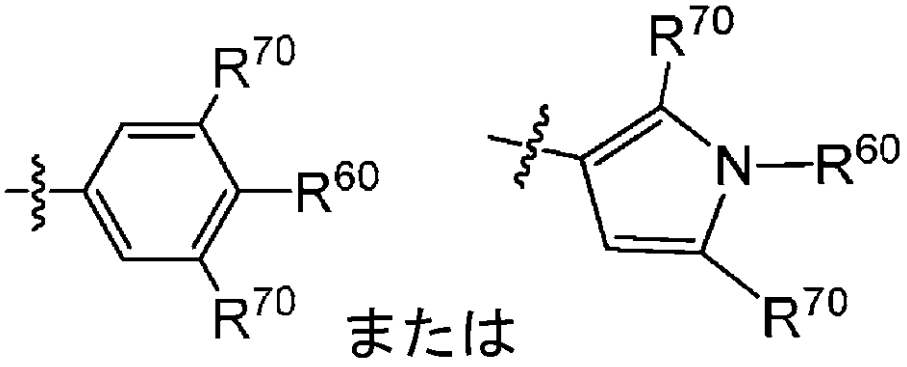
R^Nは、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$フルオロシクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびアリールアルキルからなる群から選択され、前記Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびアリールアルキルはそれぞれ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、およびＣ$_{1～4}$ハロアルコキシからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい］。

【００１０】

本明細書で使用する場合、環構造上での２個の置換基の相対的位置を記載する際の用語「隣接する」は、同じ環の２個の環形成原子にそれぞれ結合していて、その２個の環形成原子が、化学結合により直接接続している２個の置換基を指す。例えば、次の構造のそれぞれにおいて：

【００１１】

【化２】



２個のＲ^{70}基はいずれも、Ｒ^{60}の隣接基である。

【００１２】

本明細書で使用する場合、用語「ｎ員」（ｎは整数である）は、典型的には、ある部分における環形成原子の数を記載しており、その環形成原子の数がｎである。例えば、ピリジンは、６員のヘテロアリール環の例であり、チオフェンは、５員のヘテロアリール基の例である。

【００１３】

本明細書の様々な箇所において、本発明の化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。本発明は、そのような群および範囲のメンバーのいずれもすべての個々の部分的組み合わせを含むことが特に意図されている。例えば、用語「Ｃ$_{1～6}$アルキル」は、具体的に、メチル、エチル、Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_5$アルキル、およびＣ$_6$アルキルを含むことが意図されている。別の例では、用語「５～１０員のヘテロアリール基」は、具体的に、任意の５員、６員、７員、８員、９員、または１０員のヘテロアリール基を含むことが意図されている。

【００１４】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖を含めた飽和脂肪族炭化水素を含むと定義される。一部の実施形態では、アルキル基は、１～１０個、例えば、１～６個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「Ｃ$_{1～6}$アルキル」、さらには、本明細書において言及される他の基のアルキル部分（例えば、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ）は、１個または複数（１～５個など）の適切な置換基により置換されてい

てもよい１～６個の炭素原子の直鎖または分枝鎖ラジカル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、またはｎ－ヘキシル）を指す。用語「$C_{1\sim4}$アルキル」は、１～４個の炭素原子の直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素鎖（すなわち、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル）を指す。用語「$C_{1\sim3}$アルキル」は、１～３個の炭素原子の直鎖または分枝鎖脂肪族炭化水素鎖を指す。

【００１５】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有する直鎖および分枝鎖を含めた、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アルケニル基は、２～６個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アルケニル基は、２～４個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「$C_{2\sim6}$アルケニル」は、１～５個の適切な置換基により置換されていてもよい、これだけに限定されないが、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル（アリル）、イソプロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニルなどを含めた、２～６個の炭素原子の直鎖または分枝鎖不飽和ラジカルを意味する。式Ｉの化合物が、アルケニル基を含有する場合、そのアルケニル基は、純粋なＥ型、純粋なＺ型、または任意のその混合物として存在してよい。

【００１６】

本明細書で使用する場合、用語「アルキニル」は、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する直鎖および分枝鎖を含めた、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。一部の実施形態では、アルキニル基は、２～６個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「$C_{2\sim6}$アルキニル」は、１個または複数（１～５個など）の適切な置換基により置換されていてもよい２～６個の炭素原子および１個の三重結合を有する上記で定義したとおりの直鎖または分枝鎖炭化水素鎖アルキニルラジカルを意味するために本明細書において使用される。

【００１７】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキル」は、１個または複数（１～５個など）の適切な置換基により置換されていてもよい飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルなどの単環式、またはスピロ、縮合、もしくは架橋系を含めた二環式（ビシクロ［１．１．１］ペンタニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．２．１］オクタニル、またはビシクロ［５．２．０］ノナニル、デカヒドロナフタレニルなど）を指す。シクロアルキル基は、３～１５個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、シクロアルキルは、１個、２個、またはそれ以上の非累積非芳香族二重もしくは三重結合および／または１～３個のオキソ基を含有してもよい。一部の実施形態では、ビシクロアルキル基は、６～１５個の炭素原子を有する。例えば、用語「$C_{3\sim7}$シクロアルキル」は、３～７個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはビシクロ［１．１．１］ペンタニル）を指す。用語「$C_{3\sim6}$シクロアルキル」は、３～６個の環形成炭素原子の飽和または不飽和非芳香族単環式または多環式（二環式など）炭化水素環を指す。他にも、シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した１個または複数の芳香環（アリールおよびヘテロアリールを含む）を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体（例えば、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、または１Ｈ－インデン－２（３Ｈ）－オン－１－イル）が含まれる。シクロアルキル基は、１個または複数（１～５個など）の適切な置換基により置換されていてもよい。

【００１８】

本明細書で使用する場合、用語「アリール」は、共役π電子系を有する全炭素単環式ま

たは縮合環多環式芳香族基を指す。アリール基は、環（複数可）中に６、８、または１０個の炭素原子を有する。より一般的には、アリール基は、環（複数可）中に６または１０個の炭素原子を有する。最も一般的には、アリール基は、環中に６個の炭素原子を有する。例えば、本明細書で使用する場合、用語「$C_{6\sim10}$アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルなどの、６～１０個の炭素原子を含有する芳香族ラジカルを意味する。アリール基は、１個または複数（１～５個など）の適切な置換基により置換されていてもよい。

【００１９】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも１個の環中にＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個または複数のヘテロ原子環員（環形成原子）を有する単環式または縮合環多環式芳香族複素環基を指す。ヘテロアリール基は、１～１３個の炭素原子、ならびにＯ、Ｓ、およびＮから選択される１～８個のヘテロ原子を含む５～１４個の環形成原子を有する。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、１～４個のヘテロ原子を含む５～１０個の環形成原子を有する。ヘテロアリール基はまた、１～３個のオキソ基を含有することができる。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、１個、２個、または３個のヘテロ原子を含む５～８個の環形成原子を有する。単環式ヘテロアリールの例には、１～３個のヘテロ原子を含む５個の環形成原子を有するもの、または１個もしくは２個の窒素ヘテロ原子を含む６個の環形成原子を有するものが含まれる。縮合二環式ヘテロアリールの例には、１～４個のヘテロ原子を含む２つの縮合５員および／または６員単環式環が含まれる。

【００２０】

ヘテロアリール基の例には、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル（例えば、１，３－オキサゾリル、１，２－オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、１，２－チアゾリル、１，３－チアゾリル）、ピラゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル（例えば、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、１，２，３－オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、１，３，４－チアジアゾリル）、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、ピリドン、ピリミドン、ピラジノン、ピリミジノン、１Ｈ－イミダゾール－２（３Ｈ）－オン、１Ｈ－ピロール－２，５－ジオンなどが含まれる。ヘテロアリール基は、１個または複数（１～５個など）の適切な置換基により置換されていてもよい。

【００２１】

本明細書で使用する場合、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルに関連して使用する場合の用語「Ｎ含有」は、そのヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルが、少なくとも１個の環形成窒素（Ｎ）原子ならびに場合により、Ｏ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の環形成ヘテロ原子を含むことを意味する。用語「Ｎ含有５～１０員ヘテロアリール」は、少なくとも１個の環形成窒素（Ｎ）原子ならびに場合により、Ｏ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の環形成ヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール基（単環式または二環式を含む）を指す。用語「Ｎ含有５員または６員ヘテロアリール」は、少なくとも１個の環形成窒素（Ｎ）原子ならびに場合により、Ｏ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の環形成ヘテロ原子を含む５員または６員ヘテロアリール基を指す。Ｎ含有５～１０員ヘテロアリール基の例には、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル（例えば、１，３－オキサゾリル、１，２－オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、１，２－チアゾリル、１，３－チアゾリル）、ピラゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル（例えば、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、１，２，３－オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、１，３，４－チアジアゾリル）、キノリル、イソキノリル、ピリドン、ピリミドン、ピラジノン、ピリミジノン、１Ｈ－イミダゾール－２（３Ｈ）

－オン、１Ｈ－ピロール－２，５－ジオンなどが含まれる。Ｎ含有５員または６員ヘテロアリール基の例には、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル（例えば、１，３－オキサゾリル、１，２－オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、１，２－チアゾリル、１，３－チアゾリル）、ピラゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル（例えば、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、１，２，３－オキサジアゾリル）、およびチアジアゾリル（例えば、１，３，４－チアジアゾリル）が含まれる。Ｎ含有５～１０員ヘテロアリール基またはＮ含有５員または６員ヘテロアリールは、１個または複数（１～５個など）の適切な置換基により置換されていてもよい。

【００２２】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルキル」は、１～１４個の環形成炭素原子ならびにＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１～１０個の環形成ヘテロ原子を含む単環式または多環式［スピロ、縮合、または架橋系を含めた一緒に縮合している２個以上の環、例えば、二環式環系を含む］の飽和または不飽和非芳香族３～１５員環系（４～１４員環系、４～１０員環系、または５～１０員環系など）を指す。ヘテロシクロアルキル基はまた、１～３個のオキソ基を含んでよい。そのようなヘテロシクロアルキル環の例には、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロチアジアジニル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロジアジニル、オキサジニル、オキサチアジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾオキサジニル、２－アザビシクロ［２．２．１］　ヘプタノニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキル環のさらなる例には、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、イミダゾリジン－１－イル、イミダゾリジン－２－イル、イミダゾリジン－４－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル、ピロリジン－３－イル、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－１－イル、ピペラジン－２－イル、１，３－オキサゾリジン－３－イル、１，４－オキサゼパン－１－イル、イソチアゾリジニル、１，３－チアゾリジン－３－イル、１，２－ピラゾリジン－２－イル、１，２－テトラヒドロチアジン－２－イル、１，３－チアジナン－３－イル，１，２－テトラヒドロジアジン－２－イル、１，３－テトラヒドロジアジン－１－イル、１，４－オキサジン－４－イル、オキサゾリジノニルなどが含まれる。他にも、ヘテロシクロアルキルの定義には、インドレン、イソインドレン、イソインドリン－１－オン－３－イル、５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－イル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル、４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル、５，６－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン－７（４Ｈ）－オン－５－イル、１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－イル、および３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン－３－イル基などの、非芳香族ヘテロシクロアルキル環、例えば、複素環のピリジニル、ピリミジニル、チオフェニル、ピラゾリル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、およびベンゾ誘導体に縮合している１個または複数の芳香環（アリールおよびヘテロアリールを含む）を有する部分が含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、１個または複数（１～５個など）の適切な置換基により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、５員または６員単環式環、および９員または１０員縮合二環式環が含まれる。

【００２３】

本明細書で使用する場合、用語「Ｎ含有５～１０員ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも１個の環形成窒素（Ｎ）原子ならびに場合により、Ｏ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個または複数の環形成ヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロシクロアルキル基を指す。用語「Ｎ含有５員または６員ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも１個の

環形成窒素（Ｎ）原子ならびに場合によりＯ、Ｓ、およびＮからそれぞれ独立に選択される１個または複数の環形成ヘテロ原子を含む５員または６員ヘテロシクロアルキル基を指す。Ｎ含有５～１０員ヘテロシクロアルキル基の例には、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－１－イル、１，３－チアジナン－３－イル、１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－イル、および３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン－３－イルが含まれる。Ｎ含有５員または６員ヘテロシクロアルキル基の例には、ピペリジン－１－イル、ピペリジン－４－イル、ピペラジン－１－イル、１，３－チアジナン－３－イル、およびモルホリノが含まれる。Ｎ含有５～１０員ヘテロシクロアルキルまたはＮ含有５員または６員ヘテロシクロアルキルは、１個または複数（１～５個など）の適切な置換基により置換されていてもよい。

【００２４】

本明細書で使用する場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」基は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を含むと定義される。

【００２５】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルキル」は、１個または複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。例えば、用語「$Ｃ_{1～6}$ハロアルキル」は、１個または複数のハロゲン置換基を有する$Ｃ_{1～6}$アルキル基を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。用語「$Ｃ_{1～4}$ハロアルキル」は、１個または複数のハロゲン置換基を有する$Ｃ_{1～4}$アルキル基を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。用語「$Ｃ_{1～3}$ハロアルキル」は、１個または複数のハロゲン置換基を有する$Ｃ_{1～3}$アルキル基を指す（ペルハロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がハロゲン原子により置き換えられるまで）。ハロアルキル基の例には、$ＣＦ_3$、$Ｃ_2Ｆ_5$、$ＣＨＦ_2$、$ＣＨ_2Ｆ$、$ＣＨ_2ＣＦ_3$、$ＣＨ_2Ｃｌ$などが含まれる。

【００２６】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、－Ｏ－アルキル基を指す。用語「$Ｃ_{1～6}$アルコキシ」または「$Ｃ_{1～6}$アルキルオキシ」は、－Ｏ－（$Ｃ_{1～6}$アルキル）基を指す。用語「$Ｃ_{1～4}$アルコキシ」または「$Ｃ_{1～4}$アルキルオキシ」は、－Ｏ－（$Ｃ_{1～4}$アルキル）基を指す。用語「$Ｃ_{1～3}$アルコキシ」または「$Ｃ_{1～3}$アルキルオキシ」は、－Ｏ－（$Ｃ_{1～3}$アルキル）基を指す。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、ｎ－プロポキシおよびイソプロポキシ）、ｔｅｒｔ－ブトキシなどが含まれる。

【００２７】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルコキシ」は、－Ｏ－ハロアルキル基を指す。用語「$Ｃ_{1～6}$ハロアルコキシ」は、－Ｏ－（$Ｃ_{1～6}$ハロアルキル）基を指す。用語「$Ｃ_{1～4}$ハロアルコキシ」は、－Ｏ－（$Ｃ_{1～4}$ハロアルキル）基を指す。用語「$Ｃ_{1～3}$ハロアルコキシ」は、－Ｏ－（$Ｃ_{1～3}$ハロアルキル）基を指す。ハロアルコキシ基の例は、$－ＯＣＦ_3$である。

【００２８】

本明細書で使用する場合、用語「アリールオキシ」は、－Ｏ－（$Ｃ_{6～10}$アリール）基を指す。アリールオキシ基の例は、－Ｏ－フェニル［すなわち、フェノキシ］である。

【００２９】

本明細書で使用する場合、用語「アリールアルキルオキシ」または「アリールアルコキシ」は、$－Ｏ－Ｃ_{1～6}$アルキル$－Ｃ_{6～10}$アリール基を指す。アリールアルキルオキシ基の例には、$－Ｏ－Ｃ_{1～4}$アルキル$－Ｃ_{6～10}$アリール、$－Ｏ－Ｃ_{1～2}$アルキル$－Ｃ_6$アリール、または$－Ｏ－ＣＨ_2$－フェニル［すなわち、ベンジルオキシ］が含まれる。

【００３０】

本明細書で使用する場合、用語「フルオロアルキル」は、１個または複数のフッ素置換基を有するアルキル基を指す（ペルフルオロアルキルまで、すなわち、アルキル基のすべての水素原子がフッ素原子により置き換えられるまで）。例えば、用語「$C_{1\sim6}$フルオロアルキル」は、１個または複数のフッ素置換基を有する$C_{1\sim6}$アルキル基を指す（ペルフルオロアルキルまで、すなわち、$C_{1\sim6}$アルキル基のすべての水素原子がフッ素により置き換えられるまで）。用語「$C_{1\sim4}$フルオロアルキル」は、１個または複数のフッ素置換基を有する$C_{1\sim4}$アルキル基を指す（ペルフルオロアルキルまで、すなわち、$C_{1\sim4}$アルキル基のすべての水素原子がフッ素により置き換えられるまで）。用語「$C_{1\sim3}$フルオロアルキル」は、１個または複数のフッ素置換基を有する$C_{1\sim3}$アルキル基を指す（ペルフルオロアルキルまで、すなわち、$C_{1\sim3}$アルキル基のすべての水素原子がフッ素により置き換えられるまで）。用語「C_1フルオロアルキル」は、１個または複数のフッ素置換基を有するC_1アルキル基（すなわち、メチル）を指す（ペルフルオロメチルまで、すなわち、CF_3まで）。フルオロアルキル基には、CF_3、C_2F_5、CH_2CF_3、CHF_2、CH_2F、などが含まれる。

【００３１】

本明細書で使用する場合、用語「フルオロシクロアルキル」は、１個または複数のフッ素置換基を有するシクロアルキル基を指す（ペルフルオロシクロアルキルまで、すなわち、シクロアルキル基のすべての水素原子がフッ素により置き換えられるまで）。例えば、用語「$C_{3\sim6}$フルオロシクロアルキル」は、１個または複数のフッ素置換基を有する$C_{3\sim6}$シクロアルキル基を指す（$C_{3\sim6}$ペルフルオロシクロアルキルまで、すなわち、$C_{3\sim6}$シクロアルキル基のすべての水素原子がフッ素により置き換えられるまで）。フルオロシクロアルキル基の例には、フルオロシクロプロピル［すなわち、１個または複数のフッ素置換基を有するシクロプロピル基（ペルフルオロシクロプロピルまで、すなわち、シクロプロピル基のすべての水素原子がフッ素により置き換えられるまで）、例えば、２－フルオロ－シクロプロパン－１－イルまたは２，３－ジフルオロシクロプロパン－１－イルおよびフルオロシクロブチル［すなわち、１個または複数のフッ素置換基を有するシクロブチル基（ペルフルオロシクロブチルまで、すなわち、シクロブチル基のすべての水素原子がフッ素により置き換えられるまで）］が含まれる。

【００３２】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシルアルキル」または「ヒドロキシアルキル」は、１個または複数（例えば、１、２、または３個）のＯＨ置換基を有するアルキル基を指す。用語「$C_{1\sim6}$ヒドロキシルアルキル」または「$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル」は、１個または複数（例えば、１、２、または３個）のＯＨ置換基を有する$C_{1\sim6}$アルキル基を指す。ヒドロキシルアルキル基の例は、$-CH_2OH$および$-CH_2CH_2OH$である。

【００３３】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシアルキル」は、１個または複数（例えば、１、２、または３個）のアルコキシ置換基を有するアルキル基を指す。用語「$C_{2\sim4}$アルコキシアルキル」は、アルコキシアルキルのアルキルおよびアルコキシ部分の総炭素数が２、３、または４である、$C_{1\sim3}$アルコキシ基により置換されている$C_{1\sim3}$アルキル基を指す。ヒドロキシルアルキル基の一例は、$-CH_2OCH_3$である。

【００３４】

本明細書で使用する場合、用語「シアノアルキル」は、１個または複数（例えば、１、２、または３個）のシアノ置換基を有するアルキル基を指す。用語「$C_{1\sim6}$シアノアルキル」は、１個または複数（例えば、１、２、または３個）のＣＮ置換基を９有する$C_{1\sim6}$アルキル基を指す。用語「$C_{1\sim3}$シアノアルキル」は、１個または複数（例えば、１、２、または３個）のＣＮ置換基を有する$C_{1\sim3}$アルキル基を指す。シアノアルキル基の一例は、$-CH_2CN$である。

【００３５】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリールアルケニル」は、$-C_{2\sim6}$アルケニ

ル－（ヘテロアリール）基を指す。そのようなヘテロアリールアルケニル基の例には、２－（チオフェン－２－イル）－エテン－１－イルおよび１－（ピリジン－２－イル）－プロパ－１－エン－３－イルが含まれる。

【００３６】

本明細書で使用する場合、用語「アリールアルキル」は、－$C_{1\sim6}$アルキル－$C_{6\sim10}$アリールを指し、「シクロアルキルアルキル」は、－$C_{1\sim6}$アルキル－$C_{3\sim14}$シクロアルキルを指す。アリールアルキル基の例には、－$C_{1\sim4}$アルキル－$C_{6\sim10}$アリール、－$C_{1\sim2}$アルキル－$C_{6\sim10}$アリール、およびベンジルが含まれる。シクロアルキルアルキル基の例には、－$C_{1\sim4}$アルキル－$C_{3\sim7}$シクロアルキル、－$C_{1\sim2}$アルキル－$C_{3\sim6}$シクロアルキル、およびシクロプロピルメチル－が含まれる。

【００３７】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリールアルキル」は、－$C_{1\sim6}$アルキル－（５～１４員ヘテロアリール）を指し、用語「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、－$C_{1\sim6}$アルキル－（３～１４員ヘテロシクロアルキル）を指す。ヘテロアリールアルキル基の例には、－$C_{1\sim4}$アルキル－（５～１４員ヘテロアリール）、－$C_{1\sim2}$アルキル－（５～１０員ヘテロアリール）、－$C_{1\sim2}$アルキル－（５員または６員ヘテロアリール）、および（ピリジン－２－イル）－メチル－が含まれる。ヘテロシクロアルキルアルキル基の例には、－$C_{1\sim4}$アルキル－（３～１４員ヘテロシクロアルキル）、－$C_{1\sim2}$アルキル－（３～１０員ヘテロシクロアルキル）、および２－（ピペリジン－４－イル）－エチル－が含まれる。

【００３８】

本明細書で使用する場合、用語「オキソ」は、＝Ｏを指す。オキソが炭素原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、カルボニル部分［－Ｃ（＝Ｏ）－］を形成している。オキソが硫黄原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、スルフィニル部分［－Ｓ（＝Ｏ）－］を形成しており、２個のオキソ基が硫黄原子上で置換されている場合、それらは、一緒に、スルホニル部分［－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－］を形成している。

【００３９】

本明細書で使用する場合、用語「置換されていてもよい」は、置換が、場合によるものであり、したがって、非置換および置換の原子および部分の両方を含むことを意味する。「置換の」原子または部分は、指定の原子または部分上の任意の水素が、示されている置換基からの選択肢で置き換えられていてよいことを示しているが（指定の原子または部分上のすべての水素原子が、示されている置換基からの選択肢で置き換えられるまで）、ただし、指定の原子または部分の通常の原子価を超えず、また、その置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。例えば、メチル基（すなわち、CH_3）が置換されていてもよい場合、炭素原子上の最高３個の水素原子が、置換基で置き換えられていてよい。

【００４０】

本明細書で使用する場合、指定がない限り、置換基の結合点は、置換基の任意の適切な位置からであってよい。例えば、ピペリジニルは、ピペリジン－１－イル（ピペリジニルのＮ原子を介して結合）、ピペリジン－２－イル（ピペリジニルの２位のＣ原子を介して結合）、ピペリジン－３－イル（ピペリジニルの３位のＣ原子を介して結合）、またはピペリジン－４－イル（ピペリジニルの４位のＣ原子を介して結合）であってよい。別の実施例では、ピリジニル（またはピリジル）は、２－ピリジニル（またはピリジン－２－イル）、３－ピリジニル（またはピリジン－３－イル）、または４－ピリジニル（またはピリジン－４－イル）であってよい。

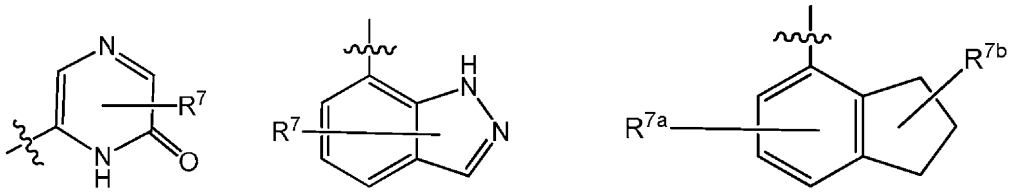
【００４１】

置換基への結合が、環中の２個の原子を接続する結合を横切って示されている場合、そのような置換基は、置換可能な（すなわち、１個または複数の水素原子に連結している）環形成原子のいずれに結合していてもよい。例えば、以下の式ａ－１０１に示されているとおり、R^7は、アミド窒素原子、またはそれぞれ水素原子に連結している２個の環炭素原子の一方に結合していてよい。別の例では、以下の式ａ－１０２に示されているとおり

（置換基への結合が、二環式環系中の２個の環のそれぞれにおける結合を横切って示されている場合）、Ｒ^{7}は、インダゾールのベンゼン環またはピラゾール環のいずれかにおける置換可能な（すなわち、１個または複数の水素原子に連結している）環形成原子のいずれに結合していてもよい。さらに別の実施例では、以下の式ａ－１０３に示されているとおり、Ｒ$^{7\,a}$の置換は、ベンゼン環上にあり、Ｒ$^{7\,b}$の置換は、５員環上にある。

【００４２】

【化３】



【００４３】

その原子を介して所与の式の化合物の残りの部分に結合している原子を示すことなく、置換基が列挙されている場合、そのような置換基は、そのような置換基中の任意の原子を介して結合していてよい。例えば、アリールアルキル上の置換基は、アリールアルキルのアルキル部分またはアリール部分の上の任意の原子に結合していてよい。置換基および／または変項の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ、許容される。

【００４４】

上記のとおり、式Ｉの化合物は、例えば、式Ｉの化合物の酸付加塩および／または塩基付加塩などの薬学的に許容できる塩の形態で存在し得る。語句「薬学的に許容できる塩（複数可）」には、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、式Ｉの化合物中に存在し得る酸付加塩または塩基塩が含まれる。

【００４５】

式Ｉの化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩および塩基塩が含まれる。

【００４６】

適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、２－ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびキシノホ酸塩（ｘｉｎｏｆｏａｔｅ）が含まれる。

【００４７】

適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛の塩が含まれる。

【００４８】

酸および塩基の半塩、例えば、半硫酸塩および半カルシウム塩も、形成され得る。

【００４９】

適切な塩についての総説については、「Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ, Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ, ａｎｄ Ｕ

ｓｅ」、Ｓｔａｈｌ　ａｎｄ　Ｗｅｒｍｕｔｈ（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，　２００２）を参照されたい。式Ｉの化合物の薬学的に許容できる塩を作製するための方法は、当業者に知られている。

【００５０】

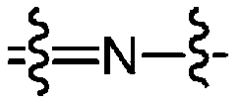
本明細書で使用する場合、用語「式Ｉ」、「式Ｉまたは薬学的に許容できるその塩」、「化合物の薬学的に許容できる塩または［式Ｉの］塩」は、水和物、溶媒和物、異性体（例えば、回転立体異性体を含む）、結晶質および非結晶質形態、同類形態、多形、代謝産物、ならびにそのプロドラッグを含めた式Ｉの化合物のすべての形態を含むと定義される。

【００５１】

当業者には知られているとおり、アミン化合物（すなわち、１個または複数個の窒素原子を含むもの）、例えば、第三級アミンは、Ｎ－オキシド（アミンオキシドまたはアミンＮ－オキシドとしても知られている）を形成することができる。Ｎ－オキシドは、（$R^{100}R^{200}R^{300}$）$N^{+}-O^{-}$の式を有し、親アミン（$R^{100}R^{200}R^{300}$）Ｎは、例えば、第三級アミン（例えば、R^{100}、R^{200}、R^{300}のそれぞれは、独立に、アルキル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリールなどである）、複素環式または複素芳香族アミン［例えば、（$R^{100}R^{200}R^{300}$）Ｎは、一緒に、１－アルキルピペリジン、１－アルキルピロリジン、１－ベンジルピロリジン、またはピリジンを形成している］であってよい。例えば、イミン窒素、特に、複素環式もしくは複素芳香族イミン窒素、またはピリジン－型窒素（

【００５２】

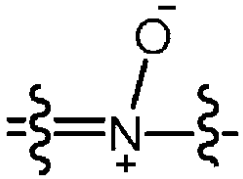
【化４】



）原子［ピリジン、ピリダジン、またはピラジン中の窒素原子など］は、Ｎ－酸化されて、基（

【００５３】

【化５】



）を含むＮ－オキシドを形成し得る。したがって、例えば、式ＩのＱ^{1}の一部として、１個または複数の窒素原子（例えば、イミン窒素原子）を含む本発明による化合物は、そのＮ－オキシドを形成し得る（例えば、安定なＮ－オキシドを形成するために適した窒素原子の数に応じて、モノ－Ｎ－オキシド、ビス－Ｎ－オキシド、またはマルチ－Ｎ－オキシド（ｍｕｌｔｉ－Ｎ－ｏｘｉｄｅ）、またはそれらの混合物）。本明細書で使用する場合、用語「Ｎ－オキシド（複数可）」は、モノ－Ｎ－オキシド（アミン化合物の１個より多い窒素原子がモノＮ－オキシドを形成し得る場合には、異なる異性体を含む）もしくはマルチ－Ｎ－オキシド（例えば、ビス－Ｎ－オキシド）、またはあらゆる比でのそれらの混合物など、本明細書に記載のアミン化合物（例えば、１個または複数のイミン窒素原子を含む化合物）のすべての可能な、とりわけ、すべての安定なＮ－オキシド形態を指す。

【００５４】

式Ｉの化合物は、場合により、例えば、適切な酸化試薬の存在下で適切な溶媒中で、例えば、過酸化水素の存在下でメタノール中で、またはｍ－クロロペルオキシ安息香酸の存在下でジクロロメタン中で、そのＮ－オキシドに変換することができる。当業者であれば、Ｎ－酸化反応を実施するために適した反応条件が容易に分かるであろう。

【００５５】

本明細書に記載の式Ｉの化合物（本発明の化合物）は、そのＮ－オキシド、および当該化合物または当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を含む。

【００５６】

式Ｉの化合物は、完全な非晶質から完全な結晶質までの範囲の連続した固体状態で存在し得る。用語「非晶質」は、その物質が、分子レベルで長距離秩序を欠いていて、温度に応じて固体または液体の物理的特性を示し得る状態を指す。典型的には、このような物質は、特有のＸ線回折図を示さず、固体の特性を示しながらも、より形式的には液体として記載される。加熱すると、固体特性から液体特性への変化が生じ、これは、典型的には二次の状態変化によって特徴づけられる（「ガラス遷移」）。用語「結晶質」は、その物質が、分子レベルで規則的に配列している内部構造を有し、規定のピークを有する特有のＸ線回折図を示す固相を指す。このような物質は十分に加熱すると、液体の特性も示すが、固体から液体への変化は、典型的には一次の相変化によって特徴づけられる（「融点」）。

【００５７】

式Ｉの化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態で存在し得る。溶媒または水が緊密に結合している場合、複合体は、湿度とは無関係に、十分に定義される化学量論を有するはずである。しかしながら、チャネル溶媒和物および吸湿性化合物においてのように、溶媒または水の結合が弱い場合、水／溶媒含有量は、湿度および乾燥状態に左右される。このようなケースでは、非化学量論組成が標準となる。

【００５８】

式Ｉの化合物は、クラスレートまたは他の複合体（例えば、共結晶）としても存在し得る。薬物およびホストが、化学量論的量または非化学量論的量で存在しているクラスレート、薬物－ホスト包接錯体などの複合体も、本発明の範囲内に包含される。化学量論的量または非化学量論的量であってよい２種以上の有機および／または無機構成成分を含有する式Ｉの化合物の複合体も包含される。その結果生じる複合体は、イオン化、部分イオン化、または非イオン化であってよい。そのような複合体の総説については、Ｊ．Ｋ．Ｈａｌｅｂｌｉａｎ、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．１９７５、６４、１２６９～１２８８を参照されたい。共結晶は、典型的には、非共有結合相互作用を介して共に結合している中性分子構成成分同士の結晶錯体と定義されるが、中性分子と塩との錯体でもあり得るであろう。溶融結晶化、溶媒からの再結晶化、または構成成分同士の物理的粉砕により、共結晶を調製することができる。Ｏ．ＡｌｍａｒｓｓｏｎおよびＭ．Ｊ．Ｚａｗｏｒｏｔｋｏ、Ｃｈｅｍ．　Ｃｏｍｍｕｎ．２００４、１７、１８８９～１８９６を参照されたい。多構成成分錯体の一般的総説に関しては、Ｈａｌｅｂｌｉａｎ、Ｊ．　Ｐｈａｒｍ．　Ｓｃｉ．　１９７５、６４、１２６９～１２８８を参照されたい。

【００５９】

本発明の化合物は、適切な条件に置いた場合に、中間状態（中間相または液晶）でも存在し得る。中間状態は、真の結晶状態と真の液体状態（溶融体または溶液）との中間である。温度変化の結果として生じる液晶性は、「サーモトロピック」と記載され、水または他の溶媒などの第２の構成成分を加えると生じる液晶性は、「リオトロピック」と記載される。リオトロピック中間相を形成する可能性のある化合物は、「両親媒性」と記載され、イオン性極性ヘッド基（－ＣＯＯ$^{-}$Ｎａ$^{+}$、－ＣＯＯ$^{-}$Ｋ$^{+}$、または－ＳＯ$_{3}$$^{-}$Ｎａ$^{+}$など）または非イオン性極性ヘッド基（－Ｎ$^{-}$Ｎ$^{+}$（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$など）を持つ分子からなる。さらなる情報に関しては、Ｎ．Ｈ．ＨａｒｔｓｈｏｒｎｅおよびＡ．Ｓｔｕａｒｔによる「Ｃｒｙｓｔａｌｓ　ａｎｄ　ｔｈｅ　Ｐｏｌａｒｉｚｉｎｇ　Ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｅ」、第４版（Ｅｄｗａｒｄ　Ａｒｎｏｌｄ、１９７０）を参照されたい。

【００６０】

本発明はまた、式Ｉの化合物のプロドラッグに関する。したがって、それ自体は薬理活性をほとんど、または全く有さなくてもよい式Ｉの化合物のある種の誘導体は、体内または体上に投与されると、例えば加水分解による切断によって変換されて、所望の活性を有する式Ｉの化合物になり得る。そのような誘導体が、「プロドラッグ」と称される。プロ

ドラッグの使用に関するさらなる情報は、Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｖｏｌ．１４、ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ（Ｔ．ＨｉｇｕｃｈｉおよびＷ．Ｓｔｅｌｌａ）およびＢｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ、Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ、１９８７（Ｅ．Ｂ．Ｒｏｃｈｅ編、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）において見出すことができる。

【００６１】

例えば、式Ｉの化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、Ｈ Ｂｕｎｄｇａａｒｄによる「Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、１９８５）に記載されているとおりの「プロ部分」として当業者に知られているある種の部分に置き代えることによって、本発明によるプロドラッグを生産することができる。

【００６２】

本発明によるプロドラッグの一部の非限定的例には：

（ｉ）式Ｉの化合物がカルボン酸官能基を含有するとき、これが、適切に代謝不安定な基（エステル、カルバマートなど）に官能化される例；

（ｉｉ）式Ｉの化合物がアルコール官能基を含有するとき、これが、適切に代謝不安定な基（エーテル、エステル、ホスホナート、スルホナート、カルバマート、アセタール、ケタールなど）に官能化される例；および

（ｉｉｉ）式Ｉの化合物が第一級もしくは第二級アミノ官能基またはアミドを含有するとき、これが、適切に代謝不安定な基、例えば、加水分解可能な基（アミド、カルバマート、尿素など）に官能化される例が含まれる。

【００６３】

上述の例による代替基のさらなる例および他のプロドラッグ種の例は、上述の参考文献において見出すことができる。

【００６４】

さらに、ある種の式Ｉの化合物は、それ自体が、他の式Ｉの化合物のプロドラッグとして作用することがある。

【００６５】

式Ｉの化合物の代謝産物、すなわち、薬物を投与するとインビボで形成される化合物も、本発明の範囲内に包含される。

【００６６】

一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、そのＮ－オキシド、および当該化合物または当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を含む。

【００６７】

式Ｉの化合物は、立体異性体および互変異性体のすべてを含む。式Ｉの立体異性体には、１種より多い種類の異性を示す化合物；およびその混合物（ラセミ化合物およびジアステレオ異性体対など）を含めた式Ｉの化合物のシスおよびトランス異性体、ＲおよびＳ鏡像異性体などの光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体、回転異性体、アトロプ異性体、ならびに配座異性体が含まれる。他にも、対イオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基付加塩、例えば、Ｄ－乳酸塩もしくはＬ－リシン、またはラセミ体、例えば、ＤＬ－酒石酸塩もしくはＤＬ－アルギニンが含まれる。

【００６８】

一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、不斉炭素原子を有することがある。式Ｉの化合物の炭素－炭素結合は、本明細書において、実線（

【００６９】

【化６】

）、黒塗りのくさび型（

【００７０】

【化７】

）、または破線のくさび型（

【００７１】

【化８】

）を使用して示すことができる。不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、その炭素原子での可能な立体異性体（例えば、個々の鏡像異性体、ラセミ混合物など）のすべてが含まれることを示すこととする。不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさび型の使用は、示されている立体異性体のみが包含されることを意味することを示すこととする。式Ｉの化合物は、１個を超える不斉炭素原子を含有することも可能である。これらの化合物では、不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、可能な立体異性体のすべてが包含されることを意味することを示すこととする。例えば、別段に述べられていない限り、式Ｉの化合物は、鏡像異性体およびジアステレオ異性体として、またはラセミ化合物およびそれらの混合物として存在し得ることが意図されている。式Ｉの化合物中の１個または複数の不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用および同じ化合物中の他の不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさび型の使用は、ジアステレオ異性体の混合物が存在することを示すこととする。

【００７２】

一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、アトロプ異性体（例えば、１種または複数のアトロプ鏡像異性体）として存在し得、かつ／または単離することができる。当業者であれば、アトロプ異性は、２個以上の芳香環（例えば、単結合を介して連結している２個の芳香環）を有する化合物で存在し得ることが分かるであろう。例えば、Ｆｒｅｅｄｍａｎ，Ｔ．Ｂ．ら、Ａｂｓｏｌｕｔｅ Ｃｏｎｆｉｇｕｒａｔｉｏｎ Ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ Ｃｈｉｒａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｓｔａｔｅ Ｕｓｉｎｇ Ｖｉｂｒａｔｉｏｎａｌ Ｃｉｒｃｕｌａｒ Ｄｉｃｈｒｏｉｓｍ．Ｃｈｉｒａｌｉｔｙ ２００３、１５、７４３～７５８；およびＢｒｉｎｇｍａｎｎ，Ｇ．ら、Ａｔｒｏｐｏｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ａｘｉａｌｌｙ Ｃｈｉｒａｌ Ｂｉａｒｙｌ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．，Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００５、４４：５３８４～５４２７を参照されたい。

【００７３】

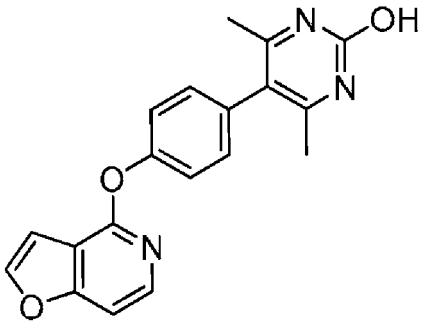
任意のラセミ体を結晶化させると、２種の異なる種類の結晶が可能である。第１の種類は、等モル量で両方の鏡像異性体を含有する１種の均一な形態の結晶が生じる上記で言及したラセミ化合物（真のラセミ化合物）である。第２の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を含む２種の形態の結晶が等モル量で生じるラセミ混合物または集合体である。

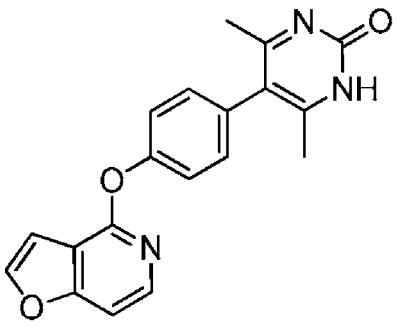
【００７４】

式Ｉの化合物は、互変異性および構造異性の現象を示し得る。例えば、式Ｉの化合物は、エノールおよびイミンの形態や、ケトおよびエナミンの形態を含めた複数の互変異性型、幾何異性体、ならびにそれらの混合物で存在し得る。そのような互変異性型のすべてが、式Ｉの化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では互変異性セットの混合物として存在し得る。固体形態では、通常、１種の互変異性体が優勢である。１種の互変異性体が記載されていることがあるとしても、本発明は、式Ｉの化合物の互変異性体のすべてを含む。例えば、次の本発明の２種の互変異性体の１種が、本明細書の実験セクションにおいて開示されている場合、当業者であれば、本発明が他方も含むことは容易に分かるであろう。

【００７５】

【化９】

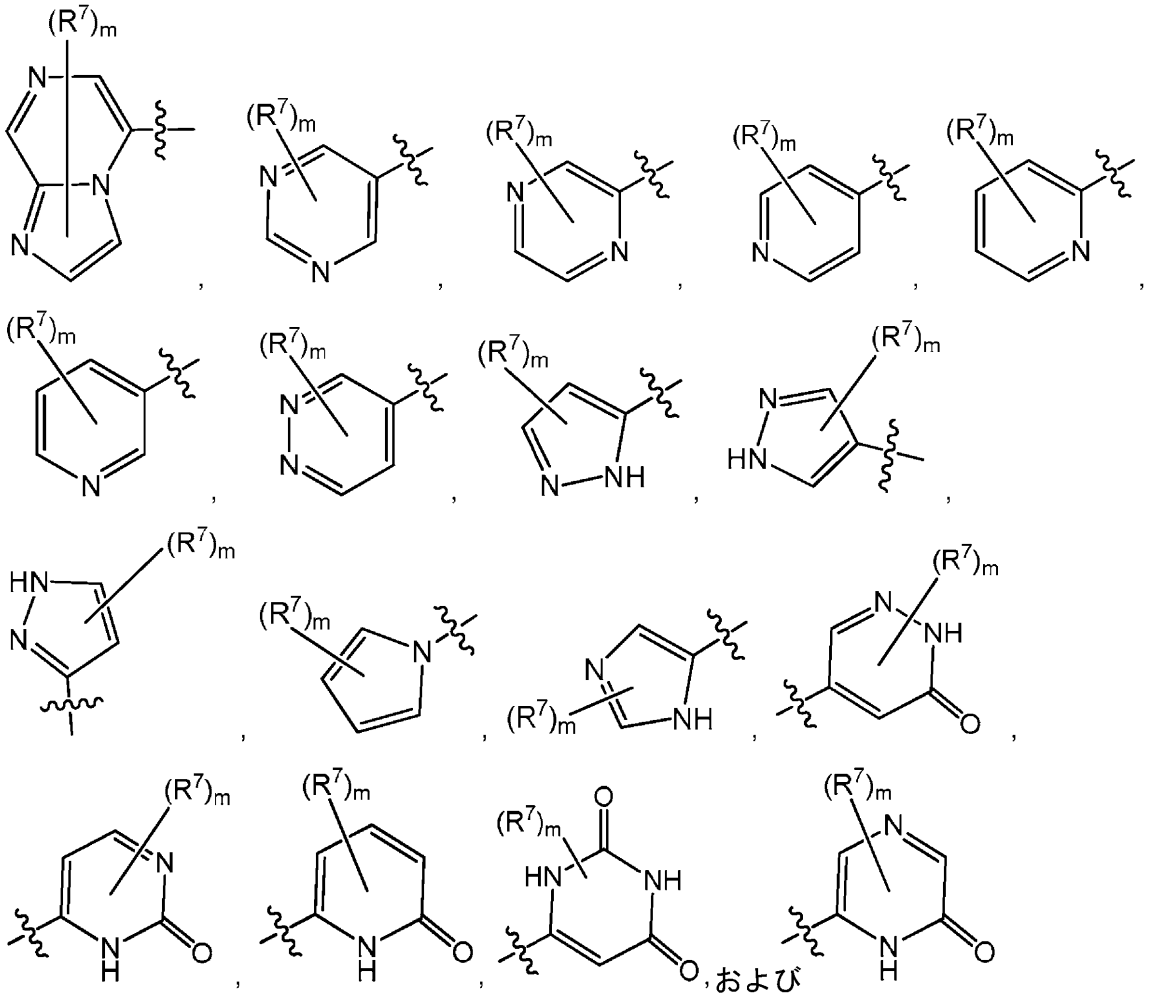




【００７６】
本発明は、１個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然において優勢な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている薬学的に許容できる同位体標識された式Ｉの化合物のすべてを含む。
【００７７】
本発明の化合物中に包含されるために適している同位体の例には、^{2}Ｈおよび^{3}Ｈなどの水素、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、および^{14}Ｃなどの炭素、^{36}Ｃｌなどの塩素、^{18}Ｆなどのフッ素、^{123}Ｉおよび^{125}Ｉなどのヨウ素、^{13}Ｎおよび^{15}Ｎなどの窒素、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、および^{18}Ｏなどの酸素、^{32}Ｐなどのリン、ならびに^{35}Ｓなどの硫黄の同位体が含まれる。
【００７８】
ある種の同位体標識された式Ｉの化合物、例えば、放射性同位体を導入されているものは、薬物および／または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち^{3}Ｈおよび炭素－１４、すなわち^{14}Ｃは、導入の容易さおよび検出の迅速な手段である点において、この目的のために特に有用である。
【００７９】
ジュウテリウム、すなわち^{2}Ｈなどのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増大または投薬量要求の低減から生じるある種の治療的利点をもたらし得るので、場合によっては好ましいことがある。
【００８０】
^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ、および^{13}Ｎなどの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影法（ＰＥＴ）研究において有用であり得る。
【００８１】
当業者に知られている従来の技術によって、または以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する添付の実施例および調製に記載のプロセスと同様のプロセスによって、同位体標識された式Ｉの化合物（または薬学的に許容できるその塩、または当該化合物もしくは塩のＮ－オキシド）を一般的に調製することができる。
【００８２】
式Ｉの化合物の具体的な実施形態は、そのＮ－オキシド、ならびに当該化合物または当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を含む。
【００８３】
本発明の一実施形態は、Y^{1}がＯである式Ｉの化合物である。
【００８４】
本発明の一実施形態は、Y^{1}がＳである式Ｉの化合物である。
【００８５】
本発明の一実施形態は、Y^{1}がＮＨまたはＮ（CH_3）である式の化合物である。さらなる実施形態では、Y^{1}はＮＨである。別のさらなる実施形態では、Y^{1}はＮ（CH_3）である。
【００８６】
本発明の一実施形態は、X^{1}がＯである式Ｉの化合物である。

【００８７】
本発明の一実施形態は、X^1がＳである式Ｉの化合物である。
【００８８】
本発明の一実施形態は、Q^1がＮ含有５～１０員ヘテロシクロアルキルまたはＮ含有５～１０員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールの環形成原子のそれぞれが、独立に、ＮおよびＣから選択され、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールが、１、２、３、または４個の独立に選択されるR^7で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、Q^1は、１、２、３、または４個の独立に選択されるR^7で置換されていてもよいＮ含有５～１０員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルの環形成原子のそれぞれは、独立に、ＮおよびＣから選択される。
【００８９】
本発明の一実施形態は、Q^1が、１、２、３、または４個の独立に選択されるR^7で置換されていてもよいＮ含有５～１０員ヘテロアリールであり、ヘテロアリールの環形成原子のそれぞれが、ＮおよびＣから独立に選択される式Ｉの化合物である。さらなる具体的な実施形態では、Q^1は、１、２、３、または４個の独立に選択されるR^7でそれぞれ置換されていてもよいキノリニル、イソキノリニル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピラジニル，イミダゾ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピラジニル，イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、１Ｈ－インダゾリル、９Ｈ－プリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、１Ｈ－ピラゾリル、１Ｈ－ピロリル、４Ｈ－ピラゾリル、４Ｈ－イミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、１Ｈ－イミダゾリル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリミジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリジニル、２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオキソ－ピリミジニル、および１Ｈ－２－オキソ－ピラジニルから選択される。
【００９０】
本発明の一実施形態は、Q^1が、１、２、３、または４個の独立に選択されるR^7でそれぞれ置換されていてもよい１Ｈ－ピラゾリル、１Ｈ－イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリミジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピラジニル、２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオキソ－ピリミジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリジニル、イソキノリニル、１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジニル、およびイミダゾ［１，２－ａ］ピラジニルから選択される式Ｉの化合物である。
【００９１】
本発明の一実施形態は、Q^1が、
【００９２】

【化１０】



から選択され、

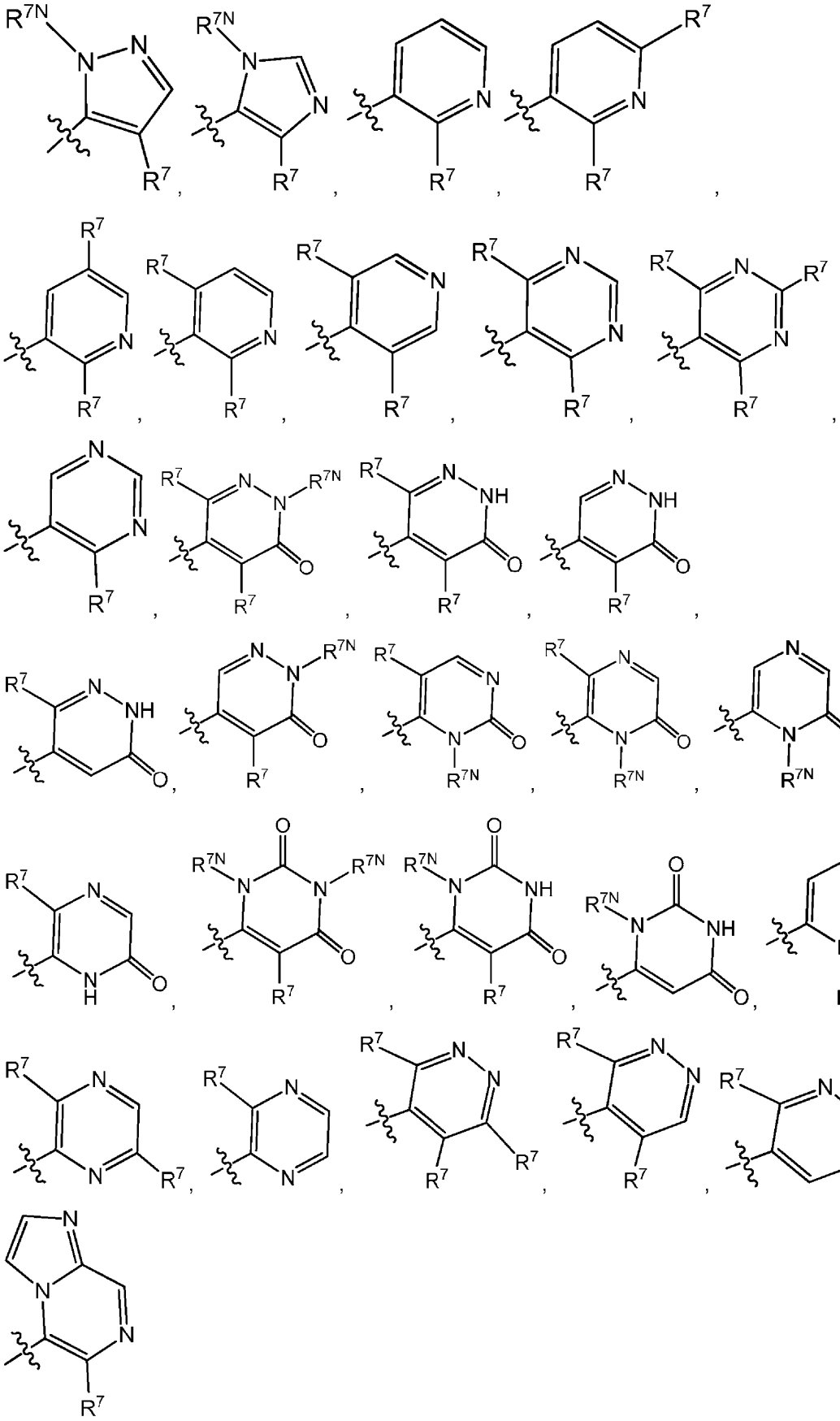
ｍが、それぞれ独立に、０、１、２、または３である式Ｉの化合物である。

【００９３】

本発明の一実施形態は、Q^1が、

【００９４】

【化１１】



から選択され、

各Ｒ^{7N}が、ＨまたはＣ$_{1～3}$アルキルであり、Ｃ$_{1～3}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、－Ｎ（

$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、および－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、R^{14}およびR^{15}は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$C_{1\sim4}$ヒドロキシルアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルを形成している式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、各R^{7N}は、Ｈまたは$C_{1\sim3}$アルキルであり、$C_{1\sim3}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい。

【００９５】

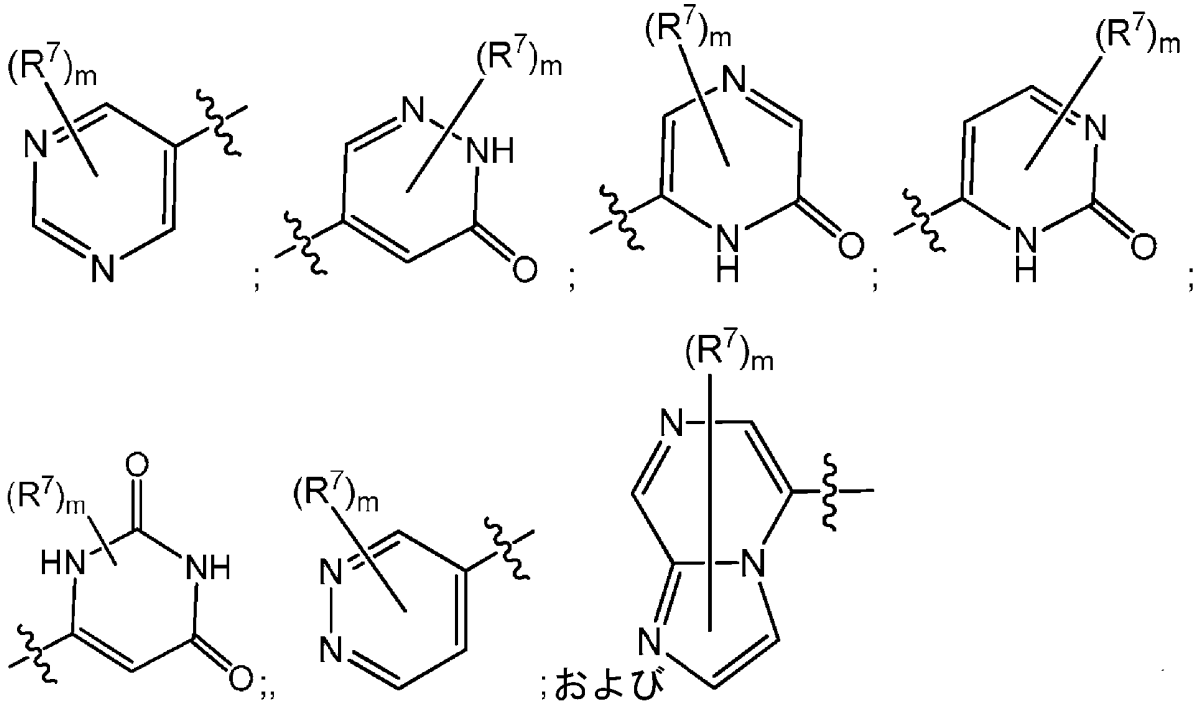
本発明の一実施形態は、Q^1が、１、２、または３個の独立に選択されるR^7でそれぞれ置換されていてもよいピリミジニル、ピラジニル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピラジニル、２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオキソ－ピリミジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリミジニル、またはイミダゾ［１，２－ａ］ピラジニルである式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、各R^7は、独立に、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、および－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルであり、R^{14}およびR^{15}は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$C_{1\sim4}$ヒドロキシルアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルを形成している。まださらなる実施形態では、各R^7は、独立に、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルである。いっそうさらなる実施形態では、各R^7はメチルである。

【００９６】

本発明の一実施形態は、Q^1が、

【００９７】

【化１２】



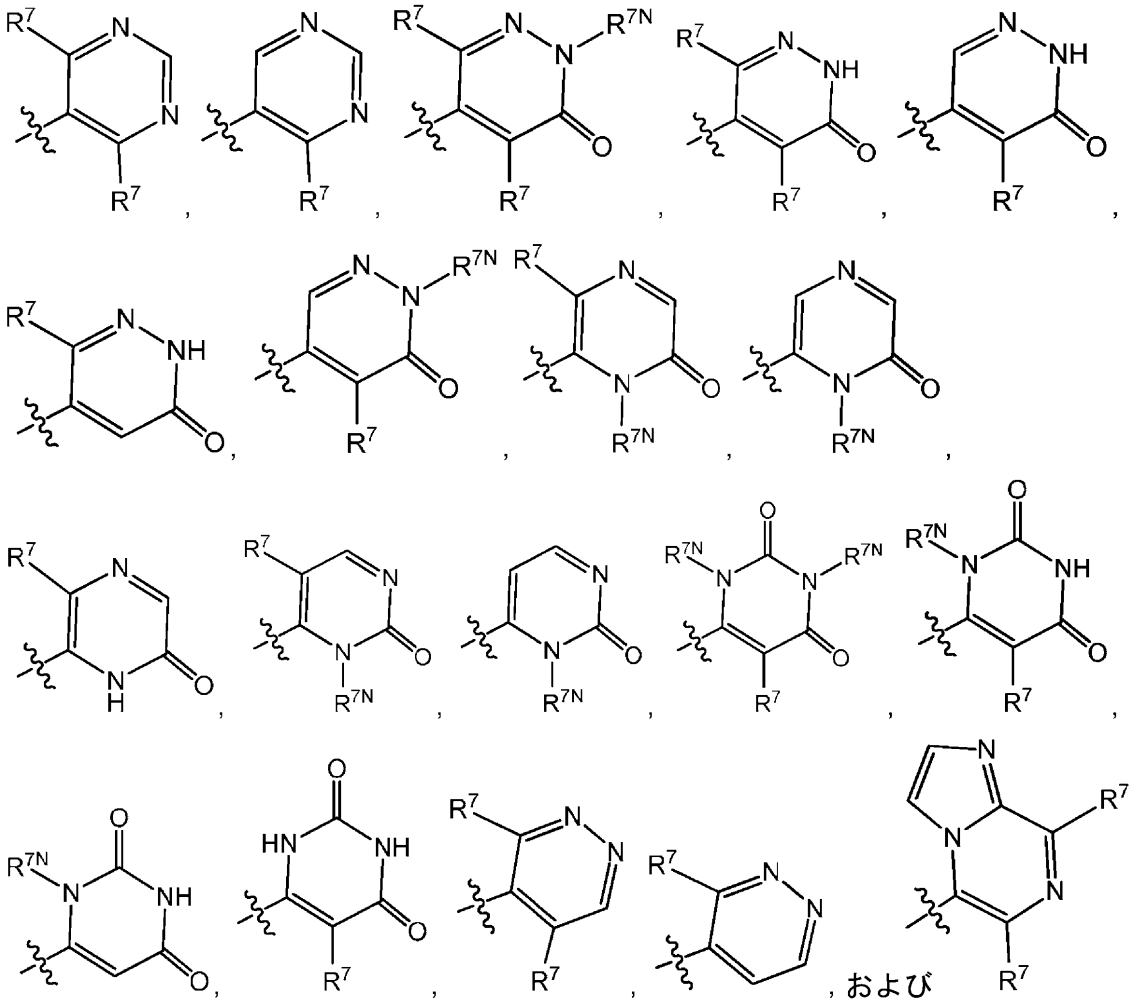
から選択され、ｍが１、２、または３である式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立に、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_{2}$、および－Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、Ｒ^{14}およびＲ^{15}は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、およびＣ$_{1～4}$ヒドロキシルアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルを形成している。まださらなる実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立に、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$アルキル）$_{2}$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルである。いっそうさらなる実施形態では、ｍは１または２である。まだいっそうさらなる実施形態では、各Ｒ^{7}はメチルである。

【００９８】

本発明の一実施形態は、Ｑ^{1}が、

【００９９】

【化１３】



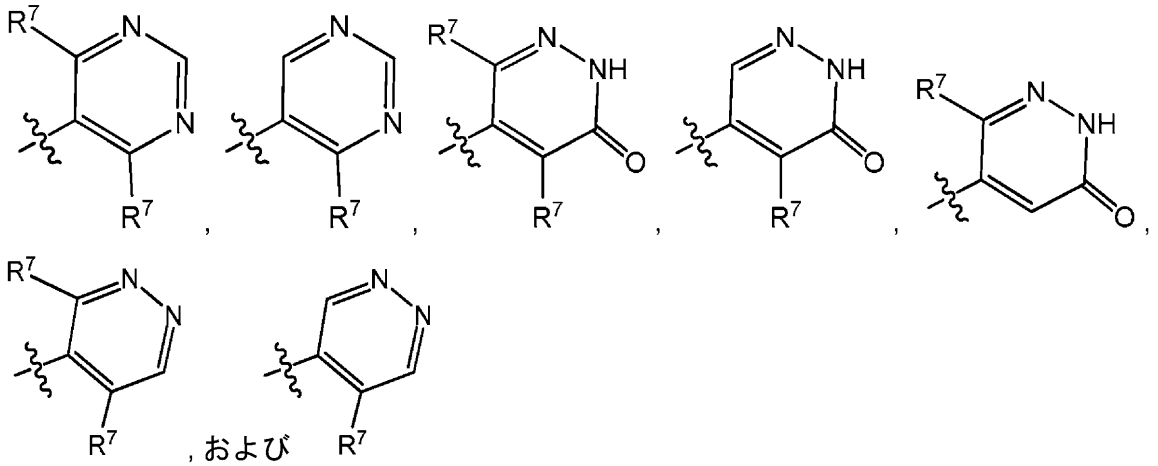
から選択され、各Ｒ^{7}は、独立に、ＨまたはＣ$_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり、各Ｒ^{7N}は、ＨまたはＣ$_{1\sim3}$アルキルであり、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$、および－Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、Ｒ^{14}およびＲ^{15}は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン（例えば、Ｆ）、オキソ、－ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim4}$ハロアルコキシ、およびＣ$_{1\sim4}$ヒドロキシルアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルを形成している式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立に、Ｈ、メチル、またはエチルであり、各Ｒ^{7N}は、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1\sim3}$アルキルである。さらなる実施形態では、各Ｒ^{7}は、メチルまたはエチルであり、各Ｒ^{7N}は、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1\sim3}$アルキルである。まださらなる実施形態では、各Ｒ^{7}はメチルであり、各Ｒ^{7N}はメチルである。

【０１００】

本発明の一実施形態は、Ｑ^{1}が、

【０１０１】

【化１４】



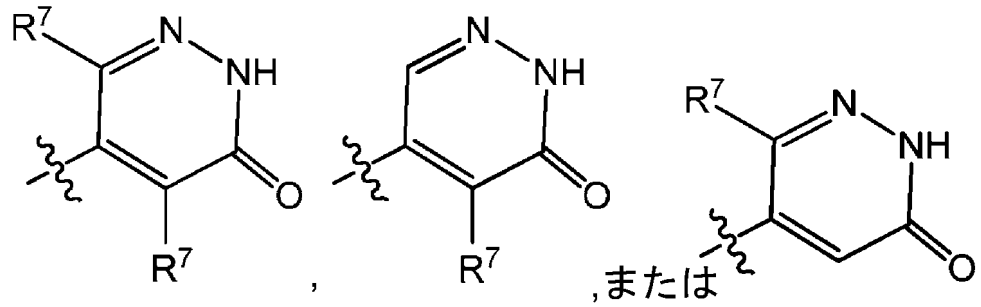
から選択され、各Ｒ^{7}が、独立に、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立に、メチルまたはエチルである。まださらなる実施形態では、各Ｒ^{7}はメチルである。

【０１０２】

本発明の一実施形態は、Ｑ^{1}が

【０１０３】

【化１５】



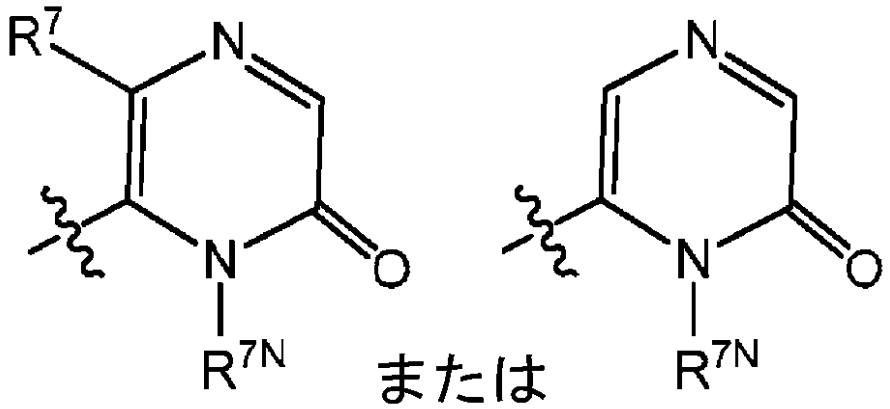
であり、各Ｒ^{7}が、独立に、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、各Ｒ^{7}はメチルである。

【０１０４】

本発明の一実施形態は、Ｑ^{1}が

【０１０５】

【化１６】



であり、Ｒ^{7}が、ＨまたはＣ$_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり、Ｒ^{7N}が、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1}$

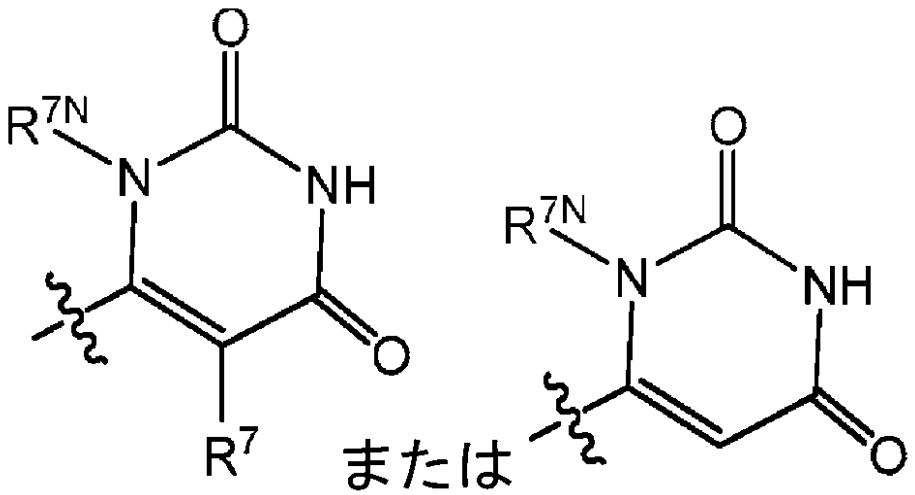
～4アルキル）、－N（C1～4アルキル）2、および－N（R14）（R15）からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいC1～3アルキルであり、R14およびR15は、それらが結合しているN原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、－OH、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、C1～4ハロアルキル、C1～4ハロアルコキシ、およびC1～4ヒドロキシルアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルを形成している式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R7は、メチルまたはエチルであり、R7Nは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、OH、C1～4アルコキシ、－NH2、－NH（C1～4アルキル）、－N（C1～4アルキル）2、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいC1～3アルキルである。まださらなる実施形態では、R7はメチルであり、R7Nはメチルである。

【０１０６】

本発明の一実施形態は、Q1が

【０１０７】

【化１７】



であり、R7が、HまたはC1～3アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり、R7Nが、ハロゲン（例えば、Ｆ）、OH、C1～4アルコキシ、－NH2、－NH（C1～4アルキル）、－N（C1～4アルキル）2、および－N（R14）（R15）からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいC1～3アルキルであり、R14およびR15が、それらが結合しているN原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、－OH、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、C1～4ハロアルキル、C1～4ハロアルコキシ、およびC1～4ヒドロキシルアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルを形成している式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R7は、メチルまたはエチルであり、R7Nは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、OH、C1～4アルコキシ、－NH2、－NH（C1～4アルキル）、－N（C1～4アルキル）2、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいC1～3アルキルである。まださらなる実施形態では、R7はメチルであり、R7Nはメチルである。

【０１０８】

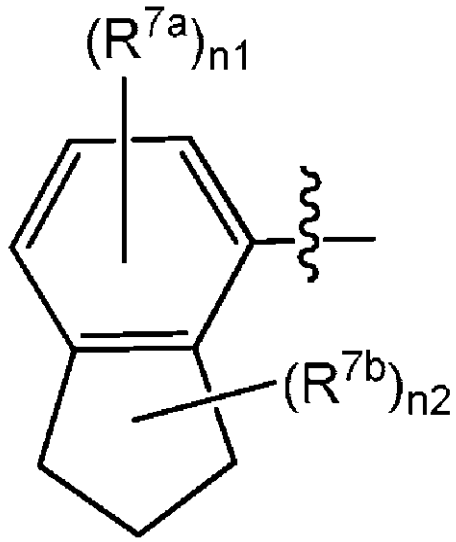
本発明の一実施形態は、Q1が、１、２、３、４、または５個の独立に選択されるR7aで置換されていてもよいフェニルである式Ｉの化合物である。

【０１０９】

本発明の一実施形態は、Q1が、

【０１１０】

【化１８】



の部分であり、ｎ１が、０、１、または２であり、ｎ２が、０、１、２、または３である式Ｉの化合物である。

【０１１１】

本発明の一実施形態は、R^{T1}およびR^{T2}が、Ｈ、$C_{1\sim3}$アルキル、および$C_{1\sim3}$フルオロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R^{T1}およびR^{T2}は、Ｈ、メチル、およびC_1フルオロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される。まださらなる実施形態では、R^{T1}およびR^{T2}は、Ｈおよびメチルからなる群からそれぞれ独立に選択される。いっそうさらなる実施形態では、R^{T1}およびR^{T2}は両方とも、Ｈである。

【０１１２】

本発明の一実施形態は、R^1がＨまたは$C_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチル）である式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R^1はＨである。

【０１１３】

本発明の一実施形態は、R^2がＨ、－ＣＮ、Ｂｒ、$C_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチル）、またはシクロプロピルである式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R^2は、Ｈ、－ＣＮ、またはＢｒである。まださらなる実施形態では、R^2は、Ｈまたは－ＣＮである。いっそうさらなる実施形態では、R^2はＨである。別のさらなる実施形態では、R^2は－ＣＮである。別のさらなる実施形態では、R^2はＢｒである。

【０１１４】

本発明の一実施形態は、R^3およびR^4が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、および$C_{1\sim3}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R^3およびR^4は、Ｈ、メチル、およびＦからなる群からそれぞれ独立に選択される。まださらなる実施形態では、R^3およびR^4の一方はＨであり、R^3およびR^4の他方は、Ｈ、メチル、およびＦからなる群から選択される。いっそうさらなる実施形態では、R^3およびR^4は両方とも、Ｈである。

【０１１５】

本発明の一実施形態は、R^3およびR^4が、それぞれ独立に、ＨまたはＦである式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R^3およびR^4の一方はＨであり、R^3およびR^4の他方は、ＨまたはＦである。

【０１１６】

本発明の一実施形態は、R^5およびR^6が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、－ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、－Ｎ（R^8）（R^9）、－Ｎ（R^{10}）（Ｃ（＝Ｏ）R^{11}）、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^8）（R^9）、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯR^{12}、および－ＯR^{13}からなる群からそれぞれ独立に選択され、前記C_1

～$_6$アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）、－Ｎ（Ｒ^{16}）（Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{17}）、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{18}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{18}、および－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）からなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、Ｈ、ＯＨ、－ＣＮ、Ｃｌ、Ｆ、メチル、エチル、Ｃ$_1$フルオロアルキル、Ｃ$_{1～3}$シアノアルキル、－ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$フルオロアルコキシ、－Ｎ（Ｒ^8）（Ｒ^9）、および－ＯＲ^{13}からなる群からそれぞれ独立に選択され、前記メチルまたはエチルのそれぞれは、－Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）で置換されていてもよい。まださらなる実施形態では、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方は、Ｈ、Ｆ、またはメチルであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方は、Ｈ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃｌ、Ｆ、メチル、エチル、Ｃ$_1$フルオロアルキル、Ｃ$_{1～3}$シアノアルキル、－ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$フルオロアルコキシ、－Ｎ（Ｒ^8）（Ｒ^9）、および－ＯＲ^{13}からなる群から選択され、前記メチルまたはエチルのそれぞれは、それぞれ、－Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）で置換されていてもよい。

【０１１７】

本発明の一実施形態は、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方が、Ｈ、Ｆ、またはメチルであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方が、Ｈ、ＯＨ、－ＣＮ、Ｃｌ、Ｆ、メチル、エチル、Ｃ$_1$フルオロアルキル（例えば、ＣＦ$_3$またはＣＨ$_2$Ｆ）、Ｃ$_{1～3}$シアノアルキル、－ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$フルオロアルコキシ（例えば、－ＯＣＦ$_3$）、およびＮＨ$_2$からなる群から選択される式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方はＨ、Ｆ、またはメチルであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方は、Ｈ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃｌ、Ｆ、メチル、エチル、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$Ｆ、および－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される。まださらなる実施形態では、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方はＨであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方は、Ｈ、－ＯＨ、－ＣＮ、Ｃｌ、Ｆ、メチル、エチル、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$Ｆ、および－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される。

【０１１８】

本発明の一実施形態は、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方が、Ｈ、Ｆ、またはメチルであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方が、Ｈ、－ＣＮ、Ｆ、メチル、および－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方が、ＨまたはＦであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方が、Ｈ、－ＣＮ、Ｆ、メチル、および－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される。まださらなる実施形態では、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方は、Ｈであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方は、Ｈ、－ＣＮ、Ｆ、メチル、および－ＯＣＨ$_3$からなる群から選択される。いっそうさらなる実施形態では、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方は、Ｈであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方は、－ＣＮである。

【０１１９】

本発明の一実施形態は、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方がＨであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方が－ＯＲ^{13}である式Ｉの化合物である。

【０１２０】

本発明の一実施形態は、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方がＨであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方が、－Ｎ（Ｒ^8）（Ｒ^9）および－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ^{14}）（Ｒ^{15}）からなる群から選択される式Ｉの化合物である。

【０１２１】

本発明の一実施形態は、Ｒ^{4}およびＲ^{6}が、Ｈ、Ｆ、およびＣ$_{1～3}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、Ｒ^{5}およびＲ^{3}が、それらが結合している２個の炭素原子と一緒に、縮合Ｎ含有５員もしくは６員ヘテロアリール、縮合Ｎ含有５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル、または縮合ベンゼン環を形成しており、縮合ヘテロアリール、縮合ヘテロシクロアルキル、および縮合ベンゼン環のそれぞれは、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。

【０１２２】
本発明の一実施形態は、R^6およびR^4が両方とも、Ｈであり、R^5およびR^3が、それらが結合している２個の炭素原子と一緒に、縮合ベンゼン環を形成しており、縮合ベンゼン環が、ハロ、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、および$C_{1\sim3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。
【０１２３】
本発明の一実施形態は、R^6およびR^4が両方とも、Ｈであり、R^5およびR^3が、それらが結合している２個の炭素原子と一緒に、縮合Ｎ含有５員または６員ヘテロアリールを形成しており、縮合ヘテロアリールが、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、および$C_{1\sim3}$ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。
【０１２４】
本発明の一実施形態は、R^6およびR^4が両方とも、Ｈであり、R^5およびR^3が、それらが結合している２個の炭素原子と一緒に、縮合Ｎ含有５員または６員ヘテロシクロアルキルを形成しており、縮合ヘテロシクロアルキルが、$C_{1\sim3}$アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１～２個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。
【０１２５】
本発明の一実施形態は、R^7およびR^{7a}のそれぞれが、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）からなる群から独立に選択され、$C_{1\sim6}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、および－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、前記$C_{3\sim7}$シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、ハロゲン、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。
【０１２６】
本発明の一実施形態は、R^7およびR^{7a}のそれぞれが、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）からなる群から独立に選択され、$C_{1\sim6}$アルキルが、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、前記$C_{3\sim7}$シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれが、ハロゲン、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R^7およびR^{7a}のそれぞれは、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および－Ｎ（R^{14}）（R^{15}）からなる群から独立に選択され、$C_{1\sim6}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換

基で置換されていてもよく、前記$C_{3\sim7}$シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、ハロゲン、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい。

【０１２７】

本発明の一実施形態は、R^7およびR^{7a}のそれぞれが、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、オキソ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、ハロゲン、－ＣＮ、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$-N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$、および$-N(R^{14})(R^{15})$からなる群から独立に選択され、$C_{1\sim4}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$-N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、R^{14}およびR^{15}は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＣＮ、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$-N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$C_{1\sim4}$ヒドロキシルアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルまたは５～１０員ヘテロアリールを形成している式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R^{14}およびR^{15}は、それらが結合しているＮ原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$C_{1\sim4}$ヒドロキシルアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクロアルキルを形成している。

【０１２８】

本発明の一実施形態は、R^7およびR^{7a}のそれぞれが、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$フルオロアルキル、オキソ、－ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、$C_{1\sim4}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$-N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。

【０１２９】

本発明の一実施形態は、各R^7が、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$フルオロアルキル、オキソ、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、ハロゲン、－ＣＮ、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$-N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$、およびアゼチジニルからなる群から独立に選択され、R^7の$C_{1\sim4}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$-N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよく、R^7の前記アゼチジニルは、Ｆ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシルアルキル、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。

【０１３０】

本発明の一実施形態は、各R^7が、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$フルオロアルキル、オキソ、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシからなる群から独立に選択され、$C_{1\sim4}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、$-N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、各R^7は、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$フルオロアルキ

ル、およびオキソからなる群から独立に選択され、$C_{1\sim4}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい。まださらなる実施形態では、各R^7は、$C_{1\sim4}$アルキル（例えば、メチル）およびオキソからなる群から独立に選択され、$C_{1\sim4}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい。

【０１３１】

本発明の一実施形態は、各R^{7a}が、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$フルオロアルキル、ＯＨ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、ハロゲン、－ＣＮ、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim4}$アルキル）$_2$、アゼチジニル、ピロリジニル、１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル、チオモルホリノ、ピペリジニル、およびピペラジニルからなる群から独立に選択され、前記アゼチジニル、ピロリジニル、１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル、チオモルホリノ、ピペリジニル、およびピペラジニルのそれぞれは、Ｆ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ヒドロキシルアルキル、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、または３個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。

【０１３２】

本発明の一実施形態は、Y^1がＯであり、X^1がＯである式Ｉの化合物である。本発明の一実施形態は、Y^1がＯであり、X^1がＯであり、R^{T1}、R^{T2}、およびR^1のそれぞれがＨであり、R^2がＨまたは－ＣＮである式Ｉの化合物である。本発明の一実施形態は、Y^1がＯであり、X^1がＯであり、R^{T1}、R^{T2}、およびR^1のそれぞれがＨであり、R^2がＨまたは－ＣＮであり、R^3およびR^4がそれぞれ独立に、ＨまたはＦである式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R^3およびR^4の一方はＨであり、R^3およびR^4の他方はＨまたはＦである。いっそうさらなる実施形態では、R^2はＨであり、別のいっそうさらなる実施形態では、R^2は－ＣＮである。

【０１３３】

本発明の一実施形態は、Y^1がＯであり、X^1がＯであり、R^{T1}、R^{T2}、およびR^1のそれぞれが、Ｈであり、R^2がＨまたは－ＣＮであり、R^3およびR^4の一方がＨであり、かつR^3およびR^4の他方がＨまたはＦであり、R^5およびR^6の一方がＨまたはＦであり、R^5およびR^6の他方が、Ｈ、－ＣＮ、Ｆ、メチル、および－OCH_3からなる群から選択される式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、R^5およびR^6の一方はＨである。いっそうさらなる実施形態では、R^2はＨであり、別のいっそうさらなる実施形態では、R^2は－ＣＮである。

【０１３４】

本発明の一実施形態は、Y^1がＯであり、X^1がＯであり、R^{T1}、R^{T2}、およびR^1のそれぞれが、Ｈであり、R^2がＨまたは－ＣＮであり、R^3およびR^4の一方がＨであり、かつR^3およびR^4の他方がＨまたはＦであり、R^5およびR^6の一方がＨまたはＦであり、かつR^5およびR^6の他方が、Ｈ、－ＣＮ、Ｆ、メチル、および－OCH_3からなる群から選択され、Q^1が、１、２、または３個の独立に選択されるR^7でそれぞれ置換されていてもよいピリミジニル、ピラジニル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピラジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリミジニル、またはイミダゾ［１，２－ａ］ピラジニルである式Ｉの化合物である。いっそうさらなる実施形態では、R^2は、Ｈであり、別のいっそうさらなる実施形態では、R^2は、－ＣＮである。

【０１３５】

本発明の一実施形態は、Y^1がＯであり、X^1がＯであり、R^{T1}、R^{T2}、およびR^1

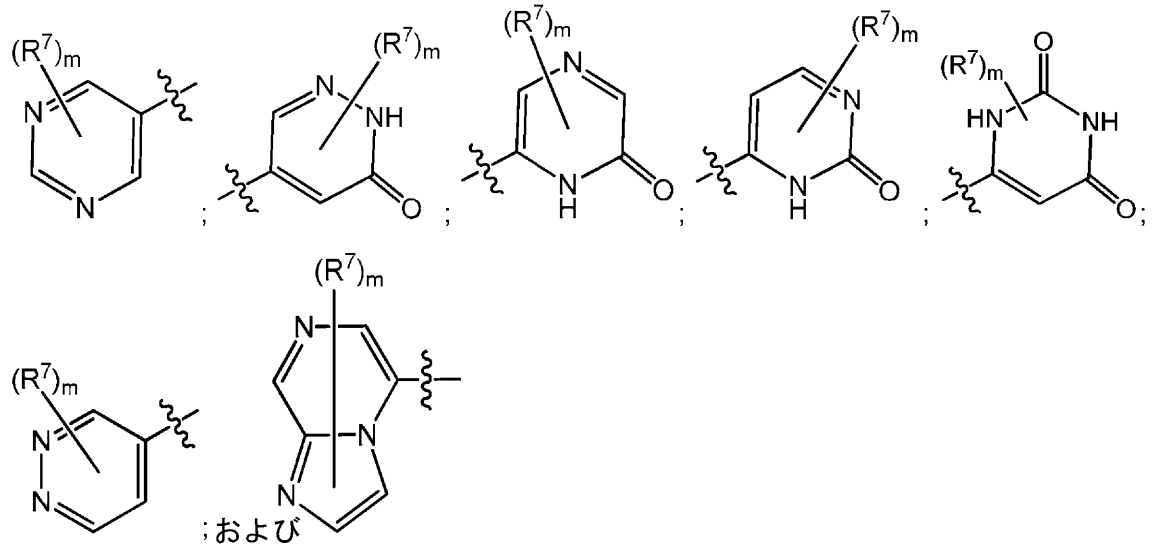
^{1}のそれぞれがＨであり、Ｒ^{2}がＨまたは－ＣＮであり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}の一方がＨであり、かつＲ^{3}およびＲ^{4}の他方がＨまたはＦであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方がＨまたはＦであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の他方が、Ｈ、－ＣＮ、Ｆ、メチル、および－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され、Ｑ^{1}が、１、２、または３個のＣ$_{1\sim3}$アルキルでそれぞれ置換されていてもよいピリミジニル、ピラジニル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピラジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリミジニル、またはイミダゾ［１，２－ａ］ピラジニルである式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、Ｑ^{1}は、１、２、または３個のメチルでそれぞれ置換されていてもよいピリミジニル、ピラジニル、３－オキソ－２Ｈ－ピリダジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピラジニル、１Ｈ－２－オキソ－ピリミジニル、またはイミダゾ［１，２－ａ］ピラジニルである。

【０１３６】

本発明の一実施形態は、Ｙ^{1}がＯであり、Ｘ^{1}がＯであり、Ｒ^{T1}、Ｒ^{T2}、およびＲ^{1}のそれぞれが、Ｈであり、Ｒ^{2}がＨまたは－ＣＮであり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}の一方がＨであり、かつＲ^{3}およびＲ^{4}の他方がＨまたはＦであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方がＨまたはＦであり、かつＲ^{5}およびＲ^{6}の他方が、Ｈ、－ＣＮ、Ｆ、メチル、および－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され、Ｑ^{1}が、

【０１３７】

【化１９】



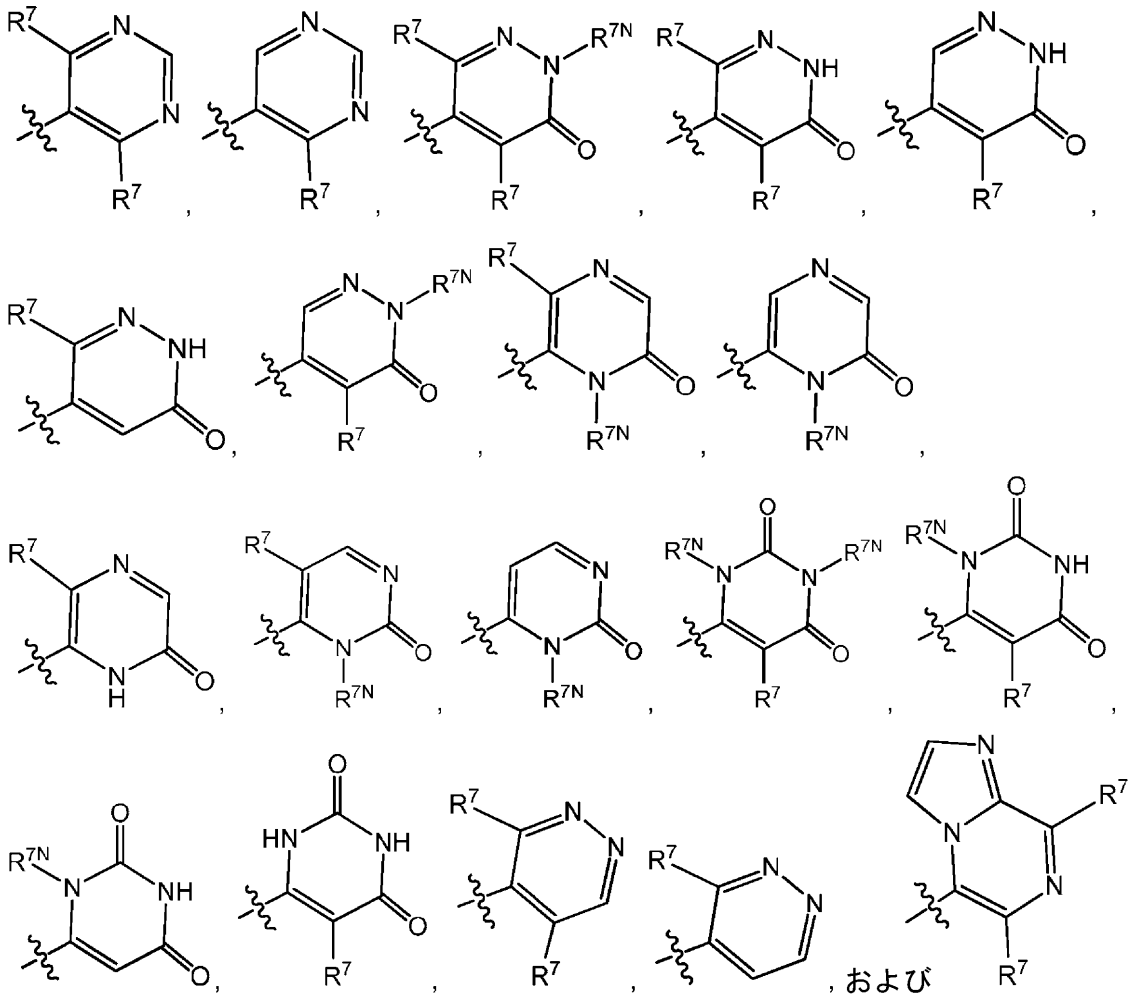
から選択され、ｍが、１、２、または３である式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立に、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからなる群からそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1\sim3}$アルキルである。まださらなる実施形態では、各Ｒ^{7}はメチルである。いっそうさらなる実施形態では、Ｒ^{2}はＨであり、別のいっそうさらなる実施形態では、Ｒ^{2}は－ＣＮである。

【０１３８】

本発明の一実施形態は、Ｙ^{1}がＯであり、Ｘ^{1}がＯであり、Ｒ^{T1}、Ｒ^{T2}、およびＲ^{1}のそれぞれが、Ｈであり、Ｒ^{2}がＨまたは－ＣＮであり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}の一方がＨであり、かつＲ^{3}およびＲ^{4}の他方がＨまたはＦであり、Ｒ^{5}およびＲ^{6}の一方がＨまたはＦであり、かつＲ^{5}およびＲ^{6}の他方が、Ｈ、－ＣＮ、Ｆ、メチル、および－ＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され、Ｑ^{1}が、

【０１３９】

【化２０】



から選択され、各Ｒ^{7}が独立に、ＨまたはＣ$_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）であり、各Ｒ^{7N}が、ＨまたはＣ$_{1\sim3}$アルキルであり、Ｃ$_{1\sim3}$アルキルは、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよい式Ｉの化合物である。さらなる実施形態では、各Ｒ^{7}は、メチルまたはエチルであり、各Ｒ^{7N}は、ハロゲン（例えば、Ｆ）、ＯＨ、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$、アゼチジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、およびピリジン－１－イルからそれぞれ独立に選択される１、２、３、４、または５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1\sim3}$アルキルである。まださらなる実施形態では、各Ｒ^{7}はメチルであり、各Ｒ^{7N}はメチルである。いっそうさらなる実施形態では、Ｒ^{2}はＨであり、別のいっそうさらなる実施形態では、Ｒ^{2}は－ＣＮである。

【０１４０】

一実施形態では、本発明はまた、本出願の実施例セクションにおいて実施例１～２１６として記載されている１種または複数の化合物、そのＮ－オキシド、および当該化合物または当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を提供する。

【０１４１】

別の実施形態では、本発明は、下記：

４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；

２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル；

５－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
（＋）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
（－）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
（＋）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン；
（－）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン；
４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－フルオロフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
（－）－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン；
（＋）－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン；
６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン；
６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２（１Ｈ）－オン；
４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－２－フルオロフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－２，４，６－トリメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－４－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン；
（＋）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
（－）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
４－［４－（３，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－４－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン－３－カルボニトリル；
（－）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メトキシフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
（＋）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メトキシフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メトキシフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン；
６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；

（－）－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；
（＋）－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；および
６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン
からなる群から選択される式Ｉの化合物もしくはそのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩に関する。

【０１４２】

本発明はまた、式Ｉの化合物（そのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を含む）を含む組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。したがって、一実施形態では、本発明は、（治療有効量の）式Ｉの化合物（そのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩）を含み、場合により、薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。さらなる一実施形態では、本発明は、（治療有効量の）式Ｉの化合物（そのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩）を含み、場合により、薬学的に許容できる担体および場合により、少なくとも１種の追加の薬品または医薬品（下記の抗精神病薬または抗統合失調症薬など）を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、追加の薬品または医薬品は、下記のとおりの抗統合失調症薬である。

【０１４３】

薬学的に許容できる担体は、任意の従来の医薬担体または添加剤を含み得る。適切な医薬担体には、不活性な希釈剤または充填剤、水、および様々な有機溶媒（水和物および溶媒和物など）が含まれる。医薬組成物は、所望の場合には、香味剤、結合剤、添加剤などの追加の成分を含有してよい。したがって、経口投与では、クエン酸などの様々な添加剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸、およびある種の錯体ケイ酸塩などの様々な崩壊剤と一緒に、また、スクロース、ゼラチン、およびアラビアゴムなどの結合剤と一緒に使用することができる。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの滑沢剤は、多くの場合に、製錠の目的のために有用である。同様の種類の固体組成物を、充填された軟および硬ゼラチンカプセル剤中で使用することもできる。したがって、材料の非限定的例には、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁剤またはエリキシル剤が経口投与のために望ましいときには、その中の活性化合物を、様々な甘味剤または香味剤、着色剤または色素および、所望の場合には、乳化剤または懸濁化剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはそれらの組み合わせなどの希釈剤と一緒に組み合わせることができる。

【０１４４】

医薬組成物は、例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、持続放出製剤、液剤、もしくは懸濁剤として、非経口注射では滅菌液剤、懸濁剤、もしくは乳剤として、局所投与では軟膏剤もしくはクリーム剤として、または直腸投与では坐剤として適した形態で存在してよい。

【０１４５】

例示的な非経口投与形態には、滅菌水溶液、例えば、プロピレングリコール水溶液またはデキストロース溶液中の活性化合物の液剤または懸濁剤が含まれる。そのような剤形は、所望の場合には、適切に緩衝されていてよい。

【０１４６】

医薬組成物は、正確な投薬量の単回投与に適した単位剤形であってよい。当業者であれば、複数の用量が想定されるように、組成物を治療量以下の投薬量で製剤化することができることは分かるであろう。

【０１４７】

一実施形態では、本組成物は、治療有効量の式Ｉの化合物（もしくはそのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩）および薬学的に

許容できる担体を含む。

【０１４８】

式Ｉの化合物（そのＮ－オキシド、および当該化合物または当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を含む）は、Ｄ１モジュレータである。一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、Ｄ１アゴニスト［すなわち、Ｄ１受容体と結合し（Ｄ１受容体に対して親和性を有し）、活性化させる］である。一部の実施形態では、ドーパミンを基準完全Ｄ１アゴニストとして使用すると、式Ｉの化合物は、スーパーアゴニスト（すなわち、Ｄ１受容体について、内在性Ｄ１アゴニストであるドーパミンよりも高い最大応答をもたらし得て、したがって、約１００％よりも高い、例えば、１２０％の有効性を示し得る化合物）である。一部の実施形態では、ドーパミンを基準完全Ｄ１アゴニストとして使用すると、式Ｉの化合物は、完全Ｄ１アゴニストである（すなわち、ドーパミンの有効性と比較して、約１００％、例えば、９０％～１００％の有効性を有する）。一部の実施形態では、ドーパミンを基準完全Ｄ１アゴニストとして使用すると、式Ｉの化合物は、部分アゴニスト［すなわち、Ｄ１受容体に結合し、それを活性化させるが、完全アゴニストであるドーパミンに対して、Ｄ１受容体において部分的な有効性のみ（すなわち、１００％未満、例えば、１０％～８０％または５０％～７０％）を有する化合物］である。Ｄ１アゴニスト（スーパーアゴニスト、完全アゴニスト、および部分アゴニストを含む）は、Ｄ１の活性を作動させるか、または部分的に作動させ得る。一部の実施形態では、Ｄ１に関する式Ｉの化合物のEC_{50}は、約１０μＭ、５μＭ、２μＭ、１μＭ、５００ｎＭ、２００ｎＭ、１００ｎＭ、５０、４０、３０、２０、１０、５、２、または１ｎＭ未満である。

【０１４９】

本明細書で使用する場合、化合物に言及する場合、用語「Ｄ１モジュレータ」または「Ｄ１アゴニスト」（スーパーＤ１アゴニスト、完全Ｄ１アゴニスト、または部分Ｄ１アゴニストを含む）は、それぞれＤ１様受容体モジュレータまたはＤ１様受容体アゴニストである（すなわち、Ｄ１様受容体のサブタイプの間で／その中で必ずしも選択的ではない）化合物を指す。Ｌｅｗｉｓ、ＪＰＥＴ　２８６：３４５～３５３、１９９８を参照されたい。Ｄ１Ｒには、例えば、ヒトにおけるＤ１およびＤ５およびげっ歯類におけるＤ１ＡおよびＤ１Ｂが含まれる。

【０１５０】

本発明はさらに、Ｄ１受容体の活性を（インビトロまたはインビボのいずれかで）モジュレートする（作動させる、または部分的に作動させるなど）ための方法であって、Ｄ１受容体を、式Ｉの化合物（実施例１～２１６から選択されるものなど）もしくはそのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩と接触させること（インキュベートすることを含む）を含む方法を提供する。

【０１５１】

本発明の別の実施形態は、Ｄ１媒介性（またはＤ１関連）障害を処置するための方法であって、それを必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）に、Ｄ１をモジュレートする（例えば、作動させる、または部分的に作動させる）のに有効な量の式Ｉの化合物（薬学的に許容できるその塩、または当該化合物もしくは塩のＮ－オキシドを含む）を投与することを含む方法を含む。

【０１５２】

Ｄ１媒介性障害を処置するために使用される式Ｉの化合物には、そのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩が含まれる。

【０１５３】

Ｄ１媒介性（またはＤ１関連）障害には、神経障害［トゥーレット症候群；遅発性ジスキネジア；パーキンソン病；認知障害｛健忘症、老人性認知症、加齢性認知低下、ＨＩＶ関連認知症、アルツハイマー関連認知症、ハンチントン関連認知症、レーヴィ小体認知症、血管性認知症、薬物関連認知症（例えば、Ｄ２アンタゴニスト療法に関連した認知障害）、せん妄、および軽度認知障害を含む｝；ハンチントン舞踏病／ハンチントン病など］、精神障害［不安（急性ストレス障害、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害、

心的外傷後ストレス障害、および強迫性障害を含む）；みせかけ障害（急性幻覚性躁病を含む）；衝動制御障害／衝動性（強迫的ギャンブルおよび間欠性爆発性障害を含む）；気分障害（双極性Ｉ型障害、双極性ＩＩ型障害、躁病、混合感情状態、大うつ病、慢性うつ病、季節性うつ病、精神病性うつ病、産後うつ病、および治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）を含む）；精神運動障害；精神障害［統合失調症（例えば、統合失調症における認知および陰性症状を含む）、統合失調感情障害、統合失調症様、および妄想障害などを含む］；物質乱用および薬物依存症（麻薬依存症、アルコール中毒、アンフェタミン依存症、コカイン中毒、ニコチン依存症、および薬物禁断症候群を含む）；摂食障害（食欲不振症、大食症、気晴らし食い障害、過食症、および氷食症を含む）；自閉症スペクトラム障害（例えば、自閉症）；慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、季節情動障害、および小児精神障害（注意欠陥障害、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、行動障害、および自閉症を含む）など］、内分泌障害（高プロラクチン血症など）、または嗜眠、性機能障害、疼痛、片頭痛、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高血糖症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、心臓血管疾患（例えば、高血圧）、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、セロトニン症候群を含めた他の障害が含まれる。

【０１５４】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、例えば、ヒトにおける神経障害［トゥーレット症候群；遅発性ジスキネジア；パーキンソン病；認知障害｛健忘症、老人性認知症、加齢性認知低下、ＨＩＶ関連認知症、アルツハイマー関連認知症、ハンチントン関連認知症、レーヴィ小体認知症、血管性認知症、薬物関連認知症（例えば、Ｄ２アンタゴニスト療法に関連した認知障害）、せん妄、および軽度認知障害を含む｝；ハンチントン舞踏病／ハンチントン病など］、精神障害［不安（急性ストレス障害、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、および強迫性障害を含む）；みせかけ障害（急性幻覚性躁病を含む）；衝動制御障害／衝動性（強迫的ギャンブルおよび間欠性爆発性障害を含む）；気分障害（双極性Ｉ型障害、双極性ＩＩ型障害、躁病、混合感情状態、大うつ病、慢性うつ病、季節性うつ病、精神病性うつ病、産後うつ病を含む）；精神運動障害；精神障害（統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様、および妄想障害などを含む）；薬物依存症（麻薬依存症、アルコール中毒、アンフェタミン依存症、コカイン中毒、ニコチン依存症、および薬物禁断症候群を含む）；摂食障害（食欲不振症、大食症、気晴らし食い障害、過食症、および氷食症を含む）；および小児精神障害（注意欠陥障害、注意欠陥／多動障害、行動障害、および自閉症を含む）など］、または内分泌障害（高プロラクチン血症など）を処置するための方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【０１５５】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物（例えば、ヒト）における障害を処置するための方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含み、その障害が、統合失調症（例えば、統合失調症における認知および陰性症状）、認知障害［例えば、統合失調症に関連した認知障害、ＡＤに関連した認知障害、ＰＤに関連した認知障害、薬物療法に関連した認知障害（例えば、Ｄ２アンタゴニスト療法）］、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、衝動性、強迫的ギャンブル、過食、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、加齢性認知低下、認知症（例えば、老人性認知症、ＨＩＶ関連認知症、アルツハイマー認知症、レーヴィ小体認知症、血管性認知症、または前頭側頭骨認知症）、レストレスレッグ症候群（ＲＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、不安、うつ病（例えば、加齢性うつ病）、大うつ病性障害（ＭＤＤ）、治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節情動障害、社会不安障害、産後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存症、薬物乱用再発、トゥーレット症候群、遅発性ジスキネジア、嗜眠、日中の過剰な眠気、悪液質、不注意、運動障害［例えば、ジスキネジア（例えば、舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、または遅発性ジスキネジア）、チック障害（例えば、トゥーレット症候群）、ま

たは振戦］、治療誘発性運動障害［例えば、治療関連ジスキネジア（例えば、レボドパ誘発性ジスキネジア（「ＬＩＤ」））、または治療関連ジスキネジア振戦（ＳＳＲＩ誘発性姿勢振戦）］、性機能障害（例えば、勃起機能不全またはＳＳＲＩ後性機能障害）、片頭痛、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高血糖症、アテローム硬化症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、低ナトリウム血症、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、および疼痛から選択される方法を含む。

【０１５６】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物（例えば、ヒト）において障害を処置するための方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含み、その障害が、統合失調症（例えば、統合失調症における認知および陰性症状または統合失調症に関連した認知障害）、Ｄ２アンタゴニスト療法に関連した認知障害、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、衝動性、強迫的ギャンブル、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、加齢性認知低下、アルツハイマー認知症、レーヴィ小体認知症、血管性認知症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、うつ病、不安、治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節情動障害、社会不安障害、産後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存症、トゥーレット症候群、遅発性ジスキネジア、嗜眠、性機能障害、片頭痛、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高血糖症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、および疼痛から選択される方法を含む。

【０１５７】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、例えば、ヒトにおけるうつ病を処置するための方法であって、前記哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む方法を含む。

【０１５８】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、例えば、ヒトにおけるパーキンソン病を処置するための方法であって、前記哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む方法を含む。

【０１５９】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、例えば、ヒトにおける統合失調症（例えば、統合失調症における認知および陰性症状、または統合失調症に関連した認知障害）または精神病を処置するための方法であって、前記哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む方法を含む。

【０１６０】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、例えば、ヒトにおける統合失調症（例えば、統合失調症における認知および陰性症状、または統合失調症に関連した認知障害）を処置するための方法であって、前記哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む方法を含む。

【０１６１】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、例えば、ヒトにおける統合失調症に関連した認知障害を処置するための方法であって、前記哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む方法を含む。

【０１６２】

用語「治療有効量」は、本明細書で使用する場合、処置される障害の症状の１種または複数をある程度低減する、投与される化合物（薬学的に許容できるその塩、または当該化合物もしくは塩のＮ－オキシドを含む）の量を指す。Ｄ１媒介性障害（例えば、統合失調症）の処置に関して、治療有効量は、Ｄ１媒介性障害（例えば、統合失調症、または統合失調症における認知および陰性症状、または統合失調症に関連した認知障害）に関連した１種または複数の症状をある程度低減する（または、例えば、除去する）効果を有する量

を指す。

【０１６３】

用語「処置すること」は、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、そのような用語が適用されている障害もしくは状態、またはそのような障害もしくは状態の１種もしくは複数の症状を反転するか、緩和するか、その進行を阻害するか、または防止することを意味する。用語「処置」は、本明細書で使用する場合、別段に示さない限り、処置する行為を指し、「処置」は、本明細書において定義されている。用語「処置すること」はまた、対象のアジュバントおよびネオアジュバント処置を含む。

【０１６４】

式Ｉの化合物の投与は、当該化合物を作用部位に送達することを可能にする任意の方法により行うことができる。これらの方法には、例えば、腸内経路（例えば、経口経路、頬側経路、口唇下（ｓｕｂｌａｂｉａｌ）経路、舌下経路）、鼻腔内経路、吸入経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、または注入を含む）、髄腔内経路、硬膜外経路、脳内経路、脳室内経路、局所、および直腸投与が含まれる。

【０１６５】

本発明の一実施形態では、式Ｉの化合物は、経口経路により投与する／作用させることができる。

【０１６６】

投与計画を、最適な所望の応答が得られるように調節することができる。例えば、単回ボーラス剤を投与することができるか、複数の分割用量を経時的に投与することができるか、または用量を、治療状況の急迫によって示されるとおりに、比例して低減または増加することができる。投与の容易さ、および投薬量の均一のために、非経口組成物を投薬単位形態に製剤化することが、有利であり得る。投薬単位形態は、本明細書で使用する場合、治療する哺乳動物対象のための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し；各単位は、必要な医薬担体に関連して所望の治療効果を生じるように計算された活性化合物の所定の量を含有する。本発明の投薬量単位形態についての仕様は、治療薬の特有の特徴、および達成されるべき特定の治療効果または予防効果などの様々な因子により規定される。本発明の一実施形態では、式Ｉの化合物は、ヒトを処置するために使用することができる。

【０１６７】

投薬量の値は、緩和されるべき状態の種類および重症度と共に変動してよく、また、単回または多回用量を含んでよいことに注意されたい。さらに、任意の特定の対象について、具体的な投与計画を、個々の必要性、および組成物を投与するか、または組成物の投与を監督する人物の専門的判断に従って経時的に調節すべきこと、かつ本明細書に記載の投薬量範囲は、例示に過ぎず、特許請求の範囲の組成物の範囲または実施を制限することを意図したものではないことを理解されたい。例えば、用量は、毒性作用および／または臨床検査値などの臨床作用を含み得る薬物動態または薬力学的パラメーターに基づき調節することができる。したがって、本発明は、当業者によって決定されるとおりの患者内用量漸増を含む。化学療法薬を投与するための適切な投薬量およびレジメンの決定は、関連分野においてよく知られており、本明細書において開示されている教示を得れば、当業者によって達成されることは理解されるであろう。

【０１６８】

投与される式Ｉの化合物の量は、治療される対象、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の素質、および処方する医師の裁量に依存するはずである。しかしながら、有効な投薬量は、単回用量または分割用量で１日あたり体重１ｋｇあたり約０．０００１～約５０ｍｇ、例えば、約０．０１～約５ｍｇ／ｋｇ／日の範囲である。７０ｋｇのヒトでは、これは、約０．７ｍｇ～約３５００ｍｇ／日、例えば、約５ｍｇ～約２０００ｍｇ／日の量となるであろう。一部の場合には、前記の範囲の下限未満の投薬量レベルが、適正を超えてしまうこともある一方で、他の場合には、さらに多い用量を、どのような有害な副作用も惹起することなく、使用することができるが、ただし、そのような多い用量は、初

めに、一日を通じて投与するために、複数の小さな用量に分割されることを条件とする。

【０１６９】

本明細書で使用する場合、用語「併用療法」は、逐次に、または同時に、少なくとも１種の追加の医薬品または薬品（例えば、抗統合失調症薬）と一緒に、式Ｉの化合物を投与することを指す。

【０１７０】

本発明は、式Ｉの化合物と、１種または複数の追加の薬学的に活性な薬剤（複数可）との組み合わせの使用を含む。活性薬剤の組み合わせを投与する場合には、それらを、逐次に、または同時に、別々の剤形で、または単一の剤形に組み合わせて投与することができる。したがって、本発明はまた、（ａ）式Ｉの化合物（そのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を含む）を含む第１の薬剤；（ｂ）第２の薬学的に活性な薬剤；および（ｃ）薬学的に許容できる担体、ビヒクル、または希釈剤の量を含む医薬組成物を含む。

【０１７１】

様々な薬学的に活性な薬剤を、処置される疾患、障害、または状態に応じて、式Ｉの化合物と併せて使用するために選択することができる。本発明の組成物と組み合わせて使用することができる薬学的に活性な薬剤には、限定ではないが：

（ｉ）塩酸ドネペジル（ＡＲＩＣＥＰＴ、ＭＥＭＡＣ）などのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬；またはＰｒｅｌａｄｅｎａｎｔ（ＳＣＨ　４２０８１４）またはＳＣＨ　４１２３４８などのＡｄｅｎｏｓｉｎｅ　Ａ$_{2\,A}$受容体アンタゴニスト；

（ｉｉ）ｐａｎ　ＨＬＡ　ＤＲ結合エピトープ（ＰＡＤＲＥ）にコンジュゲートしたＡβ$_{1-15}$およびＡＣＣ－００１（Ｅｌａｎ／Ｗｙｅｔｈなどのアミロイド－β（またはその断片）；

（ｉｉｉ）バピヌズマブ（ＡＡＢ－００１としても知られている）およびＡＡＢ－００２（Ｗｙｅｔｈ／Ｅｌａｎ）などのアミロイド－β（またはその断片）に対する抗体；

（ｉｖ）コロストリニンおよびビスノルシムセリン（ｂｉｓｎｏｒｃｙｍｓｅｒｉｎｅ）（ＢＮＣとしても知られている）などのアミロイド低下性（ａｍｙｌｏｉｄ－ｌｏｗｅｒｉｎｇ）または阻害性薬剤（アミロイド産生、蓄積、原線維化を減少させるものを含む）および；

（ｖ）クロニジン（ＣＡＴＡＰＲＥＳ）などのα－アドレナリン受容体アゴニスト；

（ｖｉ）カルテオロールなどのβ－アドレナリン受容体遮断薬（β遮断薬）；

（ｖｉｉ）アミトリプチリン（ＥＬＡＶＩＬ、ＥＮＤＥＰ）などの抗コリン作動薬；

（ｖｉｉｉ）カルバマゼピン（ＴＥＧＲＥＴＯＬ、ＣＡＲＢＡＴＲＯＬ）などの抗痙攣薬；

（ｉｘ）ルラシドン（ＳＭ－１３４９６としても知られている；Ｄａｉｎｉｐｐｏｎ　Ｓｕｍｉｔｏｍｏ）などの抗精神病薬；

（ｘ）ニルバジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬（ＥＳＣＯＲ、ＮＩＶＡＤＩＬ）；

（ｘｉ）トルカポン（ＴＡＳＭＡＲ）などのカテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）阻害薬；

（ｘｉｉ）カフェインなどの中枢神経系刺激薬；

（ｘｉｉｉ）プレドニゾン（ＳＴＥＲＡＰＲＥＤ、ＤＥＬＴＡＳＯＮＥ）などのコルチコステロイド；

（ｘｉｖ）アポモルヒネ（ＡＰＯＫＹＮ）などのドーパミン受容体アゴニスト；

（ｘｖ）テトラベナジン（ＮＩＴＯＭＡＮ、ＸＥＮＡＺＩＮＥ）などのドーパミン受容体アンタゴニスト；

（ｘｖｉ）マレイン酸ノミフェンシン（ＭＥＲＩＴＡＬ）などのドーパミン再取り込み阻害薬；

（ｘｖｉｉ）バクロフェン（ＬＩＯＲＥＳＡＬ、ＫＥＭＳＴＲＯ）などのγ－アミノ酪酸（ＧＡＢＡ）受容体アゴニスト；

（ｘｖｉｉｉ）シプロキシファン（ｃｉｐｒｏｘｉｆａｎ）などのヒスタミン３（Ｈ$_3$）

アンタゴニスト；
（ｘｉｘ）酢酸グラチラマーなどの免疫調節薬（コポリマー－１；ＣＯＰＡＸＯＮＥとしても知られている）；
（ｘｘ）メトトレキサート（ＴＲＥＸＡＬＬ、ＲＨＥＵＭＡＴＲＥＸ）などの免疫抑制薬；
（ｘｘｉ）インターフェロンβ－１ａ（ＡＶＯＮＥＸ、ＲＥＢＩＦ）およびインターフェロンβ－１ｂ（ＢＥＴＡＳＥＲＯＮ、ＢＥＴＡＦＥＲＯＮ）を含めたインターフェロン；
（ｘｘｉｉ）単独か、またはＤＯＰＡデカルボキシラーゼ阻害薬（例えば、カルビドパ（ＳＩＮＥＭＥＴ、ＣＡＲＢＩＬＥＶ、ＰＡＲＣＯＰＡ））と組み合わせたレボドパ（またはそのメチルまたはエチルエステル）；
（ｘｘｉｉｉ）メマンチン（ＮＡＭＥＮＤＡ、ＡＸＵＲＡ、ＥＢＩＸＡ）などのＮ－メチル－Ｄ－アスパルタート（ＮＭＤＡ）受容体アンタゴニスト；
（ｘｘｉｖ）セレギリン（ＥＭＳＡＭ）などのモノアミンオキシダーゼ（ＭＡＯ）阻害薬；
（ｘｘｖ）塩化ベタネコール（ＤＵＶＯＩＤ、ＵＲＥＣＨＯＬＩＮＥ）などのムスカリン様受容体（詳細には、Ｍ１サブタイプ）アゴニスト；
（ｘｘｖｉ）２，３，４，９－テトラヒドロ－１Ｈ－カルバゾール－３－オンオキシムなどの神経保護薬；
（ｘｘｖｉｉ）エピバチジンなどのニコチン受容体アゴニスト；
（ｘｘｖｉｉｉ）アトモキセチン（ＳＴＲＡＴＴＥＲＡ）などのノルエピネフリン（ノルアドレナリン）再取り込み阻害薬；
（ｘｘｉｘ）ＢＡＹ　７３－６６９１（Ｂａｙｅｒ　ＡＧ）などのＰＤＥ９阻害薬；
（ｘｘｘ）（ａ）ＰＤＥ１阻害薬（例えば、ビンポセチン）、（ｂ）ＰＤＥ２阻害薬（例えば、エリスロ－９－（２－ヒドロキシ－３－ノニル）アデニン（ＥＨＮＡ））、（ｃ）ＰＤＥ４阻害薬（例えば、ロリプラム）、および（ｄ）ＰＤＥ５阻害薬（例えば、シルデナフィル（ＶＩＡＧＲＡ、ＲＥＶＡＴＩＯ））を含めたホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）阻害薬；
（ｘｘｘｉ）キニン（その塩酸塩、二塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、およびグルコン酸塩を含む）などのキノリン；
（ｘｘｘｉｉ）ＷＹ－２５１０５などのβ－セクレターゼ阻害薬；
（ｘｘｘｉｉｉ）ＬＹ－４１１５７５（Ｌｉｌｌｙ）などのγ－セクレターゼ阻害薬；
（ｘｘｘｉｖ）スピペロンなどのセロトニン（５－ヒドロキシトリプタミン）１Ａ（５－HT_{1A}）受容体アンタゴニスト；
（ｘｘｘｖ）ＰＲＸ－０３１４０（Ｅｐｉｘ）などのセロトニン（５－ヒドロキシトリプタミン）４（５－HT_4）受容体アゴニスト；
（ｘｘｘｖｉ）ミアンセリン（ＴＯＲＶＯＬ、ＢＯＬＶＩＤＯＮ、ＮＯＲＶＡＬ）などのセロトニン（５－ヒドロキシトリプタミン）６（５－HT_6）受容体アンタゴニスト；
（ｘｘｘｖｉｉ）アラプロクラート、シタロプラム（ＣＥＬＥＸＡ、ＣＩＰＲＡＭＩＬ）などのセロトニン（５－ＨＴ）再取り込み阻害薬；
（ｘｘｘｖｉｉｉ）神経成長因子（ＮＧＦ）、塩基性線維芽細胞成長因子（ｂＦＧＦ；ＥＲＳＯＦＥＲＭＩＮ）、ニューロトロフィン－３（ＮＴ－３）、カルジオトロフィン－１、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、ニューブラスチン、メテオリン、およびグリア由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）などの栄養因子、ならびにプロペントフィリンなどの栄養因子の産生を刺激する薬剤
などが含まれる。

【０１７２】

式Ｉの化合物は、別の活性薬剤と組み合わせて使用することもできる。そのような活性薬剤は、例えば、非定型抗精神病薬または抗パーキンソン病薬または抗アルツハイマー病薬であってよい。したがって、本発明の別の実施形態では、Ｄ１媒介性障害（例えば、Ｄ１と関連する神経および精神障害）を処置する方法であって、哺乳動物に、有効量の式Ｉ

の化合物（そのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を含む）を投与することを含み、さらに、別の活性薬剤を投与することを含む方法を提供する。

【０１７３】

本明細書で使用する場合、用語「別の活性薬剤」は、対象の障害を処置するために有用である、式Ｉの化合物（そのＮ－オキシド、または当該化合物もしくは当該Ｎ－オキシドの薬学的に許容できる塩を含む）以外の任意の治療薬を指す。追加の治療薬の例には、抗うつ薬、抗精神病薬（抗統合失調症など）、抗疼痛薬、抗パーキンソン病薬、抗ＬＩＤ薬、抗アルツハイマー病薬、および抗不安薬が含まれる。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる抗うつ薬の詳細なクラスの例には、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害薬（ＭＡＯＩ）、モノアミン酸化酵素の可逆的阻害薬（ＲＩＭＡ）、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬（ＳＮＲＩ）、コルチコトロピン放出因子（ＣＲＦ）アンタゴニスト、α－アドレノセプターアンタゴニスト、および非定型抗うつ薬が含まれる。適切なノルエピネフリン再取り込み阻害薬には、第三級アミン三環系および第二級アミン三環系が含まれる。適切な第三級アミン三環系および第二級アミン三環系の例には、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、トリミプラミン、ドチエピン、ブトリプチリン、イプリンドール、ロフェプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アモキサピン、デシプラミン、およびマプロチリンが含まれる。適切な選択的セロトニン再取り込み阻害薬の例には、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリンが含まれる。モノアミンオキシダーゼ阻害薬の例には、イソカルボキサジド、フェネルジン、およびトラニルシクロプラミン（ｔｒａｎｙｌｃｙｃｌｏｐｒａｍｉｎｅ）が含まれる。モノアミンオキシダーゼの適切な可逆的阻害薬の例には、モクロベミドが含まれる。本発明において有用な適切なセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬の例には、ベンラファキシンが含まれる。適切な非定型抗うつ薬の例には、ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドン、およびビロキサジンが含まれる。抗アルツハイマー病薬の例には、メマンチンなどのＤｉｍｅｂｏｎ、ＮＭＤＡ受容体アンタゴニスト、ならびにドネペジルおよびガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害薬が含まれる。本発明の化合物と組み合わせて使用することのできる抗不安薬の適切なクラスの例には、ベンゾジアゼピン、セロトニン１Ａ（５－ＨＴ１Ａ）アゴニストまたはアンタゴニスト、特に、５－ＨＴ１Ａ部分アゴニスト、および副腎皮質刺激ホルモン放出因子（ＣＲＦ）アンタゴニストが含まれる。適切なベンゾジアゼピンには、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、およびプラゼパムが含まれる。適切な５－ＨＴ１Ａ受容体アゴニストまたはアンタゴニストには、ブスピロン、フレシノキサン、ゲピロン、およびイプサピロンが含まれる。適切な非定型抗精神病薬には、パリペリドン、ビフェプルノックス、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、およびクエチアピンが含まれる。適切なニコチンアセチルコリンアゴニストには、イスプロニクリン、バレニクリン、およびＭＥＭ３４５４が含まれる。抗疼痛薬には、プレガバリン、ガバペンチン、クロニジン、ネオスチグミン、バクロフェン、ミダゾラム、ケタミン、およびジコノチドが含まれる。適切な抗パーキンソン病薬の例には、Ｌ－ＤＯＰＡ（またはそのメチルまたはエチルエステル）、ＤＯＰＡデカルボキシラーゼ阻害薬（例えば、カルビドパ（ＳＩＮＥＭＥＴ、ＣＡＲＢＩＬＥＶ、ＰＡＲＣＯＰＡ）、アデノシンA_{2A}受容体アンタゴニスト［例えば、Ｐｒｅｌａｄｅｎａｎｔ（ＳＣＨ　４２０８１４）またはＳＣＨ　４１２３４８］、ベンセラジド（ＭＡＤＯＰＡＲ）、α－メチルドパ、モノフルオロメチルドパ、ジフルオロメチルドパ、ブロクレシン、またはｍ－ヒドロキシベンジルヒドラジン）、ドーパミンアゴニスト［アポモルヒネ（ＡＰＯＫＹＮ）、ブロモクリプチン（ＰＡＲＬＯＤＥＬ）、カベルゴリン（ＤＯＳＴＩＮＥＸ）、ジヒドレキシジン（ｄｉｈｙｄｒｅｘｉｄｉｎｅ）、ジヒドロエルゴクリプチン、フェノルドパム（ＣＯＲＬＯＰＡＭ）、リスリド（ＤＯＰＥＲＧＩＮ）、ペルゴリド（ＰＥＲＭＡＸ）、ピリベジ

ル（ＴＲＩＶＡＳＴＡＬ、ＴＲＡＳＴＡＬ）、プラミペキソール（ＭＩＲＡＰＥＸ）、キンピロール、ロピニロール（ＲＥＱＵＩＰ）、ロチゴチン（ＮＥＵＰＲＯ）、ＳＫＦ－８２９５８（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、およびサリゾタンなど］、モノアミンオキシダーゼ（ＭＡＯ）阻害薬［セレギリン（ＥＭＳＡＭ）、セレギリン塩酸塩（Ｌ－デプレニル、ＥＬＤＥＰＲＹＬ、ＺＥＬＡＰＡＲ）、ジメチルセレギリン、ブロファロミン、フェネルジン（ＮＡＲＤＩＬ）、トラニルシプロミン（ＰＡＲＮＡＴＥ）、モクロベミド（ＡＵＲＯＲＩＸ、ＭＡＮＥＲＩＸ）、ベフロキサトン、サフィナミド（ｓａｆｉｎａｍｉｄｅ）、イソカルボキサジド（ＭＡＲＰＬＡＮ）、ニアラミド（ＮＩＡＭＩＤ）、ラサギリン（ＡＺＩＬＥＣＴ）、イプロニアジド（ＭＡＲＳＩＬＩＤ、ＩＰＲＯＺＩＤ、ＩＰＲＯＮＩＤ）、ＣＨＦ－３３８１（Ｃｈｉｅｓｉ　Ｆａｒｍａｃｅｕｔｉｃｉ）、イプロクロジド、トロキサトン（ＨＵＭＯＲＹＬ、ＰＥＲＥＮＵＭ）、ビフェメラン、デソキシペガニン（ｄｅｓｏｘｙｐｅｇａｎｉｎｅ）、ハルミン（テレパチン（ｔｅｌｅｐａｔｈｉｎｅ）またはバナステリン（ｂａｎａｓｔｅｒｉｎｅ）としても知られている）、ハルマリン、リネゾリド（ＺＹＶＯＸ、ＺＹＶＯＸＩＤ）、およびパルギリン（ＥＵＤＡＴＩＮ、ＳＵＰＩＲＤＹＬ）など］、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ（ＣＯＭＴ）阻害薬［トルカポン（ＴＡＳＭＡＲ）、エンタカポン（ＣＯＭＴＡＮ）、およびトロポロンなど］、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパルタート（ＮＭＤＡ）受容体アンタゴニスト［アマンタジン（ＳＹＭＭＥＴＲＥＬ）など］、抗コリン作動薬［アミトリプチリン（ＥＬＡＶＩＬ、ＥＮＤＥＰ）、ブトリプチリン、メシル酸ベンズトロピン（ＣＯＧＥＮＴＩＮ）、トリヘキシフェニジル（ＡＲＴＡＮＥ）、ジフェンヒドラミン（ＢＥＮＡＤＲＹＬ）、オルフェナドリン（ＮＯＲＦＬＥＸ）、ヒヨスチアミン、アトロピン（ＡＴＲＯＰＥＮ）、スコポラミン（ＴＲＡＮＳＤＥＲＭ－ＳＣＯＰ）、臭化メチルスコポラミン（ＰＡＲＭＩＮＥ）、ジシクロベリン（ＢＥＮＴＹＬ、ＢＹＣＬＯＭＩＮＥ、ＤＩＢＥＮＴ、ＤＩＬＯＭＩＮＥ、トルテロジン（ＤＥＴＲＯＬ）、オキシブチニン（ＤＩＴＲＯＰＡＮ、ＬＹＲＩＮＥＬ　ＸＬ、ＯＸＹＴＲＯＬ）、臭化ペンチエナート、プロパンテリン（ＰＲＯ－ＢＡＮＴＨＩＮＥ）、シクリジン、イミプラミン塩酸塩（ＴＯＦＲＡＮＩＬ）、イミプラミンマレイン酸塩（ＳＵＲＭＯＮＴＩＬ）、ロフェプラミン、デシプラミン（ＮＯＲＰＲＡＭＩＮ）、ドキセピン（ＳＩＮＥＱＵＡＮ、ＺＯＮＡＬＯＮ）、トリミプラミン（ＳＵＲＭＯＮＴＩＬ）、およびグリコピロレート（ＲＯＢＩＮＵＬ）など］、またはこれらの組み合わせが含まれる。抗統合失調症薬の例には、ジプラシドン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、アセナピン、ブロナンセリン、またはイロペリドンが含まれる。一部の追加の「別の活性薬」の例には、リバスチグミン（Ｅｘｅｌｏｎ）、Ｃｌｏｚａｐｉｎｅ、Ｌｅｖｏｄｏｐａ、Ｒｏｔｉｇｏｔｉｎｅ、Ａｒｉｃｅｐｔ、Ｍｅｔｈｙｌｐｈｅｎｉｄａｔｅ、メマンチン、ミルナシプラン、グアンファシン、ブプロピオン、およびアトモキセチンが含まれる。

【０１７４】

上述のとおり、式Ｉの化合物（そのＮ－オキシド、および当該化合物または塩の薬学的に許容できる塩を含む）は、本明細書に記載されている１種または複数の追加の抗統合失調症薬と組み合わせて使用することができる。併用療法を使用する場合は、１種または複数の追加の抗統合失調症薬を、本発明の化合物と逐次または同時に投与することができる。一実施形態では、追加の抗統合失調症薬を、本発明の化合物を投与する前に、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与する。別の実施形態では、追加の抗統合失調症薬を、本発明の化合物を投与した後に、哺乳動物に投与する。別の実施形態では、追加の抗統合失調症薬を、本発明の化合物（もしくはそのＮ－オキシド、または上述のものの薬学的に許容できる塩）の投与と同時に、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与する。

【０１７５】

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において統合失調症を処置するための医薬組成物であって、ある量の上記で定義したとおりの式Ｉの化合物（もしくはそのＮ－オキシド、または上述のものの薬学的に許容できる塩）（前記化合物または薬学的に許容できるその塩の水和物、溶媒和物、および多形を含む）を、ジプラシドン、リスペリドン、オランザ

ピン、クエチアピン、アリピプラゾール、アセナピン、ブロナンセリン、またはイロペリドンなどの１種または複数（例えば、１～３種）の抗統合失調症薬と組み合わせて含み、活性薬剤および組合せの量は、服用した場合に、全体として、統合失調症を処置するために治療上有効である、医薬組成物を提供する。

【０１７６】

上記の式Ｉの化合物は、示されている特定の鏡像異性体に限定されず、そのすべての立体異性体および混合物を含むと理解されるであろう。

【０１７７】

第２の態様では、本発明は、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストを提供する。Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、本明細書において提供するとおりの実施例ＥＥと同様の（または同じ）アッセイにより測定すると、Ｄ１Ｒ　ｃＡＭＰシグナル伝達を、対照に対して約２５％未満脱感作する。一部の実施形態では、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、本明細書において提供するとおりの実施例ＥＥと同様の（または同じ）アッセイにより測定すると、Ｄ１Ｒ　ｃＡＭＰシグナル伝達を、対照に対して約２０％、約１８％、約１５％、約１０％、または約５％未満脱感作する。さらなる実施形態では、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、カテコール誘導体ではない。まださらなる実施形態では、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、ドーパミン誘導体ではない。

【０１７８】

本明細書で使用する場合、本明細書において言及される本発明のＤ１アゴニストに関連したＤ１Ｒ脱感作は、相同脱感作である。

【０１７９】

Ｄ１Ｒ受容体相同脱感作は、アゴニスト曝露後の応答性の（部分的または完全）喪失を指す。ＪＰＥＴ　２８６：３４５～３５３、１９９８を参照されたい。本発明のＤ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、脱感作の低減を伴わないＤ１アゴニスト（例えば、ドーパミン、ＳＫＦ－３８３９３、ジヒドレキシジン、およびＳＫＦ－８１２９７などのカテコール誘導体Ｄ１アゴニスト）と比較して、Ｄ１Ｒに暴露した後に、一定時間にわたって、Ｄ１アゴニストの効力／効果（すなわち、薬物効果）の長期で、かつ／またはあまり低減しないレベルをもたらす。この点において、本発明のＤ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、より持続的な時間にわたって治療効果を維持し、脱感作に起因する有効性の喪失（速成耐性として知られている）を回避することができ、したがって、Ｄ１媒介性／関連障害の処置におけるその治療適用について、より少量および／またはより低頻度の投薬を必要とし得る。これは、薬物乱用／依存性を低減または除去することもできる。

【０１８０】

一部の実施形態では、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、完全Ｄ１アゴニストまたはスーパーＤ１アゴニストである。さらなる実施形態では、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、完全Ｄ１アゴニストである。

【０１８１】

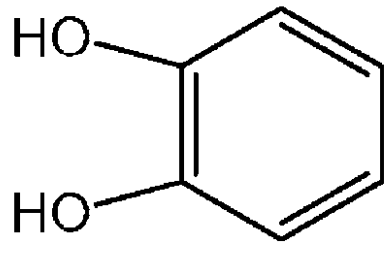
一部の実施形態では、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、部分Ｄ１アゴニストである。

【０１８２】

本明細書で使用する場合、カテコール誘導体は、その化合物の構造が、次の部分ＤＤ－１：

【０１８３】

【化２１】

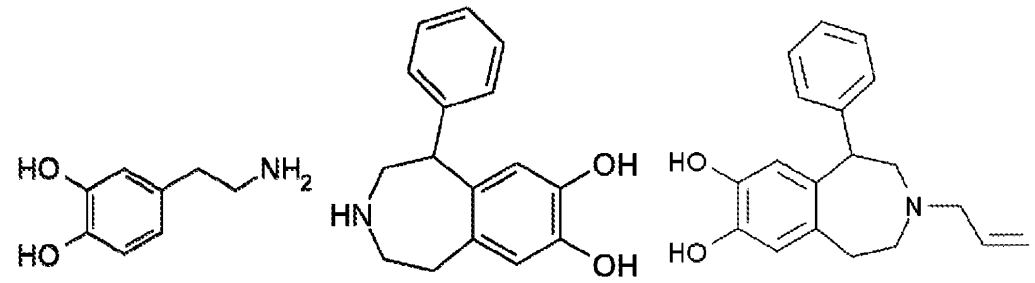


(DD-1)

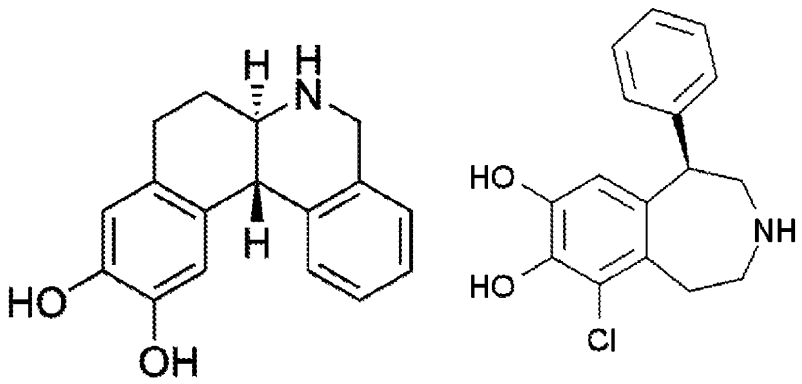
を含む化合物またはその塩を指す。カテコール誘導体では、ＤＤ－１のフェニル環は、さらに置換されていてもよいか、または多環式環(置換されていてもよい）にはめ込まれていてよい。カテコール誘導体の一部の例には、ドーパミン、ＳＫＦ－３８３９３、ＳＫＦ－７７４３４、ジヒドレキシジン、およびＳＫＦ－８１２９７が含まれる：

【０１８４】

【化２２】



ドーパミン　　SKF-38393　　SKF-77434.



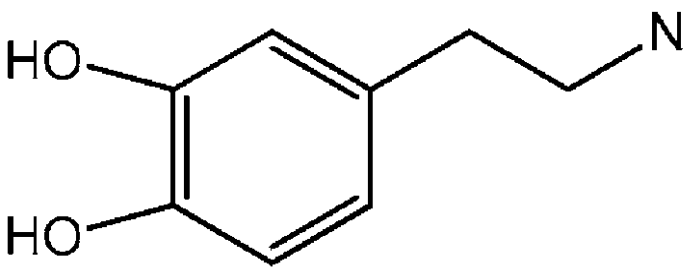
ジヒドレキシジン　　SKF-81297

【０１８５】

本明細書で使用する場合、ドーパミン誘導体は、その化合物の構造が、次の部分ＤＤ－２：

【０１８６】

【化２３】



(DD-2)

を含む化合物またはその塩を指す。ドーパミン誘導体では、ＤＤ－２のフェニル環は、さ

らに置換されていてもよいか、または多環式環(置換されていてもよい）にはめ込まれていてよく、かつ／またはエチレン基の炭素原子およびＤＤ－２のＮ原子はそれぞれ、さらに置換されていてもよいか、または多環式環(置換されていてもよい）にはめ込まれていてよい。ドーパミン誘導体の一部の例には、ＳＫＦ－３８３９３、ＳＫＦ－７７４３４、ジヒドレキシジン、およびＳＫＦ－８１２９７が含まれる。

【０１８７】

第３の態様では、本発明は、ヒトにおいて障害を処置するための方法であって、前記ヒトに、治療有効量の化合物またはその塩を投与することを含み、当該化合物またはその塩が、第２の態様におけるＤ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストであり、障害が、統合失調症（例えば、統合失調症における認知および陰性症状）、認知障害［例えば、統合失調症に関連した認知障害、ＡＤに関連した認知障害、ＰＤに関連した認知障害、薬物療法に関連した認知障害（例えば、Ｄ２アンタゴニスト療法）］、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、衝動性、強迫的ギャンブル、過食、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、加齢性認知低下、認知症（例えば、老人性認知症、ＨＩＶ関連認知症、アルツハイマー認知症、レーヴィ小体認知症、血管性認知症、または前頭側頭骨認知症）、レストレスレッグ症候群（ＲＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、不安、うつ病（例えば、加齢性うつ病）、大うつ病性障害（ＭＤＤ）、治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節情動障害、社会不安障害、産後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存症、薬物乱用再発、トゥーレット症候群、遅発性ジスキネジア、嗜眠、日中の過剰な眠気、悪液質、不注意、運動障害［例えば、ジスキネジア（例えば、舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、または遅発性ジスキネジア）、チック障害（例えば、トゥーレット症候群）、または振戦］、治療誘発性運動障害［例えば、治療関連ジスキネジア（例えば、ＬＩＤ）、または治療関連ジスキネジア振戦（ＳＳＲＩ誘発性姿勢振戦）］、性機能障害（例えば、勃起機能不全またはＳＳＲＩ後性機能障害）、片頭痛、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高血糖症、アテローム硬化症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、低ナトリウム血症、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、および疼痛から選択される方法を提供する。

【０１８８】

第４の態様では、本発明は、ドーパミンに対して、β－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストを提供する。本明細書において提供されているとおりの実施例ＣＣと同様の（または同じ）アッセイ（総強度／細胞または総面積／細胞のいずれかを使用）によって測定すると、Ｄ１Ｒは、β－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストに結合した後に、ドーパミンへのＤ１Ｒ結合に対して、約６０％未満のβ－アレスチンを動員する。一部の実施形態では、Ｄ１Ｒは、β－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストに結合した後に、ドーパミンへのＤ１Ｒ結合に対して、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％、３５％、または約３０％未満のβ－アレスチンを動員する。さらなる実施形態では、β－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストは、カテコール誘導体ではない。まださらなる実施形態では、β－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストは、ドーパミン誘導体ではない。

【０１８９】

Ｄ１Ｒ相同脱感作機構では、β－アレスチン動員活性の低減は、Ｄ１Ｒ脱感作の低減につながる。したがって、β－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストは、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストでもあり、したがって、脱感作の低減を伴わないＤ１アゴニストと比較して、Ｄ１Ｒに暴露した後に、一定時間にわたって、Ｄ１アゴニストの効力効果（すなわち、薬物効果）の長期で、かつ／またはあまり低減しないレベルをもたらす。さらに、β－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストは、他の利点または特有の特性をもたらし得る。例えば、Ｄ１受容体の活性化により媒介されるβ－ａｒｒ２／ｐＥＲＫシグナル伝達複合体は、モルヒネ誘発性運動を調節する役割を有する可能性がある。Ｎｉｋｈｉｌ Ｍ Ｕｒｓら、「Ａ Ｄｏｐａｍｉｎｅ Ｄ１ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ－Ｄｅ

ｐｅｎｄｅｎｔ β－Ａｒｒｅｓｔｉｎ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｃｏｍｐｌｅｘ Ｐｏｔｅｎｔｉａｌｌｙ Ｒｅｇｕｌａｔｅｓ Ｍｏｒｐｈｉｎｅ－Ｉｎｄｕｃｅｄ Ｐｓｙｃｈｏｍｏｔｏｒ Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｂｕｔ ｎｏｔ Ｒｅｗａｒｄ ｉｎ Ｍｉｃｅ」、Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ（２０１１）３６、５５１～５５８を参照されたい。本発明のＤ１アゴニストのβ－アレスチン動員活性の低減は、β－アレスチン動員活性の低減を示さないＤ１アゴニストに対して、さらなる治療効果のために利用することができるＤ１媒介性「アレスチン作動性」シグナル伝達（Ｄ１受容体の活性化により媒介されるβ－ａｒｒ２／ｐＥＲＫシグナル伝達複合体など）に影響を及ぼし得る。

【０１９０】

一部の実施形態では、β－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストは、Ｄ１ＲｃＡＭＰシグナル伝達を、対照に対して約２５％（例えば、約２０％、約１８％、約１５％、約１０％、または約５％）未満脱感作する。

【０１９１】

一部の実施形態では、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、完全Ｄ１アゴニストまたはスーパーＤ１アゴニストである。一部のさらなる実施形態では、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、完全Ｄ１アゴニストである。

【０１９２】

一部の実施形態では、Ｄ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストは、部分Ｄ１アゴニストである。

【０１９３】

第５の態様では、本発明は、ヒトにおいて障害を処置するための方法であって、前記ヒトに、治療有効量の化合物またはその塩を投与することを含み、当該化合物またはその塩が、第４の態様におけるβ－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストであり、障害が、統合失調症（例えば、統合失調症における認知および陰性症状）、認知障害［例えば、統合失調症に関連した認知障害、ＡＤに関連した認知障害、ＰＤに関連した認知障害、薬物療法に関連した認知障害（例えば、Ｄ２アンタゴニスト療法）］、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、衝動性、強迫的ギャンブル、過食、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、加齢性認知低下、認知症（例えば、老人性認知症、ＨＩＶ関連認知症、アルツハイマー認知症、レーヴィ小体認知症、血管性認知症、または前頭側頭骨認知症）、レストレスレッグ症候群（ＲＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、不安、うつ病（例えば、加齢性うつ病）、大うつ病性障害（ＭＤＤ）、治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節情動障害、社会不安障害、産後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存症、薬物乱用再発、トゥーレット症候群、遅発性ジスキネジア、嗜眠、日中の過剰な眠気、悪液質、不注意、運動障害［例えば、ジスキネジア（例えば、舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、または遅発性ジスキネジア）、チック障害（例えば、トゥーレット症候群）、または振戦］、治療誘発性運動障害［例えば、治療関連ジスキネジア（例えば、ＬＩＤ）、または治療関連ジスキネジア振戦（ＳＳＲＩ誘発性姿勢振戦）］、性機能障害（例えば、勃起機能不全またはＳＳＲＩ後性機能障害）、片頭痛、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高血糖症、アテローム硬化症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、低ナトリウム血症、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、および疼痛から選択される方法を提供する。

【０１９４】

第６の態様では、本発明は、Ｄ１Ｒに結合する場合に、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８と有意に相互作用するＤ１アゴニストを提供する。さらなる実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８と有意に相互作用するＤ１アゴニストは、カテコール誘導体ではない。まださらなる実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８と有意に相互作用するＤ１アゴニストは、ドーパミン誘導体ではない。

【０１９５】

本明細書で使用する場合、「Ｓｅｒ１８８と有意に相互作用する」は、本明細書において提供されているものと同様のＳ１８８Ｉ変異体研究により測定すると、約７．０を超えるＥＣ$_{50}$の倍率変化（ｆｏｌｄ　ｓｈｉｆｔ）を指す。一部の実施形態では、Ｄ１Ｒに結合する場合に、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８と有意に相互作用するＤ１アゴニストは、本明細書において提供されているものと同様のＳ１８８Ｉ変異体研究により測定すると、約８．０または９．０を超えるＥＣ$_{50}$の倍率変化を有する。

【０１９６】

さらなる実施形態では、本発明は、Ｄ１Ｒに結合する場合に、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２とは有意に相互作用しないＤ１アゴニストを提供する。さらなる実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２とは有意に相互作用しないＤ１アゴニストは、カテコール誘導体ではない。まださらなる実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２とは有意に相互作用しないＤ１アゴニストは、ドーパミン誘導体ではない。

【０１９７】

本明細書で使用する場合、「Ｓｅｒ２０２と有意に相互作用する」は、本明細書において提供されているものと同様のＳ２０２Ａ変異体研究により測定すると、約７．０を超えるＥＣ$_{50}$の倍率変化を指す。一部の実施形態では、Ｄ１Ｒに結合する場合に、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２と有意に相互作用しないＤ１アゴニストは、本明細書において提供されているものと同様のＳ２０２Ａ変異体研究により測定すると、約７．０、６．０、５．０、または４．０未満のＥＣ$_{50}$の倍率変化を有する。

【０１９８】

一部の実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８と有意に相互作用するＤ１アゴニストは、完全Ｄ１アゴニストまたはスーパーＤ１アゴニストである。一部の実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２とは有意に相互作用しないＤ１アゴニストは、完全Ｄ１アゴニストまたはスーパーＤ１アゴニストである。

【０１９９】

一部の実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８と有意に相互作用するＤ１アゴニストは、部分Ｄ１アゴニストである。一部の実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２とは有意に相互作用しないＤ１アゴニストは、部分Ｄ１アゴニストである。

【０２００】

一部の実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２とは有意に相互作用しないＤ１アゴニストは、第２の態様におけるＤ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストでもある。

【０２０１】

一部の実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２とは有意に相互作用しないＤ１アゴニストは、第４の態様におけるβ－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストである。

【０２０２】

一部の実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２とは有意に相互作用しないＤ１アゴニストは、第２の態様におけるＤ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストおよび第４の態様におけるβ－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストでもある。

【０２０３】

一部の実施形態では、本発明は、Ｄ１ＲのＡｓｐ１０３とあまり強く相互作用しないＤ１アゴニストを提供する。一部の実施形態では、本発明は、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２とは有意に相互作用せず、Ｄ１ＲのＡｓｐ１０３とあまり強く相互作用しないＤ１アゴニストを提供する。

【０２０４】

本明細書で使用する場合、「Ａｓｐ１０３とあまり強く相互作用しない」は、本明細書において提供されているものと同様の（または同じ）Ｄ１０３Ａ変異体研究により測定すると、約１００未満であるＥＣ$_{50}$の倍率変化を指す。一部の実施形態では、Ｄ１Ｒに結合する場合に、Ｄ１ＲのＡｓｐ１０３とあまり強く相互作用しないＤ１アゴニストは、本明細書において提供されているものと同様のＤ１０３Ａ変異体研究により測定すると、約９５、９０、８５、または８０未満のＥＣ$_{50}$の倍率変化を有する。

【０２０５】

一部の実施形態では、本発明は、Ｄ１ＲのＳｅｒ１９８とあまり強く相互作用しない完全Ｄ１アゴニストまたはスーパーＤ１アゴニストを提供する。一部のさらなる実施形態では、本発明は、Ｄ１ＲのＳｅｒ１９８とあまり強く相互作用せず、また、Ｄ１ＲのＡｓｐ１０３とあまり強く相互作用しない完全Ｄ１アゴニストまたはスーパーＤ１アゴニストを提供する。

【０２０６】

一部の実施形態では、本発明は、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２と有意に相互作用せず、完全Ｄ１アゴニストは、Ｄ１ＲのＳｅｒ１９８とあまり強く相互作用しない完全Ｄ１アゴニストまたはスーパーＤ１アゴニストを提供する。さらなる実施形態では、完全Ｄ１アゴニストまたはスーパーＤ１アゴニストは、Ｄ１ＲのＡｓｐ１０３とあまり強く相互作用しない。まださらなる実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２と有意に相互作用せず、Ｄ１ＲのＳｅｒ１９８とはあまり強く相互作用せず、また、Ｄ１ＲのＡｓｐ１０３とあまり強く相互作用しないＤ１アゴニストは、第２の態様におけるＤ１Ｒ脱感作の低減したＤ１アゴニストでもある。別のまださらなる実施形態では、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８とは有意に相互作用するが、Ｄ１ＲのＳｅｒ２０２と有意に相互作用せず、Ｄ１ＲのＳｅｒ１９８とはあまり強く相互作用せず、また、Ｄ１ＲのＡｓｐ１０３とはあまり強く相互作用しないＤ１アゴニストは、第４の態様におけるβ－アレスチン動員活性の低減したＤ１アゴニストである。

【０２０７】

本明細書で使用する場合、「Ｓｅｒ１９８とあまり強く相互作用しない」は、本明細書において提供されているものと同様の（または同じ）Ｓ１９８Ａ変異体研究により測定すると、約２５未満であるＥＣ$_{50}$の倍率変化を指す。一部の実施形態では、Ｄ１Ｒに結合する場合に、Ｄ１ＲのＳｅｒ１９８とあまり強く相互作用しないＤ１アゴニストは、本明細書において提供されているものと同様の（または同じ）Ｓ１９８Ａ変異体研究により測定すると、約２２、２０、１８、または１５未満のＥＣ$_{50}$の倍率変化を有する。

【０２０８】

第７の態様では、本発明は、ヒトにおいて障害を処置するための方法であって、前記ヒトに、治療有効量の化合物またはその塩を投与することを含み、当該化合物またはその塩が、第６の態様におけるＤ１ＲのＳｅｒ１８８と有意に相互作用する（場合により、Ｓｅｒ２０２と有意に相互作用しない）Ｄ１アゴニストであり、障害が、統合失調症（例えば、統合失調症における認知および陰性症状）、認知障害［例えば、統合失調症に関連した認知障害、ＡＤに関連した認知障害、ＰＤに関連した認知障害、薬物療法に関連した認知障害（例えば、Ｄ２アンタゴニスト療法）］、注意欠陥多動障害（ＡＤＨＤ）、衝動性、強迫的ギャンブル、過食、自閉症スペクトラム障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、加齢性認知低下、認知症（例えば、老人性認知症、ＨＩＶ関連認知症、アルツハイマー認知症、レーヴィ小体認知症、血管性認知症、または前頭側頭骨認知症）、レストレスレッグ症候群（ＲＬＳ）、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、不安、うつ病（例えば、加齢性うつ病）、大うつ病性障害（ＭＤＤ）、治療抵抗性うつ病（ＴＲＤ）、双極性障害、慢性感情鈍麻、快感消失、慢性倦怠、心的外傷後ストレス障害、季節情動障害、社会不安障害、産後うつ病、セロトニン症候群、物質乱用および薬物依存症、薬物乱用再発、トゥーレット症候群、遅発性ジスキネジア、嗜眠、日中の過剰な眠気、悪液質、不注意、運動障害［例えば、ジスキネジア（例えば、舞踏病、レボドパ誘発性ジスキネジア、または遅発性ジス

キネジア）、チック障害（例えば、トゥーレット症候群）、または振戦］、治療誘発性運動障害［例えば、治療関連ジスキネジア（例えば、ＬＩＤ）、または治療関連ジスキネジア振戦（ＳＳＲＩ誘発性姿勢振戦）］、性機能障害（例えば、勃起機能不全またはＳＳＲＩ後性機能障害）、片頭痛、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高血糖症、アテローム硬化症、脂質異常症、肥満、糖尿病、敗血症、虚血後尿細管壊死、腎不全、低ナトリウム血症、治療抵抗性浮腫、ナルコレプシー、高血圧、鬱血性心不全、手術後眼低圧、睡眠障害、および疼痛から選択される方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【０２０９】

Ｎ－オキシドおよび当該化合物または当該Ｎ－オキシドの塩を含めた本発明の化合物は、既知の有機合成技法を使用して調製することができ、多くの可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。

【０２１０】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者が容易に選択することができる適切な溶媒中で実施することができる。適切な溶媒は、反応を実施する温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度において、出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であってよい。所与の反応を、１種の溶媒または１種を超える溶媒の混合物中で実施することができる。特定の反応ステップに応じて、当業者は、特定の反応ステップに適した溶媒を選択することができる。

【０２１１】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴い得る。当業者であれば、保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択を容易に決定することができる。保護基の化学作用は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれるＴ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、３^{ｒｄ} Ｅｄ．、Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）において見出され得る。

【０２１２】

反応を、当技術分野で知られている任意の適切な方法に従ってモニターすることができる。例えば、生成物の形成を、核磁気共鳴分光法（例えば、^{1}Ｈまたは^{13}Ｃ）、赤外分光法、分光測光法（例えば、可視ＵＶ）などの分光学的手段、質量分析法、または高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）または薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）などのクロマトグラフィーによる方法によりモニターすることができる。

【０２１３】

式Ｉの化合物およびその中間体は、次の反応スキームおよび添付の論述に従って調製することができる。別段に示さない限り、次の反応スキームおよび論述における$Ｒ^{1}$、$Ｒ^{2}$、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$、$Ｒ^{5}$、$Ｒ^{6}$、$Ｒ^{7}$、$Ｒ^{Ｔ1}$、$Ｒ^{Ｔ2}$、$Ｑ^{1}$、$Ｘ^{1}$、および$Ｙ^{1}$、ならびに構造式Ｉは、上記で定義したとおりである。一般に、本発明の化合物は、化学分野において知られているプロセスと類似のプロセスを含むプロセスにより、特に、本明細書に含まれる説明を考慮して、作製することができる。本発明の化合物およびその中間体を製造するための特定のプロセスを本発明のさらなる特徴として提供し、次の反応スキームにより例示する。他のプロセスを、実験セクションにおいて記載する。本明細書において提供されているスキームおよび実施例（対応する説明を含む）は、単なる例示のためのものであり、本発明の範囲を制限することを意図したものではない。

【０２１４】

スキーム１は、式Ｉの化合物の調製に関する。スキーム１を参照すると、式１－１の化合物［式中、$Ｌｇ^{1}$は、トリアゾリルまたはハロ（例えば、ＣｌまたはＢｒ）などの適切な脱離基である］または１－２［式中、$Ｚ^{1}$は、ハロゲン（Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）である］は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式１－３の化合物は、例えば、$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$などの塩基の存在下、ＤＭＳＯなどの適切な溶媒中、５０℃～１２０℃の間の温度において

、約２０分～４８時間にわたって、式１－１の化合物と式１－２との混合物を加熱することにより、式１－１の化合物を式１－２の化合物とカップリングさせることにより調製することができる。別法では、金属触媒（パラジウムまたは銅触媒など）カップリングを使用して、上記カップリングを達成することができる。カップリングのこの変法では、式１－１の化合物および式１－２の化合物の混合物を、５０℃～１２０℃の間の範囲の温度において、塩基［Cs_2CO_3など］、金属触媒［パラジウム触媒、例えば、$Pd(OAc)_2$など］、およびリガンド［ＢＩＮＡＰなど］の存在下で、１，４－ジオキサンなどの適切な溶媒中で、約３０分～４８時間にわたって加熱することができる。引き続いて、式１－３の化合物を、金属触媒（例えば、パラジウム－）カップリング反応により、式Q^1－Z^2の化合物［式中、Z^2は、Ｂｒ；$B(OH)_2$；$B(OR)_2$（ここで、各Ｒは、独立に、Ｈまたは$C_{1\sim6}$アルキルであるか、または２個の（ＯＲ）基は、それらが結合しているＢ原子と一緒に、１個または複数の$C_{1\sim6}$アルキルで置換されていてもよい５～１０員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成している）；トリアルキルスズ部分；などである］と反応させると、式Ｉの化合物を得ることができる。式Q^1－Z^2の化合物は、市販されているか、または化学分野において記載されている方法と類似の方法により調製することができる。

【０２１５】

別法では、式１－３の化合物を、式１－４の化合物［式中、Z^2は、上記のとおりに定義される］に変換することができる。例えば、式１－３の化合物（式中、Z^1は、Ｂｒなどのハロゲンである）は、本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により、式１－４の化合物［式中、Z^2は、$B(OH)_2$；$B(OR)_2$（ここで、各Ｒは、独立に、Ｈまたは$C_{1\sim6}$アルキルであるか、または２個の（ＯＲ）基は、それらが結合しているＢ原子と一緒に、１個または複数の$C_{1\sim6}$アルキルで置換されていてもよい５～１０員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成している）である］に変換することができる。この例では、反応を、例えば、式１－３の化合物（式中、Z^1は、Ｂｒなどのハロゲンである）を１，４－ジオキサンなどの適切な溶媒中で４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン、適切な塩基［酢酸カリウムなど］、およびパラジウム触媒［［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）など］と反応させることにより達成することができる。別の例では、式１－３の化合物（式中、Z^1は、Ｂｒなどのハロゲンである）は、本明細書に記載の代替方法または当業者によく知られている他の方法により、式１－４の化合物［式中、Z^2は、トリアルキルスズ部分である］に変換することができる。この例では、反応を、例えば、式１－３の化合物（式中、Z^1は、Ｂｒなどのハロゲンである）を１，４－ジオキサンなどの適切な溶媒中でヘキサアルキルジスタンナン［ヘキサメチルジスタンナンなど］およびパラジウム触媒［テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）など］と反応させることにより達成することができる。次いで、式１－４の化合物を、金属触媒（例えば、パラジウム－）カップリング反応により式Q^1－Z^1の化合物［式中、Z^1は、上記のとおりに定義される］と反応させると、式Ｉの化合物を得ることができる。

【０２１６】

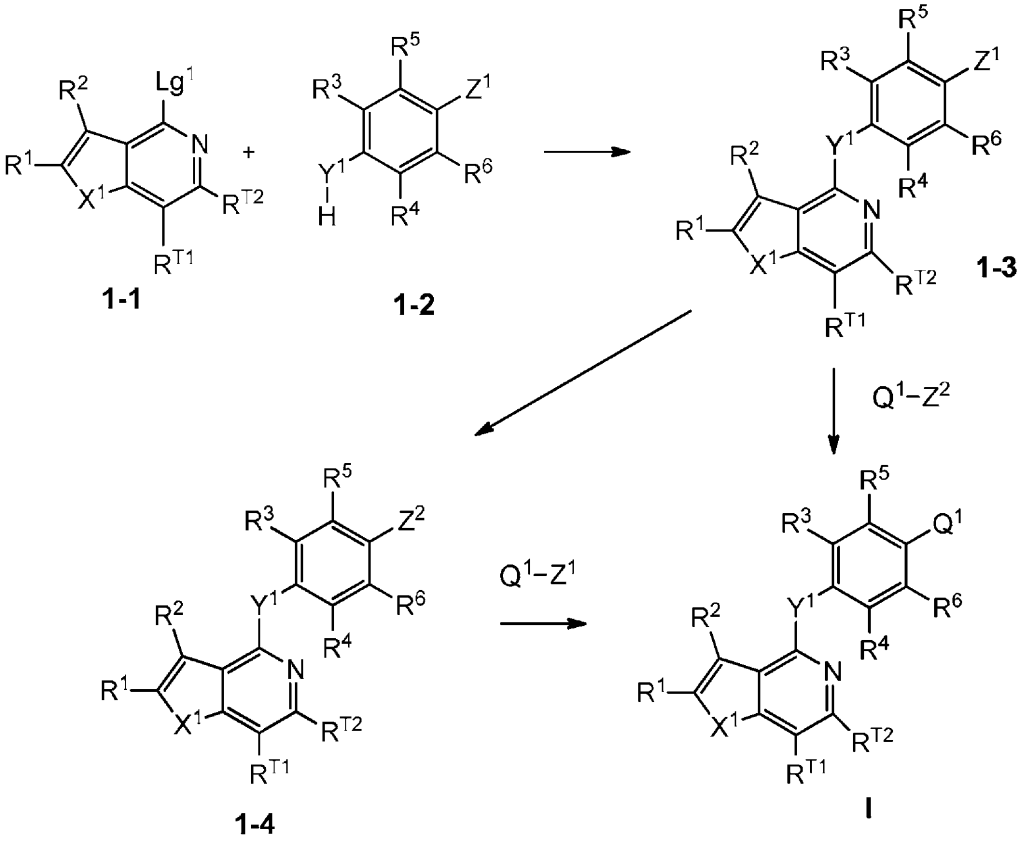
式Q^1－Z^1の化合物は、市販されているか、または化学分野において記載されている方法と類似の方法により調製することができる。使用される反応の種類は、Z^1およびZ^2の選択に依存している。例えば、Z^1がハロゲンまたはトリフラートであり、Q^1－Z^2試薬がボロン酸またはボロン酸エステルである場合は、鈴木反応を使用することができる［Ａ．Ｓｕｚｕｋｉ、Ｊ．Ｏｒｇａｎｏｍｅｔ．Ｃｈｅｍ．１９９９、５７６、１４７～１６８；Ｎ．ＭｉｙａｕｒａおよびＡ．Ｓｕｚｕｋｉ、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９５、９５、２４５７～２４８３；Ａ．Ｆ．Ｌｉｔｔｋｅら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２０００、１２２、４０２０～４０２８］。一部の具体的な実施形態では、式１－３の芳香族ヨウ化物、臭化物、またはトリフラートを、ＴＨＦなどの適切な有機溶媒中で１～３当量の式Q^1－Z^2のアリールまたはヘテロアリールボロン酸またはボロン酸エステルおよ

び２～５当量のリン酸カリウムなどの適切な塩基と混合する。０．０１当量のＳ－Ｐｈｏｓプレ触媒｛クロロ（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）［２－（２－アミノエチルフェニル）］パラジウム（ＩＩ）－ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル付加物としても知られている｝などのパラジウム触媒を加え、反応混合物を、１～２４時間にわたって６０～１００℃の範囲の温度に加熱する。別法では、Z^1がハロゲンまたはトリフラートであり、Z^2がトリアルキルスズである場合は、Ｓｔｉｌｌｅカップリングを使用することができる［Ｖ．Ｆａｒｉｎａら、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ １９９７、５０、１～６５２］。より具体的には、式１－３の化合物［式中、Z^1は、臭化物、ヨウ化物、またはトリフラートである］を、０．０５当量のジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）などのパラジウム触媒の存在下で、トルエンなどの適切な有機溶媒中で、１．５～３当量の式Q^1-Z^2の化合物［式中、Q^1-Z^2化合物は、Q^1スタンナン化合物である］と混合することができ、反応物を、１２～３６時間にわたって１００℃～１３０℃の範囲の温度に加熱することができる。Z^1がＢｒ、Ｉ、またはトリフラートであり、Z^2がＢｒまたはＩである場合は、根岸カップリングを使用することができる［Ｅ．Ｅｒｄｉｋ、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ １９９２、４８、９５７７～９６４８］。より具体的には、式１－３の化合物［式中、Z^1は、臭化物、ヨウ化物、またはトリフラートである］を、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、－８０℃～－６５℃の範囲の温度において、１～１．１当量のアルキルリチウム試薬、続いて、１．２～１．４当量の塩化亜鉛の溶液で処理することにより金属交換することができる。１０℃～３０℃の間の温度に加温した後に、反応混合物を、式Q^1-Z^2の化合物（式中、Z^2は、ＢｒまたはＩである）で処理し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）などの触媒を添加しながら、５０～７０℃において加熱することができる。反応を、１～２４時間の範囲の時間にわたって実施することができる。多くの他の条件を使用することができるとおり、これらの反応のいずれも、上記の溶媒、塩基、または触媒の使用に限定されない。

【０２１７】

【化２４】

スキーム１



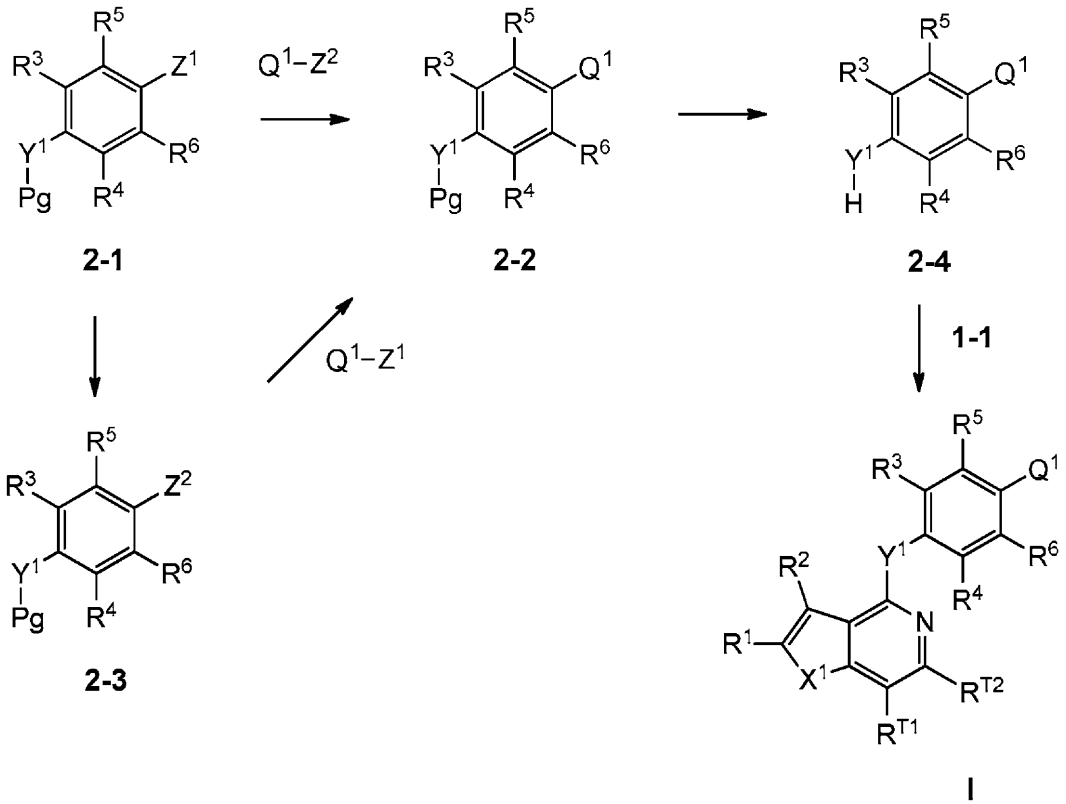
【０２１８】

スキーム２も、式Ｉの化合物の調製に関する。スキーム２を参照すると、式Ｉの化合物は、スキーム１において記載した化学的転換と類似の化学的転換を利用して調製することができるが、ステップの順番が異なる。式２－１の化合物［式中、Y^1がＮＨまたはメチルである場合は、Ｐｇは、ＢｏｃまたはＣｂｚなどの適切な保護基であるか、またはY^1がＯである場合は、Ｐｇは、ベンジルである］は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により、作製することができる。式２－１の化合物は、スキーム１に記載されている方法と類似の方法を使用して、直接、または式２－３の化合物に変換した後に、式２－２の化合物に変換することができる。次いで、式２－２の化合物を、Ｐｇ基の選択に応じて適切な条件を使用して脱保護して、式２－４の化合物を得ることができ、次いでこれを、スキーム１における式１－１の化合物とカップリングさせると、式Ｉの化合物を得ることができる。使用されるカップリング条件は、スキーム１において式１－３の化合物を調製するために記載した方法と類似し得る。

【０２１９】

【化２５】

スキーム２



【０２２０】

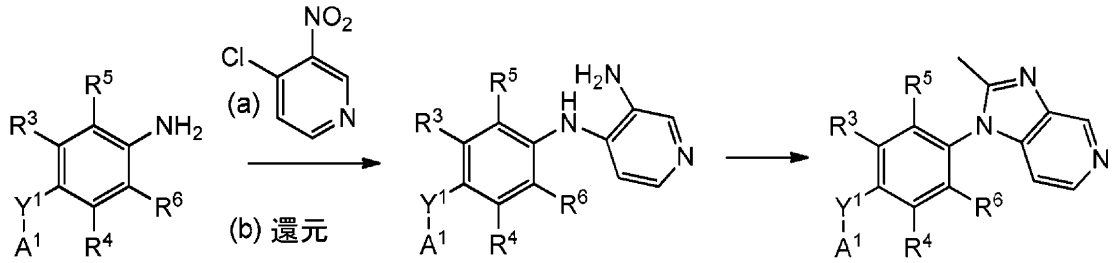
スキーム３は、式３－３の化合物［式中、A^1は、上記で定義したとおりのＰｇまたは式A^{1a}の部分のいずれかである］の調製に関する。A^1がＰｇである場合は、式３－３の化合物は、式２－２の化合物の例である。A^1がA^{1a}である場合は、式３－３の化合物は、式Ｉの化合物の例である。スキーム３を参照すると、式３－１の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により、作製することができる。式３－１の化合物を、４－クロロ－３－ニトロピリジンと反応させることができ、引き続いて、当初生成物を還元して、式３－２の化合物を得ることができる。式３－１の化合物を４－クロロ－３－ニトロピリジンとカップリングさせるために適した反応条件の例は、２種の反応物を、エタノールなどの適切な反応溶媒中で、典型的には０℃～１００℃の間の温度において、約２０分～４８時間にわたってトリエチルアミンなどの適切な塩基と混合することを含む。式３－２の化合物を得るためのニトロ基のその後の還元は、例えば、炭素上のパラジウムなどの触媒の存在下で、メタノールなど

の適切な溶媒中で、典型的には１ａｔｍ～４ａｔｍの間の水素圧下で水素化することにより、達成することができる。次いで、式３－２の化合物を、約１００℃～１５０℃の間の温度において、約１時間から４８時間にわたって無水酢酸およびオルトギ酸トリエチルと反応させると、式３－３の化合物を得ることができる。

【０２２１】

【化２６】

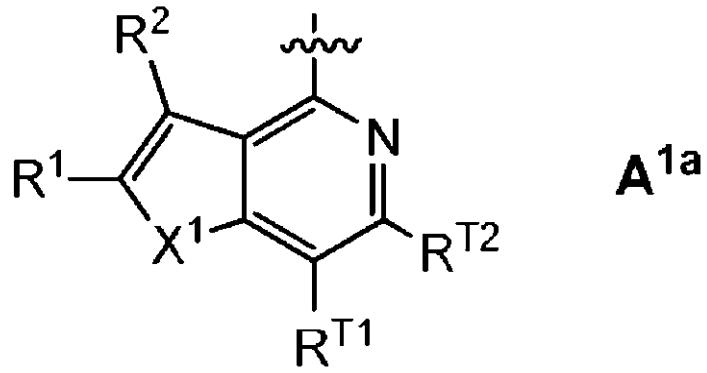
スキーム３



Ａ[1]は、ＰｇまたはＡ[1a]：

【０２２２】

【化２７】



A1a

の部分である。

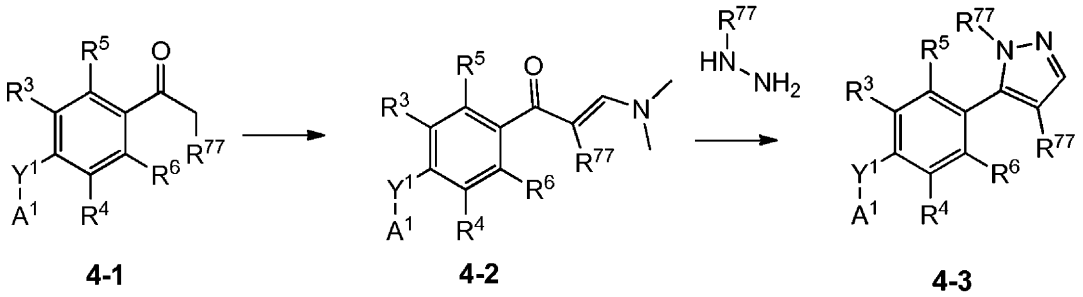
【０２２３】

スキーム４は、式４－３の化合物［式中、各Ｒ[77]は、独立に、ＨまたはＲ[7]（Ｃ[1]～[3]アルキル、例えば、メチルなど）である］の調製に関する。Ａ[1]がＰｇである場合は、式４－３の化合物は、式２－２の化合物の例である。Ａ[1]がＡ[1a]である場合は、式４－３の化合物は、式Ｉの化合物の例である。スキーム４を参照すると、式４－１の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式４－２の化合物は、式４－１のアリールケトンを、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒（ＤＭＦ、試薬でもある）中で、典型的には０℃～１６０℃の間の温度において、約１時間から２４時間にわたってＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（ＤＭＦ－ＤＭＡ）と反応させることにより調製することができる。式４－３のピラゾールは、式４－２の化合物をＤＭＦまたは１，４－ジオキサンなどの適切な溶媒中で、典型的には０℃～１００℃の間の温度において、約１時間から２４時間にわたって式Ｒ[77]－ＮＨ－ＮＨ[2]のヒドラジンと反応させることにより調製することができる。

【０２２４】

【化２８】

スキーム４



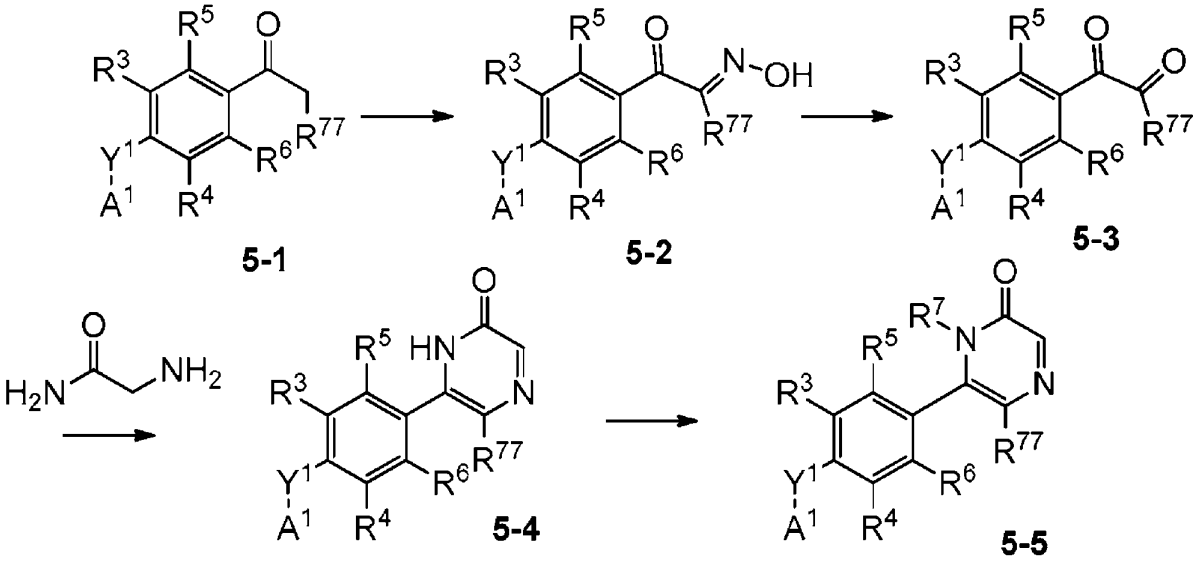
【０２２５】

スキーム５は、式５－４または５－５の化合物［式中、Ｒ^{77}は、ＨまたはＲ^{7}（Ｃ$_{1}$～$_{3}$アルキル、例えば、メチルなど）である］の調製に関する。Ａ^{1}がＰｇである場合は、式５－４または５－５の化合物は、式２－２の化合物の例である。Ａ^{1}がＡ^{1a}である場合は、式５－４または５－５の化合物は、式Ｉの化合物の例である。スキーム５を参照すると、式５－１の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により、作製することができる。式５－２の化合物は、式５－１のアリールケトンを酸（塩酸など）の存在下で、典型的には０℃～１００℃の間の温度において、約１時間から２４時間にわたって亜硝酸アルキル（例えば、亜硝酸イソアミル）と反応させることにより調製することができる。その結果生じた式５－２のオキシムを、酸（塩酸水溶液など）の存在下で、典型的には０℃～５０℃の間の温度において、約１時間から２４時間にわたってホルムアルデヒド（またはメタホルムアルデヒドもしくはポリホルムアルデヒドなどのその同等物）で処理すると、式５－３のジケトンに変換することができる。式５－３のジケトンを、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で、グリシンアミドまたはその塩［酢酸塩など］と反応させると、式５－４のピラジノンを得ることができる。式５－５の化合物を得るためのピラジノン窒素のアルキル化は、式５－４の化合物を、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、またはＴＨＦなどの適切な溶媒中で、典型的には０℃～５０℃の間の温度において、約１時間～２４時間にわたって塩基［ＬＤＡ、ＬＨＭＤＳなど］およびＲ^{7}Ｚ^{3}の式の化合物（式中、Ｚ^{3}は、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、メタンスルホナートなどの許容できる脱離基）で処理することにより達成することができる。

【０２２６】

【化２９】

スキーム５



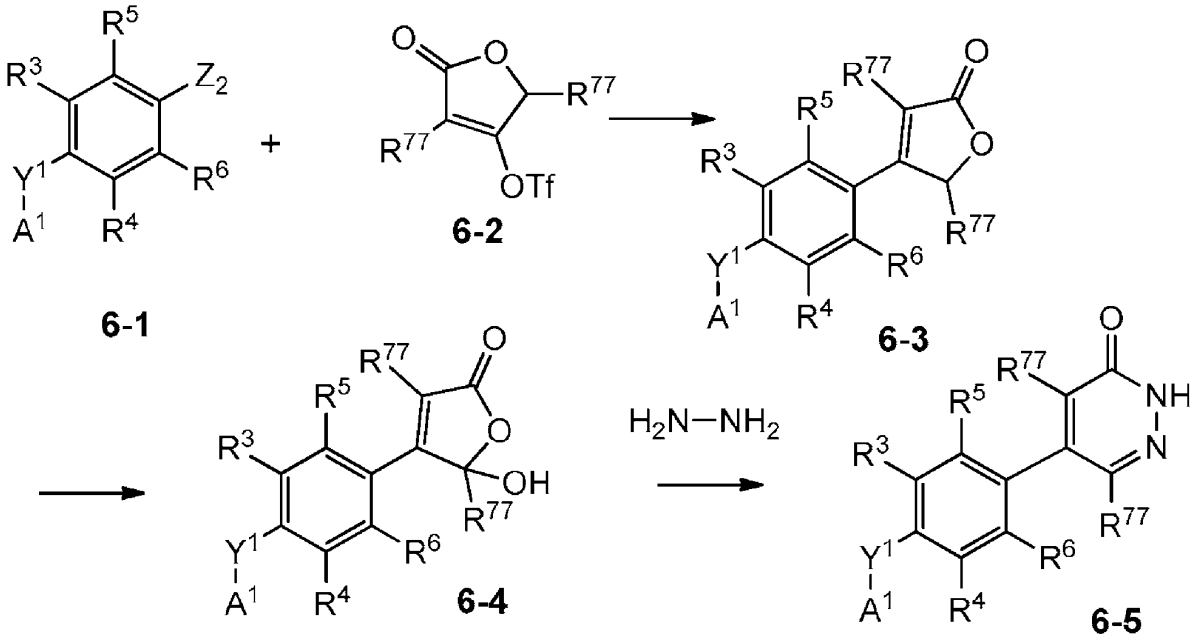
【０２２７】

スキーム６は、式６－５の化合物［式中、各Ｒ^{77}は、独立に、ＨまたはＲ^{7}（Ｃ$_{1}$～$_{3}$アルキル、例えば、メチルなど）である］の調製に関する。Ａ^{1}がＰｇである場合は、式４－３の化合物は、式６－５の化合物の例である。Ａ^{1}がＡ^{1a}である場合は、式６－５の化合物は、式Ｉの化合物の例である。スキーム６を参照すると、式６－１の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により、作製することができる。式６－３の化合物は、式６－１の化合物を式６－２のエノールトリフラートとカップリングさせることにより、調製することができる。式６－２の化合物は、本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により調製することができる。上記カップリングは、式６－１の化合物を、適切な塩基［炭酸カリウムなど］、適切な触媒［酢酸パラジウム（ＩＩ）など］、適切なリガンド［トリシクロヘキシルホスフィンなど］、および場合により、塩化テトラブチルアンモニウムなどの適切な相転移触媒の存在下で、極性非プロトン性溶媒などの適切な溶媒（例えば，１，４－ジオキサンまたはＴＨＦ）中で、典型的には２０℃～８０℃の間の温度において、約１時間～２４時間にわたって１～３当量の式６－２のトリフラートと反応させることにより、達成することができる。式６－３の化合物を、極性非プロトン性溶媒などの適切な溶媒（例えば、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、またはＴＨＦ）中で、典型的には２０℃～８０℃の間の温度において、約１２時間～４８時間にわたって、酸素雰囲気下で、１～５当量の適切な塩基［ＤＢＵなど］と反応させると、式６－４の化合物を得ることができる。式６－５の化合物は、式６－４の化合物を１－ブタノールなどの適切な溶媒中で、典型的には２０℃～１２０℃の間の温度において、約１時間～２４時間にわたって、ヒドラジンと反応させることにより得ることができる。

【０２２８】

【化３０】

スキーム６



【０２２９】

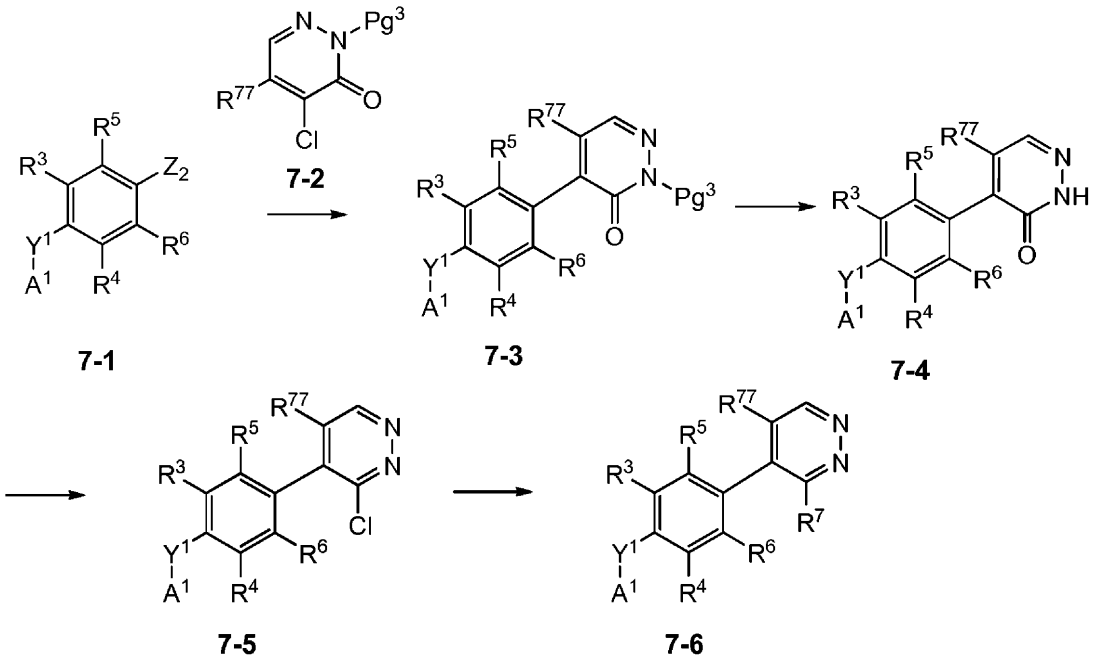
スキーム７は、式７－６の化合物［式中、Ｒ^{77}はＨまたはＲ^{7}（Ｃ$_{1}$～$_{3}$アルキル、例えば、メチル）など］の調製に関する。Ａ^{1}がＰｇである場合は、式７－６の化合物は、式２－２の化合物の例である。Ａ^{1}がＡ^{1a}である場合は、式７－６の化合物は、式Ｉの化合物の例である。スキーム７を参照すると、式７－１の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により、作製することができる。式７－３の化合物は、式７－１の化合物を式７－２の化合物［式中、Ｐ

ｇ^{3}は、２－テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）などの適切な保護基である］とカップリングさせることにより調製することができる。式７－２の化合物は、本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により調製することができる。上記カップリングは、式７－１の化合物を適切な塩基［炭酸セシウムなど］および適切な触媒［［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）など］の存在下で、極性非プロトン性溶媒などの適切な溶媒（例えば、１，４－ジオキサンまたはＴＨＦ）中で、典型的には５０℃～１２０℃の間の温度において、約１時間から２４時間にわたって１～３当量の式７－２の化合物と反応させることにより達成することができる。式７－４の化合物は、Ｐｇ^{3}基の保護を除去することにより、例えば、式７－３の化合物（式中、Ｐｇ^{3}は、例えば、ＴＨＰである）をアルコール性溶媒［２－プロパノールなど］中で、２０℃～８０℃の範囲の温度においてＨＣｌで処理することにより得ることができる。式７－４の化合物を典型的には５０℃～１２０℃の温度において、約２０分～２４時間にわたってオキシ塩化リンで処理することにより、式７－５の化合物を得ることができる。式７－５の化合物は、式７－６の化合物を得るための多くの化学的転換における反応性中間体であり得る。例えば、式７－５の化合物を、典型的には５０℃～１２０℃の間の温度において、約３０分～１２時間にわたって１，４－ジオキサン中の１～３当量のトリメチルアルミニウムおよび０．０５～０．１当量の適切なパラジウム触媒［テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）など］と反応させると、式７－６の化合物［式中、新たに導入されるＲ^{7}はメチルである］を得ることができる。

【０２３０】

【化３１】

スキーム７



【０２３１】

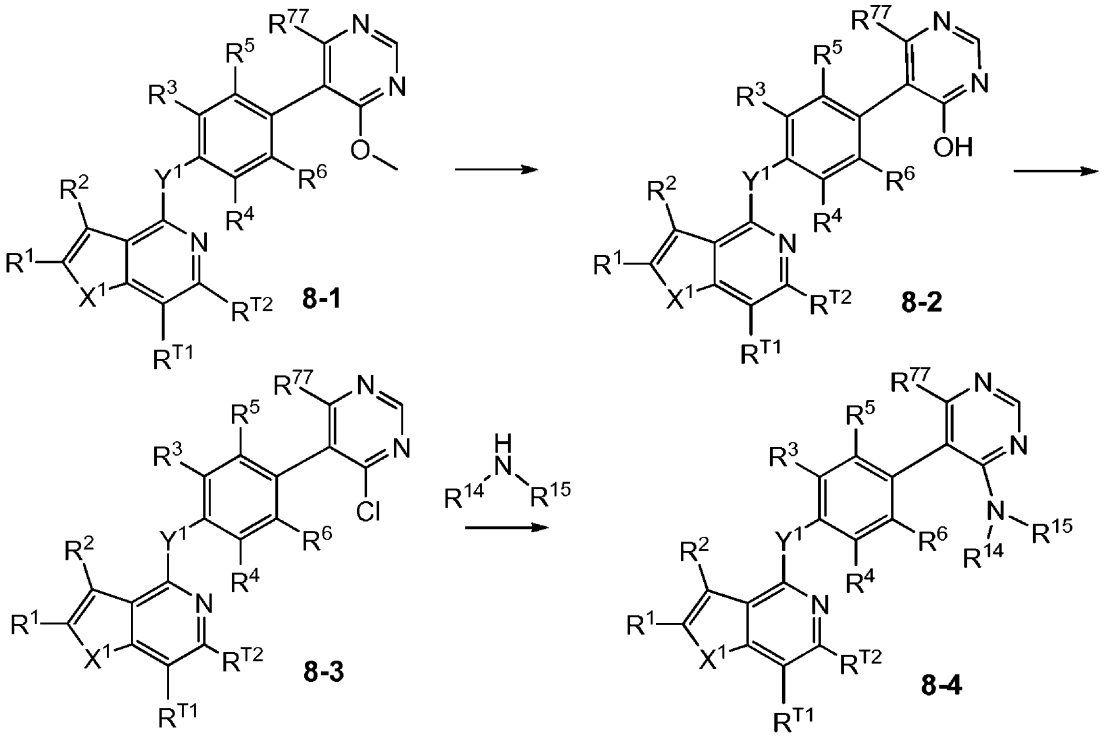
スキーム８は、式Ｉの化合物の例である式８－４の化合物［式中、Ｒ^{77}は、ＨまたはＲ^{7}（Ｃ$_{1～3}$アルキル、例えば、メチルなど）である］の調製に関する。スキーム８を参照すると、式８－１の化合物は、スキーム１において記載した方法に従って調製することができる。式８－２の化合物は、式８－１の化合物を典型的には－５０℃～５０℃の間の温度において、約１時間～２４時間にわたって三臭化ホウ素と反応させることによって調製することができる。式８－３の化合物は、式８－２の化合物を典型的には５０℃～１２０℃の温度において、約２０分～２４時間にわたってオキシ塩化リンで処理することにより得ることができる。式８－３の化合物を、極性非プロトン性溶媒などの適切な溶媒（例えば，１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、またはジメチルスルホキシド）中で、典型的には

５０℃～１５０℃の温度において、約１時間～２４時間にわたって１～３当量の適切なアミンＨＮＲ^{14}Ｒ^{15}、１～５当量の塩基［トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど］、および触媒量のフッ化セシウムと反応させると、式８－４の化合物を得ることができる。

【０２３２】

【化３２】

スキーム８



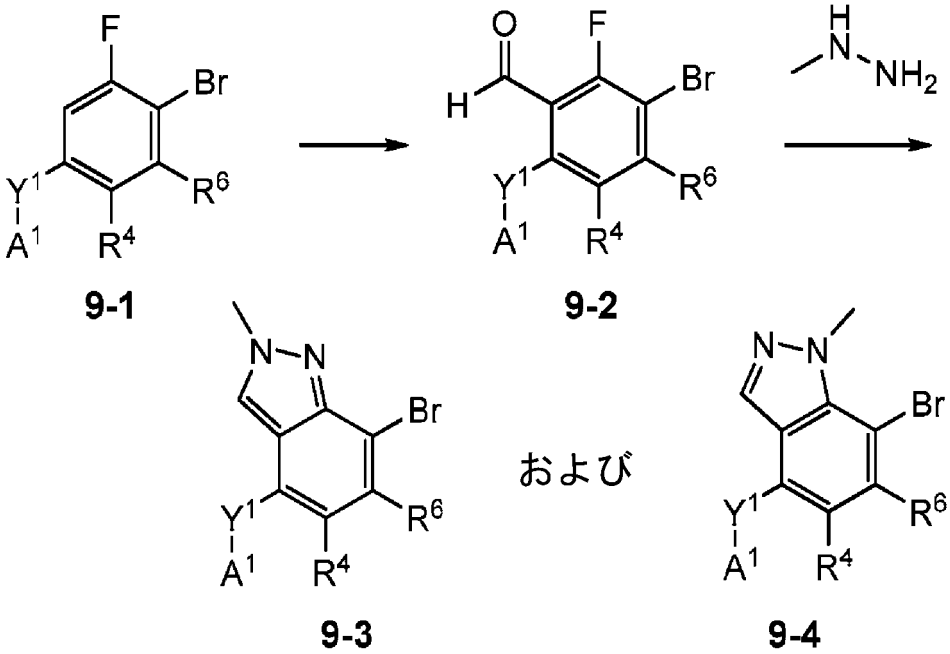
【０２３３】

スキーム９は、スキーム１および／または２において使用することができる式９－３および／または９－４の化合物の調製に関する。例えば、Ａ^{1}がＰｇである場合は、式９－３または９－４の化合物は、式２－１の化合物の例である。Ａ^{1}がＡ^{1a}である場合は、式９－３または９－４の化合物は、式１－３の化合物の例である。スキーム９を参照すると、式９－１の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式９－２の化合物は、式９－１の化合物を適切な塩基［リチウムジイソプロピルアミドなど］で処理し、次いで、その結果生じたアニオンを極性非プロトン性溶媒などの適切な溶媒（例えば，１，４－ジオキサンまたはＴＨＦ）中で、典型的には－７８℃～０℃の間の温度において、約１時間～２４時間にわたってＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドと反応させることにより調製することができる。式９－２の化合物を１，４－ジオキサンなどの適切な溶媒中で、典型的には５０℃～１５０℃の間の温度において、約１時間～２４時間にわたってメチルヒドラジンと反応させると、式９－３および式９－４の化合物の混合物を得ることができる。

【０２３４】

【化３３】

スキーム９



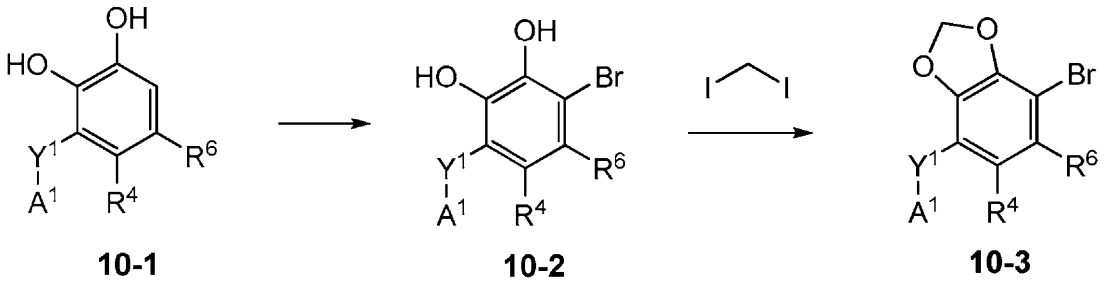
【０２３５】

スキーム１０は、スキーム１および／または２において使用することができる式１０－３の化合物の調製に関する。例えば、A^1がＰｇである場合は、式１０－３の化合物は、式２－１の化合物の例である。A^1がA^{1a}である場合は、式１０－３の化合物は、式１－３の化合物の例である。スキーム１０を参照すると、式１０－１の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載の方法または当業者によく知られている他の方法により作製することができる。式１０－２の化合物は、式１０－１の化合物を適切な溶媒［アセトニトリルなど］中で、典型的には０℃～２０℃の間の温度において、約３０分～６時間にわたってＮ－ブロモスクシンイミドで処理することにより調製することができる。式１０－２の化合物を、ジヨードメタンおよび適切な塩基［炭酸セシウムなど］と反応させると、式１０－３の化合物を得ることができる。

【０２３６】

【化３４】

スキーム 10



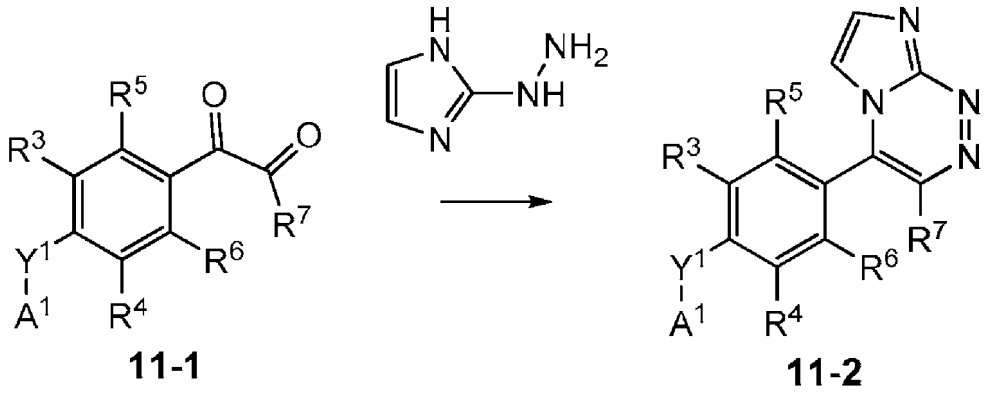
【０２３７】

スキーム１１は、式１１－２の化合物の調製に関する。A^1がＰｇである場合は、式１１－２の化合物は、式２－２の化合物の例である。A^1がA^{1a}である場合は、式１１－２の化合物は、式Ｉの化合物の例である。スキーム１１を参照すると、式１１－１の化合物は、スキーム５において記載した方法に従って調製することができる。式１１－１の化合物を、ＤＭＦなどの適切な溶媒中で約８０℃～１２０℃の間の温度において２－ヒドラジニル－１Ｈ－イミダゾールと反応させると、式１１－２の化合物を得ることができる。

【０２３８】

【化３５】

スキーム 11



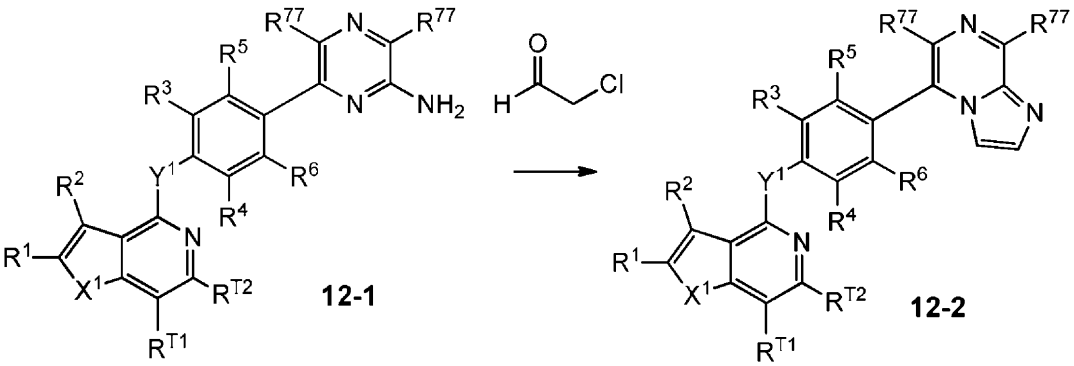
【０２３９】

スキーム１２は、式Ｉの化合物の例である式１２－２の化合物［式中、各Ｒ^{77}は、独立に、ＨまたはＲ^{7}（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、例えば、メチルなど）である］の調製に関する。スキーム１２を参照すると、式１２－１の化合物は、スキーム１において記載した方法により調製することができる。式１２－１の化合物を、典型的には８０℃～１２０℃の温度において約１時間～２４時間にわたってクロロアセトアルデヒドと反応させると、式１２－２の化合物を得ることができる。

【０２４０】

【化３６】

スキーム 12



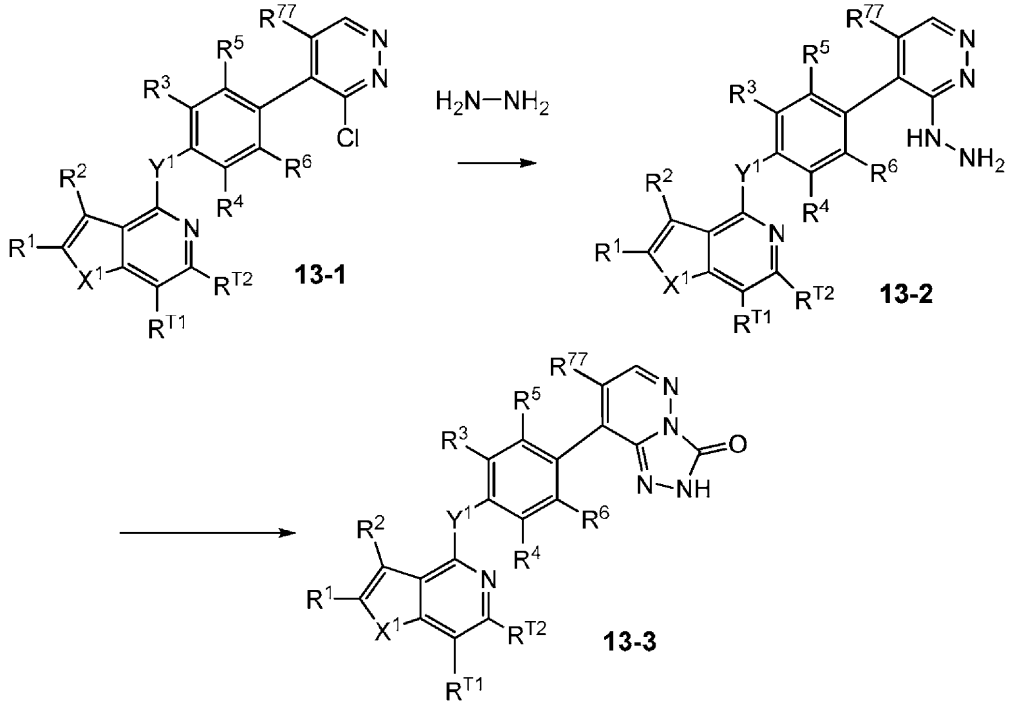
【０２４１】

スキーム１３は、式Ｉの化合物の例である式１３－３［式中、Ｒ^{77}は、ＨまたはＲ^{7}（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、例えば、メチルなど）である］の化合物の調製に関する。スキーム１３を参照すると、式１３－１の化合物を、スキーム７において記載した方法に従って調製することができる。式１３－２の化合物は、式１３－１の化合物をエタノールなどの適切な溶媒中で、典型的には６０℃～１００℃の温度において、約１２～２４時間にわたってヒドラジンと反応させることにより調製することができる。式１３－２の化合物を、アセトニトリルなどの溶媒中で１，１’－カルボニルジイミダゾールと反応させると、式１３－３の化合物を得ることができる。

【０２４２】

【化３７】

スキーム 13



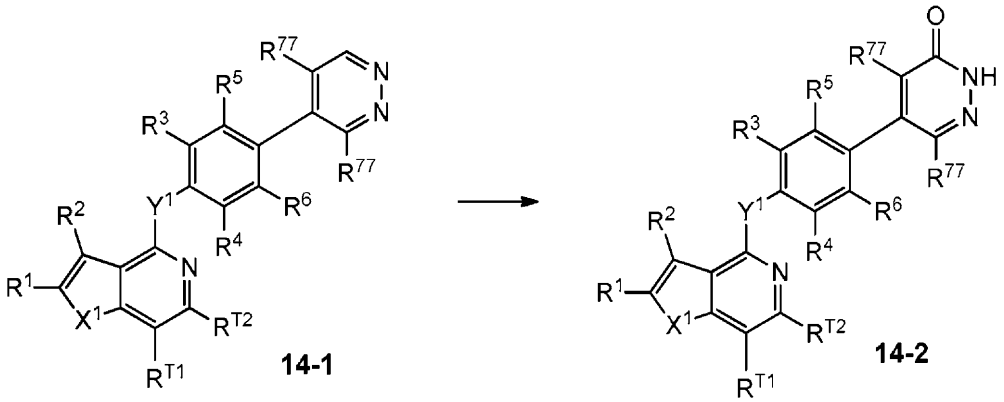
【０２４３】

加えて、式Ｉの化合物はまた、式Ｉの関連化合物の酵素的修飾［微生物酸化など］によって調製することができる。例えば、スキーム１４において示されているとおり、式Ｉの化合物［例えば、式中、Q^1は、式１４－１の化合物（式中、各R^{77}は、独立に、ＨまたはＲ７（$C_{1\sim3}$アルキル、例えば、メチルなど）である）中の置換されていてもよいピリダジニルなどの酸化され得る部分である］をシュードモナス・プチダ（ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｐｕｔｉｄａ）と共に、２４～９６時間の間の反応時間にわたって、適切な緩衝液中でインキュベーションすると、式Ｉの代替化合物（例えば、式中、Q^1は、式１４－２の化合物中の置換されていてもよいピリダジノニルである）を得ることができる。

【０２４４】

【化３８】

スキーム 14



【０２４５】

本発明の化合物を作製するために有用な追加の出発物質および中間体は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈなどの化学薬品供給業者から得ることができるか、または化学分野において記載されている方法に従って作製することができる。

【０２４６】

当業者であれば、本明細書に記載のスキームのすべてにおいて、置換基、例えば、R^1

、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、X^1、Y^1、Q^1などの官能（反応）基が、化合物構造の一部の上に存在するならば、適切かつ／または所望の場合には、当業者によく知られている方法を使用して、さらなる変更形態を作製することができることは分かり得る。例えば、－ＣＮ基を加水分解して、アミド基を得ることができ；カルボン酸をアミドに変換することができ；カルボン酸をエステルに変換することができ、次いで、これを、アルコールに還元することができ、次いで、これを、さらに修飾することができる。別の例では、ＯＨ基を、メシラートなどのより良好な脱離基に変換することができ、次いで、これは、シアニドイオン（CN^-）などによる求核性置換に適している。別の例では、－Ｓ－を、－Ｓ（＝Ｏ）－および／または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－に酸化させることができる。また別の例では、Ｃ＝ＣまたはＣ≡Ｃなどの不飽和結合を、水素化により飽和結合に還元することができる。一部の実施形態では、第一級アミンまたは第二級アミン部分（R^2、R^5などの置換基上に存在）を、これを酸塩化物、スルホニル塩化物、イソシアナート、またはチオイソシアナート化合物などの適切な試薬と反応させることにより、アミド、スルホンアミド、尿素、またはチオ尿素部分に変換することができる。当業者であれば、さらなるそのような修飾が分かるであろう。したがって、官能基を含有する置換基を有する式Ｉの化合物は、別の置換基を有する別の式Ｉの化合物に変換することができる。

【０２４７】

同様に、当業者であればまた、本明細書に記載のスキームのすべてにおいて、官能（反応）基が、R^3、R^5などの置換基上に存在するならば、これらの官能基を、適切および／または所望の場合には、本明細書に記載の合成スキームの経過において、保護／脱保護することができることが分かり得る。例えば、ＯＨ基を、ベンジル、メチル、またはアセチル基により保護することができ、これらを、合成プロセスの後の段階において、ＯＨ基に再び脱保護および変換することができる。別の例では、NH_2基は、ベンジルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）基により保護することができ、これを、合成プロセスの後の段階において、NH_2基に再び脱保護および変換することができる。

【０２４８】

本明細書で使用する場合、用語「反応させること」（または「反応」または「反応させる」）は、化学的転換が生じて、系に最初に導入された任意のものとは異なる化合物が生成するように、指定の化学的反応物を一緒にすることを指す。反応は、溶媒の存在下または不在下で実施することができる。

【０２４９】

本明細書に記載の式Ｉの化合物には、式Ｉの化合物、そのＮ－オキシド、ならびに当該化合物および当該Ｎ－オキシドの塩が含まれる。

【０２５０】

式Ｉの化合物は、アトロプ異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、またはジアステレオ異性体などの立体異性体として存在し得る。個々の鏡像異性体を調製／単離するための従来の技法には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用してのラセミ体の分割が含まれる。別法では、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を適切な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、または化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合には、酒石酸または１－フェニルエチルアミンなどの酸または塩基と反応させることもできる。その結果生じたジアステレオ異性体の混合物を、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶化により分離し、そのジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者によく知られている手段により対応する純粋な鏡像異性体（複数可）に変換することができる。クロマトグラフィー、典型的にはＨＰＬＣを、不斉樹脂上で、炭化水素、典型的には、２－プロパノール０～５０％、典型的には２から２０％およびアルキルアミン０から５％、典型的にはジエチルアミン０．１％を含有するヘプタンまたはヘキサンからなる移動相と共に使用して、式Ｉのキラル化合物（およびそのキラル前駆体）を鏡像異性体濃縮された形態で得ることもできる。溶離液を濃縮すると、濃縮混合物が得られる。当業者に知られている従来の技法により、立体異性体集合体を分離することができる。例えば、その開示全体が参照により本明細書に援用

されるＥ．Ｌ．ＥｌｉｅｌおよびＳ．Ｈ．Ｗｉｌｅｎによる「Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ」（Ｗｉｌｅｙ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９４年）を参照されたい。適切な立体選択的技術は、当業者によく知られている。

【０２５１】

式Ｉの化合物がアルケニルまたはアルケニレン（アルキリデン）基を含有する場合、幾何シス／トランス（またはＺ／Ｅ）異性体が可能である。シス／トランス異性体は、当業者によく知られている従来の技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化により分離することができる。本発明の塩は、当業者に知られている方法に従って調製することができる。

【０２５２】

もともと塩基性である式Ｉの化合物は、様々な無機酸および有機酸と共に広範囲の様々な塩を形成し得る。このような塩は、動物に投与するためには薬学的に許容できなければならないが、実際問題として、反応混合物から本発明の化合物を初めは薬学的に許容できない塩として単離し、次いで、これを、アルカリ試薬で処理することにより遊離塩基化合物へ単純に戻し変換し、引き続いて、この遊離塩基を薬学的に許容できる酸付加塩に変換することが多くの場合に望ましい。水性溶媒媒体中、またはメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で、塩基化合物を実質的に当量の選択された無機酸または有機酸で処理することにより、本発明の塩基化合物の酸付加塩を調製することができる。溶媒を蒸発させると、所望の固体塩が得られる。また、適切な無機酸または有機酸を溶液に加えることにより、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、所望の酸塩を沈殿させることができる。

【０２５３】

本発明の化合物が塩基である場合は、当技術分野で利用可能な任意の適切な方法により、例えば、遊離塩基を塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で、または酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、イソニコチン酸、乳酸、パントテン酸、重酒石酸（ｂｉｔａｒｔｒｉｃ ａｃｉｄ）、アスコルビン酸、２，５－ジヒドロキシ安息香酸、グルコン酸、サッカリン酸、ギ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、およびパモ［すなわち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトアート）］酸、グルクロン酸またはガラクツロン酸などのピラノシジル酸、クエン酸や酒石酸などのα－ヒドロキシ酸、アスパラギン酸やグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸またはケイ皮酸などの芳香族酸、エタンスルホン酸などのスルホン酸などの有機酸で処理することにより、所望の薬学的に許容できる塩を調製することができる。

【０２５４】

もともと酸性である式Ｉの化合物は、様々な薬理学的に許容できるカチオンと塩基塩を形成し得る。このような塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩が含まれる。これらの塩はすべて、従来の技法により調製される。本発明の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、式Ｉの酸性化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。任意の適切な方法により、例えば、遊離酸を、アミン（第一級、第二級、または第三級）、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ土類金属水酸化物などの無機または有機塩基で処理することにより、これらの塩を調製することができる。また、対応する酸化合物を、所望の薬理学的に許容できるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、その結果生じた溶液を例えば、減圧下で蒸発乾固させることにより、これらの塩を調製することができる。別法では、酸性化合物の低級アルカノール溶液および所望のアルカリ金属アルコキシドを一緒に混合し、次いで、前記と同じ手法で、その結果生じた溶液を蒸発乾固させることにより、これらを調製することもできる。いずれの場合も、例えば、化学量論的量の試薬を使用して、反応の完了および所望の最終生成物の最大収率を確実にする。

【０２５５】

式Ｉの化合物（式ＩａまたはＩｂの化合物を含む）の薬学的に許容できる塩は、次の３つの方法の１つまたは複数により調製することができる：
（ｉ）式Ｉの化合物を所望の酸または塩基と反応させることによる方法；
（ｉｉ）式Ｉの化合物の適切な前駆体から、酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去することによる方法、または所望の酸もしくは塩基を使用して、適切な環式前駆体、例えば、ラクトンもしくはラクタムを開環することによる方法；または
（ｉｉｉ）式Ｉの化合物の１つの塩を、適当な酸もしくは塩基との反応によって、または適切なイオン交換カラムによって別の塩に変換することによる方法。

【０２５６】

３つの反応をすべて、典型的には溶液中で実施する。その結果生じた塩は、沈殿し得るか、濾過により収集し得るか、または溶媒の蒸発により回収し得る。その結果生じた塩のイオン化の程度は、完全なイオン化からほとんどイオン化していない程度まで様々であり得る。

【０２５７】

当業者によく知られている技法に従って、例えば、結晶化により、多形を調製することができる。

【０２５８】

任意のラセミ体が結晶化する場合、２種の異なる種類の結晶が可能である。第１の種類は、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する１種の均質な形態の結晶が生じる、上記で言及したラセミ化合物（真のラセミ体）である。第２の種類は、それぞれが単一の鏡像異性体を含む２種の形態の結晶が等モル量で生じる、ラセミ混合物または集合体である。

【０２５９】

ラセミ混合物中に存在する結晶形の両方は、同一の物理的特性を有するが、それらは、真のラセミ体と比較して、異なる物理的特性を有することがある。ラセミ混合物は、当業者に知られている従来の技法により分離することができる。例えば、Ｅ．Ｌ．ＥｌｉｅｌおよびＳ．Ｈ．ＷｉｌｅｎによるＳｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（Ｗｉｌｅｙ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９４）を参照されたい。

【０２６０】

本発明はまた、１個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然に通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられている同位体標識された式Ｉの化合物を含む。同位体標識された式Ｉの化合物（または薬学的に許容できるその塩もしくはそのＮ－オキシド）は、一般に、そうでなければ使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に知られている従来の技法により、または本明細書に記載のプロセスと類似のプロセスにより調製することができる。

【０２６１】

例えば、式Ｉの化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄによる「Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、１９８５）に記載されているとおりの「プロ部分」として当業者に知られているある種の部分に置き代えることにより、本発明によるプロドラッグを生産することができる。

【０２６２】

提示された適応症の処置に最も適切な剤形および投与経路を選択するために、式Ｉの化合物を溶解度および溶液安定性（ｐＨ全域で）、透過性などのその生物製剤特性について評価すべきである。

【０２６３】

医薬的使用を意図されている本発明の化合物は、結晶質または非晶質生成物として投与することができる。これらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。マイクロ波または高周波乾燥を、この目的のために使用することができる。

【０２６４】

これらは、単独で、または１種もしくは複数の他の本発明の化合物と組み合わせて、または１種もしくは複数の他の薬物と組み合わせて（またはその任意の組合せとして）投与することができる。一般に、これらは、１種または複数の薬学的に許容できる添加剤と共に製剤として投与される。用語「添加剤」は本明細書では、本発明の化合物（複数可）以外の任意の成分を記載するために使用される。添加剤の選択は、特定の投与様式、溶解性および安定性に対する添加剤の作用、ならびに剤形の性質などの要因に大きく左右される。

【０２６５】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩）を送達するために適した医薬組成物およびその調製方法は、当業者には容易に分かるであろう。そのような組成物およびそれらの調製方法は、例えば、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」、１９ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、１９９５）において見出すことができる。

【０２６６】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩）は、経口投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るような嚥下、および／または化合物が口から直接、血流に入る頬側、舌面、もしくは舌下投与を伴ってもよい。

【０２６７】

経口投与に適している製剤には、錠剤などの固体、半固体、および液体系；マルチもしくはナノ微粒子、液体、または粉末を含有する軟または硬カプセル剤；ロゼンジ剤（液体充填を含む）；チューイング剤；ゲル剤；急速分散剤形；フィルム剤；卵形剤；噴霧剤；ならびに頬側／粘膜接着パッチ剤が含まれる。

【０２６８】

液体製剤には、懸濁剤、液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。そのような製剤は、軟カプセル剤または硬カプセル剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製される）中の充填剤として使用することもでき、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切なオイル、ならびに１種または複数の乳化剤および／または懸濁化剤を含む。液体製剤はまた、固体、例えばサシェからの再構成によって調製することもできる。

【０２６９】

本発明の化合物はまた、ＬｉａｎｇおよびＣｈｅｎによるＥｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐａｔｅｎｔｓ、１１（６）、９８１～９８６（２００１）に記載されているものなどの急速溶解、急速分解剤形で使用することもできる。

【０２７０】

錠剤剤形では、用量に応じて、薬物は、剤形の１重量％～８０重量％、より典型的には剤形の５重量％～６０重量％を構成していてよい。薬物に加えて、錠剤は一般的に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、α化デンプン、およびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般的に、崩壊剤は、剤形の１重量％～２５重量％、例えば、５重量％～２０重量％を構成している。

【０２７１】

結合剤を一般的には使用して、錠剤製剤に粘着性を付与する。適切な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、α化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤はまた、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、および二塩基性リン酸カルシウム二水和物な

どの希釈剤を含有してよい。

【０２７２】

錠剤はまた場合により、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート８０などの界面活性剤ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を含んでよい。存在する場合には、界面活性剤は、錠剤の０．２重量％～５重量％を構成し、流動促進剤は、錠剤の０．２重量％～１重量％を構成してよい。

【０２７３】

また錠剤は一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリルフマル酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤を含有する。滑沢剤は一般に、錠剤の０．２５重量％～１０重量％、例えば０．５重量％～３重量％を構成する。

【０２７４】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香料、防腐剤、および矯味剤が含まれる。

【０２７５】

例示的な錠剤は、薬物約８０％まで、結合剤約１０重量％～約９０重量％、希釈剤約０重量％～約８５重量％、崩壊剤約２重量％～約１０重量％、および滑沢剤約０．２５重量％～約１０重量％を含有する。

【０２７６】

錠剤ブレンドを、直接か、ローラーによって圧縮して、錠剤を形成することができる。別法では、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を湿式、乾式、もしくは溶融造粒するか、溶融凝固させるか、または押し出し、その後に錠剤化することができる。最終製剤は、１つまたは複数の層を含んでよく、被覆されていてよいか、または被覆されていなくてもよく、さらにカプセル封入されていてもよい。

【０２７７】

錠剤の製剤化は、Ｈ．ＬｉｅｂｅｒｍａｎおよびＬ．Ｌａｃｈｍａｎによる「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ」、Ｖｏｌ．１（Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、１９８０）において論じられている。

【０２７８】

ヒトまたは獣医学的使用のための一般用経口フィルム剤（ｃｏｎｓｕｍａｂｌｅ　ｏｒａｌ　ｆｉｌｍ）は、典型的には柔軟な水溶性または水膨潤性薄膜剤形であり、これは迅速溶解性または粘膜付着性であり得、典型的には式Ｉの化合物、フィルム形成性ポリマー、結合剤、溶媒、保湿剤、可塑剤、安定剤、または乳化剤、粘度改質剤、および溶媒を含む。製剤の一部の構成成分は、１つより多い機能を果たし得る。

【０２７９】

式Ｉの化合物（または薬学的に許容できるその塩もしくはそのＮ－オキシド）は、水溶性または水不溶性であってよい。水溶性化合物は、典型的には、１重量％～８０重量％、より典型的には２０重量％～５０重量％の溶質を含む。溶解性の低い化合物は、組成物のより小さい割合、典型的には３０重量％までの溶質を含み得る。別法では、式Ｉの化合物は、多粒子ビーズの形態であり得る。

【０２８０】

フィルム形成性ポリマーは、天然多糖、タンパク質、または合成親水コロイドから選択され得、典型的には、０．０１～９９重量％の範囲で、より典型的には３０～８０重量％の範囲で存在する。

【０２８１】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、香味剤、および香味増強剤、防腐剤、唾液分泌刺激剤、冷却剤、補助溶媒（油を含む）、皮膚軟化剤、膨化剤、消泡剤、界面活性剤、および矯味剤が含まれる。

【０２８２】

本発明によるフィルムは、典型的には、剥脱可能な裏張り支持体または紙上に被覆される水性薄フィルムの蒸発乾燥により調製される。これは、乾燥オーブンもしくはトンネル

、典型的には複合コーティング乾燥機（ａ　ｃｏｍｂｉｎｅｄ　ｃｏａｔｅｒ　ｄｒｙｅｒ）中で、または凍結乾燥もしくは真空処理により実行され得る。

【０２８３】

経口投与のための固体製剤は、即時および／または調節放出するよう製剤化され得る。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム放出が含まれる。

【０２８４】

本発明の目的のための適切な放出調節製剤は、米国特許第６，１０６，８６４号に記載されている。高エネルギー分散ならびに浸透性および被覆粒子などの他の適切な放出技法の詳細は、Ｖｅｒｍａら、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｏｎ－ｌｉｎｅ、２５（２）、１～１４、（２００１）において見出される。制御放出を達成するためのチューイングガムの使用は、ＷＯ００／３５２９８に記載されている。

【０２８５】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩もしくはそのＮ－オキシド）はまた、血流中、筋肉中、または内臓中に直接投与することができる。非経口投与のための適切な手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内、および皮下が含まれる。非経口投与のための適切なデバイスには、針（たとえば微小針）注射器、無針注射器、および注入技法が含まれる。

【０２８６】

非経口製剤は、典型的には、塩、炭水化物、および緩衝剤（例えば、ｐＨ３～９）などの添加剤を含有し得る水溶液であるが、一部の用途では、それらは、滅菌非水性溶液として、または滅菌、発熱物質不含の水などの適切なビヒクルと併せて用いられるべき乾燥形態としてより適切に製剤化され得る。

【０２８７】

例えば、凍結乾燥による滅菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者によく知られている標準的な製剤技法を使用して容易に達成することができる。

【０２８８】

非経口液剤を調製する際に使用される式Ｉの化合物の溶解度を、溶解度増強剤の導入などの適切な製剤技法の使用により、上昇させることができる。

【０２８９】

非経口投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。したがって、本発明の化合物は、懸濁剤として、または活性化合物の調節放出を提供する埋め込みデポー剤として投与するための固体、半固体、もしくは揺変性液体として製剤化され得る。このような製剤の例には、薬物被覆ステントならびに薬物充填ポリ（ＤＬ－乳酸－コグリコール酸）（ＰＬＧＡ）マイクロスフェアを含む半固体および懸濁液が含まれる。

【０２９０】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩もしくはそのＮ－オキシド）はまた、局所的、皮膚（皮膚内）的、または経皮的に、皮膚または粘膜に投与することができる。この目的のための典型的な製剤には、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散布剤、仕上げ剤、発泡剤、フィルム剤、皮膚貼付剤、ウエハース剤、埋め込み注射剤、スポンジ剤、繊維剤、包帯剤、およびマイクロ乳剤が含まれる。リポソームも使用することができる。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが含まれる。透過促進剤を組み込むことができる。例えば、ＦｉｎｎｉｎおよびＭｏｒｇａｎ、Ｊ　Ｐｈａｒｍ　Ｓｃｉ、８８、９５５～９５８（１９９９）を参照されたい。

【０２９１】

局所投与の他の手段には、電気穿孔法、イオン泳動法、音波泳動法、超音波導入法（ｓｏｎｏｐｈｏｒｅｓｉｓ）、および顕微針または無針（たとえばＰｏｗｄｅｒｊｅｃｔ（

商標）、Ｂｉｏｊｅｃｔ（商標）など）注射による送達が含まれる。

【０２９２】

局所投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【０２９３】

本発明の化合物（または薬学的に許容できるその塩）はまた、典型的には、乾燥粉末吸入器からの乾燥散剤（単独で、たとえばラクトースとの乾燥配合物中で混合物として、または例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合された混合構成成分粒子として）の形態で、１，１，１，２－テトラフルオロエタンまたは１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射推進剤の使用を伴って、または伴わずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（例えば、微細霧を生み出すために電気流体力学を使用するアトマイザー）またはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤として、または点鼻薬として、鼻腔内に、または吸入により投与することができる。鼻腔内使用では、散剤は、生体用粘着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでよい。

【０２９４】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、活性構成成分、溶媒としての噴射剤（複数可）、およびトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの場合による界面活性剤の分散、可溶化、または放出延長のために、例えば、エタノール、エタノール水溶液、または適切な代替薬剤を含む本発明の化合物（複数可）の溶液または懸濁液を含有する。

【０２９５】

乾燥粉末または懸濁液製剤中で用いる前に、薬物製品を、吸入による送達に適したサイズ（典型的には５ミクロン未満）に微粉状にする。これは、スパイラルジェット粉砕、流動床ジェット粉砕、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、または噴霧乾燥などの任意の適切な微粉砕方法により達成することができる。

【０２９６】

吸入器または注入器中で使用するためのカプセル（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製される）、ブリスター、およびカートリッジを、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤、ならびにＬ－ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能改質剤の粉末混合物を含有するよう製剤化することができる。ラクトースは、無水であるか、または一水和物の形態であってよい。他の適切な添加剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが含まれる。

【０２９７】

微細霧を生成するために電気流体力学を使用するアトマイザー中で使用するための適切な溶液製剤は、一動作当たり１μｇ～２０ｍｇの本発明の化合物を含有し、動作体積は、１μＬから１００μＬまで変わり得る。典型的な製剤は、式Ｉの化合物または薬学的に許容できるその塩、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含み得る。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替溶媒には、グリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【０２９８】

メタノールおよびレボメタノールなどの適切な香味剤、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味剤を、吸入／鼻腔内投与を意図した本発明の製剤に添加することができる。

【０２９９】

吸入／鼻腔内投与のための製剤を、例えば、ＰＬＧＡを使用して、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【０３００】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合、投薬量単位は、計測量を送達する弁により決定される。本発明による単位は、典型的には、０．０１～１００ｍｇの式Ｉの化合物を含有する計測用量または「パフ」を投与するように調整される。総１日用量は、典型的には、１μｇ～２００ｍｇの範囲であり、これを単回用量で、またはより通常では、１日を通して分割用量として投与することができる。

【０３０１】

本発明の化合物を、直腸にまたは膣に、たとえば坐剤、膣坐剤、または浣腸剤の形態で投与することができる。カカオバターは伝統的な座剤基剤であるが、様々な代替物を適宜使用することができる。

【０３０２】

直腸／膣投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【０３０３】

本発明の化合物はまた、典型的には、等張性ｐＨ調整滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁液または溶液の滴剤の形態で、眼または耳に直接投与することができる。眼および耳投与に適した他の製剤には、軟膏剤、ゲル剤、生分解性（例えば、吸収性ゲル、スポンジ、コラーゲン）および非生分解性（例えば、シリコーン）埋め込み注射剤、ウエハース剤、レンズ剤、およびニオソームまたはリポソームなどの微粒子または小胞状系が含まれる。ポリマー、例えば、架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースもしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、例えば、ゲランゴムを、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤と一緒に組み込むことができる。このような製剤も、イオン泳動法により送達することができる。

【０３０４】

眼／耳投与のための製剤を、即時および／または調節放出するように製剤化することができる。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【０３０５】

本発明の化合物は、上述の投与方式のいずれかにおいて使用するために、それらの溶解性、溶解速度、矯味性、生物学的利用能、および／または安定性を改良するために、シクロデキストリンおよびその適切な誘導体などの可溶性高分子物質、またはポリエチレングリコール含有ポリマーと組み合わせることができる。

【０３０６】

例えば、薬物－シクロデキストリン複合体は、ほとんどの剤形および投与経路のために一般に有用であることが見出されている。包接および非包接複合体の両方を使用することができる。薬物との直接の複合体生成に代わるものとして、シクロデキストリンを、補助添加剤として、すなわち、担体、希釈剤、または溶解補助剤として使用することができる。これらの目的のために最も一般的に使用されるのは、α－、β－、およびγ－シクロデキストリンであり、その例は、国際特許出願ＷＯ９１／１１１７２、ＷＯ９４／０２５１８、およびＷＯ９８／５５１４８において見出すことができる。

【０３０７】

本発明は、本明細書に記載の疾患／状態を、別々に投与することができる活性成分の組合せで処置することに関する態様を有するので、本発明はまた、別個の医薬組成物をキットの形態に組み合わせることに関する。このキットは、２種の別個の医薬組成物、すなわち、式Ｉの化合物、そのプロドラッグ、またはそのような化合物もしくはプロドラッグの塩と、上記の第２の化合物とを含む。このキットは、容器、分割されたボトルまたは分割されたホイルパケットなどの、別個の組成物を収容するための手段を含む。典型的には、キットは、別個の構成成分の投与についての説明書を含む。キットの形態は、別個の構成成分を、例えば、異なる剤形で（例えば、経口および非経口で）投与する場合に、異なる

投薬間隔で投与する場合に、または処方する医師が、組合せの個々の構成成分の用量設定を所望する場合に、特に有利である。

【０３０８】

このようなキットの例は、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは、包装業界においてよく知られており、医薬品単位剤形（錠剤、カプセル剤など）の包装に広く使用されている。ブリスターパックは、一般に、透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的堅い材料のシートからなる。包装プロセスの間に、プラスチックホイルに凹部を形成する。この凹部は、包装される錠剤またはカプセル剤の大きさおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤を凹部の中に配置し、比較的堅い材料のシートを、凹みが形成された方向とは反対のホイル面において、プラスチックホイルに密封する。結果として、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の凹部の中に密封される。一部の実施形態では、シートの強度は、凹部に手で圧力をかけ、それによって凹部の位置でシートに開口部が形成されることで、錠剤またはカプセル剤をブリスターパックから取り出すことができるような強度である。次いで、錠剤またはカプセル剤を、前記開口部から取り出すことができる。

【０３０９】

例えば、錠剤またはカプセル剤に隣り合い、そのように指定された錠剤またはカプセル剤を摂取すべきである計画の期日と一致する番号の形態で、キットにメモリーエイドを設けることが望ましいことがある。そのようなメモリーエイドの別の例は、例えば、「１週間目、月曜日、火曜日など・・・２週間目、月曜日、火曜日・・・」などのようにカードに印刷されたカレンダーである。メモリーエイドの他の変形形態は、容易に明白であろう。「１日用量」は、単一の錠剤もしくはカプセル剤であっても、または所与の日に服用されるいくつかの丸剤もしくはカプセル剤であってもよい。また、式Ｉの化合物の１日用量が、１個の錠剤またはカプセル剤からなってよい一方で、第２の化合物の１日用量が、いくつかの錠剤またはカプセル剤からなってもよく、その逆も同様である。メモリーエイドは、これを反映すべきである。

【０３１０】

本発明の別の詳細な実施形態では、その意図されている使用の順序で、１日用量を１回分ずつ分配するように設計されたディスペンサーを提供する。例えば、このディスペンサーは、計画の服薬遵守をさらに促進するように、メモリーエイドを備えている。そのようなメモリーエイドの一例は、分配された１日用量の数を表示する機械式計数機である。そのようなメモリーエイドの別の例は、液晶表示装置と連結された電池式のマイクロチップメモリ、または例えば、直近の１日用量が服用された日付を読み出す、かつ／または次の用量を服用する時期を人に気付かせる可聴式の注意信号である。

【０３１１】

本発明を、具体的な例により、より詳細に記載する。次の例は、例示を目的として提供するものであって、本発明をいかようにも限定することを意図したものではない。当業者であれば、変更または修正しても本質的に同じ結果を得ることのできる決定的ではない様々なパラメーターが容易に分かるであろう。次の実施例および調製例において、「ＤＭＳＯ」はジメチルスルホキシドを意味し、濃度に関する場合の「Ｎ」は規定を意味し、「Ｍ」はモル濃度を意味し、「ｍＬ」はミリリットルを意味し、「ｍｍｏｌ」はミリモルを意味し、「μｍｏｌ」はマイクロモルを意味し、「ｅｑ．」は当量を意味し、「℃」は摂氏温度を意味し、「ＭＨｚ」はメガヘルツを意味し、「ＨＰＬＣ」は高速液体クロマトグラフィーを意味する。

【実施例】

【０３１２】

特に酸素または水分に敏感な試薬または中間体を使用した場合では、実験を、一般に、不活性雰囲気（窒素またはアルゴン）中で実施した。市販の溶媒および試薬を、適切な場合には無水溶媒を含めて、一般にさらに精製することなく使用した（一般に、Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ、Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎの

Ｓｕｒｅ－Ｓｅａｌ（商標）製品）。生成物を、一般に、さらなる反応に進めるか、または生物学的試験に送る前に真空乾燥させた。質量分析データは、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣＭＳ）、大気圧化学イオン化（ＡＰＣＩ）、またはガスクロマトグラフィー－質量分析（ＧＣＭＳ）計装のいずれかから報告する。核磁気共鳴（ＮＭＲ）データの化学シフトは、使用した重水素化溶媒からの残留ピークを基準とした百万分率（ｐｐｍ、δ）で表す。一部の実施例では、キラル分離を実施して、ある種の本発明の化合物のアトロプ異性体（またはアトロプ鏡像異性体）を分離した。アトロプ異性体の旋光性は、旋光計を使用して測定した。その観察された回転データ（またはその特異的回転データ）により、時計回りの回転を伴うアトロプ異性体（またはアトロプ鏡像異性体）を（＋）－アトロプ異性体［または（＋）アトロプ鏡像異性体］と指定し、および半時計回りの回転を伴うアトロプ異性体（またはアトロプ鏡像異性体）を（－）－アトロプ異性体［または（－）アトロプ鏡像異性体］と指定した。

【０３１３】

他の実施例または方法における手順を参照する合成では、反応条件（反応の長さおよび温度）が変わることがある。一般に、反応を、薄層クロマトグラフィーまたは質量分析によって追跡し、適切な場合は、後処理にかけた。精製は、実験によって様々でよく、一般に、溶離液／勾配に使用した溶媒および溶媒比率は、適切なR_fまたは保持時間が得られるように選択した。

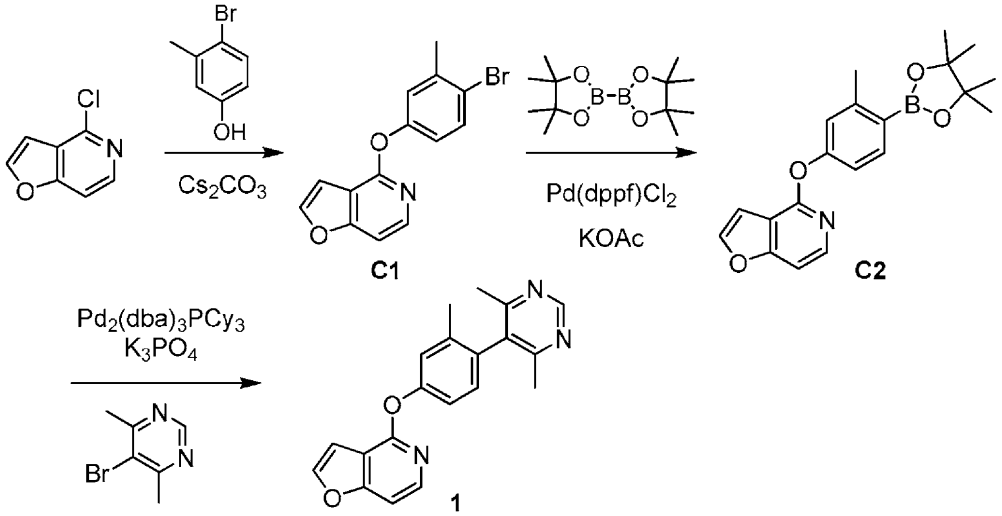
【０３１４】

（実施例１）

４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１）

【０３１５】

【化３９】



ステップ１．　４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ１）の合成

ジメチルスルホキシド（１．５６Ｌ）中の４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（１２０ｇ、７８１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（５０９ｇ、１．５６ｍｏｌ）および４－ブロモ－３－メチルフェノール（１６１ｇ、８６１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１６時間にわたって１２５℃に加熱した。この時点において、反応混合物を室温に冷却し、水（５Ｌ）に注ぎ、酢酸エチル（２×２．５Ｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２．５Ｌ）で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２．５Ｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル中２％酢酸エチル）により精製して、生成物を淡黄色の固体として得た。収量：２０５ｇ、６７４ｍｍｏｌ、８６％。LCMS m/z 304.0, 306.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ 8.00 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.55
(d, J=8.3Hz, 1H), 7.20 (dd, J=5.8, 0.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.5, 0.8Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

【０３１６】

ステップ２．　４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）の合成

１，４－ジオキサン（１．０２Ｌ）中の４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ１）（５０．０ｇ、１６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（４１．７６ｇ、１６４．４ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（６４．６ｇ、６５８ｍｍｏｌ）、および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６．０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１６時間にわたって８５℃において加熱した。室温に冷却した後に、これをセライトのパッドで濾過し、そのパッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル中２％酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：４０．０ｇ、１１４ｍｍｏｌ、７０％。LCMS m/z 352.2 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.1Hz,
1H), 7.19 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

【０３１７】

ステップ３．　４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１）の合成

４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）（２５０ｍｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－４，６－ジメチルピリミジン（１６０ｍｇ、０．８５５ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（９５％、２６．９ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７９．９ｍｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）、およびリン酸カリウム（３０２ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサンおよび水の３：１混合物（１２ｍＬ）中で混合し、１２０℃において５時間にわたって、マイクロ波反応器内で照射した。反応混合物をセライトで濾過し；濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解し、シリカゲル（１ｇ）で濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中０％～１００％酢酸エチル）により精製して、生成物を無色のオイルとして得た。収量：１２３ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、５２％。LCMS m/z 332.1 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2Hz, 1H),
7.25-7.27 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.24 (br d, J=2.4Hz, 1H), 7.19 (br dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.08
(d, J=8.3Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.04 (s, 3H).

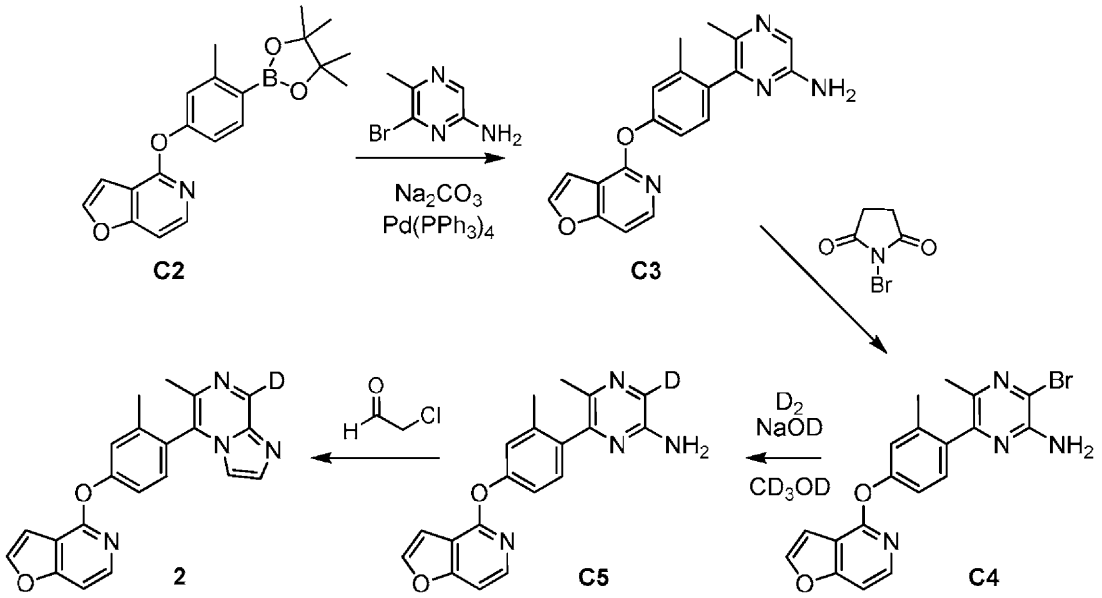
【０３１８】

（実施例２）

５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチル－［８－^{2}Ｈ］－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２）

【０３１９】

【化４０】



ステップ１．　６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｃ３）の合成

６－ブロモ－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｎ．Ｓａｔｏ、Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ．Ｃｈｅｍ．１９８０、１７１、１４３～１４７の方法に従って調製することができる）（２．４０ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）、４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）（４．４８ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９５％、４６６ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）を圧力管内で混合し、１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）およびエタノール（２０ｍＬ）に溶かした。炭酸ナトリウムの溶液（水中２．０Ｍ、１９．１ｍＬ、３８．２ｍｍｏｌ）を加え、アルゴンを反応混合物に１５分間にわたって気泡導入した。管を密封し、次いで、１６時間にわたって１４０℃において加熱した。反応混合物を、後処理のために、第２の同一の反応混合物と合わせた。合わせた反応混合物を濾過し；反応容器内に残っている固体を水中でスラリー化し、濾過し、濾過ケークをエタノールで洗浄した。有機濾液をすべて、セライトのパッドに通し、そのセライトパッドをエタノールで洗浄した。これらの濾液を真空中で濃縮し、その結果生じた固体を水中でスラリー化し、濾過し、水で洗浄した。次いで、固体を１：１のヘプタン／ジエチルエーテル中でスラリー化し、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、生成物を薄黄色の固体として得た。収量：６．７７４ｇ、２０．３８ｍｍｏｌ、８０％。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47
(dd, J=5.8, 0.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.15 (br d, J=2.4Hz, 1H), 7.09 (br dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=2.2, 0.7Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H).

【０３２０】

ステップ２．　３－ブロモ－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｃ４）の合成

Ｎ－ブロモスクシンイミド（９５％、６０９ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｃ３）（９００ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を４５分間にわたって６０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、少量の水でクエンチした。シリカゲル上で吸着した後に、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中０％～５０％酢酸エチル）により精製した。精製した物質を酢酸エチルに溶解し、１：１の

水／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、残留しているＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを除去した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物を黄色の固体として得た。収量：７００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、６３％。LCMS m/z 412.9 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)
δ 8.14 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.48 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.17 (br d, J=2.3Hz, 1H), 7.11 (br dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 6.51 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H).

【０３２１】

ステップ３．　６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチル－［３－^{2}Ｈ］－ピラジン－２－アミン（Ｃ５）の合成

３－ブロモ－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｃ４）（５７５ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を、穏やかに加温しながら^{2}Ｈ$_4$－メタノールおよび^{2}Ｈ$_6$－アセトンの混合物に溶かした。溶液を１０分間にわたって放置し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を１：１のテトラヒドロフラン／^{2}Ｈ$_4$－メタノール（３０ｍＬ）および^{2}Ｈ$_4$－メタノール中のナトリウムジュウテロオキシド溶液（３ｍＭ、１．５当量）に溶かし、５ｐｓｉの^{2}Ｈ$_2$下で２．５時間にわたって室温において、炭素上の１０％パラジウム触媒（５％負荷）を使用して水素化した。次いで、反応混合物を濾過して、触媒を除去し、減圧下で濃縮して、黄色の固体を得た。この固体を少量の酢酸エチル中でスラリー化し、濾過し、酢酸エチルですすいで、生成物を黄色の固体として得た。濾液は、ＬＣＭＳ分析により、追加の生成物を含有することが見出された。濾液を真空中で濃縮して、黄色の固体を得、これを酢酸エチルで洗浄し；その結果生じた白色の沈澱物を濾過により除去し、廃棄した。濾液を、初めに収集した黄色の固体と合わせ、追加の酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体を得、これを、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中２０％～１００％酢酸エチル）により精製した。黄色の固体が得られ；酢酸エチルへの溶解を試みると、白色の固体が形成し、これを濾過して、生成物を白色の固体として得た。収量：２０７ｍｇ、０．６２１ｍｍｏｌ、４４％。LCMS m/z 334.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)
δ 8.14 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.15 (br d, J=2.4Hz, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.06 (dd, J=2.2, 1.1Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H).

【０３２２】

ステップ４．　５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチル－［８－^{2}Ｈ］－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２）の合成

クロロアセトアルデヒド（水中５５％、１．２８ｍＬ、１０．９ｍｍｏｌ）を、水（２．５ｍＬ）中の６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチル－［３－^{2}Ｈ］－ピラジン－２－アミン（Ｃ５）（１８２ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１時間にわたって１００℃に加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を水（１５ｍＬ）および酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５～１０ｍＬ）で処理した。水性層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０％～５％メタノール）により、生成物を固体として得た。収量：１５８ｍｇ、０．４４２ｍｍｏｌ、８１％。LCMS m/z 358.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)
δ 8.18 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.77

(d, J=1.0Hz, 1H), 7.54 (dd, J=5.8, 0.9Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (br d, J=2.4Hz, 1H), 7.30 (br dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (br s, 3H).

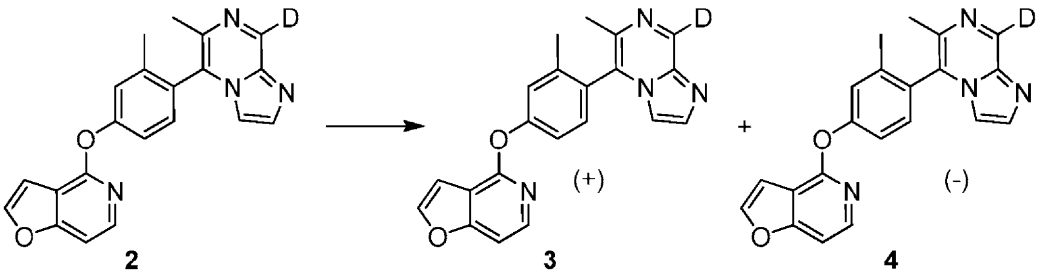
【０３２３】

（実施例３および４）

（＋）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチル－［８－^{2}Ｈ］－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（３）および（－）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチル－［８－^{2}Ｈ］－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（４）

【０３２４】

【化４１】



５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチル－［８－^{2}Ｈ］－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２）（０．１５８ｇ）のキラル分離を、超臨界流体クロマトグラフィー（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ；溶離液：３：１の二酸化炭素／メタノール）を使用して実施し、３［第１の溶離ピーク、その観察された回転データにより（＋）－アトロプ異性体と指定、５０ｍｇ、３２％］および４［第２の溶離ピーク、その観察された回転データにより（－）－アトロプ異性体と指定、５５ｍｇ、３４％］を得た。化合物３：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.78-7.86 (br m, 1H), 7.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H, 仮定; 溶媒ピークにより部分的に不明瞭), 6.96 (dd, J=2.2, 1.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。化合物４：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.53 (dd, J=5.8, 0.9Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

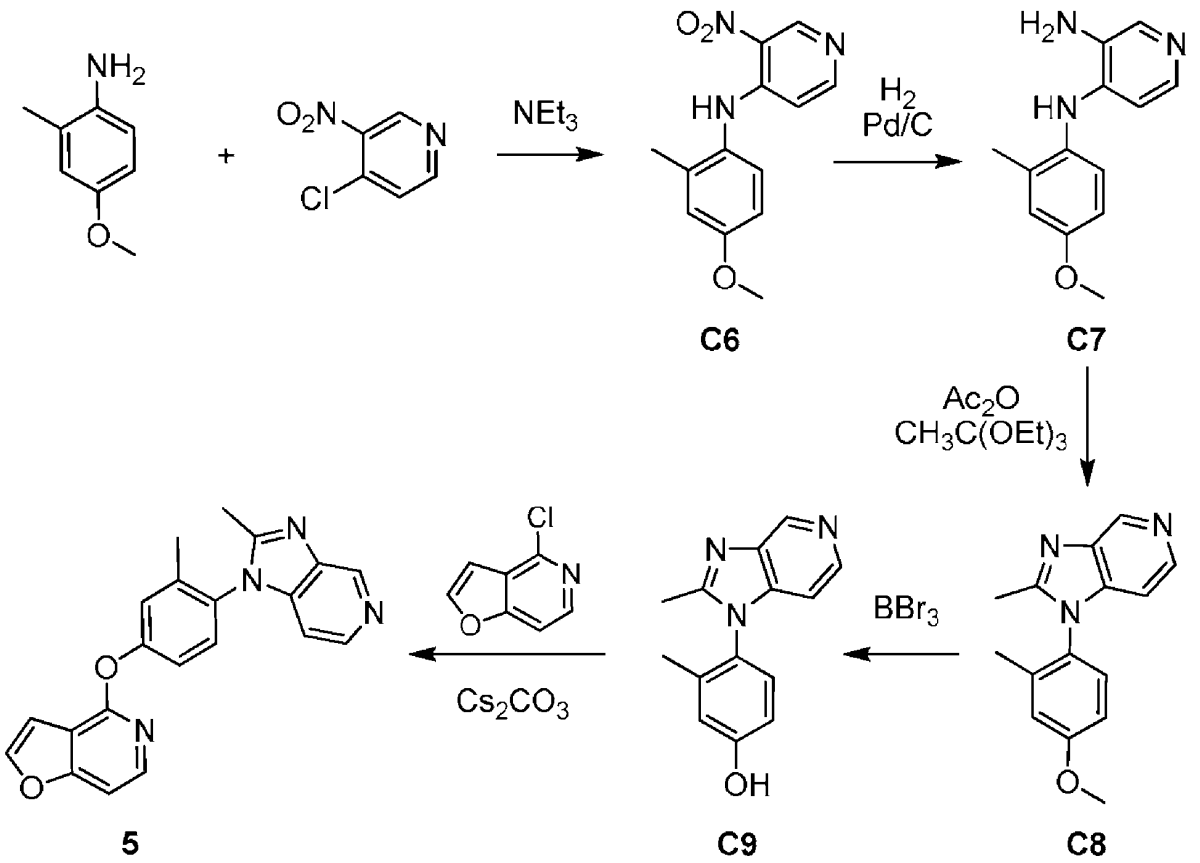
【０３２５】

（実施例５）

１－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（５）

【０３２６】

【化４２】



ステップ１．　Ｎ－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－３－ニトロピリジン－４－アミン（Ｃ６）の合成

エタノール（２５０ｍＬ）中の４－メトキシ－２－メチルアニリン（２３．８ｇ、１７３ｍｍｏｌ）、４－クロロ－３－ニトロピリジン（２５ｇ、１６０ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（３３．０ｍＬ、２３７ｍｍｏｌ）の溶液を室温において１６時間にわたって撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶かし、シリカゲルの厚いパッド（溶離液：酢酸エチル、１Ｌ）で濾過した。濾液を真空中で濃縮して、生成物を紫色のオイルとして得たが、これは放置すると固化した。この物質を、さらに精製することなく使用した。収量：４１ｇ、１６０ｍｍｏｌ、１００％。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２６０．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０３２７】

ステップ２．　N^4－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）ピリジン－３，４－ジアミン（Ｃ７）の合成

炭素上のパラジウム（１０％、３×２．１２ｇ）を、メタノール（３×１００ｍＬ）中のＮ－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－３－ニトロピリジン－４－アミン（Ｃ６）（それぞれ約１０ｇ；合計３１ｇ、１２０ｍｍｏｌ）の３つのバッチのそれぞれに加えた。３つの懸濁液を独立に、４５ｐｓｉの水素下で、室温において、Ｐａｒｒシェーカー上で２４時間にわたって水素化した。３つの反応混合物を合わせ、セライトのパッドで濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー［勾配：ジクロロメタン中２％～１０％（メタノール中１．７Ｍアンモニア）］により精製して、生成物を薄茶色の固体として得た。収量：２４．０ｇ、１０５ｍｍｏｌ、８８％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.84 (br d, J=2.8Hz, 1H), 6.78 (br dd, J=8.6, 3.0Hz, 1H), 6.34 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.66 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H).

【０３２８】

ステップ３．　１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダ

ゾ［４，５－ｃ］ピリジン（Ｃ８）の合成
Ｎ^4－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）ピリジン－３，４－ジアミン（Ｃ７）（３．９５ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）、無水酢酸（１．９６ｍＬ、２０．７ｍｍｏｌ）、およびオルト酢酸トリエチル（９９％、１５．９ｍＬ、８６．４ｍｍｏｌ）の混合物を、１４５℃において１時間にわたって、次いで、１００℃において４８時間にわたって加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中２％～５％メタノール）により精製して、生成物を明ピンク色のオイルとして得た。収量：４．１０ｇ、１６．２ｍｍｏｌ、９４％。LCMS m/z 254.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (br d, J=0.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (br s, 3H).

【０３２９】
ステップ４．　３－メチル－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）フェノール（Ｃ９）の合成
三臭化ホウ素（ジクロロメタン中１Ｍ溶液、４４．１ｍＬ、４４．１ｍｍｏｌ）を、－７８℃においてジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（Ｃ８）（３．７２ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）の溶液に滴下で添加した。反応混合物を－７８℃において１５分間にわたって撹拌し、次いで、冷却浴を外し、反応混合物を室温に徐々に加温した。室温においての２０時間の後に、反応混合物を－７８℃に再冷却し、メタノール（２０ｍＬ）でゆっくりとクエンチした。この時点において、冷却浴を外し；混合物を周囲温度にし、次いで、１５分間にわたって撹拌した。揮発性物質を真空中で除去し、メタノール（１００ｍＬ）を加え、混合物を３０分間にわたって還流において加熱した。減圧下で濃縮した後に、その結果生じた固体をそのまま、次のステップに入れた。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２４０．１（Ｍ＋Ｈ）。

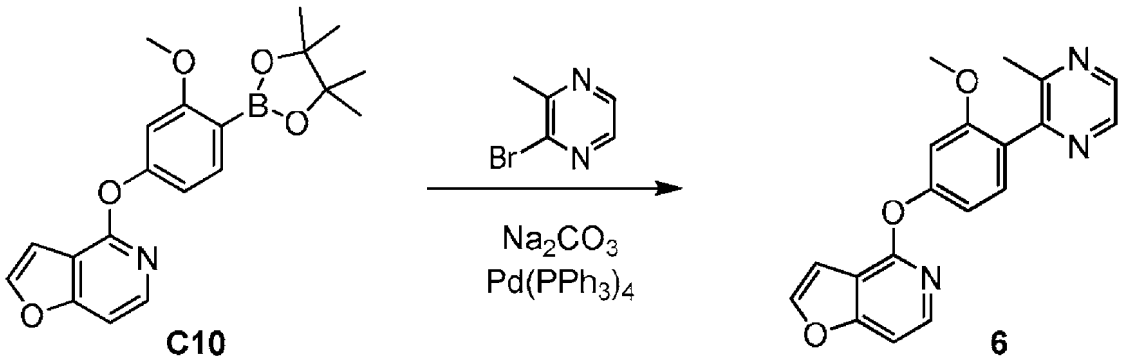
【０３３０】
ステップ５．　１－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン（５）の合成
ジメチルスルホキシド（１００ｍＬ）中の３－メチル－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）フェノール（Ｃ９）（先行するステップから、≦１４．７ｍｍｏｌ）、４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（２．３７ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（９９％、１９．３ｇ、５８．６ｍｍｏｌ）の混合物を１６時間にわたって１４０℃に加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を酢酸エチル（４００ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドで濾過した。濾液を水、水および飽和塩化ナトリウム水溶液の１：１混合物（４×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：酢酸エチル中２％～１０％メタノール）により精製して、黄色の固体を得、これを、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５００ｍＬ）に溶かし、活性炭（５ｇ）で処理し、４０℃に加熱した。混合物を濾過して、無色の溶液を得、これを、混濁するまで還流において濃縮した（残留したｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル約１５０ｍＬ）。室温に徐々に冷却すると、沈澱物が形成した。濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、生成物を自由流動性の白色の固体として得た。収量：２．０２ｇ、５．６７ｍｍｏｌ、２ステップで３９％。LCMS m/z 357.1 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.39 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.30 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.28-7.29 (m, 2H), 7.00 (dd, J=5.5, 1.1Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.99 (br s, 3H).

【０３３１】
（実施例６）

４－［３－メトキシ－４－（３－メチルピラジン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（６）

【０３３２】

【化４３】



２－ブロモ－３－メチルピラジン（１０４ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９５％、１３３ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、および炭酸ナトリウム（１７５ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の４－［３－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン［Ｃ１０、実施例１における４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）と類似の様式で調製された］（２００ｍｇ、０．５４５ｍｍｏｌ）と混合した。反応混合物を、マイクロ波反応器中で１時間にわたって１３０℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、上澄みを別のフラスコにデカンテーションした。残りの固体を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機ポーションを真空中で濃縮した。精製を、シリカゲルクロマトグラフィー（第１のカラム：溶離液：ジクロロメタン中２％メタノール；第２のカラム：勾配：ヘプタン中０％～１００％酢酸エチル）を使用して２回実施した。無色の画分を合わせ、減圧下で濃縮して、生成物を白色の固体として得た。収量：８５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、４６％。LCMS m/z 334.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (AB 四重線，低磁場二重線が広がっている，J_{AB}=2.5Hz，$\Delta\nu_{AB}$=14Hz，2H)，8.08 (d，J=5.9Hz，1H)，7.66 (d，J=2.3Hz，1H)，7.36 (d，
J=8.0Hz，1H)，7.25-7.28 (m，1H，推定；溶媒ピークにより一部不明確)，6.90-6.96 (m，2H)，6.88 (dd，J=2.2，0.8Hz，1H)，3.79 (s，3H)，
2.50 (s，3H).黄色の画分を再精製して、追加の生成物を得た：５５ｍｇ、全体収量：７５％。

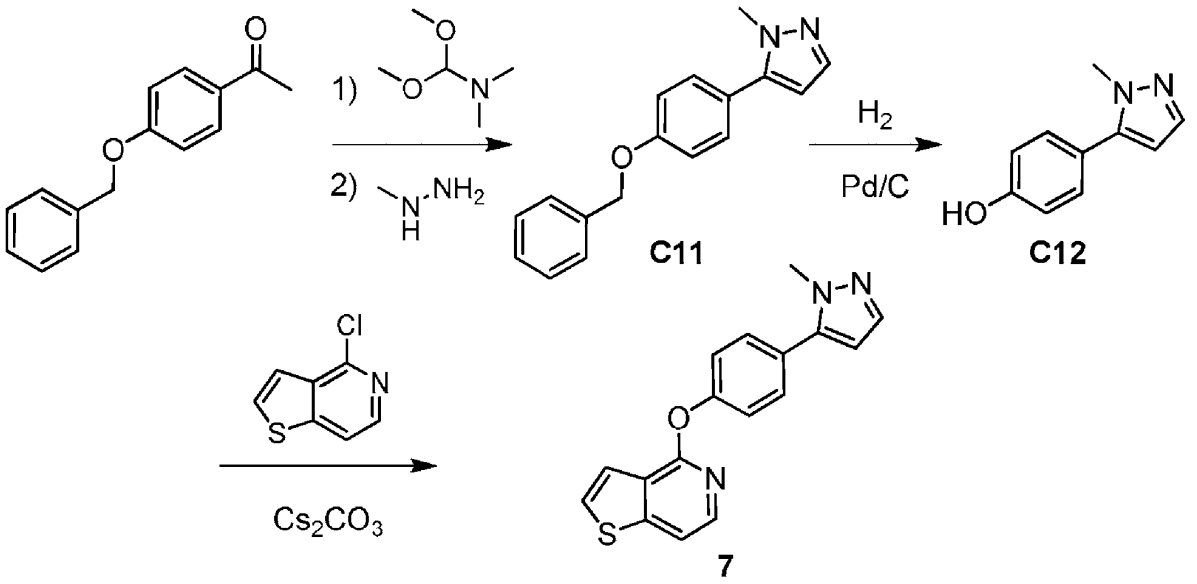
【０３３３】

（実施例７）

４－［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン（７）

【０３３４】

【化４４】



ステップ１．　５－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（Ｃ１１）の合成

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（９４％、１９．０ｍＬ、１３４ｍｍｏｌ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中の１－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］エタノン（１５．３２ｇ、６７．７１ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を１８時間にわたって還流において加熱した。この時点において、還流凝縮器を蒸留ヘッドに交換し、留出物の温度が１４０℃に達するまで、蒸留を実施した。反応ポット中の物質を室温に冷却し、メチルヒドラジン（９８％、７．４ｍＬ、１３６ｍｍｏｌ）で処理し、３時間にわたって７５℃において加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、５％塩化ナトリウム水溶液で４回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中２％～１０％酢酸エチル）により精製して、生成物を薄黄色の固体として得た。収量：１３．７９ｇ、５２．１７ｍｍｏｌ、７７％。LCMS m/z 265.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 特徴的ピーク，δ 3.81 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 2H).

【０３３５】

ステップ２．　４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール（Ｃ１２）の合成

５－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（Ｃ１１）（１３．４９ｇ、５１．０４ｍｍｏｌ）を炭素上の１０％パラジウム（水中約５０％、１．４６ｇ）で混合し、エタノール（１２５ｍＬ）に溶かした。反応混合物を、室温および１気圧の水素において１８時間にわたって水素化し、次いで、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘプタンで摩砕して、生成物を無色の固体として得た。収量：８．７４ｇ、５０．２ｍｍｏｌ、９８％。LCMS m/z 175.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (br s, 1H), 7.40 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.31 (br d, J=8.7Hz, 2H), 6.86 (br d, J=8.7Hz, 2H), 6.26 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

【０３３６】

ステップ３．　４－［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン（７）の合成

４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール（Ｃ１２）（１２３ｍｇ、０．７０６ｍｍｏｌ）および４－クロロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン（１００ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）を１－メチルピロリジン－２－オン（２ｍＬ）中で混合した。炭酸セシウム（９９％、３８８ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２４時間にわ

たって１３５℃に加熱した。水（３０ｍＬ）を加えた後に、層を分離し、水性層を１：１のジエチルエーテル／ヘキサン（４×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、２×２０ｍＬ）および飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、減圧下で濃縮した後に、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘプタン中３０％酢酸エチル）を使用して精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：７８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、４２％。LCMS m/z 308.3 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.74 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.69 (dd, J=5.7, 0.7Hz, 1H), 7.65 (dd, J=5.5, 0.8Hz, 1H), 7.55 (br d, J=8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.32 (br d, J=8.7Hz, 2H), 6.39 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

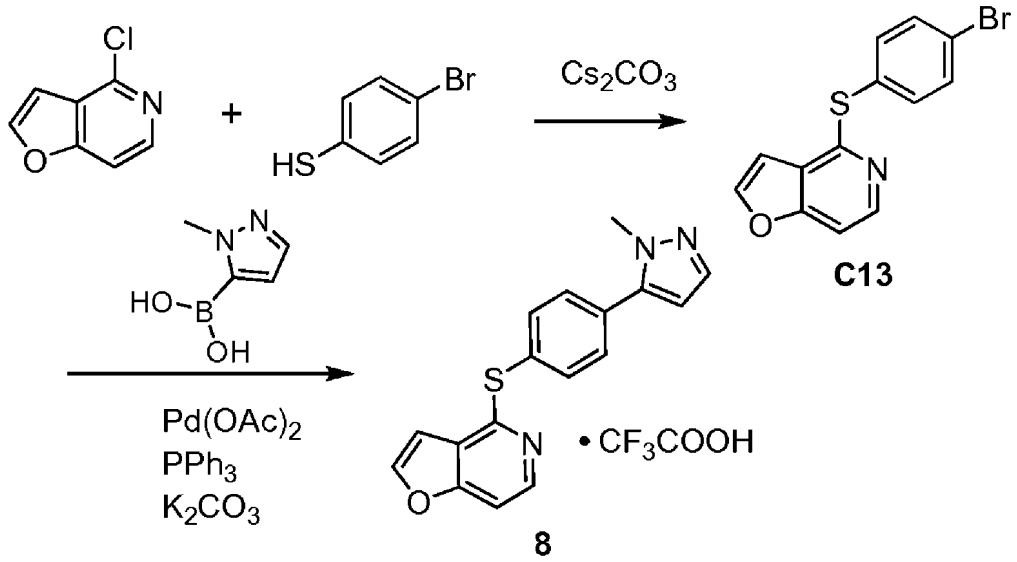
【０３３７】

（実施例８）

４－｛［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル］スルファニル｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン、トリフルオロ酢酸塩（８）

【０３３８】

【化４５】



ステップ１．　４－［（４－ブロモフェニル）スルファニル］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ１３）の合成

炭酸セシウム（９９％、５２２ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を、ジメチルスルホキシド（３ｍＬ）中の４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（１４６ｍｇ、０．９５１ｍｍｏｌ）および４－ブロモベンゼンチオール（１５０ｍｇ、０．７９３ｍｍｏｌ）の混合物に加え；反応混合物を脱気し、次いで、１６時間にわたって８０℃において加熱した。水（３０ｍＬ）を加え、抽出を１：１の酢酸エチル／ヘキサン（４×３０ｍＬ）で実施した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中５％～１０％酢酸エチル）により精製して、無色のオイル（２２０ｍｇ）を得；これを、ジエチルエーテル（２０ｍＬ）に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、３×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して、生成物を得、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分析により、異物のフロ［３，２－ｃ］ピリジル活性で汚染されていることを決定した。これを、さらに精製することなく次のステップに入れた。LCMS m/z 308.3 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 生成物のピークのみ, δ 8.32 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.47 (br AB四重線, J_{AB}=8.7Hz, $\Delta\nu_{AB}$=31.2Hz, 4H), 7.29 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 6.58 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H).

【０３３９】

ステップ２．　４－｛［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル］ス

ルファニル}フロ［３，２－ｃ］ピリジン、トリフルオロ酢酸塩（８）の合成
４－［（４－ブロモフェニル）スルファニル］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ１３）（先行するステップからの２１０ｍｇ）、（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ボロン酸（１０４ｍｇ、０．８２６ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２１．５ｍｇ、０．０８１９ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（１９０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）および水（２ｍＬ）中で混合し、混合物を窒素で２０分間にわたって脱気した。酢酸パラジウム（ＩＩ）（９８％、４．８ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１８時間にわたって８０℃において加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、１：１の酢酸エチル／ヘキサン（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。精製を、初めにシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘプタン中８０％酢酸エチル）により、続いて、ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ；移動相Ａ：トリフルオロ酢酸調整剤を含有する水；移動相Ｂ：トリフルオロ酢酸調整剤を含有するアセトニトリル；勾配：４０％～１００％Ｂ）により行って、生成物を白色の固体として得た。収量：３０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ、２ステップで９％。LCMS m/z 308.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) d
8.29 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.61 (br d, J=8.6Hz, 2H), 7.53 (br d, J=8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.49 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 6.66 (dd, J=2.3, 1.1Hz, 1H), 6.42 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

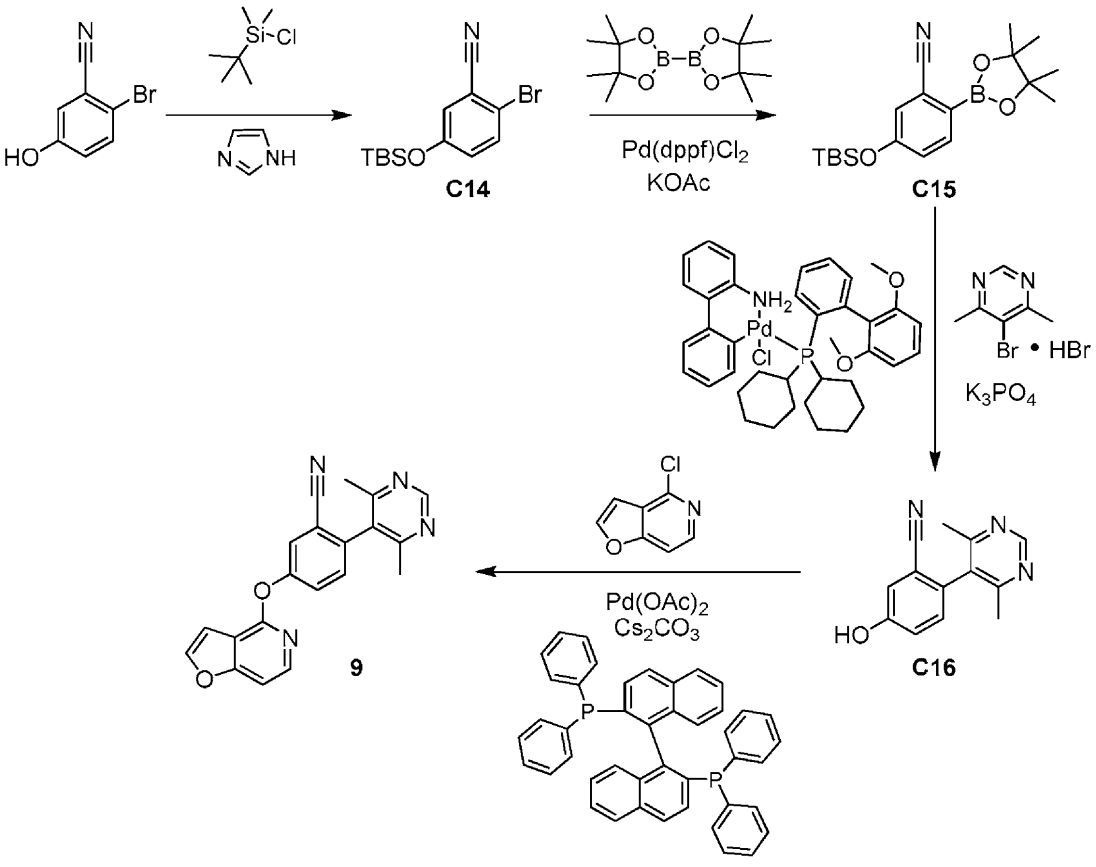
【０３４０】

（実施例９）

２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル（９）

【０３４１】

【化４６】



ステップ１．　２－ブロモ－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ベンゾニトリル（Ｃ１４）の合成

１Ｈ－イミダゾール（２．１４ｇ、３１．４ｍｍｏｌ）を０℃のテトラヒドロフラン（５６．５ｍＬ）中の２－ブロモ－５－ヒドロキシベンゾニトリル（５．６５ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（４．５２ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）の溶液に少量ずつ加えた。反応混合物を室温において２時間にわたって撹拌し、次いで、濾過した。濾液を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。水性層をジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮して、生成物をオレンジ色のオイルとして得た。収量：８．８７ｇ、２８．４ｍｍｏｌ、９９．６％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

【０３４２】

ステップ２．　５－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ}－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（Ｃ１５）の合成

２－ブロモ－５－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ}ベンゾニトリル（Ｃ１４）（８．００ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（６．８３ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（１０．０６ｇ、１０２．５ｍｍｏｌ）を、脱気した１，４－ジオキサン（１６０ｍＬ）中で混合した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．０５ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を加えた後に、反応混合物を４時間にわたって８０℃に加熱した。冷却後に、これをセライトで濾過し、フィルターパッドを酢酸エチルですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中２０％～５０％酢酸エチル）により精製して、生成物を無色の粘稠性オイルとして得た。収量：５．６０ｇ、１５．６ｍｍｏｌ、６１％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (br d, J=8.3Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.4, 0.3Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 1.38 (s, 12H), 0.98 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

【０３４３】

ステップ３．　２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－ヒドロキシベンゾニトリル（Ｃ１６）の合成

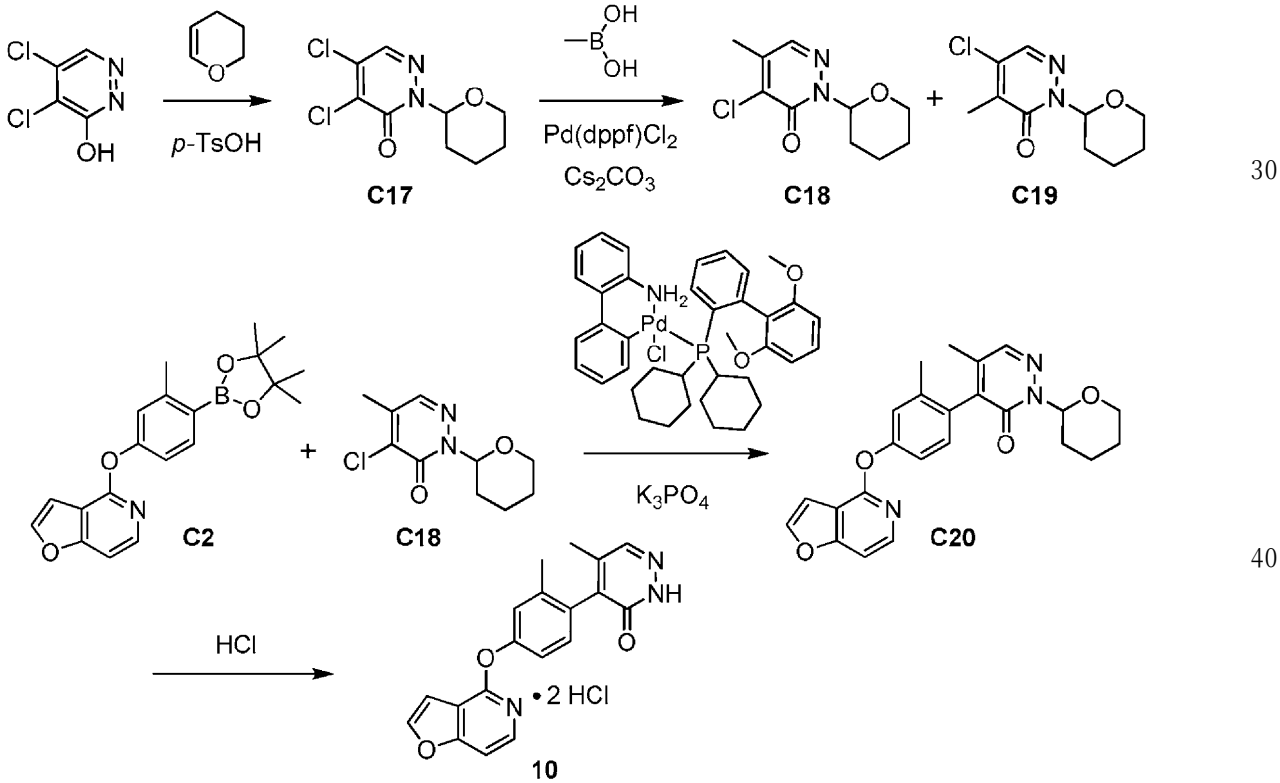
５－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ}－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（Ｃ１５）（４．０５ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）を、２－メチルテトラヒドロフラン（２０．２ｍＬ）および水（１６．２ｍＬ）中の５－ブロモ－４，６－ジメチルピリミジンヒドロブロミド（７．１６ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）およびリン酸カリウム（７．０３ｇ、３３．１ｍｍｏｌ）と混合した。［２’－（アザニジル－κＮ）ビフェニル－２－イル－κＣ$_2$］（クロロ）［ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）－λ^5－ホスファニル］パラジウム（Ｓ．Ｌ．Ｂｕｃｈｗａｌｄら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２０１０、１３２、１４０７３～１４０７５の手順に従い、ビフェニル－２－アミンおよびジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスファン（Ｓ－Ｐｈｏｓ）から調製）（０．２０ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１８時間にわたって還流に加熱した。次いで、これを、室温に冷却し、有機層を塩酸水溶液（２Ｎ、２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で約６～７のｐＨに調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。これらの合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その結果生じた固体を、温ヘプタンと共に摩砕して、生成物を淡褐色の固体として得た。収量：１．８６ｇ、８．２６ｍｍｏｌ、７３％。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 2.18 (s, 6H).

【０３４４】

ステップ４．　２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－（フロ［３，２－

ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル（９）の合成
２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－ヒドロキシベンゾニトリル（Ｃ１６）（１．００ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）、４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（７５０ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（４９．８ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビナフタレン－２，２’－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（９６％、２８８ｍｇ、０．４４４ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（９９％、２．９２ｇ、８．８７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）中で混合し、窒素を混合物に１５分間にわたって気泡導入した。次いで、反応混合物を１８時間にわたって１００℃において加熱し、室温に冷却し、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチルおよび水に分配し、水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中７５％～１００％酢酸エチル）を使用して精製して、生成物を粘稠性の黄色のオイルとして得、これは、放置するとゆっくりと固化した。さらなる精製を、超臨界流体クロマトグラフィー（カラム：Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ　２－エチルピリジン、５μｍ；溶離液：４：１の二酸化炭素／メタノール）を使用して行った。収量：１．５ｇ、４．４ｍｍｏｌ、９９％。LCMS m/z 343.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.78 (br d, J=2.5Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.4, 0.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J=5.7, 1.0Hz, 1H) 6.97 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.36 (s, 6H).

【０３４５】
（実施例１０）
４－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン、二塩酸塩（１０）
【０３４６】
【化４７】



ステップ１．　４，５－ジクロロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ１７）の合成
テトラヒドロフラン（２Ｌ）中の４，５－ジクロロピリダジン－３－オール（４２ｇ、２５０ｍｍｏｌ）、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１６８ｇ、２．００ｍｏｌ）およ

びパラ－トルエンスルホン酸（８．８ｇ、５１ｍｍｏｌ）の混合物を、２日間にわたって還流した。室温に冷却した後に、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中３％～５％酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：４２ｇ、１７０ｍｍｏｌ、６８％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 6.01 (br d, J=11Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 1.99-2.19 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 4H).

【０３４７】

ステップ２．　４－クロロ－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ１８）および５－クロロ－４－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ１９）の合成

１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）および水（５０ｍＬ）の混合物中の４，５－ジクロロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ１７）（４０ｇ、０．１６ｍｏｌ）、メチルボロン酸（９．６ｇ、０．１６ｍｏｌ）、および炭酸セシウム（１５５ｇ、０．４７６ｍｏｌ）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５ｇ、７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１１０℃において２時間にわたって撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中３％～５％酢酸エチル）により精製して、生成物Ｃ１８を淡黄色の固体（収量：９ｇ、４０ｍｍｏｌ、２５％）、また生成物Ｃ１９を淡黄色の固体（収量：９．３ｇ、４１ｍｍｏｌ、２６％）として得た。LCMS m/z 250.8 ($M+Na^+$). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 6.07 (dd, J=10.7, 2.1Hz, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98-2.19 (m, 2H), 1.53-1.81 (m, 4H).
C19: LCMS m/z 250.7 ($M+Na^+$). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 6.02 (dd, J=10.7, 2.1Hz, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.99-2.22 (m, 2H), 1.51-1.79 (m, 4H).

【０３４８】

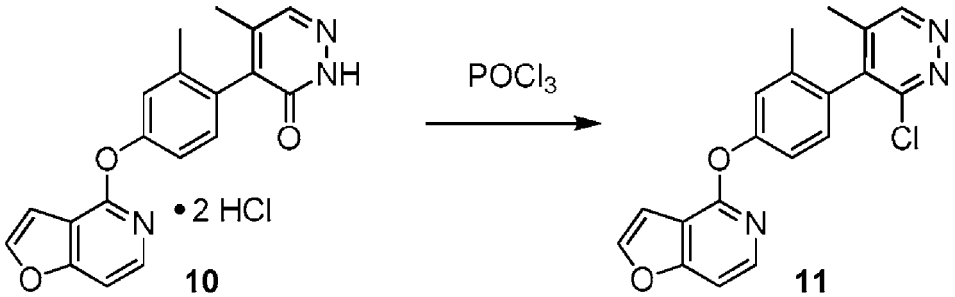
ステップ３．　４－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ２０）の合成

４－クロロ－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ１８）（４５７ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）（７０２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、および［２’－（アザニジル－κＮ）ビフェニル－２－イル－κC_2］（クロロ）［ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）－λ^5－ホスファニル］パラジウム（２９ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）の混合物を、３ラウンドの真空排気、続く、窒素の導入に掛けた。脱気したテトラヒドロフラン（４ｍＬ）を、続いて、脱気したリン酸カリウム水溶液（０．５Ｍ、８．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温において２３時間にわたって撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（８ｍＬ）に分配した；有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中２０％～７０％酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の固体として得た。ＮＭＲにより、これは、テトラヒドロピラニル基によるジアステレオ異性体混合物からなることが決定された。収量：５８８ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、７０％。LCMS m/z 418.0 ($M+H$). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.10 (dd, J=10.6, 2.2Hz, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H, 推定; メチル基により一部不明確), 2.14および2.15 (2 s, 計3H), 2.01-2.08 (m, 1H, 推定; メチル基により一部不明確), 2.03および2.04 (2 s, 計3H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.55-1.63 (m, 1H).

【０３４９】
ステップ４．　４－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン、二塩酸塩（１０）の合成
４－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ２０）（５８０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）をメタノール（３ｍＬ）に溶かし、１，４－ジオキサン中の塩化水素の溶液（４Ｍ、５．０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）で処理し、室温において３時間にわたって撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、生成物を、二塩酸塩であると推定される淡黄色の固体として得た。収量：５５０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、９７％。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３４．０（Ｍ＋Ｈ）。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (br s, 1H), 8.15 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (dd, J=5.8, 1.1Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 3H), 2.06 (br s, 3H), 1.95 (s, 3H).

【０３５０】
（実施例１１）
４－［４－（３－クロロ－５－メチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１１）

【０３５１】
【化４８】

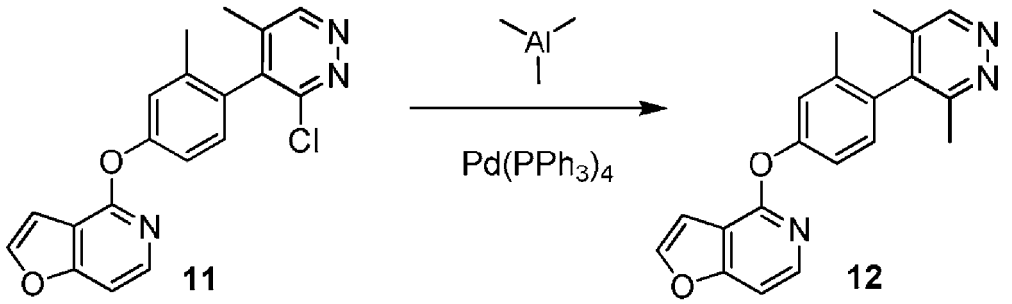


４－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン、二塩酸塩（１０）（５５０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を、オキシ塩化リン（６．０ｍＬ、６４ｍｍｏｌ）に懸濁させ、反応混合物を２時間にわたって９０℃において加熱した。減圧下でオキシ塩化リンを除去した後に、残渣をジクロロメタン（３５ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）に分配した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を泡状の淡コハク色の固体として得た。収量：４６５ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、９８％。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３５２．０（Ｍ＋Ｈ）。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.11 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.31 (dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.84 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H).

【０３５２】
（実施例１２）
４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１２）

【０３５３】

【化４９】



窒素を、１０分間にわたって１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３１．０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）および４－［４－（３－クロロ－５－メチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１１）（４２７ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の混合物に気泡導入した。トルエン中のトリメチルアルミニウム（２Ｍ、１．２ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液を加え、反応混合物を９０分間にわたって９５℃に加熱し、次いで、氷浴内で冷却し、メタノール（１２ｍＬ）｛注意：ガスが発生！｝で滴下で処理した。混合物をセライトで濾過し、濾過ケークを追加のメタノール（３５ｍＬ）ですすぎ；濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル中２．５％メタノール）を使用して精製して、生成物を固体として得た。収量：３２０ｍｇ、０．９６６ｍｍｏｌ、８０％。LCMS m/z 332.1 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.39 (dd,
J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.19 (br dd, ABXパターンの半分, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.15 (d, ABパターンの半分,
J=8.3Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

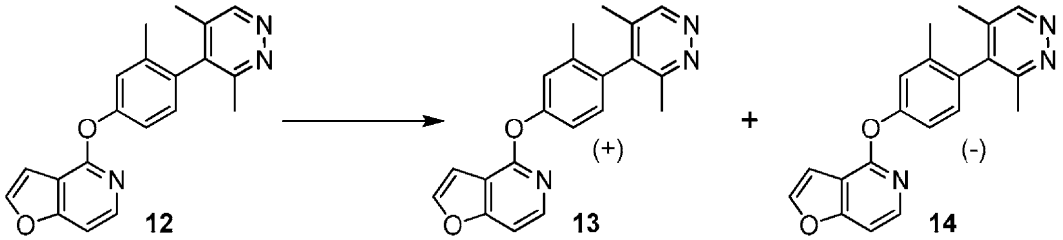
【０３５４】

（実施例１３および１４）

（＋）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１３）および（－）－４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１４）

【０３５５】

【化５０】



実施例１２（４－［４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン）（３１６ｍｇ）を、超臨界流体クロマトグラフィー（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳ－Ｈ、５μｍ；溶離液：７：３の二酸化炭素／エタノール）を使用して、その構成成分であるアトロプ鏡像異性体に分離した。両方とも、固体として得られた。第１に溶離するアトロプ鏡像異性体：１３［その観察された回転データにより（＋）－アトロプ異性体と指定］、収量：１３７ｍｇ、４３％。LCMS m/z 332.3 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.38
(br d, J=5.8Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.19 (br dd, ABXパターンの半分, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.14 (d, AB四重線の半分,
J=8.2Hz, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).第２に

溶離するアトロプ鏡像異性体：１４［その観察された回転データにより（－）－アトロプ異性体と指定］、収量：１３２ｍｇ、４２％。LCMS m/z 332.3 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.38 (dd, J=6.0, 1.0Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.19 (br dd, ABXパターンの半分, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.15 (d, AB四重線の半分, J=8.2Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

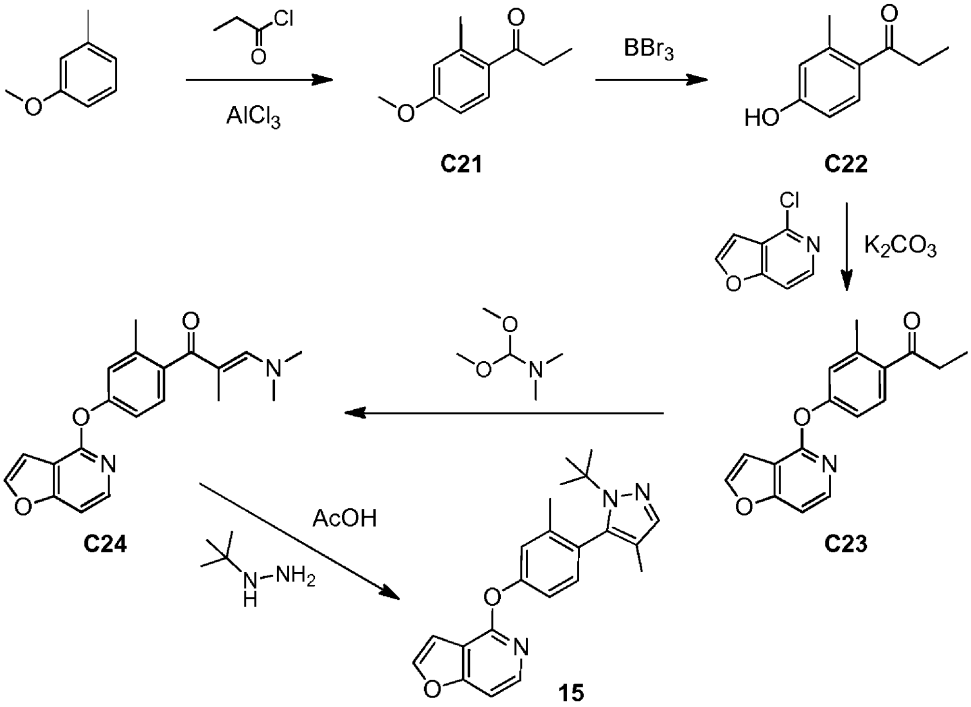
【０３５６】

（実施例１５）

４－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１５）

【０３５７】

【化５１】



ステップ１．　１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１－オン（Ｃ２１）の合成

ジクロロメタン（２００ｍＬ）中の１－メトキシ－３－メチルベンゼン（１２．２ｇ、１００ｍｍｏｌ）および塩化プロパノイル（１８．５ｇ、２００ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化アルミニウム（２６．５ｇ、１９９ｍｍｏｌ）を１回で加え、反応混合物を室温において４時間にわたって撹拌した。反応物を塩酸水溶液（１Ｎ、１００ｍＬ）でクエンチし、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色の固体として得た。収量：３．８７ｇ、２１．７ｍｍｏｌ、２２％。

【０３５８】

ステップ２．　１－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１－オン（Ｃ２２）の合成

三臭化ホウ素（５．５７ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１－オン（Ｃ２１）（３．８７ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を室温において４時間にわたって撹拌した。水（２０ｍＬ）を加え、有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく使用した。収量：３．７７ｇ、＞１００％。

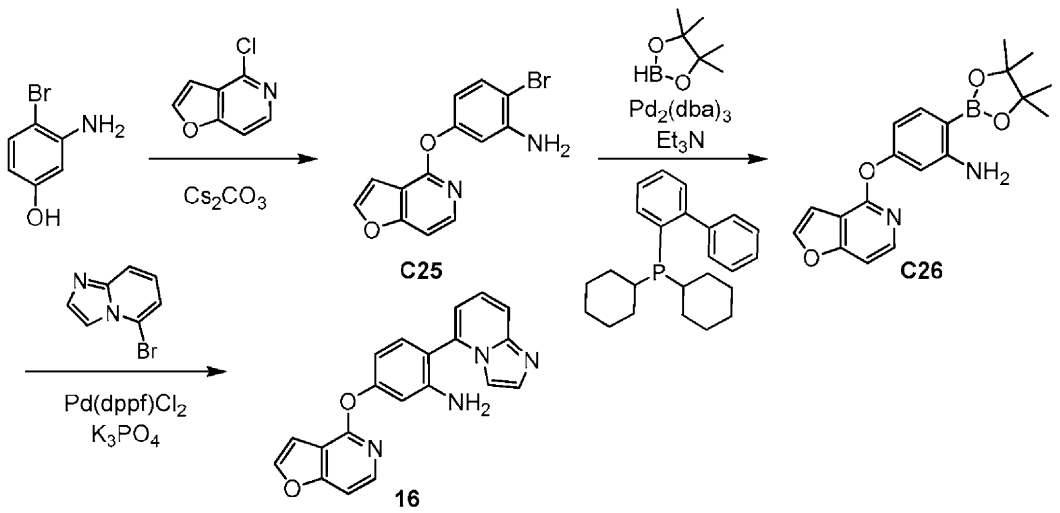
【０３５９】
ステップ３．　１－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］プロパン－１－オン（Ｃ２３）の合成
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中の１－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１－オン（Ｃ２２）（１．６４ｇ、＜１０．０ｍｍｏｌ）、４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（１．５３ｇ、９．９６ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（２．７６ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の混合物を８時間にわたって還流に加熱した。反応混合物を水（５０ｍＬ）および酢酸エチル（１５０ｍＬ）に分配し；有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物を黄色のオイルとして得、これを、さらに精製することなく使用した。収量：２．９７ｇ、＞１００％。

【０３６０】
ステップ４．　３－（ジメチルアミノ）－１－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－２－メチルプロパ－２－エン－１－オン（Ｃ２４）の合成
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１０ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）の混合物中の１－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］プロパン－１－オン（Ｃ２３）（２．８７ｇ、＜１０．７ｍｍｏｌ）を３０分間にわたって還流に加熱した。溶媒を減圧下で除去した後に、残渣を酢酸エチルで洗浄して、生成物を黄色の固体として得た。収量：１．７６ｇ、５．２３ｍｍｏｌ、＞４９％。LCMS m/z 337.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.35 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.00 (br dd, J=8.1, 2.4Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【０３６１】
ステップ５．　４－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１５）の合成
エタノール（０．１２５Ｍ、０．６００ｍＬ、０．０７５ｍｍｏｌ）中の３－（ジメチルアミノ）－１－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－２－メチルプロパ－２－エン－１－オン（Ｃ２４）の溶液を、０．２Ｍ塩酸水溶液中のｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンの溶液（０．１２８Ｍ、０．７００ｍＬ、０．０９０ｍｍｏｌ）と混合した。酢酸（０．０５ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃において３時間にわたって振盪した。溶媒を真空中で除去し、残渣をＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８、５μｍ；移動相Ａ：水酸化アンモニウム水溶液、ｐＨ１０；移動相Ｂ：アセトニトリル；勾配：７０％～９０％Ｂ）により精製して、生成物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３６２（Ｍ＋Ｈ）。保持時間：３．０５６分（カラム：Ｗｅｌｃｈ　ＸＢ－Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水中０．０３７５％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：アセトニトリル中０．０１８７５％トリフルオロ酢酸；勾配：０．５０分間は２５％Ｂ、３．０分かけて２５％～１００％Ｂ；流速：０．８ｍＬ／分）。

【０３６２】
（実施例１６）
５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）アニリン（１６）
【０３６３】

【化５２】



ステップ１．　２－ブロモ－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）アニリン（Ｃ２５）の合成

この反応を、２つの同一のバッチにおいて実施した。ジメチルスルホキシド（２００ｍＬ）中の３－アミノ－４－ブロモフェノール（１３ｇ、６９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４５ｇ、１４０ｍｍｏｌ）、および４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（７．０ｇ、４６ｍｍｏｌ）の混合物を１８時間にわたって１３０℃に加熱した。２つのバッチを室温に冷却し、合わせ、混合物を氷水（８００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５×１２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中１７％～２５％酢酸エチル）を使用して精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：２５ｇ、８２ｍｍｏｌ、８９％。

【０３６４】

ステップ２．　５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（Ｃ２６）の合成

この反応を、２つの同一のバッチにおいて実施した。トルエン（２５０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）アニリン（Ｃ２５）（１０．９ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３．３ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、およびビフェニル－２－イル（ジシクロヘキシル）ホスファン（１．３ｇ、３．７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１０．９ｇ、１０８ｍｍｏｌ）および４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１３．８ｇ、１０８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１８時間にわたって還流に加熱した。２つのバッチを室温に冷却し、合わせ、次いで、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をメタノールに溶かし、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中９％～２５％酢酸エチル）により精製して、生成物を黄色の固体として得た。収量：１３．５ｇ、３８．３ｍｍｏｌ、５４％。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.9, 0.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.28 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 5.65 (br s, 2H), 1.29 (s, 12H).

【０３６５】

ステップ３．　５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）アニリン（１６）の合成

この反応を２つの同一のバッチにおいて実施した。２－メチルテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中の５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）

アニリン（Ｃ２６）（４．５ｇ、１３ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム三水和物（９．６ｇ、３６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．１ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、および５－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３．８ｇ、１９ｍｍｏｌ）の混合物を１８時間にわたって７５℃に加熱した。２つのバッチを室温に冷却し、合わせた。濾過した後に、濾過ケークを水で洗浄し、合わせた濾液を酢酸エチル（４×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を濾過ケークと合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中２％～５％メタノール）により精製して、生成物を黄色の固体として得た。収量：４．２ｇ、１２ｍｍｏｌ、４６％。LCMS m/z 342.9 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)
δ 8.14 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.60 (br d, J=9.0Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.50 (dd, J=5.9, 0.8Hz, 1H), 7.33 (dd, J=9.0, 6.8Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 6.89 (br dd, J=6.8, 0.7Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.50 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 5.17 (br s, 2H).

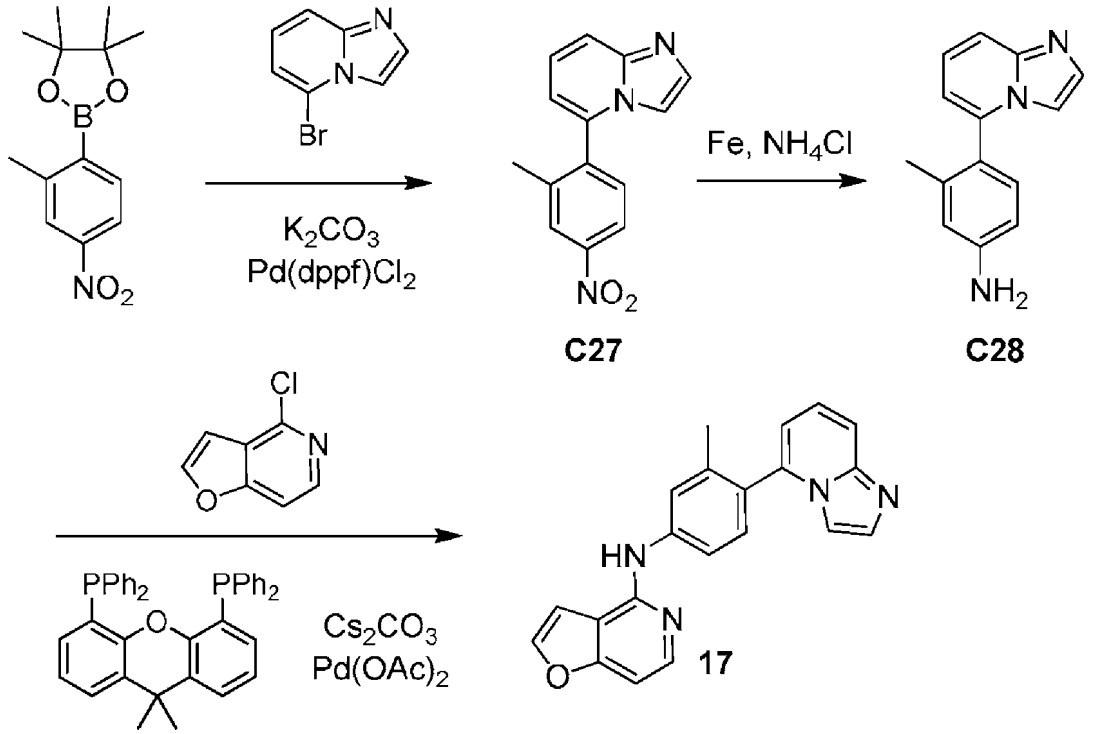
【０３６６】

（実施例１７）

Ｎ－［４－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）－３－メチルフェニル］フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（１７）

【０３６７】

【化５３】



ステップ１．　５－（２－メチル－４－ニトロフェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（Ｃ２７）の合成

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の４，４，５，５－テトラメチル－２－（２－メチル－４－ニトロフェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３９０ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、５－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（２４３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６８３ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ）、および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃において１時間にわたって撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン

中２％メタノール）により精製して、生成物を黄色のオイルとして得た。収量：３２０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１００％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (br s, 1H), 8.22 (br d, J=8.5Hz, 1H), 7.73 (d, J=9.0Hz, 1H),
7.66 (br s, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (dd, J=9.0, 7.0Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (d, J=6.5Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

【０３６８】

ステップ２．　４－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）－３－メチルアニリン（Ｃ２８）の合成

エタノール（９ｍＬ）および水（３ｍＬ）中の５－（２－メチル－４－ニトロフェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（Ｃ２７）（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、鉄（１９９ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）、および塩化アンモニウム（２５３ｍｇ、４．７３ｍｍｏｌ）の混合物を１時間にわたって還流において加熱した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し；シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中５％メタノール）により精製して、生成物を固体として得た。収量：２２４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、８５％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (br d, J=9Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.19
(br s, 1H), 7.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.74 (br d, J=6.5Hz, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.64 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 2.01 (s, 3H).

【０３６９】

ステップ３．　Ｎ－［４－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）－３－メチルフェニル］フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－アミン（１７）の合成

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の４－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）－３－メチルアニリン（Ｃ２８）（１８５ｍｇ、０．８２８ｍｍｏｌ）、４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（１２７ｍｇ、０．８２７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（８１０ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、および４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（キサントホス、７２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃において２時間にわたって撹拌した。反応混合物を濾過した後に、濾液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中５％メタノール）により精製して、生成物を黄色の固体として得た。収量：１５７ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ、５６％。LCMS m/z 341.3 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.58-7.67 (m, 4H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H),
7.25-7.36 (br m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.21 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=6Hz, 1H), 6.92-7.03 (br m, 1H),
6.72-6.80 (br m, 2H), 2.11 (s, 3H).

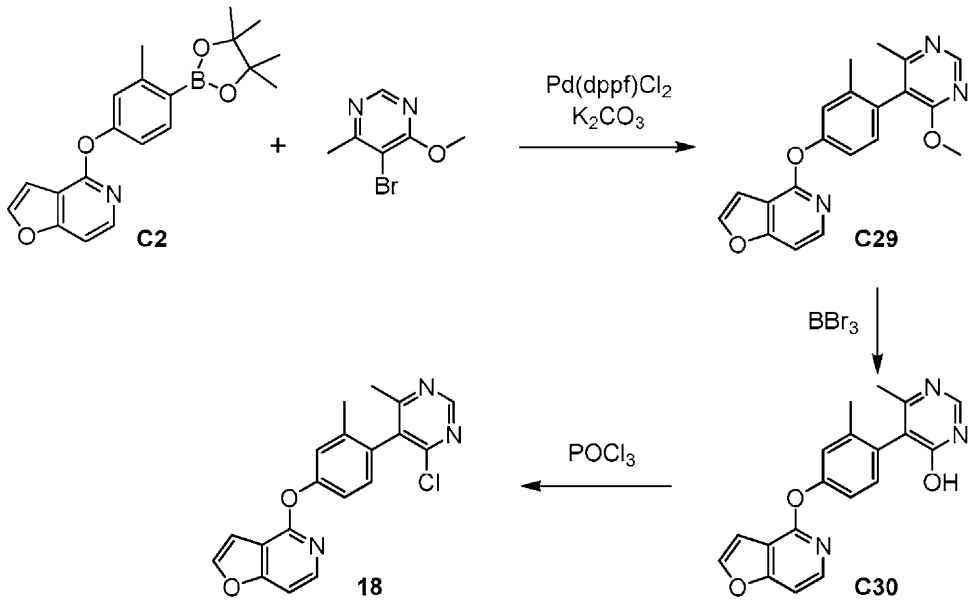
【０３７０】

（実施例１８）

４－［４－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１８）

【０３７１】

【化５４】



ステップ１．　４－［４－（４－メトキシ－６－メチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２９）の合成

５滴の水を含有する１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）（４．０ｇ、１１ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－４－メトキシ－６－メチルピリミジン（Ｚ．Ｗａｎｇら、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　２０１１、１５２９～１５３１）（２．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．１ｇ、１．４ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（４．０ｇ、２９ｍｍｏｌ）の混合物を２時間にわたって１２０℃において加熱した。濾過し、減圧下で濾液を濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル中３３％酢酸エチル）により精製して、生成物を黄色の固体として得た。収量：１．８ｇ、５．２ｍｍｏｌ、５２％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 6.88 (dd, J=2.3, 0.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

【０３７２】

ステップ２．　５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルピリミジン－４－オール（Ｃ３０）の合成

三臭化ホウ素（２０ｇ、８０ｍｍｏｌ）を、－６０℃においてジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の４－［４－（４－メトキシ－６－メチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２９）（１．８ｇ、５．２ｍｍｏｌ）の溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を室温に加温し、１８時間にわたって撹拌した。次いで、メタノール（１５０ｍＬ）を加え、固体の炭酸水素ナトリウムを加えることにより、ｐＨを６に調整した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。この残渣をアセトンと混合し、再び濾過し；濾液を濃縮して、生成物を黄色の固体として得た。収量：１．５ｇ、４．５ｍｍｏｌ、８７％。

【０３７３】

ステップ３．　４－［４－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１８）の合成

５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルピリミジン－４－オール（Ｃ３０）（１．５ｇ、４．５ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リン（１００ｇ、６５ｍｍｏｌ）の混合物を２時間にわたって還流において加熱した。減圧下で濃縮した後に、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）でゆ

っくりと処理した。その結果生じた混合物を酢酸エチル（４×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル中５０％酢酸エチル）により精製して、生成物を黄色の固体として得た。収量：７５０ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、４７％。LCMS m/z 352.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 7.99 (br d, J=5.9Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.38
(dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, AB四重線の半分, J=8.2Hz, 1H), 7.16 (br dd, ABXパターンの半分,
J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H).

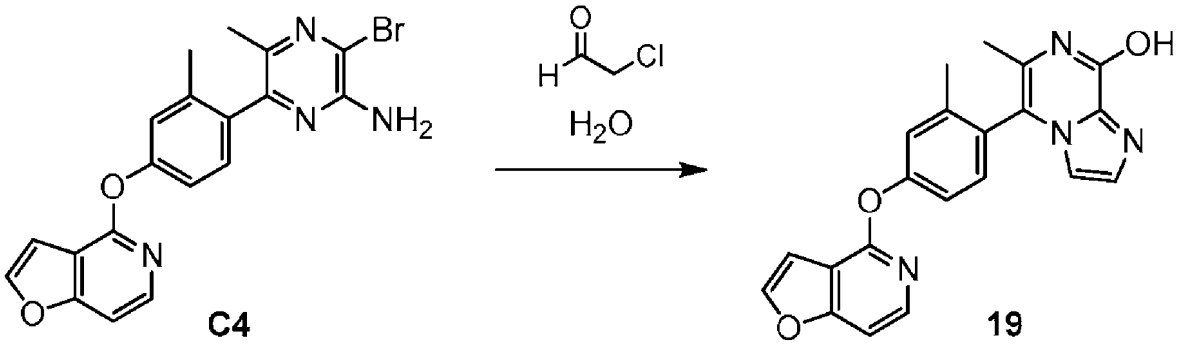
【０３７４】

（実施例１９）

５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－オール（１９）

【０３７５】

【化５５】



水（３０ｍＬ）中の３－ブロモ－６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｃ４）（１．５ｇ、３．６ｍｍｏｌ）の混合物に、クロロアセトアルデヒド（０．５７ｇ、７．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１８時間にわたって還流において加熱した。固体の炭酸水素ナトリウムでｐＨ８に塩基性にした後に、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中２％～５％メタノール）により精製して、生成物を黄色の固体として得た。収量：２５５ｍｇ、０．６８５ｍｍｏｌ、１９％。LCMS m/z 372.8 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H),
7.43 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.40 (br d, J=5.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

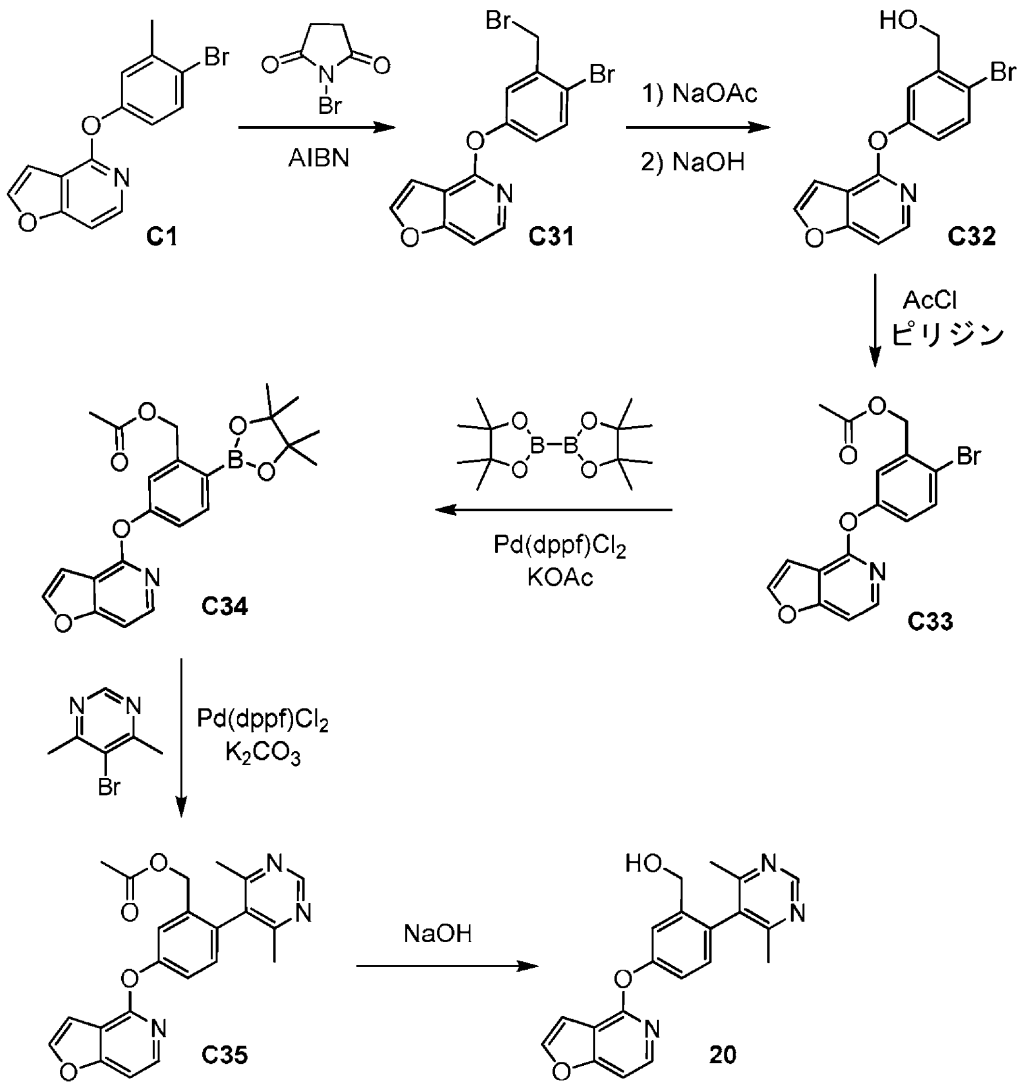
【０３７６】

（実施例２０）

［２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］メタノール（２０）

【０３７７】

【化５６】



ステップ１．　４－［４－ブロモ－３－（ブロモメチル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ３１）の合成

四塩化炭素（８０ｍＬ）中の４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ１）（４．００ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（２．３４ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）および２，２’－アゾビスイソブチロニトリル（ＡＩＢＮ、１０８ｍｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）を室温において加えた。反応混合物を３時間にわたって還流に加熱し、室温に冷却し、水（１５０ｍＬ）で処理した。混合物をジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製の生成物を得た。収量：５．０４ｇ、１３．２ｍｍｏｌ、１００％。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３８３．７（Ｍ＋Ｈ）。

【０３７８】

ステップ２．　［２－ブロモ－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］メタノール（Ｃ３２）の合成

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６０ｍＬ）中の４－［４－ブロモ－３－（ブロモメチル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ３１）（５．０４ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において酢酸ナトリウム（５．４０ｇ、６５．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３時間にわたって８０℃に加熱し、次いで、冷却し、水（１５０ｍＬ）およびジクロロメタン（２００ｍＬ）に分配した。水層を分離し、ジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し；その結果生じた残渣をメタノール（４０ｍＬ）に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ

、１３．１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）で処理した。１時間にわたって室温において撹拌した後に、反応混合物を水（１００ｍＬ）およびジクロロメタン（１００ｍＬ）に分配した。水層を分離し、ジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得た。収量：４．２ｇ、１３．１ｍｍｏｌ、９９％。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３２１．７（Ｍ＋Ｈ）。

【０３７９】

ステップ３．　２－ブロモ－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ベンジルアセタート（Ｃ３３）の合成

［２－ブロモ－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］メタノール（Ｃ３２）（２３０ｍｇ、０．７１８ｍｍｏｌ）、ピリジン（１７０ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、および塩化アセチル（１１３ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を室温においてテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中で混合した。反応混合物を、６０℃において４０分間にわたってマイクロ波照射に掛け、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）に注いだ。ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した後に、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を得た。収量：２６０ｍｇ、０．７１８ｍｍｏｌ、１００％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.5Hz,
1H), 7.32 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

【０３８０】

ステップ４．　５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジルアセタート（Ｃ３４）の合成

１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の２－ブロモ－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ベンジルアセタート（Ｃ３３）（２６０ｍｇ、０．７１８ｍｍｏｌ）に、室温において４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（２３７ｍｇ、０．９３３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２１１ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１５７ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃に加熱し、３時間にわたって撹拌し、次いで、冷却し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。収量：１６４ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ、５６％。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.39 (d, J=6.0Hz, 1H),
7.20-7.23 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

【０３８１】

ステップ５．　２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ベンジルアセタート（Ｃ３５）の合成

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジルアセタート（Ｃ３４）（８２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において５－ブロモ－４，６－ジメチルピリミジン（４１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（４４ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）、および水（５滴）を加えた。反応混合物を窒素で５分間にわたって脱気し、次いで、１２０℃において５０分間にわたってマイクロ波照射に掛けた。反応混合物を濾過した後に、濾液を真空中で濃縮し；精製を、分取薄層クロマトグラフィーにより実施して、生成物を得た。収量：２８ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ、３６％。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３８９．９（Ｍ＋Ｈ）。

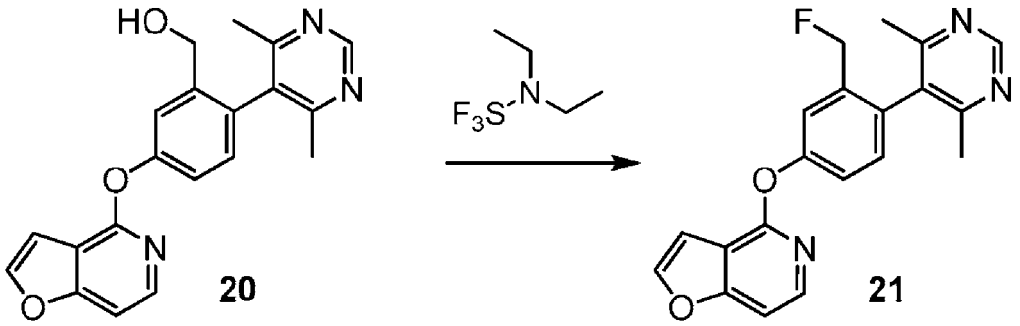
【０３８２】

ステップ６．　［２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－（フロ［３，２

－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］メタノール（２０）の合成
水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、０．３６ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ベンジルアセタート（Ｃ３５）（２８ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を室温において１８時間にわたって撹拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、混合物をテトラヒドロフラン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。収量：１９ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、７６％。LCMS m/z 347.9 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$), 特徴的ピーク: δ 8.96 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.5Hz, 1H),
7.67 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.21-7.34 (m, 2H, 推定;
溶媒ピークにより一部不明確), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H),
4.33 (s, 2H), 2.26 (s, 6H).

【０３８３】
（実施例２１）
４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－（フルオロメチル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（２１）

【０３８４】
【化５７】

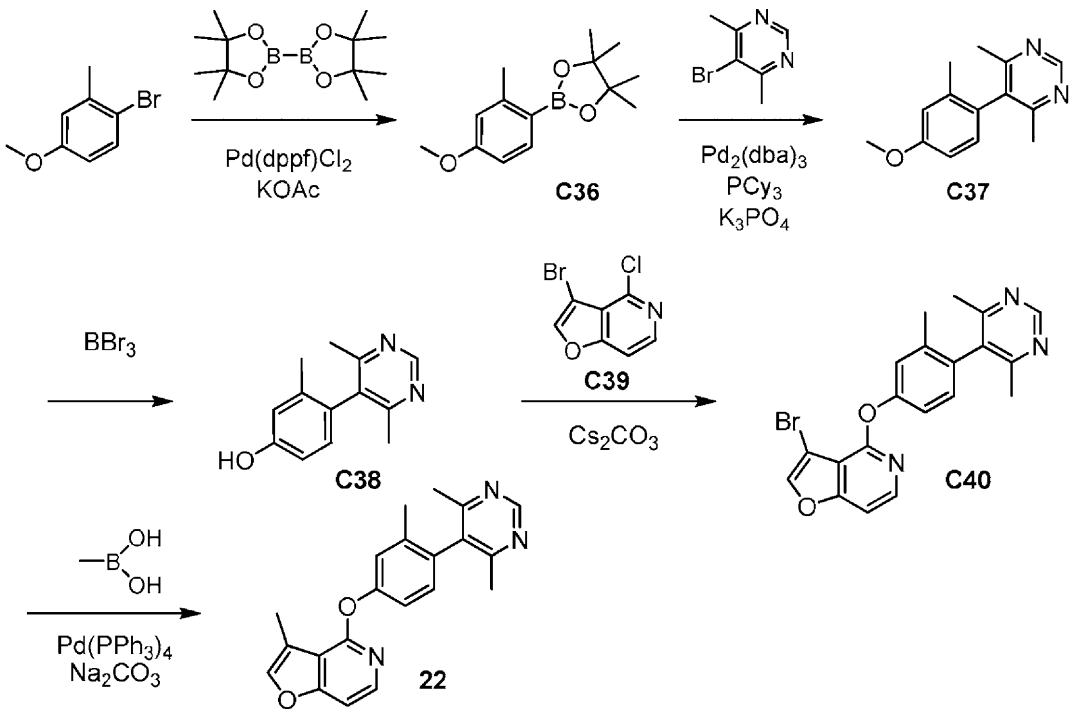


三フッ化（ジエチルアミノ）硫黄（３７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、０℃においてジクロロメタン（２ｍＬ）中の［２－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］メタノール（２０）（２０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を３０分間にわたって４０℃において加え、次いで、真空中で濃縮した。シリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。収量：１０ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、５０％。LCMS m/z 350.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.3Hz, 1H),
7.49-7.52 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.29 (dd, J=5.9, 0.6Hz, 1H), 7.18 (br d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.0, 0.7Hz, 1H), 5.04 (d, J_{HF}=47.4Hz, 2H),
2.28 (s, 6H).

【０３８５】
（実施例２２）
４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］－３－メチルフロ［３，２－ｃ］ピリジン（２２）

【０３８６】

【化５８】



ステップ１．　２－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（Ｃ３６）の合成

化合物Ｃ３６を、実施例１における４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）を合成するための一般手順に従って、１－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルベンゼンから調製した。生成物を固体として得た。収量：１５ｇ、６０ｍｍｏｌ、８０％。

【０３８７】

ステップ２．　５－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン（Ｃ３７）の合成

生成物を、実施例１のステップ３において記載した一般手順に従って、２－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（Ｃ３６）および５－ブロモ－４，６－ジメチルピリミジンから調製した。生成物を固体として得た。収量：３．５ｇ、１５ｍｍｏｌ、７５％。

【０３８８】

ステップ３．　４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノール（Ｃ３８）の合成

三臭化ホウ素（３．８ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）を、－７０℃においてジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の５－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン（Ｃ３７）（３．０ｇ、１３ｍｍｏｌ）の溶液に滴下で添加した。反応混合物を室温において１６時間にわたって撹拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてｐＨ８に調整した。水性層をジクロロメタン（３×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中６０％～９０％酢酸エチル）により、生成物を黄色の固体として得た。収量：１．２ｇ、５．６ｍｍｏｌ、４３％。LCMS m/z 215.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.96 (s, 3H).

【０３８９】

ステップ４．　３－ブロモ－４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ４０）の合成

３－ブロモ－４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ３９、Ｙ．Ｍｉｙａｚａｋｉら、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２００７、１７、２５０～２５４の方法に従って調製；４３０ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノール（Ｃ３８）（３９６ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（１．２１ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）をジメチルスルホキシド（８．０ｍＬ）中で混合し、３時間にわたって１２０℃において加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、セライトパッドを酢酸エチルで十分にすすぎ、合わせた濾液を、水および飽和塩化ナトリウム水溶液の１：１混合物で２回洗浄し、次いで、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で２回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製（勾配：ヘプタン中５０％～９０％酢酸エチル）により、生成物を白色の固体として得た。収量：４０４ｍｇ、０．９８５ｍｍｏｌ、５３％。LCMS m/z 412.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26-7.28 (m,
1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.25
(d, J=5.9Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.09 (br d, J=8.2Hz, 1H), 2.28 (s, 6H),
2.05 (br s, 3H).

【０３９０】

ステップ５．　４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］－３－メチルフロ［３，２－ｃ］ピリジン（２２）の合成

３－ブロモ－４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ４０）（８９．０ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）、メチルボロン酸（９８％、２７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２．４ｍＬ）およびエタノール（０．７８ｍＬ）の混合物中で混合し、混合物を、それに窒素を気泡導入することにより脱酸素した。炭酸ナトリウム水溶液（２Ｍ、０．３４ｍＬ、０．６８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を、１２０℃において２時間にわたってマイクロ波照射に掛けた。出発物質が、ＧＣＭＳによりこの時点において観察されたので、追加のメチルボロン酸（２当量）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０６当量）を加え、反応混合物を再び、窒素でパージし、次いで、さらに１２時間にわたって１２０℃においてマイクロ波条件に掛けた。混合物を０．４５μｍフィルタで濾過し、次いで、これを、酢酸エチルですすぎ；合わせた濾液を真空中で濃縮し、ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　セルロース－２、５μｍ；移動相Ａ：ヘプタン；移動相Ｂ：エタノール；勾配：５％～１００％Ｂ）により精製した。生成物を、黄色からオレンジ色の固体として得た。収量：１０．１ｍｇ、０．０２９２ｍｍｏｌ、１３％。LCMS m/z 345.9 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.01 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.23 (br d,
J=2.1Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.2Hz, 1H),
2.44 (d, J=1.3Hz, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.04 (s, 3H).

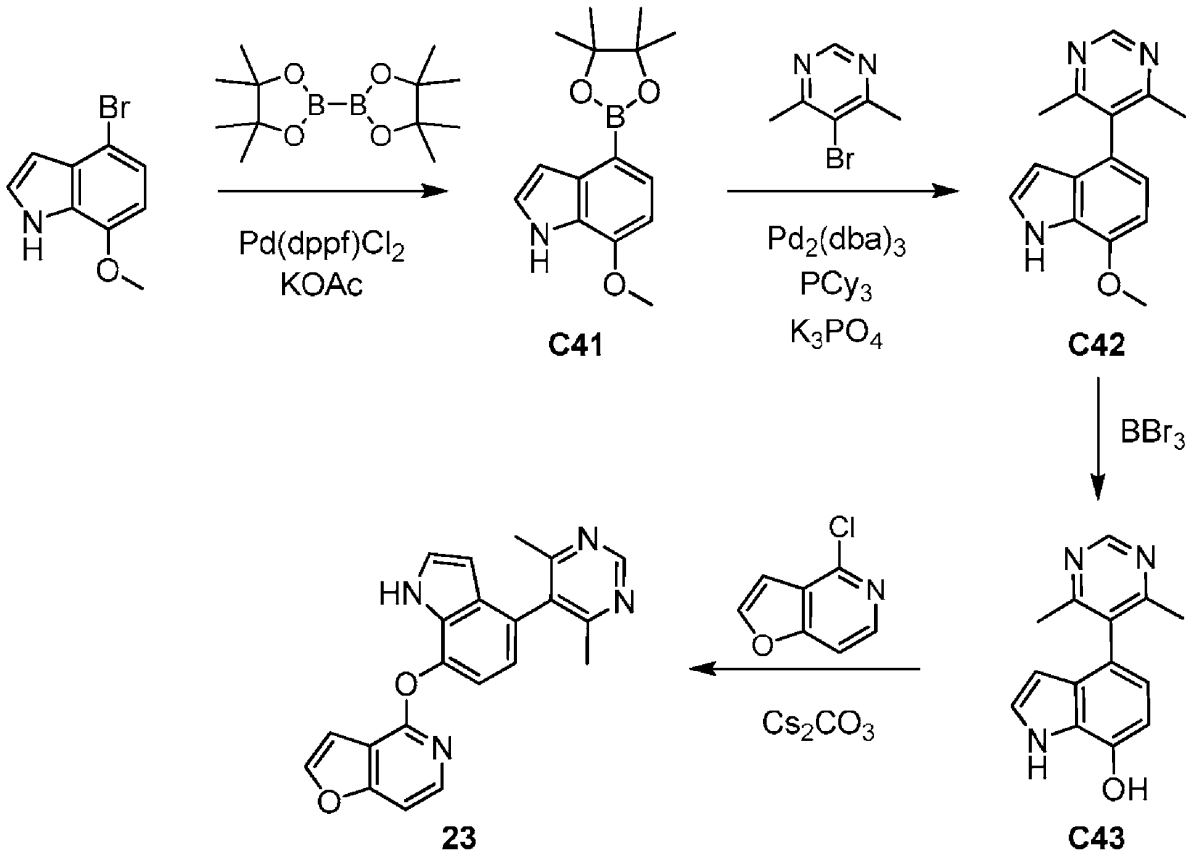
【０３９１】

（実施例２３）

４－｛［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール－７－イル］オキシ｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン（２３）

【０３９２】

【化５９】



ステップ１．　７－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（Ｃ４１）の合成

化合物Ｃ４１を、使用される反応溶媒が１，４－ジオキサン中６％水であったことを除いて、実施例１における４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）を合成するための一般手順に従って、４－ブロモ－７－メトキシ－１Ｈ－インドールから調製した。この場合における精製を、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中９０％～１００％ジクロロメタン）により実施して、生成物を暗黄色の固体として得た。収量：３７１ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、６２％。GCMS m/z 273 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
δ 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.10
(d, J=3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

【０３９３】

ステップ２．　４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－インドール（Ｃ４２）の合成

化合物Ｃ４２を、実施例１における４－［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（１）を合成するための一般手順に従って、７－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール（Ｃ４１）から調製して、生成物を黄色のオイルとして得た。収量：７０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、２４％。ＧＣＭＳ　ｍ／ｚ　２５３（Ｍ＋）。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 7.54 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.94 (AB四重線, J_{AB}=8.1Hz, $\Delta\nu_{AB}$=24.6Hz, 2H), 6.01 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.23 (s, 6H).

【０３９４】

ステップ３．　４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール－７－オール（Ｃ４３）の合成

化合物Ｃ４３を、実施例５における３－メチル－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）フェノール（Ｃ９）を合成するための一般手順に従って、４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－７－メトキシ－１Ｈ－インドール（Ｃ４２）から調製した。粗製の生成物を酢酸エチルと共に摩砕して、多少の不純物を含有するマスタード色から黄色の固体を得た。収量：５３ｍｇ、＜０．２２ｍｍｏｌ、＜８８％。LCMS m/z 240.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD), 生成物のピークのみ: δ 9.29 (s, 1H), 7.29 (d, J=3.1Hz, 1H),
6.75 (AB四重線, J_{AB}=7.8Hz, $\Delta\nu_{AB}$=38.4Hz, 2H), 6.04 (d, J=3.1Hz, 1H),
2.49 (s, 6H).

【０３９５】

ステップ４．　４－｛［４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール－７－イル］オキシ｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン（２３）の合成

４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール－７－オール（Ｃ４３）（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（３２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（１３６ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）を、ジメチルスルホキシド（１ｍＬ）中で混合し、反応混合物を１９時間にわたって１２０℃に加熱した。室温に冷却した後に、混合物をセライトで濾過し、フィルターパッドを酢酸エチルですすぎ、合わせた濾液を水および飽和塩化ナトリウム水溶液の１：１混合物で２回洗浄し、次いで、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で２回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中５０％～１００％酢酸エチル）により精製して、生成物をオフホワイト色の固体として得た。収量：３ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ、４％。LCMS m/z 357.2 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.68 (d,
J=2.2Hz, 1H), 7.29 (br d, J=5.7Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.9, 2.7Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.86-6.87 (m, 1H), 6.12 (dd, J=2.9, 2.2Hz, 1H), 2.31 (s, 6H).

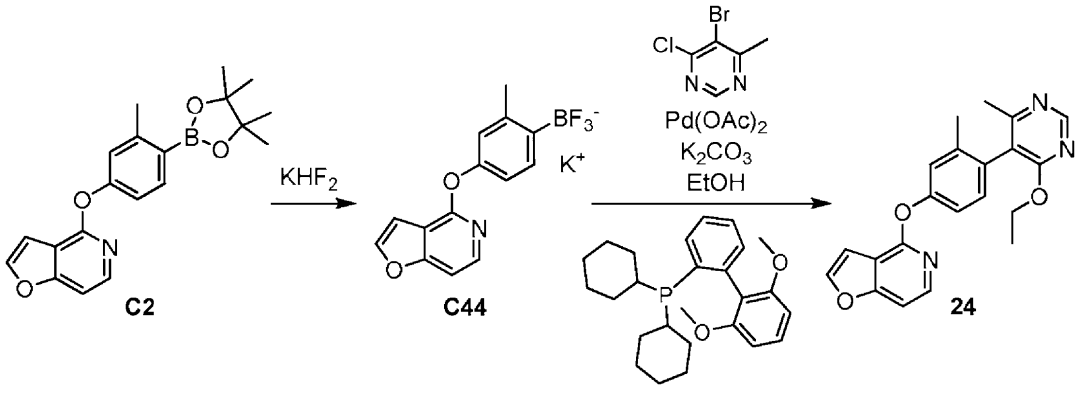
【０３９６】

（実施例２４）

４－［４－（４－エトキシ－６－メチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（２４）

【０３９７】

【化６０】



ステップ１．　トリフルオロ［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］ホウ酸カリウム（Ｃ４４）の合成

水（０．５０ｍＬ）中の二フッ化水素カリウム（１２４ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の溶液を、メタノール（０．５０ｍＬ）およびアセトン（０．３０ｍＬ）中の４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）（１８６ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ）

の混合物に加えた。１時間後に、反応混合物の体積を真空中で低減し、その結果生じた固体を濾過により単離し、少量のメタノールですすいだ。生成物を白色の固体として得た。収量：１１０ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ、６３％。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 7.03 (br d, J=2.4Hz, 1H), 6.98 (br dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

【０３９８】

ステップ２．　４－［４－（４－エトキシ－６－メチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（２４）の合成

５－ブロモ－４－クロロ－６－メチルピリミジン（６５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、トリフルオロ［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］ホウ酸カリウム（Ｃ４４）（１１０ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１３０ｍｇ、０．９４１ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．４０ｍｇ、０．００１８ｍｍｏｌ）、およびジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスファン（１．２０ｍｇ、０．００２９ｍｍｏｌ）を、窒素パージされたエタノールに溶かし、反応混合物を６６時間にわたって８５℃に加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物をメタノールおよび酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中０％～７０％酢酸エチル）により精製して、生成物を無色のオイルとして得た。収量：２４ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、２１％。LCMS m/z 362.4 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.13 (dd, ABXパターンの半分, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 7.09 (d, ABパターンの半分, J=8.2Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 4.32-4.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.0Hz, 3H).

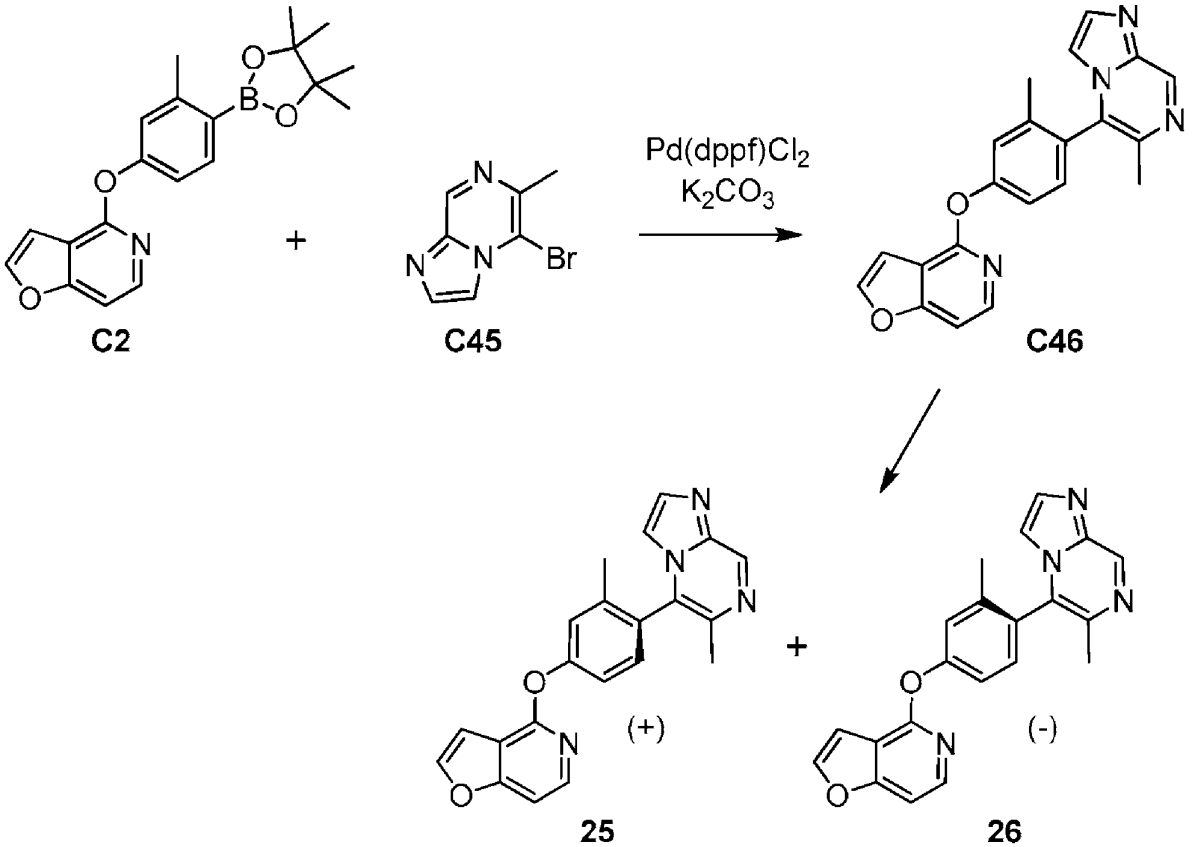
【０３９９】

（実施例２５および実施例２６）

（＋）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２５）および（－）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２６）

【０４００】

【化６１】



ステップ１．　５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（Ｃ４６）の合成

１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中の４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）（１３．５ｇ、３８．４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において５－ブロモ－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（Ｃ４５、Ａ．Ｒ．Ｈａｒｒｉｓら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　２０１１、６７、９０６３～９０６６を参照されたい）（８．１５ｇ、３８．４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１５．９ｇ、１１５ｍｍｏｌ）、および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２．８ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、５分間にわたって窒素で脱気し、次いで、１０時間にわたって還流において撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し；濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中の０％～５０％酢酸エチル）により精製して、生成物を黄色の固体として得た。収量：１２．４ｇ、３４．８ｍｍｏｌ、９１％。LCMS m/z 357.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.00 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.79-7.80 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.41 (dd, J=6.0, 1.0Hz, 1H), 7.36 (br d, J=2.0Hz, 1H), 7.28 (br dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

【０４０１】

ステップ２．　（＋）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２５）および（－）－５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２６）の合成

５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（Ｃ４６）を、超臨界流体クロマトグラフィー（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ；溶離液：３：１　二酸化炭素／メタノール）を使用して、そのアトロプ鏡像異性体に分離した。実施例２５［その観察さ

れた回転データにより（＋）－アトロプ異性体と指定]が、第１に溶離する異性体であり、実施例２６が続いた。実施例２６［その観察された回転データにより（－）－アトロプ異性体と指定］を、振動円偏光二色性（ＶＣＤ）分光法［Ｃｈｉｒａｌ　ＩＲ（商標）ＶＣＤ分光計（ＢｉｏＴｏｏｌｓ，Ｉｎｃ．）］により検査し、この作業に基づき、実施例２６の絶対配置を（Ｒ）と割り当てた。

実施例２５：LCMS m/z 357.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.95 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H).

実施例２６：LCMS m/z 357.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.95 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H).

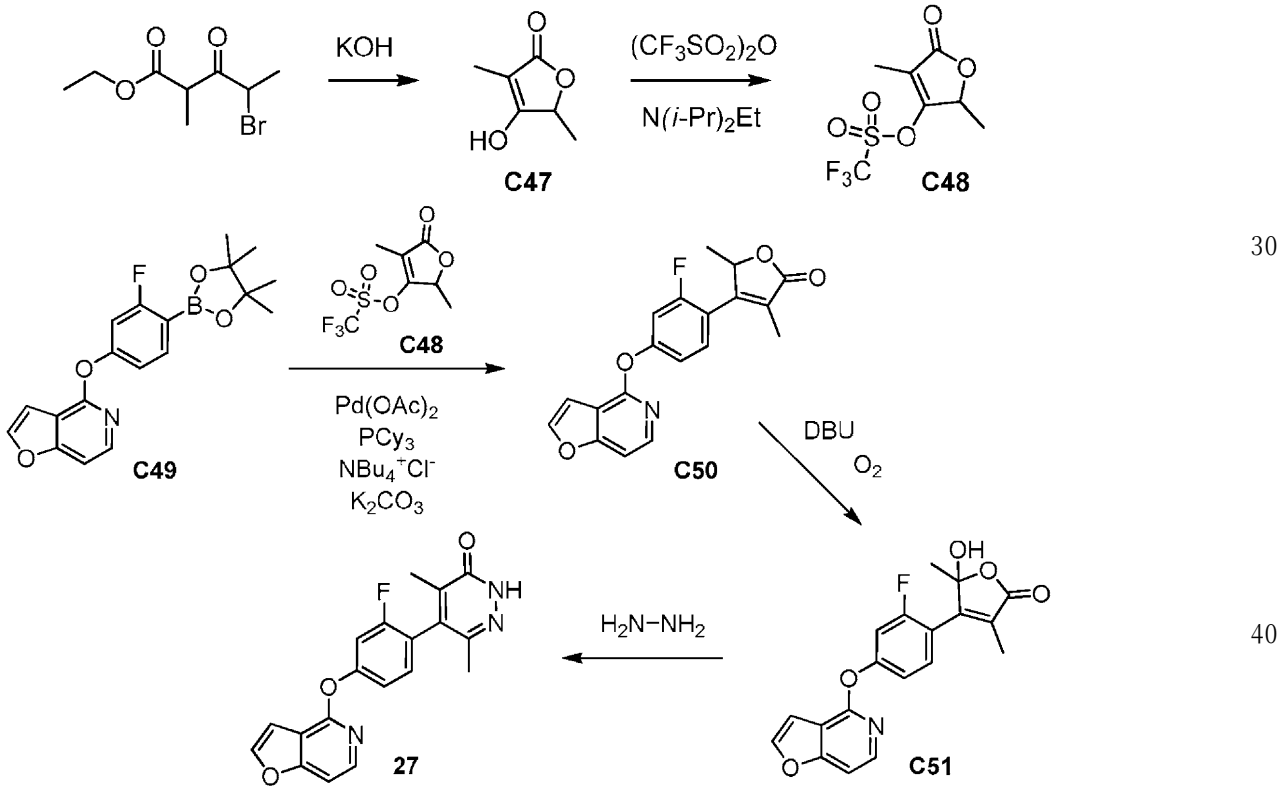
【０４０２】

（実施例２７）

５－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（２７）

【０４０３】

【化６２】



ステップ１．　４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルフラン－２（５Ｈ）－オン（Ｃ４７）の合成

３－オキソペンタン酸エチル（Ｄ．Ｋａｌａｉｔｚａｋｉｓら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　２００７、１８、２４１８～２４２６の方法に従った）をメチル化して、２－メチル－３－オキソペンタン酸エチルを得；その後、クロロホルム中の１当量の臭素で処理して、４－ブロモ－２－メチル－３－オキソペンタン酸エチルを得た。

この粗製の物質（１３９ｇ、５８６ｍｍｏｌ）を０℃の水（７００ｍＬ）中の水酸化カリウム（９８．７ｇ、１．７６ｍｏｌ）溶液にゆっくりと加えると；当初の反応温度が、添加の間に３０℃に上昇した。反応混合物を、氷浴内で４時間にわたって激しく撹拌し、その時点で、これを、濃塩酸をゆっくりと加えることにより酸性化した。酢酸エチルで抽出した後に、水層を固体の塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルでさらに３回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オイルおよび固体の混合物（８１．３ｇ）を得た。この物質をクロロホルム（２００ｍＬ）に懸濁させ；固体を濾過し、次いで、クロロホルム（２×５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、ヘプタンおよびジエチルエーテル（３００ｍＬ）の３：１混合物で処理した。オイルの一部が固化し始めるまで、混合物を激しくかき混ぜ、次いで、減圧下で濃縮して、油性の固体（６０．２ｇ）を得た。ヘプタンおよびジエチルエーテルの３：１混合物（３００ｍＬ）を加え、１０分間にわたって激しく撹拌した後に、濾過して、生成物をオフホワイト色の固体として得た。収量：２８．０ｇ、２１９ｍｍｏｌ、３７％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (br q, J=6.8Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.50 (d, J=6.8Hz, 3H).

【０４０４】

ステップ２．　２，４－ジメチル－５－オキソ－２，５－ジヒドロフラン－３－イルトリフルオロメタンスルホナート（Ｃ４８）の合成

トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２３．７ｍＬ、１４０ｍｍｏｌ）を、－２０℃において、内部反応温度を－１０℃未満に維持する速度において、ジクロロメタン（５００ｍＬ）中の４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルフラン－２（５Ｈ）－オン（Ｃ４７）（１５．０ｇ、１１７ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９９％、２４．８ｍＬ、１４０ｍｍｏｌ）の溶液に少量ずつ加えた。反応混合物を－２０℃において撹拌し、次いで、５時間かけて０℃に徐々に加温した。反応混合物をシリカゲルプラグに通し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、濾過し；濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中０％～１７％酢酸エチル）を使用して精製して、生成物を淡黄色のオイルとして得た。収量：２１．０６ｇ、８０．９４ｍｍｏｌ、６９％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.09-5.16 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 3H), 1.56 (d, J=6.6Hz, 3H).

【０４０５】

４－［３－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ４９）の合成

４－ブロモ－３－フルオロフェノールを４－ブロモ－３－メチルフェノールの代わりに使用することを除いて、実施例１において４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）のために記載した方法を使用して、化合物Ｃ４９を合成した。生成物を、オフホワイト色の固体として得た。収量：２２．５ｇ、６３．３ｍｍｏｌ、２ステップで３９％。LCMS m/z 356.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.2, 6.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.8, 0.9Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 6.94 (dd, J=10.2, 2.1Hz, 1H), 6.85 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 1.37 (s, 12H).

【０４０６】

ステップ３．　４－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－３，５－ジメチルフラン－２（５Ｈ）－オン（Ｃ５０）の合成

１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）中の４－［３－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ４９）（３．２０ｇ、９．０１ｍｍｏｌ）および２，４－ジメチル－５－オキソ－２，５－ジヒドロフラン－３－イルトリフルオロメタンスルホナート（Ｃ４８）（２．４６ｇ、９．４５ｍｍｏｌ）の溶液を、５分間にわたって窒素でパージした。テトラブチルアンモニウムクロリド（９９％、１２７ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ）、トリシク

ロヘキシルホスフィン（９９％、１２８ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ）、および酢酸パラジウム（ＩＩ）（１０１ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ）の混合物を、続いて、炭酸カリウムの水溶液（３Ｍ、９．０ｍＬ、２７．０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１８時間にわたって５０℃において加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で３回洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で１回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過し、溶媒を減圧下で除去し、続いて、シリカゲル上でクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の１５％～５０％酢酸エチル）により精製して、生成物を淡褐色のオイルとして得、これは、放置すると、ゆっくりと固化した。収量：１．５５ｇ、４．５７ｍｍｏｌ、５１％。LCMS m/z 340.3 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H),
7.31 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 6.94 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 5.43-5.51 (m, 1H), 1.99-2.01 (m, 3H), 1.38 (d, J=6.6Hz, 3H).

【０４０７】

ステップ４．　４－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－５－ヒドロキシ－３，５－ジメチルフラン－２（５Ｈ）－オン（Ｃ５１）の合成

テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中の４－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－３，５－ジメチルフラン－２（５Ｈ）－オン（Ｃ５０）（５．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液を、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（６．６１ｍＬ、４４．２ｍｍｏｌ）で処理し、酸素で１０分間にわたってパージした。わずかに陽圧の酸素をフラスコに導入し、反応混合物を、激しく撹拌しながら５時間にわたって５０℃において加熱した。加熱すると、わずかな追加の圧力増加が、ゴム隔膜の検査により、フラスコ内で認められた。ＬＣＭＳ分析は、約６％の残留出発物質を示し；フラスコを室温に冷却し、酸素をふたたび装入し、さらに１８時間にわたって５０℃において加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、塩酸水溶液（０．２５Ｍ、１７５ｍＬ）および水（１５０ｍＬ）で逐次洗浄した。合わせた水層のｐＨを、ｐＨ３から約ｐＨ４～５に調整し、水性層を酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中０％～４０％酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の泡として得た。収量：４．２０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ、７９％。LCMS m/z 356.4 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.31 (br d, J=5.8Hz, 1H),
7.11-7.17 (m, 2H), 6.93-6.94 (m, 1H), 3.95 (br s, 1H), 1.86-1.88 (m, 3H), 1.64 (s, 3H).

【０４０８】

ステップ５．　５－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（２７）の合成

無水ヒドラジン（９８．５％、１．８８ｍＬ、５９．０ｍｍｏｌ）を、１－ブタノール（７５ｍＬ）中の４－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－５－ヒドロキシ－３，５－ジメチルフラン－２（５Ｈ）－オン（Ｃ５１）（４．２０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を、２時間にわたって１１０℃において加熱した。室温に冷却し、この温度で１８時間にわたって撹拌した後に、反応混合物を冷蔵庫内で６６時間にわたって貯蔵した。その結果生じた懸濁液を濾過して、灰色の固体を得、これを温エタノール（１５０～１７５ｍＬ）に溶かし、ナイロンシリンジフィルターで濾過した。濾液を真空中で濃縮して、生成物を白色の固体として得た。収量：１．３０ｇ、３．７０ｍｍｏｌ、３１％。LCMS m/z 352.2 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)
δ 12.89 (br s, 1H), 8.17 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.06 (d,
J=5.8Hz, 1H), 7.54 (br d, J=5.8Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.25 (br dd, J=8.4,

2.2Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

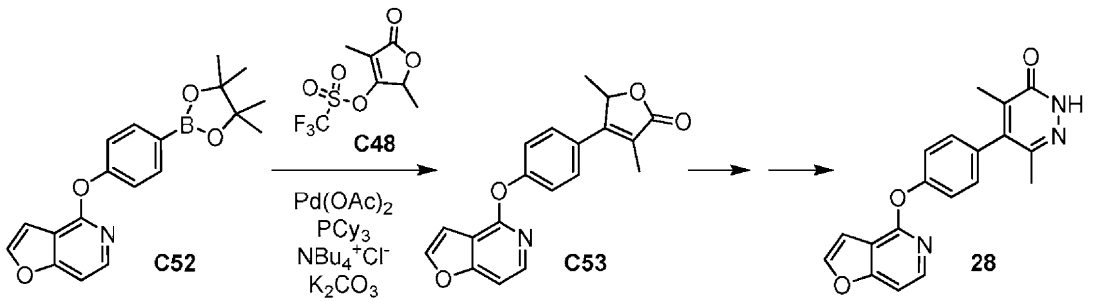
【０４０９】

（実施例２８）

５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（２８）

【０４１０】

【化６３】



ステップ１．　４－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－３，５－ジメチルフラン－２（５Ｈ）－オン（Ｃ５３）の合成

実施例２７において４－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－３，５－ジメチルフラン－２（５Ｈ）－オン（Ｃ５０）を合成するために記載したとおり、２，４－ジメチル－５－オキソ－２，５－ジヒドロフラン－３－イルトリフルオロメタンスルホナート（Ｃ４８）を４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ５２）［これは、実施例１における４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）と同様の手法で調製することできる］と反応させることにより、生成物をオフホワイト色の固体として調製した。収量：７６０ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ、８０％。LCMS m/z 322.2 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.40 (br AB四重線, J_{AB}=8.8Hz, $\Delta\nu_{AB}$=27.3Hz, 4H), 7.26-7.29 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 6.93 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 5.43 (qq, J=6.7, 1.8Hz, 1H), 2.09
(d, J=1.8Hz, 3H), 1.43 (d, J=6.6Hz, 3H).

【０４１１】

ステップ２．　５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（２８）の合成

実施例２７において５－［２－フルオロ－４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－４，６－ジメチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（２７）を合成するために記載した手法と同様の手法で、４－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－３，５－ジメチルフラン－２（５Ｈ）－オン（Ｃ５３）を生成物に変換した。粗製の生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中４０％酢酸エチル）に掛け、次いで、エタノールから再結晶化させて、表題生成物を白色の固体として得た。収量：２７０ｍｇ、０．８１０ｍｍｏｌ、２ステップで３５％。LCMS m/z 334.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)
δ 12.79 (br s, 1H), 8.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.03 (d,
J=5.9Hz, 1H), 7.50 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.09 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

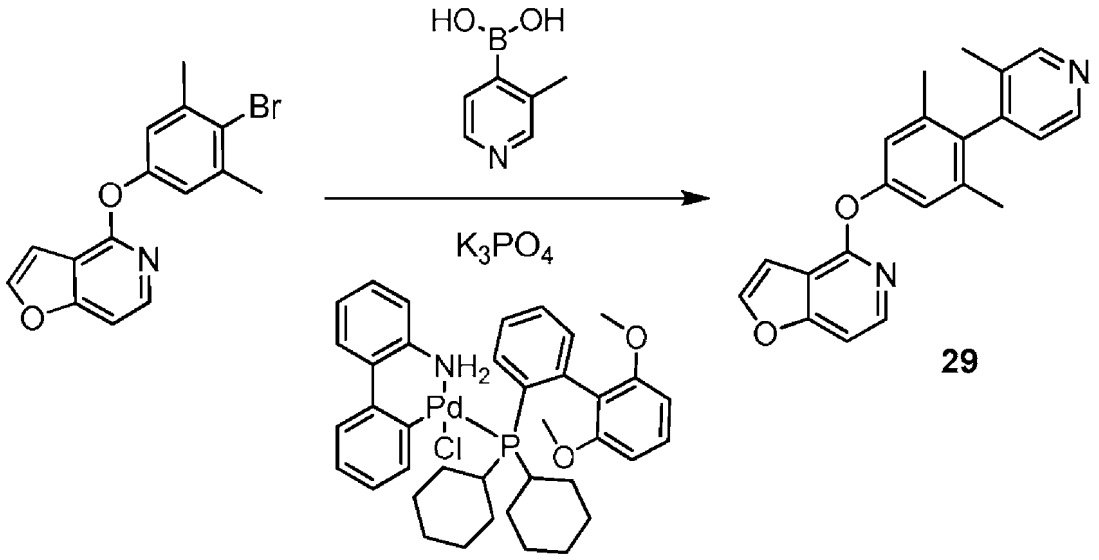
【０４１２】

（実施例２９）

４－［３，５－ジメチル－４－（３－メチルピリジン－４－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（２９）

【０４１３】

【化６４】



調製例Ｐ７における５－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン（Ｃ６４）を合成するための一般手順に従って、生成物を４－（４－ブロモ－３，５－ジメチルフェノキシ）フロ［３，２－ｃ］ピリジン［４－ブロモ－３，５－ジメチルフェノールと４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジンとの反応により合成］および（３－メチルピリジン－４－イル）ボロン酸から調製した。LCMS m/z 331.1 (M+H). ^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6)
δ 8.57 (br s, 1H), 8.49 (br d, J=4.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.10 (br d, J=4.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).

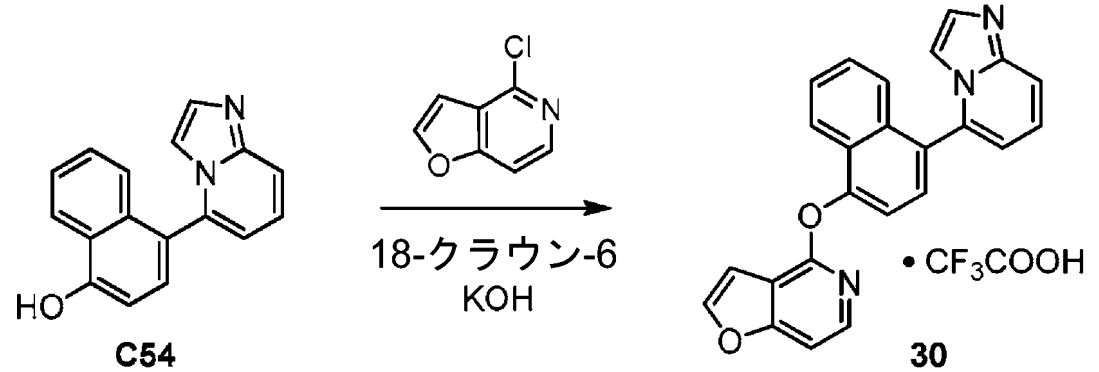
【０４１４】

（実施例３０）

４－｛［４－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）ナフタレン－１－イル］オキシ｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン、トリフルオロ酢酸塩（３０）

【０４１５】

【化６５】



水酸化カリウム（１１２ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）および１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサオキサシクロオクタデカン（１８－クラウン－６；１３．３ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を、キシレン（３ｍＬ）中の４－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）ナフタレン－１－オール（Ｃ５４）［実施例８に記載したとおりの（４－メトキシナフタレン－１－イル）ボロン酸と５－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンとの間の鈴木反応、続く、三臭化ホウ素媒介性メチルエーテル開裂により調製］（８５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）および４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（５７．３ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を２４時間にわたって１４０℃に加熱した。溶媒を

真空中で除去し、粗製の物質を、Ｃ５４　３０ｍｇで実施した同様の反応からの粗製の生成物と合わせた。反応物を酢酸エチル（２５ｍＬ）および水（２５ｍＬ）に分配した後に、水性層を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。精製を、初めにシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル）により、続いて、ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、移動相Ａ：トリフルオロ酢酸調整剤を含有する水；移動相Ｂ：トリフルオロ酢酸調整剤を含有するアセトニトリル；勾配：３０％～５０％Ｂ）により行った。生成物を、無色のゴムとして得た。収量：２０ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ、１２％。LCMS m/z 378.1 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.17 (dd, ABXパターンの半分, J=9.0, 7.1Hz, 1H), 8.15 (br d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (br d, ABパターンの半分, J=9Hz, 1H), 7.99-8.01 (m, 2H), 7.89 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.70 (br d, J=2Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.1, 1.0Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.2Hz, 1H), 7.56 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.2Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.20 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H).

【０４１６】

調製例

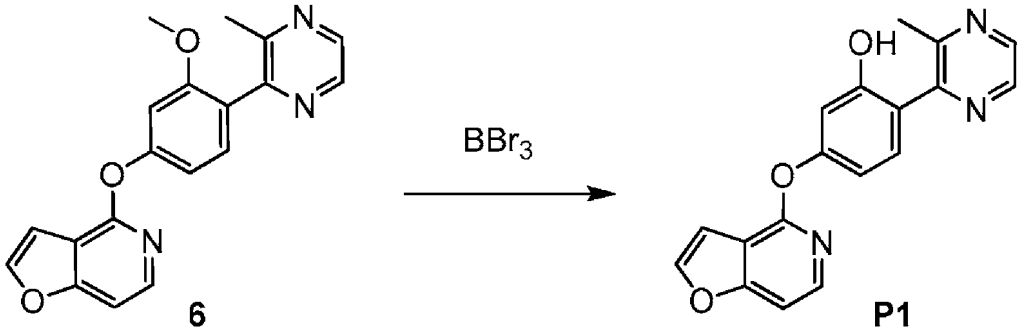
調製例Ｐ１～Ｐ１５では、特定の本発明の化合物を調製するために使用される一部の出発物質または中間体の調製を記載する。

調製例Ｐ１

５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（３－メチルピラジン－２－イル）フェノール（Ｐ１）

【０４１７】

【化６６】



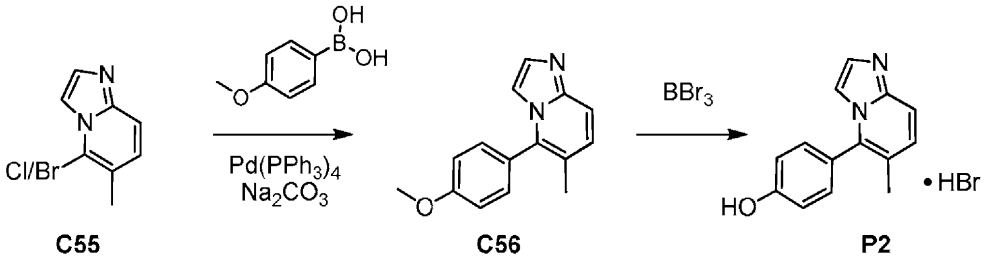
三臭化ホウ素（１．９ｇ、７．６ｍｍｏｌ）を、０℃においてジクロロメタン（１００ｍＬ）中の４－［３－メトキシ－４－（３－メチルピラジン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（６）（２．３ｇ、６．９ｍｍｏｌ）の溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を０℃において１時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、撹拌し、濾過した。濾液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中性ｐＨに調整し、ジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０％～２％メタノール）により、生成物を得た。収量：１．２ｇ、３．８ｍｍｏｌ、５５％。LCMS m/z 320.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.83 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 6.95 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 2.87 (s, 3H).

【０４１８】

調製例Ｐ２

４－（６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）フェノール、臭化水素酸塩（Ｐ２）

【０４１９】
【化６７】



C55　　C56　　P2

ステップ１．　５－（４－メトキシフェニル）－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（Ｃ５６）の合成

生成物を、実施例６の方法を使用して、Ｃ５５（５－ブロモ－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンおよび５－クロロ－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの１：１混合物、Ａ．Ｒ．　Ｈａｒｒｉｓら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　２０１１、６７、９０６３～９０６６を参照されたい）（２１０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）および（４－メトキシフェニル）ボロン酸（１１６ｍｇ、０．７６５ｍｍｏｌ）から調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０％～４０％［ジクロロメタン中２０％メタノール］）により、生成物を得た。収量：１５９ｍｇ、０．６６７ｍｍｏｌ、８７％。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.14
(d, J=9.3Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

【０４２０】

ステップ２．　４－（６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）フェノール、臭化水素酸塩（Ｐ２）の合成

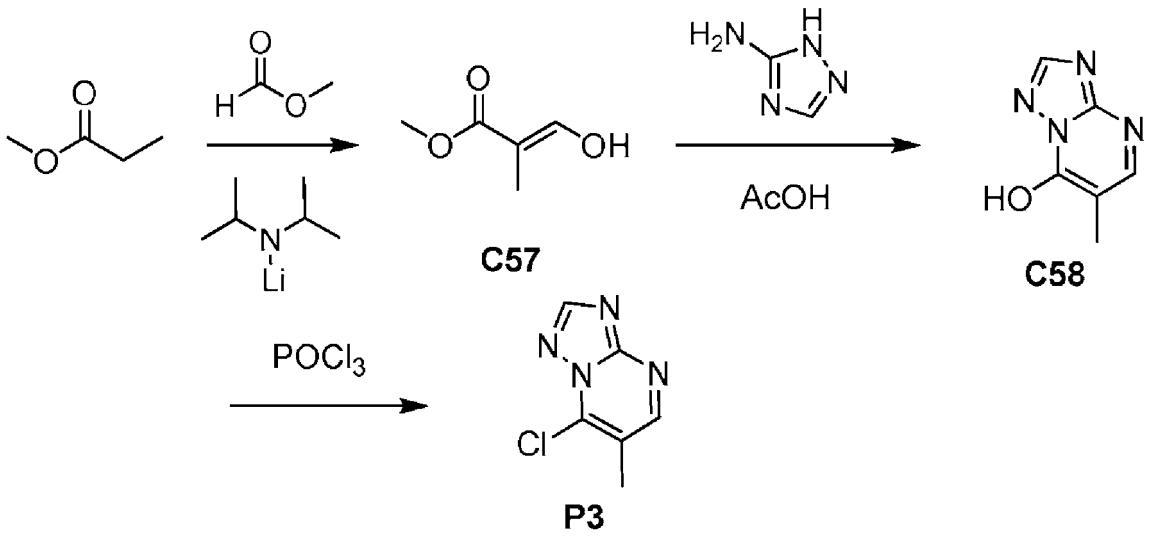
調製例Ｐ８において６－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン（Ｐ８）を合成するために記載したとおりに、生成物を、５－（４－メトキシフェニル）－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（Ｃ５６）（１５９ｍｇ、０．６６７ｍｍｏｌ）から調製した。この場合は、メタノールの第２の添加の後に、混合物を真空中で濃縮し、次いで、ヘプタンと共に共沸して、生成物を茶色の固体として得た。収量：１９３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、９５％。LCMS m/z 225.0 (M+H).
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.83 (br d, J=9.4Hz,
1H), 7.54 (dd, J=2.2, 0.7Hz, 1H), 7.36 (br d, J=8.6Hz, 2H), 7.08 (br d, J=8.8Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

【０４２１】

調製例Ｐ３
７－クロロ－６－メチル［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（Ｐ３）

【０４２２】

【化６８】



ステップ１．　メチル３－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エノアート（Ｃ５７）の合成

プロパン酸メチル（４４ｇ、０．５０ｍｏｌ）を、Ｆ．Ｋｉｄｏら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　１９８７、４３、５４６７～５４７４の方法に従って、ギ酸メチル（５５．５ｇ、０．７５ｍｏｌ）と反応させた。蒸留により精製して（７０～１０４℃）、化合物Ｃ５７を無色の液体として得た。収量：２３ｇ、０．２０ｍｏｌ、４０％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$), アルデヒド体およびエノール体の約1:1混合物: δ 11.24 (d, J=11.5Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 6.99 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.41 (q, J=7Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.36 (d, J=7Hz, 3H).

【０４２３】

ステップ２．　６－メチル［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－オール（Ｃ５８）の合成

エタノール（３００ｍＬ）および酢酸（１５０ｍＬ）の混合物中のメチル３－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エノアート（Ｃ５７）（９５ｇ、０．８２ｍｏｌ）および１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン（１００ｇ、１．１９ｍｏｌ）の溶液を、１２時間にわたって還流に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、固体を濾過して、生成物を白色の固体として得た。収量：４１ｇ、２７ｍｍｏｌ、３３％。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.00 (s, 3H).

【０４２４】

ステップ３．　７－クロロ－６－メチル［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（Ｐ３）の合成

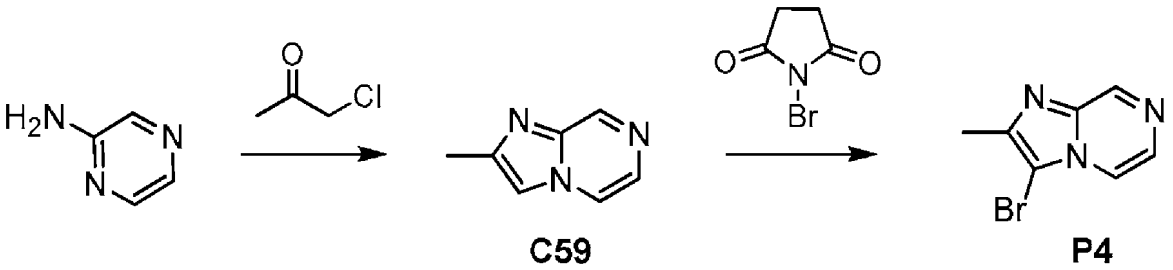
撹拌されているオキシ塩化リン（５００ｍＬ）中の６－メチル［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－オール（Ｃ５８）（１０５ｇ、０．６９９ｍｏｌ）の懸濁液に、室温において、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００ｍＬ）を滴下で添加し、反応混合物を１１０分間にわたって還流に加熱した。混合物を周囲温度に冷却した後に、これを、真空中でほぼ乾燥するまで濃縮し、氷水に注ぎ、炭酸カリウムを加えることにより、ｐＨ９に調整した。その結果生じた溶液をジクロロメタン（８００ｍＬ）で３回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中１７％～３３％酢酸エチル）により、生成物を白色の固体として得た。収量：５５ｇ、３３０ｍｍｏｌ、４７％。LCMS m/z 169.2 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

【０４２５】

調製例Ｐ４

３－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（Ｐ４）

【０４２６】
【化６９】

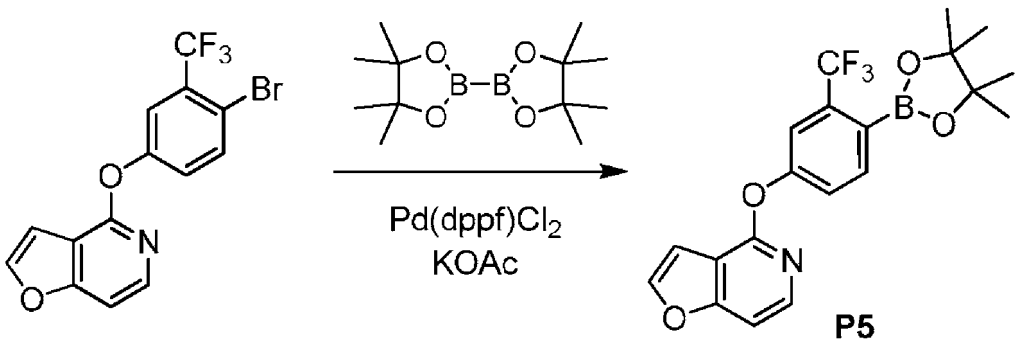


ステップ１．　２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（Ｃ５９）の合成
　ピラジン－２－アミン（１ｇ、１０ｍｍｏｌ）をエタノール（１５ｍＬ）に溶かし、１－クロロプロパン－２－オン（１．２ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）を加えた。その結果生じた溶液を還流において２時間にわたって撹拌し、室温に冷却し、真空中で濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加え、混合物をクロロホルム（２０ｍＬ）で３回抽出し；合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：酢酸エチル中０％～５０％メタノール）により、Ｃ５９をオレンジ色の固体として得た。収量：１２２ｍｇ、０．９１６ｍｍｏｌ、９％。LCMS m/z 133.9 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (br s, 1H), 7.99 (dd, J=4.6, 1.5Hz, 1H), 7.83 (br d, J=4.5Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 2.53 (s, 3H).

【０４２７】
ステップ２．　３－ブロモ－２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（Ｐ４）の合成
　２－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（Ｃ５９）（１２２ｍｇ、０．９１６ｍｍｏｌ）をクロロホルム（２ｍＬ）に溶かし、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１８９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）で処理した。その結果生じた混合物を周囲温度において１．５時間にわたって撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中３３％～１００％酢酸エチル）により、多少のスクシンイミドをなお含有する生成物を得た。この物質をジクロロメタン（２５ｍＬ）に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液（０．５Ｍ、３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物をオフホワイト色の固体として得た。収量：１２５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、６４％。LCMS m/z 213.9 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 7.96 (br s, 2H), 2.51 (s, 3H).

【０４２８】
調製例Ｐ５
４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｐ５）

【０４２９】
【化７０】



　実施例１における４－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ２）の

合成と類似の様式で、４－［４－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（３．５８ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（９９％、３．３３ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（９５％、４．１３ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）、および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７３２ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）と反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中０％～２０％酢酸エチル）により、生成物を白色の固体として得た。収量：２．０３５ｇ、５．０２２ｍｍｏｌ、５０％。LCMS m/z 406.2 (M+H). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.84 (br d, J=8.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.55 (br d, J=2.2Hz, 1H), 7.39 (br dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 1.38 (s, 12H).

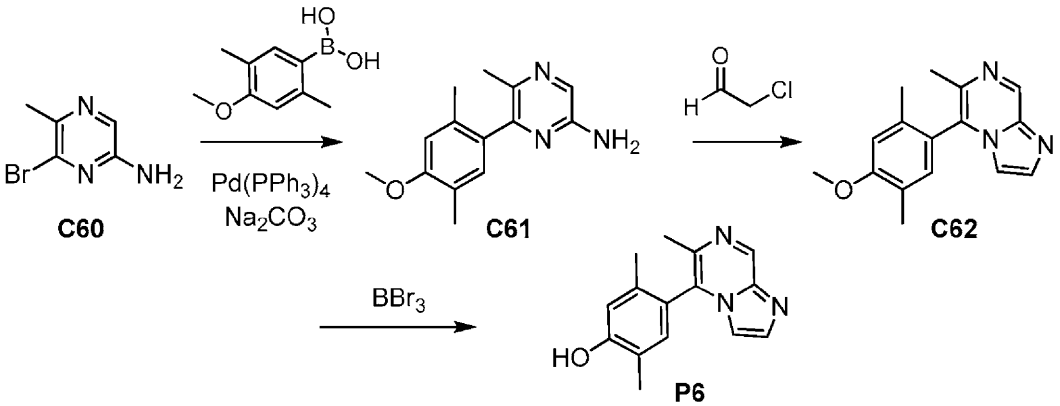
【０４３０】

調製例Ｐ６

２，５－ジメチル－４－（６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－５－イル）フェノール（Ｐ６）

【０４３１】

【化７１】



ステップ１．　６－（４－メトキシ－２，５－ジメチルフェニル）－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｃ６１）の合成

６－ブロモ－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｃ６０、Ａ．Ｒ．Ｈａｒｒｉｓら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　２０１１、６７、９０６３～９０６６を参照されたい；１１１ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）、（４－メトキシ－２，５－ジメチルフェニル）ボロン酸（１２７ｍｇ、０．７０８ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９５％、４０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を圧力管内で混合し、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）および水（０．６ｍＬ）に溶かした。炭酸ナトリウムの水溶液（２．０Ｍ、０．８８５ｍＬ、１．７７ｍｍｏｌ）を加え、反応を、実施例２における６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｃ３）の合成と類似の様式で行った。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中０％～７５％酢酸エチル）により、生成物を得た。収量：１１６ｍｇ、０．４７７ｍｍｏｌ、８１％。LCMS m/z 244.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.83 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.93 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (br s, 3H).

【０４３２】

ステップ２．　５－（４－メトキシ－２，５－ジメチルフェニル）－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（Ｃ６２）の合成

クロロアセトアルデヒド（水中５５％溶液、０．２８ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を、水（３．６ｍＬ）中の６－（４－メトキシ－２，５－ジメチルフェニル）－５－メチルピラジン－２－アミン（Ｃ６１）（１１６ｍｇ、０．４７７ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反

応混合物を、２時間にわたって、マイクロ波反応器内で１１５℃に加熱し、次いで、室温に冷却したら、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０％～１０％メタノール）により、生成物を得た。収量：１１５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、９０％。LCMS m/z 268.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.45 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04
(s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 2.03 (br s, 3H).

【０４３３】

ステップ３．　２，５－ジメチル－４－（６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－５－イル）フェノール（Ｐ６）の合成

５－（４－メトキシ－２，５－ジメチルフェニル）－６－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（Ｃ６２）（１１５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶かし、反応混合物を－７８℃に冷却した。三臭化ホウ素の溶液（ジクロロメタン中１Ｍ、２．５８ｍＬ、２．５８ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下で添加し、その結果生じた混合物を１５分間にわたって撹拌し；次いで、冷却浴を外し、反応混合物を室温において１８時間にわたって撹拌した。メタノール（５ｍＬ）を加え、その結果生じた混合物を、３０分間にわたって穏やかな還流に加熱した。溶媒を真空中で除去し、その結果生じた黄色の残渣を、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回摩砕して、生成物を得た。収量：１０４ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ、９５％。LCMS m/z 254.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.11 (s,
1H), 6.91 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (br s, 3H), 1.98 (br s, 3H).

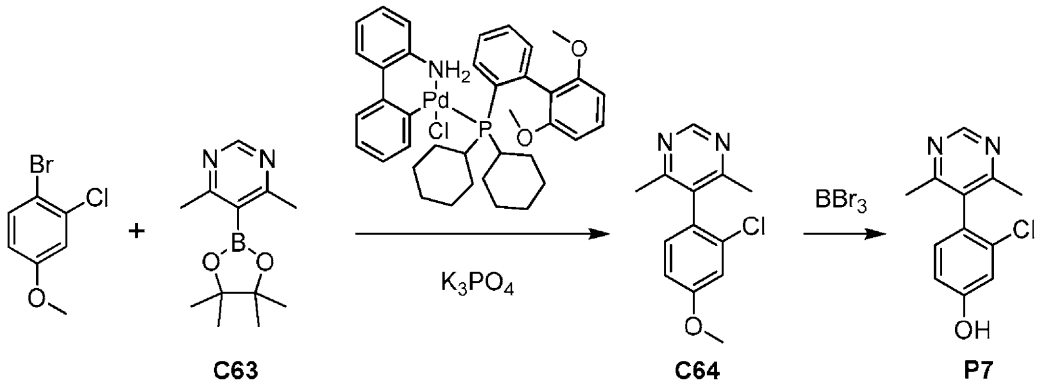
【０４３４】

調製例Ｐ７

３－クロロ－４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）フェノール（Ｐ７）

【０４３５】

【化７２】



C63　　C64　　P7

ステップ１．　５－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン（Ｃ６４）の合成

４，６－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（Ｃ６３、実施例１、ステップ２の方法を使用して、５－ブロモ－４，６－ジメチルピリミジンから調製）（７５０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－２－クロロ－４－メトキシベンゼン（１．４６ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）に溶かし、リン酸カリウム水溶液（０．５Ｍ、１２．８ｍＬ）を加えた。窒素を反応混合物に１０分間にわたって気泡導入した。［２’－（アザニジル－κＮ）ビフェニル－２－イル－κＣ$_2$］（クロロ）［ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）－λ^5－ホスファニル］パラジウム（１１６ｍｇ、０．１６１ｍｍｏｌ）を加え、次いで、窒素気泡導入を数分間にわたって継続した。反応容器を密封し、７０℃において１８時間にわたって撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の物質をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘプタン中２５％酢酸エチル）により精製して、生成物を薄黄色のオイルとし

て得、これは、放置すると固化した。収量：３２０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、４０％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 7.05 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.90
(dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.21 (s, 6H).

【０４３６】

ステップ２．　３－クロロ－４－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）フェノール（Ｐ７）の合成

実施例１８における５－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－メチルフェニル］－６－メチルピリミジン－４－オール（Ｃ３０）を合成するための一般手順に従って、５－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）－４，６－ジメチルピリミジン（Ｃ６４）（３１０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を、生成物に変換した。生成物を、オレンジ色の固体として得た。収量：２８０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、９５％。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 2.20 (s, 6H).

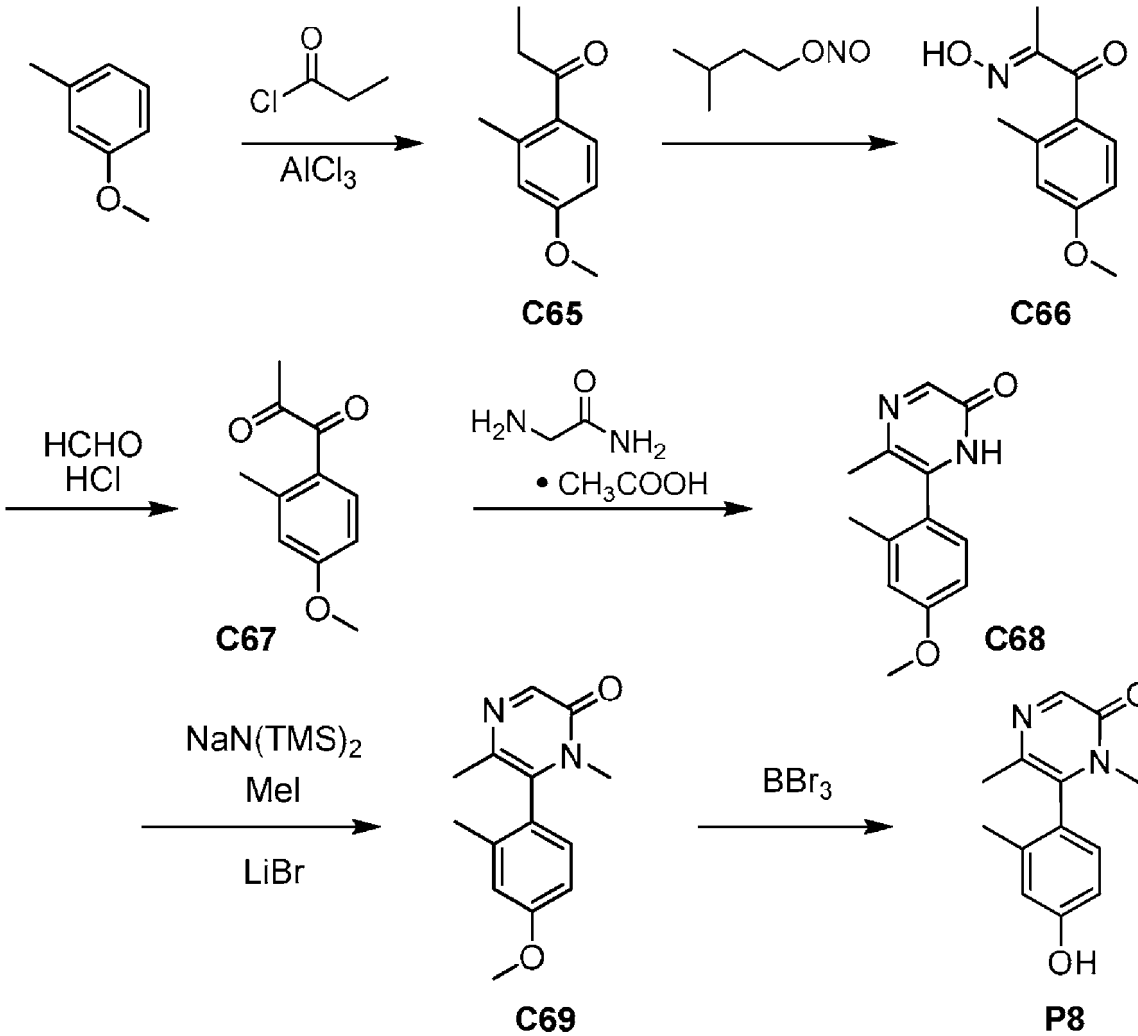
【０４３７】

調製例Ｐ８

６－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン（Ｐ８）

【０４３８】

【化７３】



ステップ１．　１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１－オン（Ｃ６５）の合成

ジクロロメタン（２．５Ｌ）中の１－メトキシ－３－メチルベンゼン（８５．５ｇ、０

．７００ｍｏｌ）および塩化アルミニウム（１３８．６ｇ、１．０４ｍｏｌ）の混合物を氷浴内で冷却し；塩化プロパノイル（９７．１ｇ、１．０５ｍｏｌ）を３０分かけて滴下で添加した。氷浴を外し、その結果生じた混合物を室温において２０分間にわたって撹拌し、次いで、氷浴内で再冷却した。水（１５０ｍＬ）を滴下で添加し、続いて、さらなる水（５００ｍＬ）を加えた。有機相を分離し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中３％酢酸エチル）により、生成物を無色のオイルとして得、これは、室温において放置すると白色の固体になった。ＮＭＲによると、生成物は、少量の別の異性体で汚染されていた。収量：１００ｇ、０．５６ｍｏｌ、８０％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$), 生成物のピーク: δ 7.73 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.73-6.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.3Hz, 3H).

【０４３９】

ステップ２．　２－（ヒドロキシイミノ）－１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１－オン（Ｃ６６）の合成

テトラヒドロフラン（２．５Ｌ）中の１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１－オン（Ｃ６５）（１００ｇ、０．５６ｍｏｌ）の混合物に、亜硝酸イソアミル（１３１ｇ、１．１２ｍｏｌ）および塩化水素（１，４－ジオキサン中４Ｎ、２００ｍＬ）をゆっくりと加えた。混合物を室温において２４時間にわたって撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中３％～１０％酢酸エチル）により、粗製の生成物（１２０ｇ）を得、これを、室温において３０分間にわたって石油エーテル（１Ｌ）および酢酸エチル（１００ｍＬ）の混合物中でスラリー化することによりさらに精製した。混合物を濾過して、生成物を固体として得た。収量：７５ｇ、０．３６ｍｏｌ、６４％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-8.12 (br m, 1H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

【０４４０】

ステップ３．　１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１，２－ジオン（Ｃ６７）の合成

水（７２０ｍＬ）中の２－（ヒドロキシイミノ）－１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１－オン（Ｃ６６）（３７．５ｇ、１８１ｍｍｏｌ）の混合物に、ホルムアルデヒド溶液（４５０ｍＬ）および濃塩酸（２７０ｍＬ）をゆっくりと加えた。反応物の第２のバッチを、同じ手法で調製した。両方の混合物を室温において１８時間にわたって撹拌した。２つのバッチを合わせ、酢酸エチル（３×２Ｌ）で抽出し；合わせた有機抽出物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中５％酢酸エチル）により、生成物を黄色のオイルとして得た。収量：６０ｇ、３１０ｍｍｏｌ、８６％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.75-6.83 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

【０４４１】

ステップ４．　６－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－５－メチルピラジン－２（１Ｈ）－オン（Ｃ６８）の合成

１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１，２－ジオン（Ｃ６７）（４．０ｇ、２１ｍｍｏｌ）および酢酸グリシンアミド（２．７９ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）をメタノール（４０ｍＬ）に溶かし、－１０℃に冷却した。水酸化ナトリウム水溶液（１２Ｎ、３．５ｍＬ、４２ｍｍｏｌ）を加え、その結果生じた混合物を室温にゆっくりと加温した。３日間にわたって撹拌した後に、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、ｐＨが約７になるまで、１Ｎ塩酸水溶液を加えた。水性相を酢酸エチルで複数回抽出し、合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その結果生じた残渣を３：１の酢酸エチル／ヘプタンでスラリー化し、５分間にわたって撹拌し、次いで、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル）により、生成物を淡褐色の固

体として得、これは、１５％の不所望の位置異性体を含有した；この物質をさらに精製することなく使用した。収量：２．０ｇ、８．７ｍｍｏｌ、＜４１％。LCMS m/z 231.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$), 生成物のピーク: δ 8.09 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.2Hz, 1H),
6.82-6.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

【０４４２】

ステップ５．　６－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン（Ｃ６９）の合成

６－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－５－メチルピラジン－２（１Ｈ）－オン（Ｃ６８）（先行するステップから、１．９ｇ、＜８．２ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）に溶かした。臭化リチウム（０．８６ｇ、９．９ｍｍｏｌ）およびナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（９５％、１．９１ｇ、９．８９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を３０分間にわたって撹拌した。ヨウ化メチル（０．６３５ｍＬ、１０．２ｍｍｏｌ）を加え、その結果生じた溶液を室温において１８時間にわたって撹拌した。反応混合物を水で希釈し、１Ｎ塩酸水溶液をゆっくりと少量ずつ加えることにより、約７のｐＨにした。水性層を酢酸エチルで抽出し、合わせた酢酸エチル層を、水で複数回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中７５％～１００％酢酸エチル）により、生成物を粘稠性のオレンジ色のオイルとして得た。収量：１．６７ｇ、６．８４ｍｍｏｌ、２ステップで３３％。LCMS m/z 245.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.03 (br d, J=8Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 3.86 (s,
3H), 3.18 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H).

【０４４３】

ステップ６．　６－（４－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン（Ｐ８）の合成

冷却（－７８℃）されているジクロロメタン中の６－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－１，５－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン（Ｃ６９）（１．８ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジクロロメタン中の三臭化ホウ素の溶液（１Ｍ、２２ｍＬ、２２ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後に、冷却浴を外し、反応混合物を室温に加温し、１８時間にわたって撹拌した。反応物を－７８℃に冷却し、メタノール（１０ｍＬ）をゆっくりと加え；その結果生じた混合物を室温にゆっくりと加温した。反応混合物を真空中で濃縮し、メタノール（２０ｍＬ）を加え、混合物を再び減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）で希釈し、その結果生じた水層を、飽和炭酸ナトリウム水溶液を少量ずつ加えることにより、ｐＨ７にした。混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、生成物を薄い淡褐色の固体として得た。収量：１．４ｇ、６．０ｍｍｏｌ、８１％。LCMS m/z 231.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.85 (br
dd, J=8.2, 2.5Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 (br s, 3H), 2.03 (s, 3H).

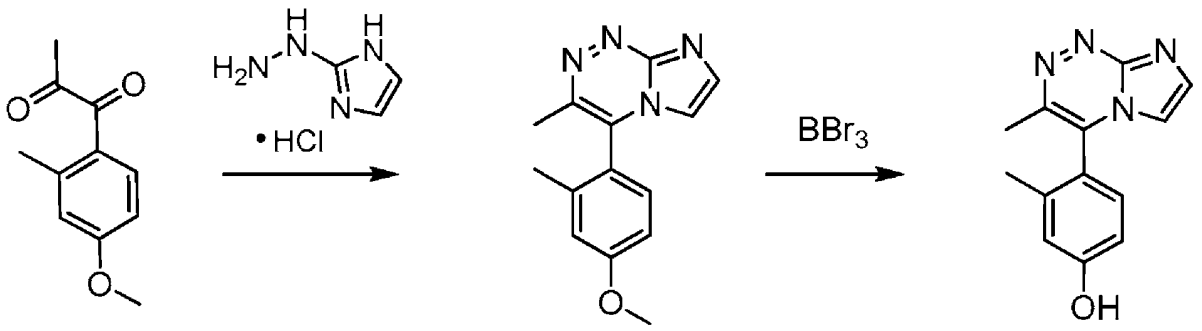
【０４４４】

調製例Ｐ９

３－メチル－４－（３－メチルイミダゾ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）フェノール（Ｐ９）

【０４４５】

【化７４】



C67　　C70　　P9

ステップ１．　４－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－３－メチルイミダゾ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン（Ｃ７０）の合成

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中の１－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）プロパン－１，２－ジオン（Ｃ６７）（１．０ｇ、５．２ｍｍｏｌ）および２－ヒドラジニル－１Ｈ－イミダゾール塩酸塩（１．０５ｇ、７．８ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応器内で２０分間にわたって１００℃に加熱した。反応の進行を薄層クロマトグラフィーにより評価した後に、混合物を２０分間にわたって１２０℃に加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酢酸エチル（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）に溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ｐＨを約８に調整した。水性層を追加の酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中５０％～１００％酢酸エチル）により、生成物を薄黄色の固体として得た．収量：５８７ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、４４％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.1Hz,
1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.03 (br s, 3H).

【０４４６】

ステップ２．　３－メチル－４－（３－メチルイミダゾ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）フェノール（Ｐ９）の合成

調製例Ｐ８において記載したとおり、ジクロロメタン（５ｍＬ）中の４－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）－３－メチルイミダゾ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン（Ｃ７０）（５８７ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）を三臭化ホウ素（ジクロロメタン中１Ｍ、１３．１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）と反応させた。生成物を、淡褐色の固体として得た。収量：５４３ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ、９７％。LCMS m/z 241.1 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)
δ 9.99 (s, 1H), 8.09 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.43 (d,
J=1.2Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (br d, J=2.2Hz, 1H), 6.83 (br dd,
J=8.3, 2.4Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.91 (br s, 3H).

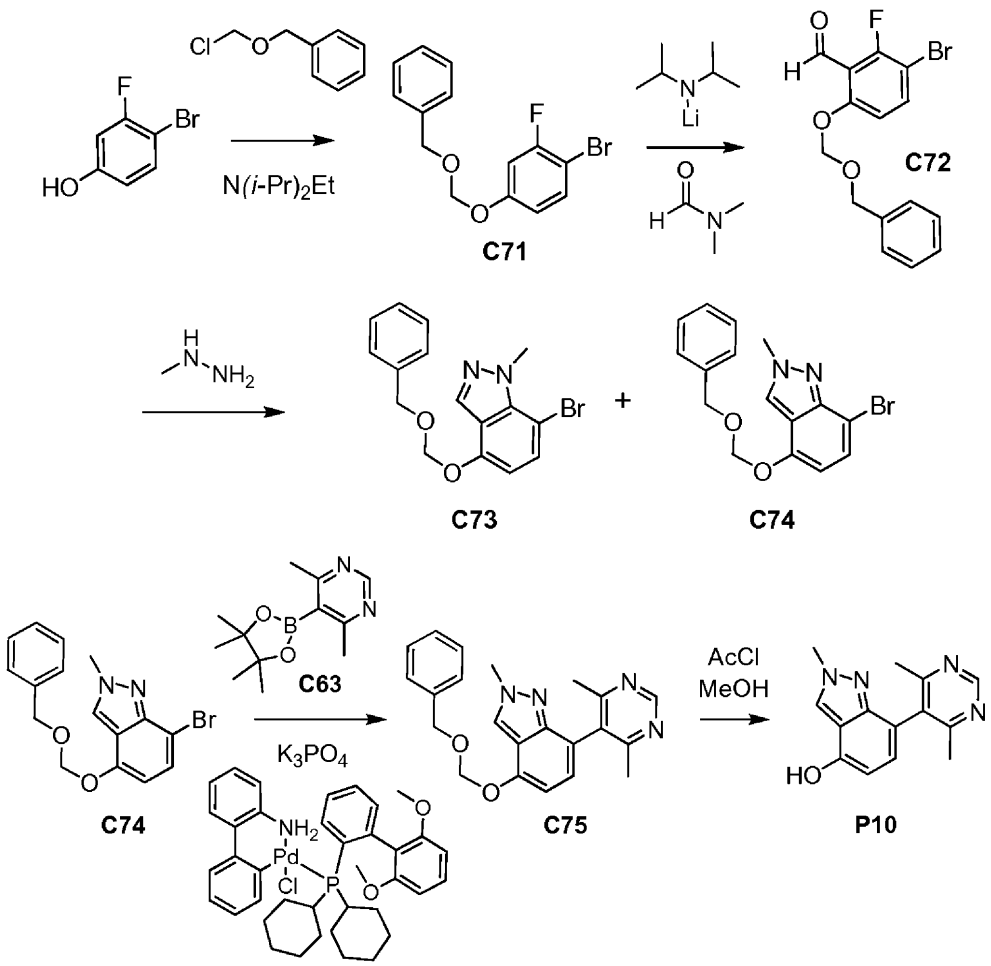
【０４４７】

調製例Ｐ１０

７－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－４－オール（Ｐ１０）

【０４４８】

【化７５】



ステップ１．　４－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－１－ブロモ－２－フルオロベンゼン（Ｃ７１）の合成

ジクロロメタン中の４－ブロモ－３－フルオロフェノール（１．２２ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）、ベンジルクロロメチルエーテル（６０％、２．２２ｍＬ、９．５８ｍｍｏｌ）、およびジイソプロピルエチルアミン（２．２３ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）の溶液を、２時間にわたって還流において加熱した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中１５％～４０％酢酸エチル）により精製して、生成物を無色のオイルとして得た。収量：２．３５ｇ、＞１００％。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD), 特徴的ピーク: δ 7.48 (dd, J=8.9, 8.1Hz, 1H), 6.95 (dd, J=10.6, 2.7Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.1Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.70 (s, 2H).

【０４４９】

ステップ２．　６－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－３－ブロモ－２－フルオロベンズアルデヒド（Ｃ７２）の合成

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の４－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－１－ブロモ－２－フルオロベンゼン（Ｃ７１）（先行するステップから、５２５ｍｇ、＜１．６９ｍｍｏｌ）の溶液を、１５分間にわたって－７８℃に冷却した。次いで、リチウムジイソプロピルアミド（１．６０Ｍ、１．５８ｍＬ、２．５３ｍｍｏｌ）を、１５分かけて滴下で添加した。－７８℃における１時間の後に、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．１９７ｍＬ、２．５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を－７８℃において３０分間にわたって撹拌し、５０％飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、次いで、室温にした。反応混合物を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中１５％～４０％酢酸エチル）により精製し

て、生成物を薄黄色のオイルとして得た。収量：３９７ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、２ステップで８２％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.2, 7.6Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H), 7.04 (dd, J=9.1, 1.5Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.75 (s, 2H).

【０４５０】

ステップ３．　４－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－７－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（Ｃ７３）および４－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－７－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール（Ｃ７４）の合成

６－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－３－ブロモ－２－フルオロベンズアルデヒド（Ｃ７２）（１．４０ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）およびメチルヒドラジン（８．６９ｍＬ、１６５ｍｍｏｌ）の混合物を、圧力容器内で１，４－ジオキサン（８ｍＬ）に溶かし、４時間にわたって１１０℃において、次いで、１６時間にわたって１２０℃において加熱した。混合物を、９０分間にわたって１５０℃においてマイクロ波照射に掛けた。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中１５％～４０％酢酸エチル）により精製して、Ｃ７３を無色のオイルとして、またＣ７４を黄色のオイルとして得た。収量：Ｃ７３、８０１ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、５６％；Ｃ７４、２９６ｍｇ、０．８５２ｍｍｏｌ、２１％。Ｃ７３：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H), 6.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.41 (s, 3H). C74: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (br s, 1H), 7.38 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H), 6.59 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.26 (br s, 3H).

【０４５１】

ステップ４．　４－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－７－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール（Ｃ７５）の合成

４，６－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（Ｃ６３）（１５２ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）、４－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－７－ブロモ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール（Ｃ７４）（１５０ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）、およびリン酸カリウム水溶液（０．５Ｍ、２．５９ｍＬ、１．３０ｍｍｏｌ）の混合物を、２分間にわたって窒素でパージし、その後、［２’－（アザニジル－κＮ）ビフェニル－２－イル－κＣ$_2$］（クロロ）［ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）－λ^5－ホスファニル］パラジウム（３１ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４０時間にわたって７０℃において加熱し、次いで、セライトの薄層で濾過した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中５％～１０％メタノール）により精製して、生成物を暗色のオイルとして得た。収量：６３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、３９％。LCMS m/z 375.2 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H), 6.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

【０４５２】

ステップ５．　７－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－４－オール（Ｐ１０）の合成

メタノール（２ｍＬ）中の塩化アセチル（９８％、０．１２２ｍＬ、１．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール（２ｍＬ）中の４－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－７－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール（Ｃ７５）（６３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。１６時間の後に、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中５％～１０％メタノール）により精製して、生成物をガラス状の固体として得た。収量：３７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、８２％。LCMS m/z 255.2 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.

28 (s, 1H), 6.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.47 (d,
J=7.6Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).

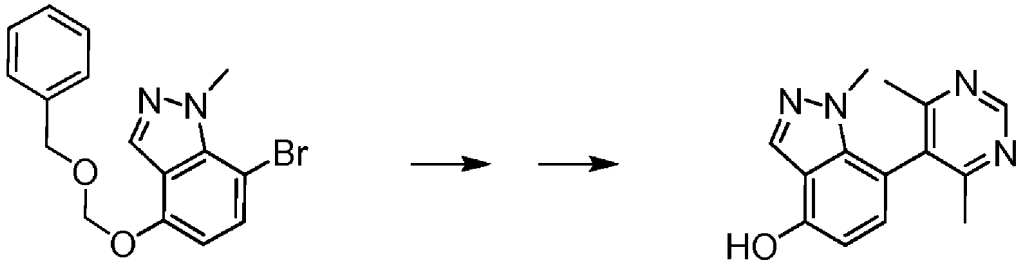
【０４５３】

調製例Ｐ１１

７－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－オール（Ｐ１１）

【０４５４】

【化７６】



調製例Ｐ１０における７－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－４－オール（Ｐ１０）の合成のステップ４および５に従って、化合物Ｐ１１を、４－［（ベンジルオキシ）メトキシ］－７－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（Ｃ７３）から調製して、生成物をオフホワイト色の固体として得た。収量：３６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、６４％。LCMS m/z 255.2 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_{6}$)
δ 10.40 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.96
(d, J=7.6Hz, 1H), 6.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.15 (s, 6H).

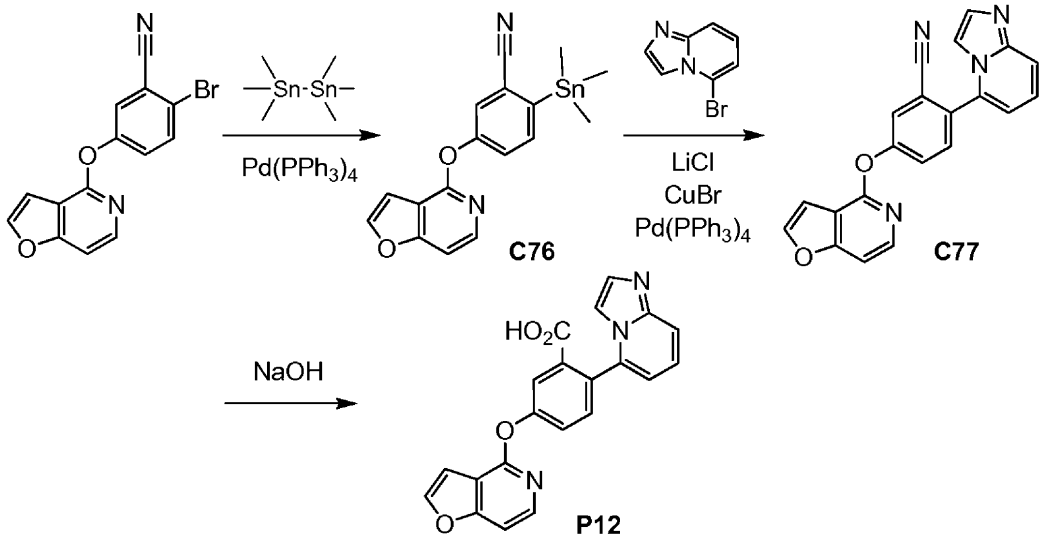
【０４５５】

調製例Ｐ１２

５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）安息香酸（Ｐ１２）

【０４５６】

【化７７】



ステップ１．　５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（トリメチルスタンナニル）ベンゾニトリル（Ｃ７６）の合成

１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル（実施例７におけるステップ３の方法により２－ブロ

モ－５－ヒドロキシベンゾニトリルおよび４－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジンから調製；４－ヨードフロ［３，２－ｃ］ピリジンは、アセトニトリル中で塩化アセチルおよびヨウ化ナトリウムと共に４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジンから合成した）（７．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ヘキサメチルジスタンナン（２１．８ｇ、６６．６ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１．２８ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を加えた。その結果生じた混合物を１８時間にわたって１２０℃において加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製の残渣を得、これらをシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：４００：１の石油エーテル／酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：６．０ｇ、１５ｍｍｏｌ、６７％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.26 (dd, J=5.8, 0.9Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 0.47 (s, 9H).

【０４５７】

ステップ２．　５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）ベンゾニトリル（Ｃ７７）の合成

テトラヒドロフラン（１６０ｍＬ）中の５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（トリメチルスタンニル）ベンゾニトリル（Ｃ７６）（８．３ｇ、２１ｍｍｏｌ）の溶液に、５－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３．９ｇ、２０ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（０．６７ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）、臭化銅（Ｉ）（０．５７ｇ、４．０ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２．２７ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４８時間にわたって還流に加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中７％～２０％酢酸エチル）により精製して、生成物を茶色の固体として得た。収量：５ｇ、１３ｍｍｏｌ、６８％。LCMS m/z 353.0 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD, 濃HCl), 特徴的ピーク: δ
8.23-8.26 (m, 1H), 8.12 (br d, AB四重線の半分, J=8Hz, 1H),
8.06 (br d, AB四重線の半分, J=8Hz, 1H), 7.93 (br d, J=6Hz,
1H), 7.77-7.81 (m, 1H).

【０４５８】

ステップ３．　５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）安息香酸（Ｐ１２）の合成

水酸化ナトリウムの水溶液（１５％ｗ／ｖ、２５ｍＬ）に、５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）ベンゾニトリル（Ｃ７７）（４．３５ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）およびエタノール（２５ｍＬ）を加え、反応混合物を１８時間にわたって還流に加熱した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで抽出した。水層を、３Ｎ塩酸水溶液でｐＨ７に調整し；その結果生じた混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチルおよびジクロロメタンで洗浄し、次いで、真空下で乾燥させて、生成物を黄色の固体として得た。収量：１．９ｇ、５．１ｍｍｏｌ、４２％。LCMS m/z 371.9 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6),
特徴的ピーク: δ 8.17 (d, J=2.4Hz,
1H), 8.04 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.9Hz, 1H), 6.72 (br d, J=6.7Hz, 1H).

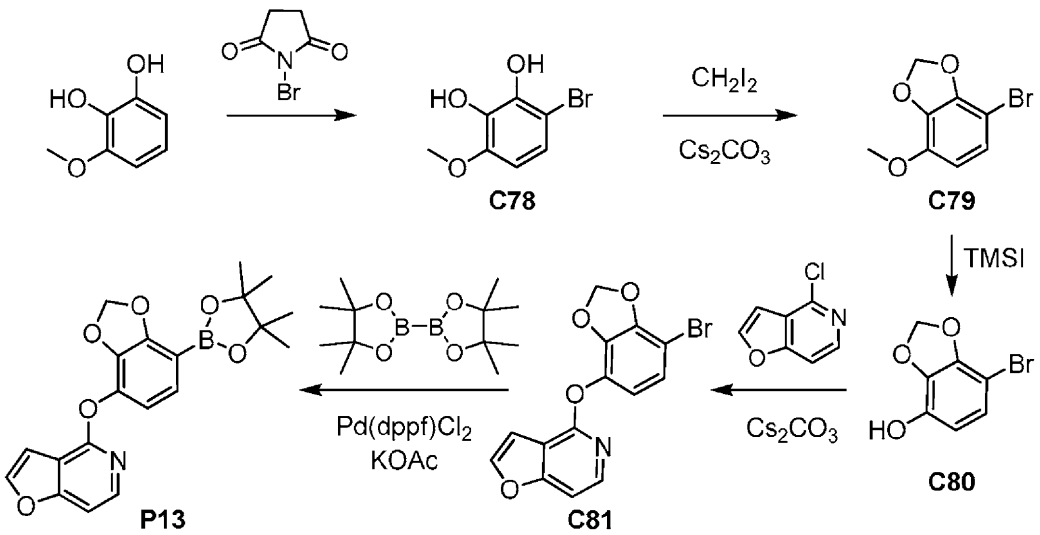
【０４５９】

調製例Ｐ１３

４－｛［７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－４－イル］オキシ｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｐ１３）

【０４６０】

【化７８】



ステップ１．　３－ブロモ－６－メトキシベンゼン－１，２－ジオール（Ｃ７８）の合成

アセトニトリル（１０ｍＬ）中の３－メトキシベンゼン－１，２－ジオール（５７８ｍｇ、４．１２ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃において、アセトニトリル（５ｍＬ）中のＮ－ブロモスクシンイミド（９５％、８１１ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。０℃においての２時間の後に、チオ硫酸ナトリウム水溶液（１Ｍ、２ｍＬ）を加えた。１０分の後に、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中２０％～４０％酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：８５８ｍｇ、０．３．９２ｍｍｏｌ、９５％。LCMS m/z 216.8 (M-H). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.43 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

【０４６１】

ステップ２．　４－ブロモ－７－メトキシ－１，３－ベンゾジオキソール（Ｃ７９）の合成

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の３－ブロモ－６－メトキシベンゼン－１，２－ジオール（Ｃ７８）（４２０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジヨードメタン（０．１７０ｍＬ、２．１１ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６９０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃において１時間にわたって撹拌し、次いで、室温に冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。固体を濾過により除去し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を５０％飽和塩化ナトリウム水溶液（４×２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中２０％～４０％酢酸エチル）により精製して、生成物を白色の固体として得た。収量：３３５ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、７６％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

【０４６２】

ステップ３．　７－ブロモ－１，３－ベンゾジオキソール－４－オール（Ｃ８０）の合成

アセトニトリル（５ｍＬ）中の４－ブロモ－７－メトキシ－１，３－ベンゾジオキソール（Ｃ７９）（１８６ｍｇ、０．８０５ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化トリメチルシリル（０．３４３ｍＬ、２．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１８時間にわたって８５℃において加熱し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中３０％～４０％酢酸エチル）により精製して、生成物をオイルとして得た。収量：５９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、３４％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.44 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.05 (s, 2H).

【０４６３】

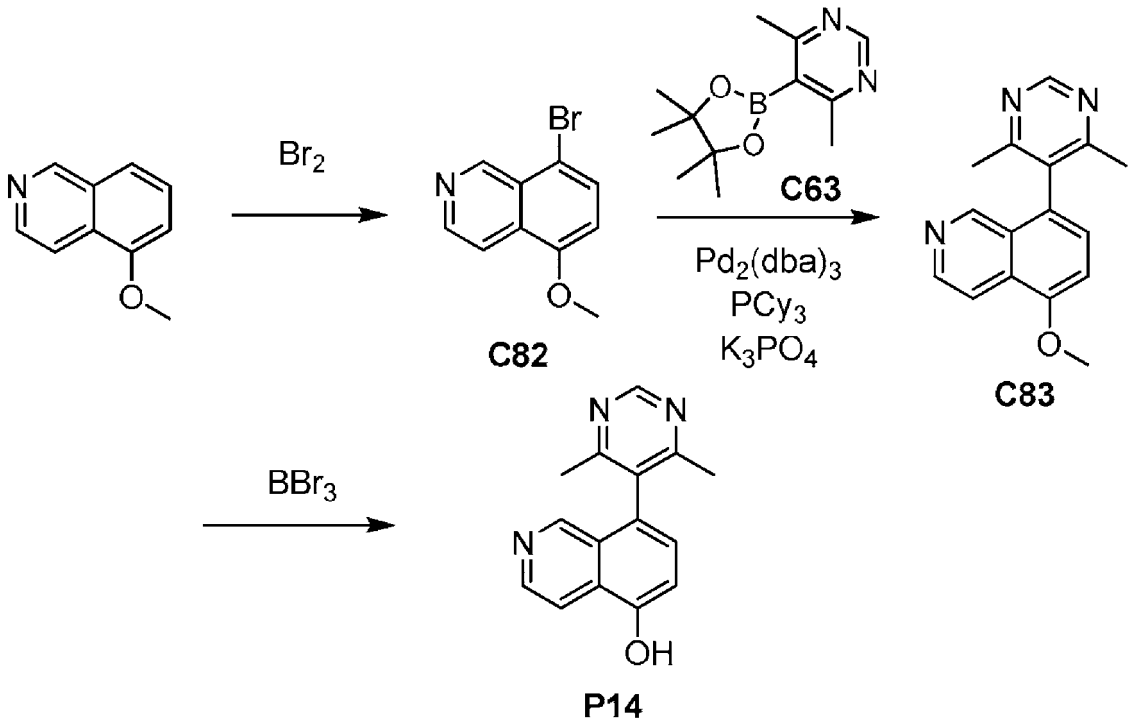
ステップ４．　４－［（７－ブロモ－１，３－ベンゾジオキソール－４－イル）オキシ］

フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ８１）の合成
ジメチルスルホキシド（２ｍＬ）中の７－ブロモ－１，３－ベンゾジオキソール－４－オール（Ｃ８０）（５９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン（６２．７ｍｇ、０．４０８ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（２２４ｍｇ、０．６８７ｍｍｏｌ）の混合物を、４時間にわたって１４０℃において加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Ｃ８０　１６ｍｇで実施した同様の反応と合わせた。酢酸エチルを加え、固体を濾過により除去した。濾液を５０％飽和塩化ナトリウム水溶液（３×１５ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中１０％～３０％酢酸エチル）により精製して、生成物をオイルとして得た。収量：６１ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ、５３％。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　３３５．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０４６４】
ステップ５．　４－｛［７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－４－イル］オキシ｝フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｐ１３）の合成
４－［（７－ブロモ－１，３－ベンゾジオキソール－４－イル）オキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ８１）（６１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（９９％、７０．３ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５０％、２６．３ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（５５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の混合物を、アセトニトリル（３ｍＬ）中で混合した。５分間にわたって、反応混合物に窒素を気泡導入した後に、これを１８時間にわたって８０℃において加熱した。次いで、反応混合物を、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄してセライトの薄層で濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を水（１５ｍＬ）および酢酸エチル（２０ｍＬ）に分配した。水性層を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し；合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中１５％～５０％酢酸エチル）により精製して、生成物を薄黄色のゴムとして得た。収量：２５ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、３７％。
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz,
1H), 7.21 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 6.92 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 1.37 (s, 12H).

【０４６５】
調製例Ｐ１４
８－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）イソキノリン－５－オール（Ｐ１４）
【０４６６】

【化７９】



ステップ１．　８－ブロモ－５－メトキシイソキノリン（Ｃ８２）の合成

酢酸（１５ｍＬ）中の５－メトキシイソキノリン（１．４８ｇ、９．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（５ｍＬ）中の臭素（２．１ｇ、１３ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。室温においての３日間の後に、反応混合物を０℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中５％～３３％酢酸エチル）により精製して、生成物を固体として得た。収量：１．７２ｇ、７．２２ｍｍｏｌ、７８％。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.64 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

【０４６７】

ステップ２．　８－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－メトキシイソキノリン（Ｃ８３）の合成

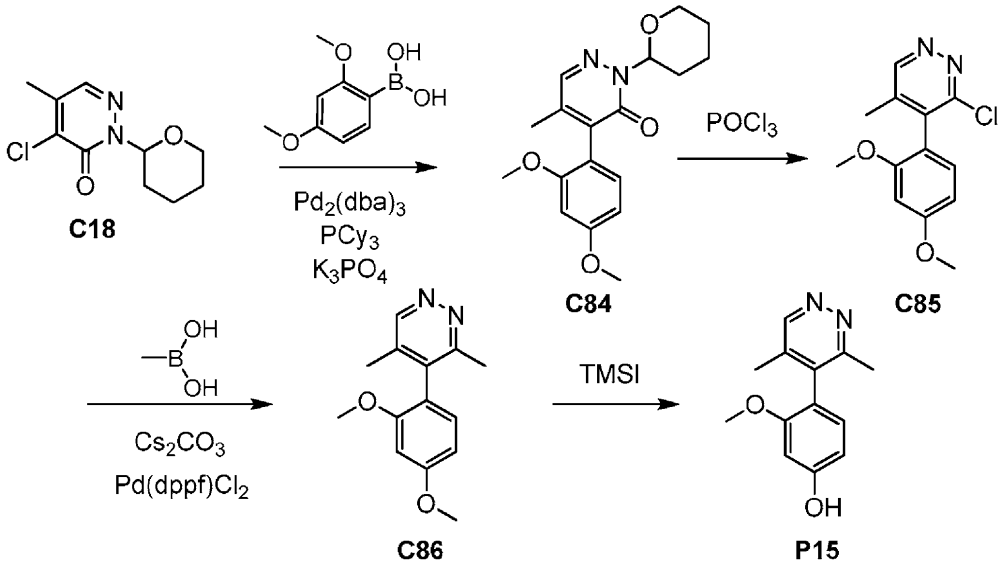
１，４－ジオキサン（７５ｍＬ）および水（５ｍＬ）中の８－ブロモ－５－メトキシイソキノリン（Ｃ８２）（１．７２ｇ、７．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、４，６－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（Ｃ６３）（２．２０ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（６５９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（４０３ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、およびリン酸カリウム（３．０７ｇ、１４．４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素で５分間にわたって脱気し、次いで、６時間にわたって１２０℃において撹拌した。さらなる４，６－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（Ｃ６３）（１．１ｇ、４．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を７時間にわたって１２０℃において撹拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０．５％～２．５％メタノール）により精製して、生成物を固体として得た。収量：１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ、５３％。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.56-8.60 (m, 2H), 8.07 (dd, J=5.8, 0.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.08 (s, 6H).

【０４６８】

ステップ３．　８－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）イソキノリン－５－オー

ル（Ｐ１４）の合成
ジクロロメタン（６０ｍＬ）中の８－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）－５－メトキシイソキノリン（Ｃ８３）（１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃において三臭化ホウ素（４．７ｇ、１９ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。混合物を室温に加温し、一晩撹拌し、その後、－２０℃においてメタノールでクエンチした。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し；水性層をジクロロメタン（５×５０ｍＬ）および酢酸エチル（５×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０．５％～５％メタノール）により精製して、生成物を固体として得た。収量：３００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、３１％。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.49-8.55 (m, 2H), 8.04 (br d, J=6Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.8Hz, 1H), 2.07 (s, 6H).

【０４６９】
調製例Ｐ１５
４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メトキシフェノール（Ｐ１５）
【０４７０】
【化８０】



ステップ１．　４－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ８４）の合成
１，４－ジオキサン（２５０ｍＬ）中の４－クロロ－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ１８）（３０ｇ、１３０ｍｍｏｌ）、（２，４－ジメトキシフェニル）ボロン酸（２６ｇ、１４０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（９．６９ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（７．５ｇ、２７ｍｍｏｌ）、およびリン酸カリウム一水和物（６９ｇ、３００ｍｍｏｌ）の混合物を、３時間にわたって還流において加熱し、次いで、室温に冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中９％～１７％酢酸エチル）により、生成物を黄色の固体として得た。収量：４０ｇ、１２０ｍｍｏｌ、９２％。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$), ジアステレオマーの混合物, 特徴的ピーク: δ 7.76および7.77 (2 s, 計1H), [7.10 (d, J=8.3Hz)および7.07 (d, J=8.3Hz), 計1H], 6.51-6.59 (m, 2H), 6.06-6.12 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74および3.76 (2 s, 計3H), 1.99および2.00 (2 s, 計3H).

【０４７１】
ステップ２．　３－クロロ－４－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－メチルピリダジン（Ｃ８５）の合成

４－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（Ｃ８４）（３０ｇ、９１ｍｍｏｌ）をオキシ塩化リン（１５８ｍＬ）に溶かし、混合物を、５時間にわたって還流において加熱し、室温に冷却し、氷水に注いだ。反応物を中和するために、炭酸カリウムを慎重に加え、続いて、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中１７％～５０％酢酸エチル）により、生成物をオレンジ色の固体として得た。収量：２０ｇ、７６ｍｍｏｌ、８３％。LCMS m/z 264.7 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.53
(dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

【０４７２】

ステップ３．　４－（２，４－ジメトキシフェニル）－３，５－ジメチルピリダジン（Ｃ８６）の合成

１，４－ジオキサン（３００ｍＬ）中の３－クロロ－４－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－メチルピリダジン（Ｃ８５）（１８ｇ、６８ｍｍｏｌ）、メチルボロン酸（１７ｇ、２８０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５．２ｇ、７０ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（４６ｇ、１４０ｍｍｏｌ）の混合物を、２．５時間にわたって還流において加熱し、次いで、室温に冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中１７％～５０％酢酸エチル）により、生成物をオレンジ色の固体として得た。収量：１４ｇ、５７ｍｍｏｌ、８４％）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２４５．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０４７３】

ステップ４．　４－（３，５－ジメチルピリダジン－４－イル）－３－メトキシフェノール（Ｐ１５）の合成

ヨウ化トリメチルシリル（５８ｇ、２９０ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（１００ｍＬ）中の４－（２，４－ジメトキシフェニル）－３，５－ジメチルピリダジン（Ｃ８６）（１２ｇ、４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、混合物を、１８時間にわたって還流において加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、メタノールでゆっくりと希釈し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に分配した。水性層を酢酸エチル（４×１５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：石油エーテル中５０％～１００％酢酸エチル）により、生成物を黄色の固体として得た。収量：３．０ｇ、１３ｍｍｏｌ、２６％。LCMS m/z 230.7 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.53
(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

【０４７４】

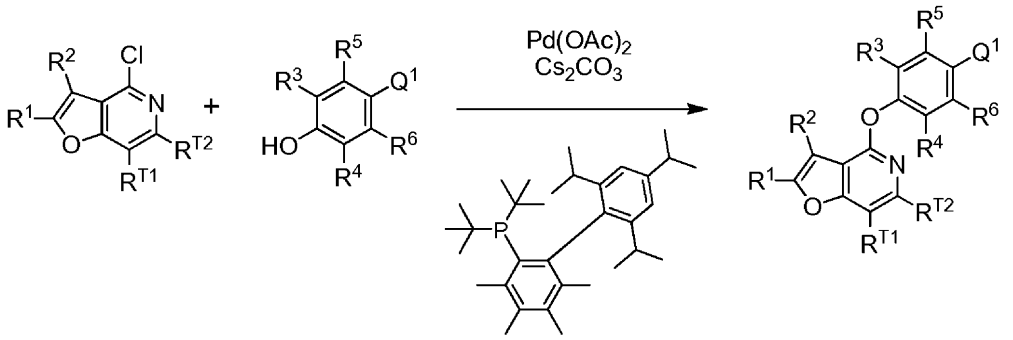
方法

方法Ｍ１～Ｍ７では、ある種の本発明の化合物を調製するための具体的な方法を記載する。

方法Ｍ１：フェノールと４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジンとのパラジウム触媒反応

【０４７５】

【化８１】



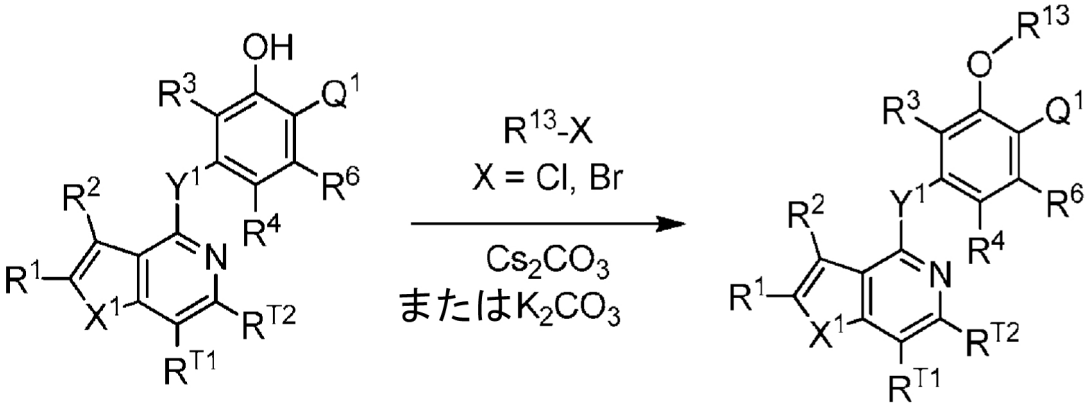
適切なフェノールおよび４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジンの溶液を、脱気した１，４－ジオキサンを使用して０．２Ｍにおいて調製した。２ドラムバイアルに、このフェノール溶液（０．５ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）および４－クロロフロ［３，２－ｃ］ピリジン溶液（０．５ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）を装入した。炭酸セシウム（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、およびジ－ｔｅｒｔ－ブチル［３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリ（プロパン－２－イル）ビフェニル－２－イル］ホスファン（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを、真空排気、続く窒素充填の３ラウンドに掛け、その結果生じた混合物を振盪し、１２時間にわたって１００℃において加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（１．５ｍＬ）および酢酸エチル（２．５ｍＬ）に分配し、ボルテックス処理し、沈降させた。有機層を硫酸ナトリウム（１．０ｇ）を充填された固相抽出カートリッジに通し；この抽出手順を２回繰り返し、合わせた濾液を真空中で濃縮した。生成物を一般に、ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ；移動相Ａ：水中０．０３％水酸化アンモニウム水（ｖ／ｖ）；移動相Ｂ：アセトニトリル中０．０３％水酸化アンモニウム（ｖ／ｖ）；勾配：Ｂのパーセンテージを漸増、１０％または２０％Ｂで出発）により精製した。

【０４７６】

方法Ｍ２：フェノールのアルキル化

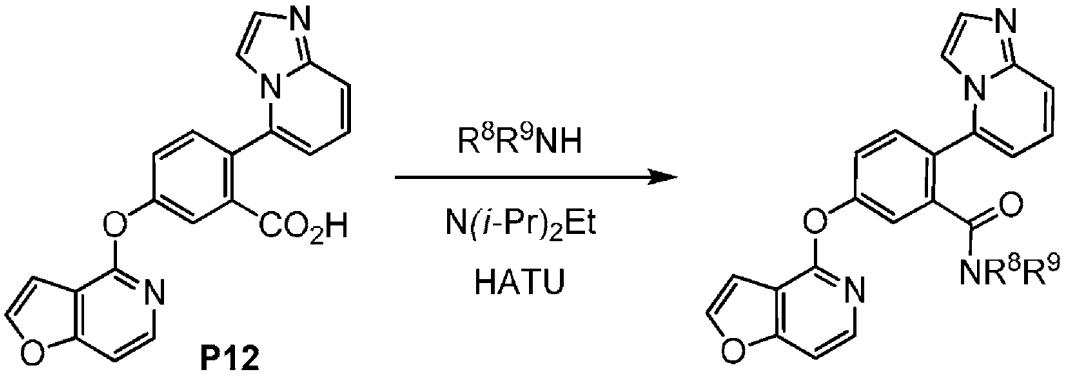
【０４７７】

【化８２】

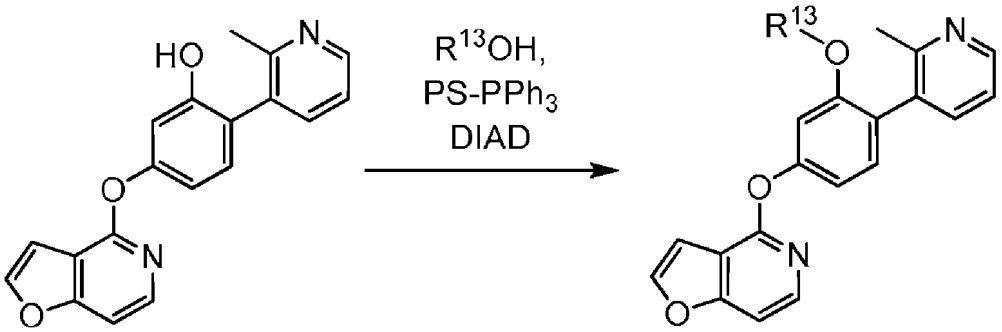


無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２ｍＬ）中の適切なフェノール（０．０５０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、炭酸セシウムまたは炭酸カリウム（０．１０ｍｍｏｌ、２．０当量）、ヨウ化ナトリウム（０．００８ｍｍｏｌ、０．２当量）、ならびに適切な臭化物または塩化物試薬（０．０７５ｍｍｏｌ、１．５当量）のいずれかで処理した。反応バイアルを封止し、８０℃において１６時間にわたって振盪した。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相ＨＰＬＣ（勾配：０．２２５％ギ酸を含有する水中のアセトニトリル、またはｐＨ１０の水酸化アンモニウム水溶液中のアセトニトリルのいずれかの濃度の漸増）により精製して、最終化合物を得た。

【０４７８】
方法Ｍ３：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを使用してのアミドの形成
【０４７９】
【化８３】



無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２ｍＬ）中の５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）安息香酸（Ｐ１２）（０．０６０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、適切な市販のアミン（０．０９０ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ、０．０６０ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．２４０ｍｍｏｌ、４．０当量）で処理した。反応バイアルを封止し、３０℃において１６時間にわたって振盪した。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相ＨＰＬＣ（勾配：０．２２５％ギ酸を含有する水中のアセトニトリル、またはｐＨ１０の水酸化アンモニウム水溶液中のアセトニトリルのいずれかの濃度の漸増）により精製して、最終化合物を得た。
【０４８０】
方法Ｍ４：フェノールの光延反応
【０４８１】
【化８４】

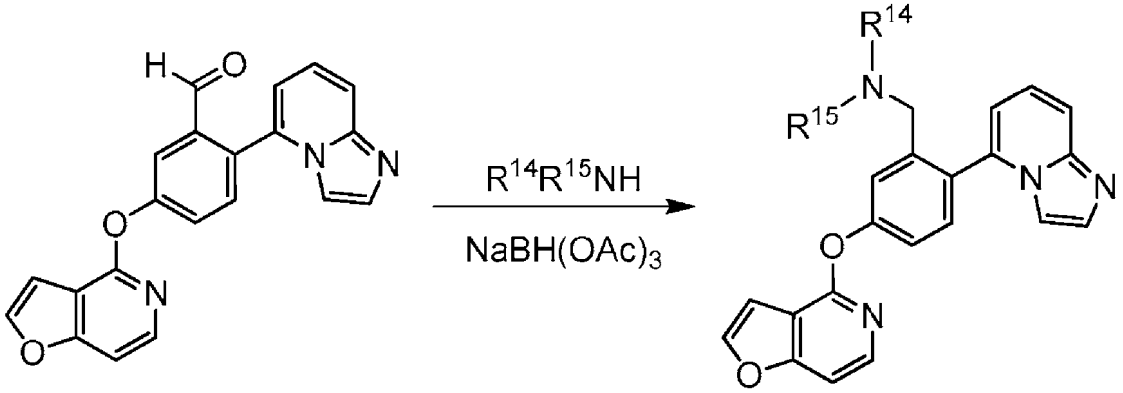


テトラヒドロフラン／ジクロロメタン（ｖ／ｖ＝１：１、１．０ｍＬ）中の５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（２－メチルピリジン－３－イル）フェノール（実施例１８１のメチルエーテル開裂により調製）（０．０７５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、適切な市販の第一級アルコール（０．１２０ｍｍｏｌ、１．６当量）およびポリマー支持トリフェニルホスフィン（０．２２５ｍｍｏｌ、３．０当量）を含有するバイアルに加えた。ジイソプロピルアゾジカルボキシラート（ＤＩＡＤ；０．１５０ｍｍｏｌ、２．０当量）を、反応バイアルに加え、次いで、これを封止し、３０℃において１６時間にわたって振盪した。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を、逆相ＨＰＬＣ（勾配：０．２２５％ギ酸を含有する水中のアセトニトリル、またはｐＨ１０の水酸化アンモニウム水溶液中のアセトニトリルのいずれかの濃度の漸増）により精製して、最終化合物を得た。
【０４８２】

方法Ｍ５：アルデヒドの還元的アミノ化

【０４８３】

【化８５】



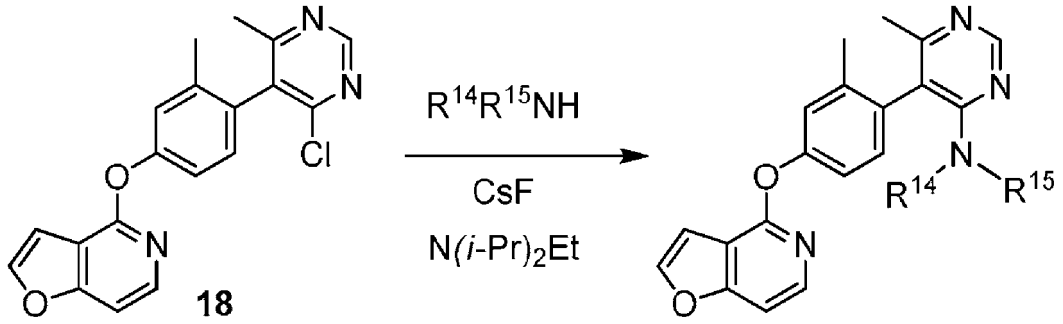
ジクロロメタン（１．０ｍＬ）中の５－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）－２－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－イル）ベンズアルデヒド［実施例１の手順を使用して、４－ブロモ－３－（１，３－ジオキサン－２－イル）フェノール（Ｆ．Ｋａｉｓｅｒら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００２、６７、９２４８～９２５６を参照されたい）から調製し、続いて、テトラヒドロフラン中の塩酸水溶液で脱保護］（０．０９４ｍｍｏｌ、１．２５当量）の溶液を、適切な市販のアミン（０．０７５ｍｍｏｌ、１．０当量）を含有するバイアルに加えた。炭酸水素ナトリウム（１８ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ、３．０当量）を加え、反応バイアルを封止し、３０℃において１６時間にわたって振盪した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（４７ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ、３．０当量）を加え、反応混合物を３０℃において追加の５時間にわたって振盪した。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相ＨＰＬＣ（勾配：０．１％トリフルオロ酢酸を含有する水中のアセトニトリルの濃度の漸増）により精製して、最終化合物を得た。

【０４８４】

方法Ｍ６：ヘテロアリール塩化物のアミンの置き換え

【０４８５】

【化８６】



無水ジメチルスルホキシド（０．５ｍＬ）中の４－［４－（４－クロロ－６－メチルピリミジン－５－イル）－３－メチルフェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（実施例１８）（０．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、適切な市販のアミン（０．１１０ｍｍｏｌ、２．２当量）を含有するバイアルに加えた。ジイソプロピルエチルアミン（０．１７０ｍｍｏｌ、３．４当量）およびフッ化セシウム（１５ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、２．０当量）を加え、反応バイアルを封止し、１２０℃において１６時間にわたって振盪した。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣を逆相ＨＰＬＣ（勾配：０．２２５％ギ酸または０．１％トリフルオロ酢酸のいずれかを含有する水中のアセトニトリルの濃度の漸増）により精製して、最終化合物を得た。

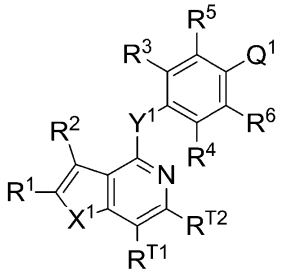
【０４８６】

方法Ｍ７：シュードモナス・プチダ（ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｐｕｔｉｄａ）を使用し

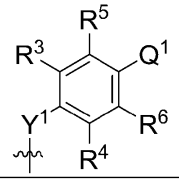
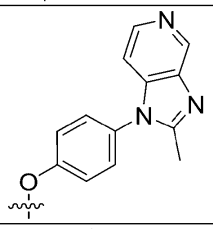
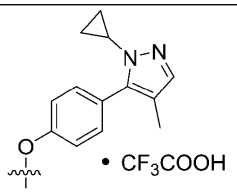
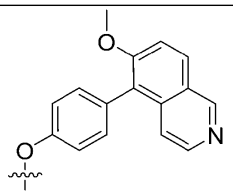
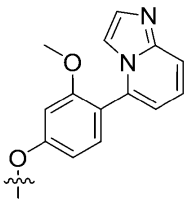
ての微生物による酸化
ステップ１．　生体触媒の生産
　シュードモナス・プチダ（ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｐｕｔｉｄａ）（ＡＴＣＣ　１７４５３）を含有する凍結シードバイアルを、－８０℃フリーザーから取り出し、解凍し、３リットルーバッフル付き振盪フラスコ（Ｃｏｒｎｉｎｇ、＃４３１２５３）内のＩＯＷＡ培地（１Ｌ；ＩＯＷＡ培地は、グルコース［２０ｇ］、塩化ナトリウム［５ｇ］、リン酸水素カリウム［５ｇ］、大豆粉［５ｇ］、および酵母エキス［５ｇ］からなり；混合物はｐＨ７．０に調整され、その後、オートクレーブ内で滅菌された）に接種するために使用した。３０℃および１６０ｒｐｍにおいて、２インチの偏心距離を有するオービタルシェーカー上で振盪させながら、培養を２～４日間にわたって成長させた。細胞を遠心分離により採取し；細胞ペレットを－８０℃において凍結した。
【０４８７】
ステップ２．　酸化反応
　シュードモナス・プチダ（ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｐｕｔｉｄａ）（ＡＴＣＣ　１７４５３）の細胞を、緩衝液１５０ｍＬあたり細胞４５ｇの濃度において、水性リン酸カリウム緩衝液（２５ｍＭ、ｐＨ７．０）に懸濁させた。この懸濁液を、１リットルーバッフル付き振盪フラスコ（Ｎａｌｇｅ、４１１６－１０００）に加え、ジメチルスルホキシド（３ｍＬ）中の基質（３０ｍｇ）の溶液を、懸濁液に加えた。フラスコを３０～４０℃および３００ｒｐｍにおいて、２４～９６時間にわたって、１インチ偏心距離を有するオービタルシェーカー上でインキュベートした。
【０４８８】
ステップ３．　反応後処理
　反応物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮した。生成物をクロマトグラフィーによる技法を使用して単離した。
【０４８９】

【表１－１】

表 1. 実施例 31～208

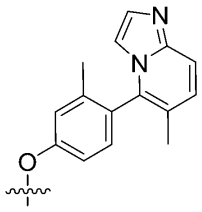
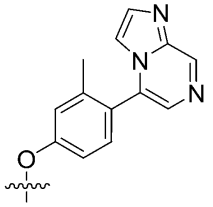
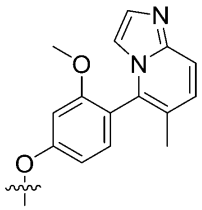
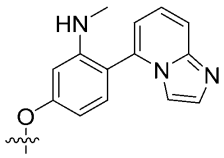
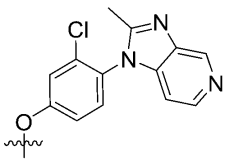
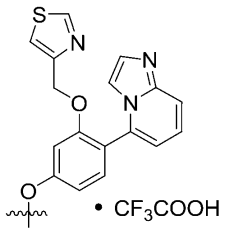


R^1、R^2、R^{T1}、および R^{T2} のそれぞれは H であり、X^1=O

実施例番号		調製方法; 市販されていない出発物質	^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$)、δ (ppm);質量スペクトル、観察されたイオン m/z(M+H)または HPLC 保持時間(分);質量スペクトル m/z(M+H)(別段に示さない限り)
31		実施例 5	9.07 (br s, 1H), 8.40 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.45 (br AB 四重線, J_{AB}=8.9Hz, $\Delta\nu_{AB}$=28.6Hz, 4H), 7.30 (dd, J=5.8, 0.8Hz, 1H), 7.17 (dd, J=5.6, 0.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); 343.1
32		実施例 15	3.012 分 [1]; 332
33		実施例 1[65]	2.501 分 [2]; 369
34		実施例 16; C10	8.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.65 (br d, J=9.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.30-7.31 (m, 1H), 7.28 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.26 (dd, J=9.0, 6.8Hz, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 6.94-6.98 (m, 3H), 6.77 (dd, J=6.8, 1.0Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); 358.0

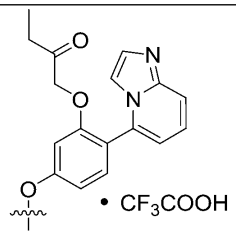
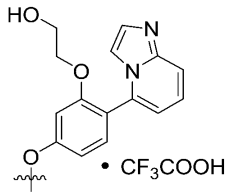
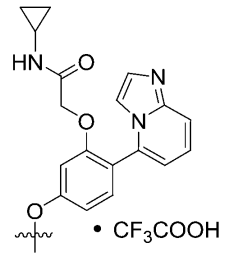
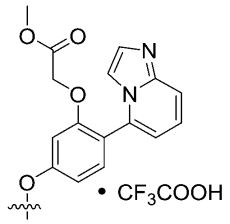
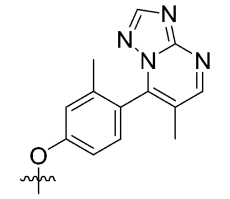
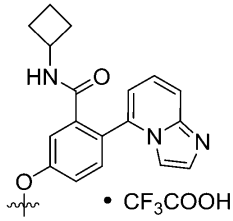
【０４９０】

【表１－２】

35		実施例 6; C2、C55	選択ピーク: 8.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); 356.3
36		実施例 6; C2	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.57-7.58 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.53 (dd, J=5.7, 1.0Hz, 1H), 7.37 (br d, J=2.2Hz, 1H), 7.27 (br dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.10 (s, 3H); 343.0
37		実施例 6; C10、C55	A. 8.10 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.57 (br d, J=9.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.16 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.02 (d, AB パターンの半分, J=2.2Hz, 1H), 6.99 (dd, ABX パターンの半分, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); 372.2
38		実施例 16[3]	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.61 (br d, J=9.0Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.49 (br d, J=5.9Hz, 1H), 7.33 (dd, J=9.0, 7.0Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 6.88 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.51 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 2.59 (d, J=5.1Hz, 3H); 357.0
39		実施例 5[4]	9.06 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.39 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.32 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.02 (dd, J=5.5, 1.0Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); 377.0
40		方法 M2	2.353 分 [5]; 441

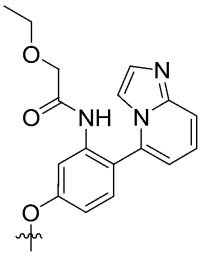
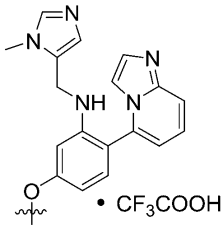
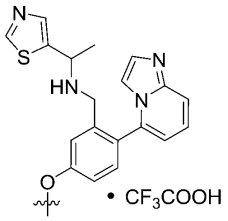
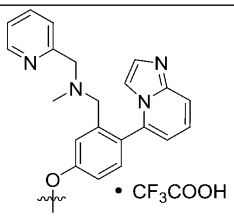
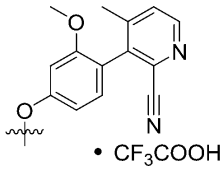
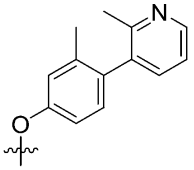
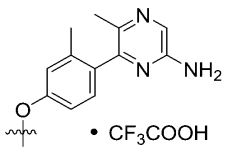
【０４９１】

【表１－３】

41		方法 M2	2.388 分 [5]; 414
42		方法 M2	2.437 分 [6]; 388
43		方法 M2	2.457 分 [6]; 441
44		方法 M2	2.574 分 [6]; 416
45		実施例 20; C2、P3	^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 4H), 6.93 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H); 358.0
46		方法 M3	2.329 分 [5]; 425

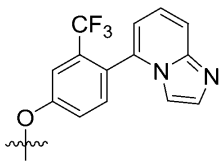
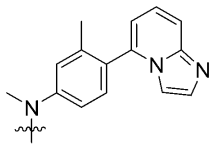
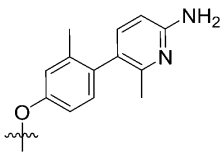
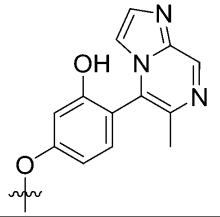
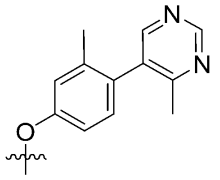
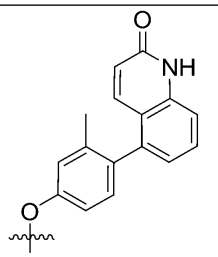
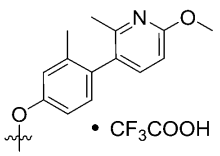
【０４９２】

【表１－４】

47		実施例 16[76]	2.574 分 [6]; 429
48		実施例 16[7]	2.25 分 [6]; 437
49		方法 M5	2.097 分 [6]; 468
50		方法 M5	1.907 分 [5]; 462
51		実施例 6; C10[8]	3.17 分 [9]; 358.1
52		実施例 6; C2	2.31 分 [9]; 317.1
53		実施例 6; C2、C60	2.40 分 [9]; 333.2

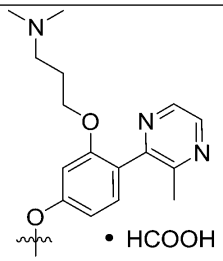
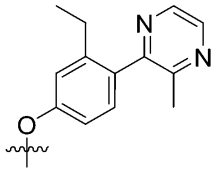
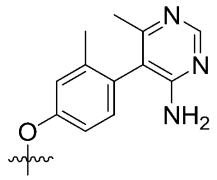
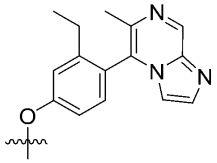
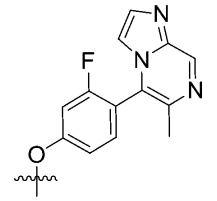
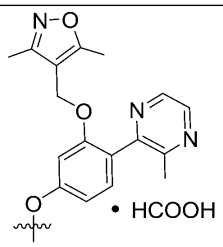
【０４９３】

【表１－５】

54		実施例 20; P5	特徴的ピーク: 8.07 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.65 (br dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.54 (br d, J=8.5Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H); 396.0
55		実施例 17[10]	特徴的ピーク: 8.20 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.39 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.16 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 7.06 (br d, J=5.8Hz, 1H), 6.88 (br d, J=6.5Hz, 1H), 5.73-5.76 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); 355.5
56		実施例 6; C2	2.40 分 [9]; 332.3
57		実施例 6[11]; C10、C45	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.02 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 6.99-7.00 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 2.44 (s, 3H); 359.1
58		実施例 1	^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.8, 0.9Hz, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.17 (AB 四重線, J_{AB}=8Hz, Δv_{AB}=4Hz, 2H), 6.94 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H); 318.1
59		実施例 1	3.06 分 [9]; 369.0
60		実施例 6; C2	3.77 分 [12]; 347.2

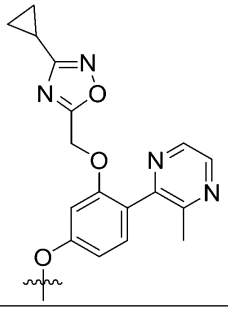
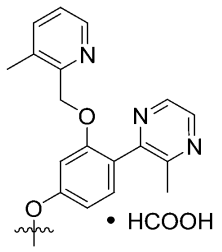
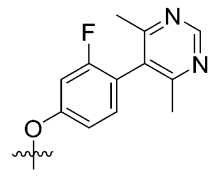
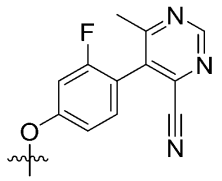
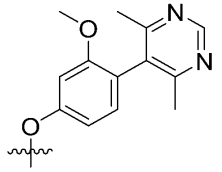
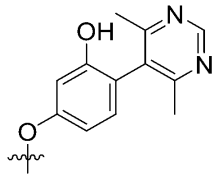
【０４９４】

【表１－６】

61		方法 M2	2.497 分 [6]; 405
62		実施例 1[13]	8.47-8.50 (m, 2H), 8.05 (d, J=6Hz, 1H), 7.64 (d, J=2Hz, 1H), 7.12-7.26 (m, 4H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 6.83-6.85 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (q, J=7Hz, 2H), 1.06 (t, J=7Hz, 3H); 332.3
63		実施例 1	2.07 分 [9]; 333.1
64		実施例 1[13]; C45	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.36 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.43 (dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=2.3, 0.9Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.47 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.5Hz, 3H); 371.1
65		実施例 1; C45、C49	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.45 (dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=10.5, 2.3Hz, 1H), 7.33 (br dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); 361.3
66		方法 M2	3.091 分 [6]; 429

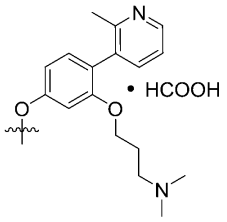
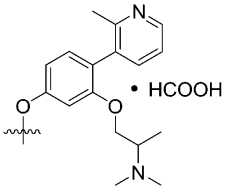
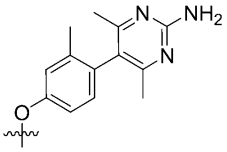
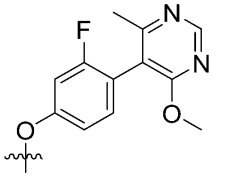
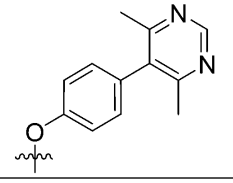
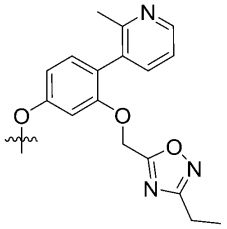
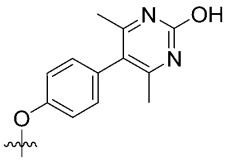
【０４９５】

【表１－７】

67		P1[14]	8.46-8.49 (m, 2H), 8.05 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.04 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 1H), 1.01-1.08 (m, 2H), 0.94-0.99 (m, 2H); 441.9
68		方法 M2	2.623 分[6]; 425
69		実施例 23[15]	8.99 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=5.8, 0.9Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 6.94 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.37 (s, 6H); 336.2
70		実施例 1; C49	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.05 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.32 (dd, J=10.7, 2.3Hz, 1H), 7.27 (ddd, J=8.4, 2.3, 0.5Hz, 1H), 7.00 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.54 (s, 3H); 347.1
71		実施例 1; C10	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.40 (br d, J=6.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 6.91 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.31 (s, 6H); 347.9
72		実施例 71[11]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.01 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 2.35 (s, 6H); 333.9

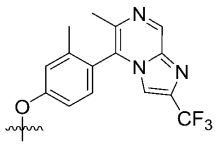
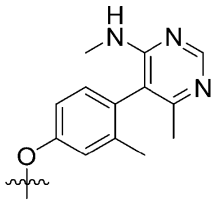
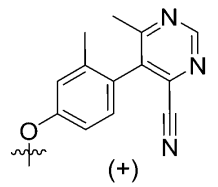
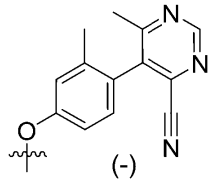
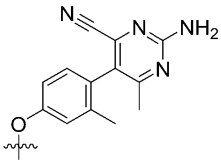
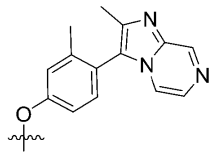
【０４９６】

【表１－８】

73		方法 M4	1.997 分 [5]; 404
74		方法 M4	1.997 分 [5]; 404
75		実施例 1	2.32 分 [9]; 347.2
76		実施例 20[16]; C49	8.72 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.37 (br s, 3H); 351.9
77		実施例 5	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.38 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 4H), 6.94 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.35 (s, 6H); 318.1
78		方法 M4	2.691 分 [6]; 429
79		実施例 1; C52	^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.34 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.22 (br d, J=8.5Hz, 2H), 6.92 (dd, J=2.2, 0.7Hz, 1H), 2.26 (s, 6H); 334.1

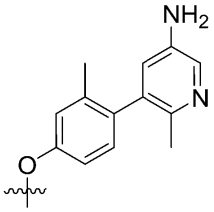
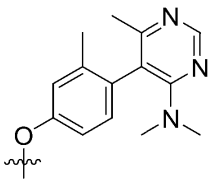
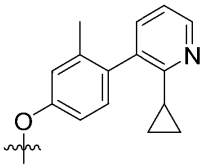
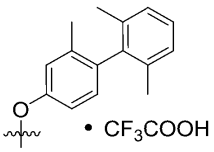
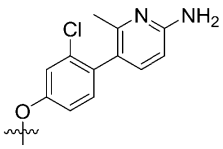
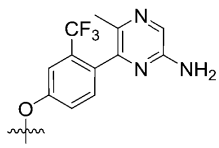
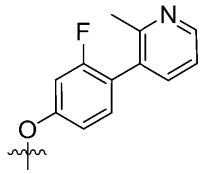
【０４９７】

【表１－９】

80		実施例 6; C2[17]	9.17 (s, 1H), 8.09 (d J=5.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 3H), 6.97 (dd, J=2.1, 0.9Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); 425.0
81		実施例 18[18]	8.61 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, AB 四重線の半分, J=8.3Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 4.64 (br s, 1H), 2.98 (d, J=5.0Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); 347.0
82	 (+)	実施例 20; C2[19、20]	9.19 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.65 (br d, J=2.2Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); 343.4
83	 (-)	実施例 20; C2[19、20]	9.19 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); 343.4
84		実施例 1[21]	8.08 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.15 (d, AB 四重線の半分, J=8.3Hz, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 5.29 (br s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); 358.0
85		実施例 20; C2、P4	9.06 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.84 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J=4.6, 1.5Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.28 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.24 (br dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10 (br s, 3H); 357.2

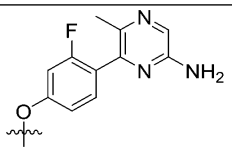
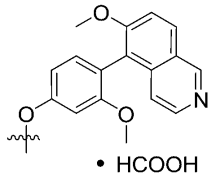
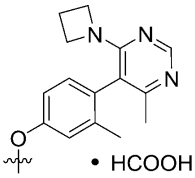
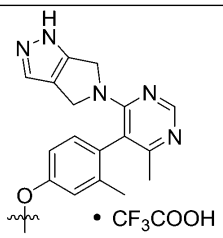
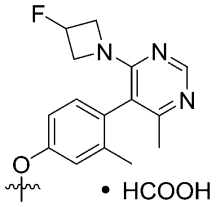
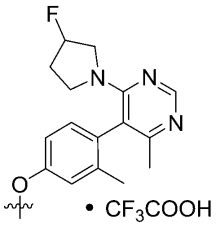
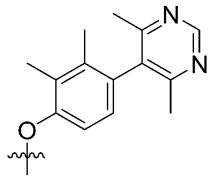
【０４９８】

【表１－１０】

86		実施例 16; C2	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.33 (br d, J=6.0Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.04 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); 332.2
87		実施例 18[18]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.39 (dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.18 (br d, J=2.3Hz, 1H), 7.11 (br dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.1, 0.9Hz, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.10 (2 s, 計 6H); 361.1
88		実施例 20; C2[22]	8.47 (dd, J=4.9, 1.8Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.18 (br d, J=2.2Hz, 1H), 7.14 (br dd, J=8.2, 2.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.6, 4.7Hz, 1H), 6.92 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.08-1.16 (m, 2H), 0.78-0.93 (m, 2H); 343
89		実施例 6; C2	4.07 分 [9]; 330.2
90		実施例 1[77]	2.455 分 [5]; 352
91		実施例 6; P5、C60	^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.99 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.68-7.69 (m, 1H), 7.54 (ddq, J=8.4, 2.4, 0.6Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.36 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.02 (dd, J=2.2, 1.1Hz, 1H), 5.02 (br s, 2H), 2.14 (s, 3H); 386.9
92		実施例 1; C49	2.25 分 [5]; 321

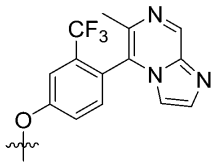
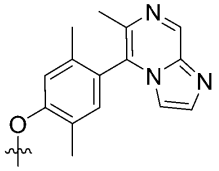
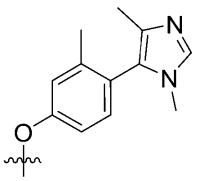
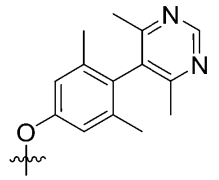
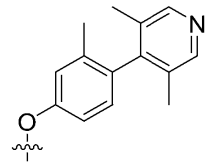
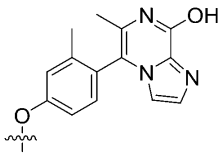
【０４９９】

【表１－１１】

93		実施例 1; C49	2.751 分 [6]; 337
94		実施例 1; C10	2.423 分 [5]; 399
95		方法 M6	2.463 分 [5]; 373
96		方法 M6	2.286 分 [5]; 425
97		方法 M6	2.464 分 [5]; 391
98		方法 M6	2.522 分 [5]; 405
99		実施例 1	8.98 (s, 1H), 8.01 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.23 (br d, J=5.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); 346.0

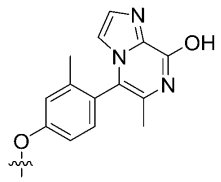
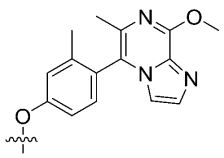
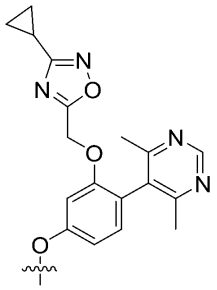
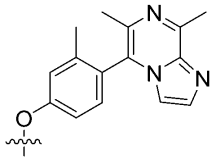
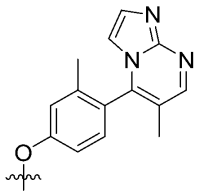
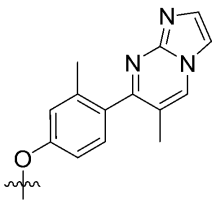
【０５００】

【表１－１２】

100		実施例 2; 実施例 91	^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9.00 (s, 1H), 8.05 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.91 (br d, J=2.5Hz, 1H), 7.88 (br d, J=2Hz, 1H), 7.75 (ddq, J=8.4, 2.3, 0.6Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.60 (br d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (dd, J=5.8, 1.1Hz, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.05 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.25 (s, 3H); 410.9
101		実施例 5; P6	2.51 分 [9]; 371.2
102		実施例 6; C2[23]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.30 (br d, J=2.3Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 6.99 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H); 319.9
103		実施例 5[24]	^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.9, 0.8Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.87 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.95 (br s, 6H); 346.2
104		実施例 6; C2	1.90 分 [9]; 331.1
105		実施例 19[25]	11.15 (br s, 1H), 8.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 6.93-6.97 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); 372.8

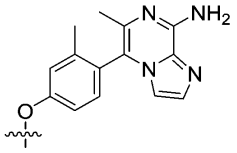
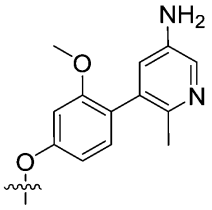
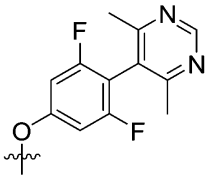
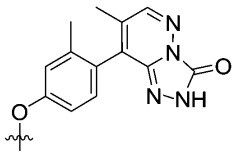
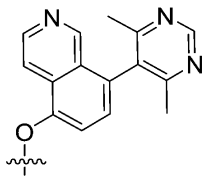
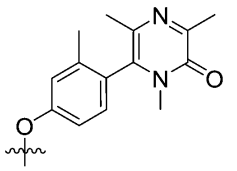
【０５０１】

【表１－１３】

106		実施例 19[26]	11.28 (br s, 1H), 8.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 6.92-6.97 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); 372.8
107		C4[27]	8.08 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.23-7.33 (m, 4H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.08 (br s, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); 387.1
108		実施例 72[14]	8.96 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.28 (dd, J=5.8, 0.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.1, 0.8Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.01-1.08 (m, 2H), 0.92-0.98 (m, 2H); 455.9
109		C4[28]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); 370.9
110		実施例 1[29]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.03 (dd, J=2.1, 0.9Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H); 357.1
111		実施例 1[29]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.00 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H); 357.1

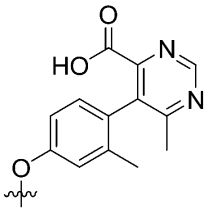
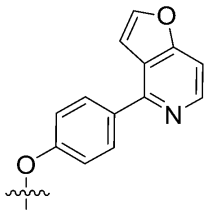
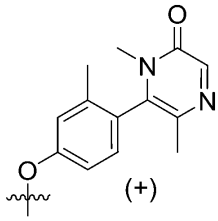
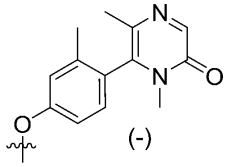
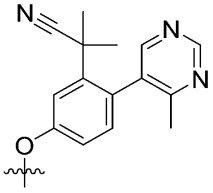
【０５０２】

【表１－１４】

112		C4[30]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.99 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (dd, J=2.3, 0.9Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (br s, 3H); 371.9
113		実施例 16; C10	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.36 (dd, J=6.0, 1.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.96 (br d, J=2.7Hz, 1H), 6.95 (br d, J=2.2Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); 348.1
114		調製例 P7; C63[31]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 8.95 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.42 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.00 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.33 (s, 6H); 354.0
115		実施例 11[32]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.49 (dd, J=5.9, 1.1Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (br d, J=2.6Hz, 1H), 7.17 (br dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.2, 0.9Hz 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); 374.0
116		方法 M1; P14	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 7.92 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.17 (dd, J=2.0, 1.0Hz, 1H), 2.26 (s, 6H); 369.0
117		実施例 5; P8[33]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.04 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.51 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (br d, J=2Hz, 1H), 7.22 (br dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 362.2

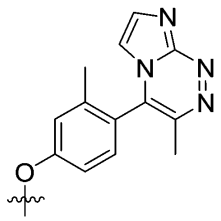
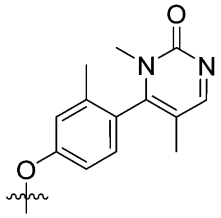
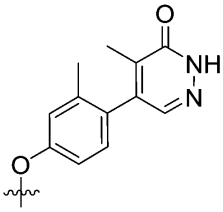
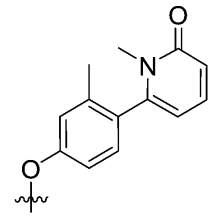
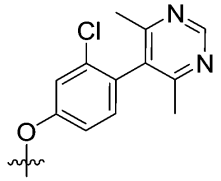
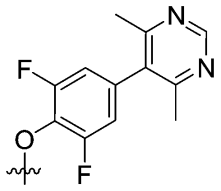
【０５０３】

【表１－１５】

118		実施例 82[34]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.01 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.85 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.39 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 6.75-6.78 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); 362.1
119		実施例 6; C52	8.60 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.03-8.08 (m, 3H), 7.72 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.8, 1.1Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.25 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H); 329.1
120		実施例 5; P8[35]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.40 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.29 (br d, J=2.3Hz, 1H), 7.22 (br dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 2.06 (s, 3H); 348.1
121		実施例 5; P8[35]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.40 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.22 (br dd, J=8, 2Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 2.06 (s, 3H); 348.1
122		脚注 36	9.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 7.29 (br d, J=5.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); 371.1

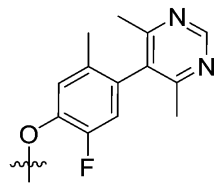
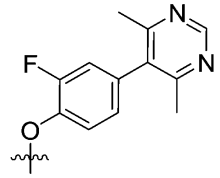
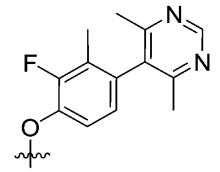
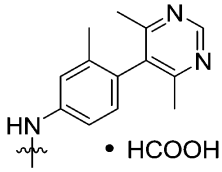
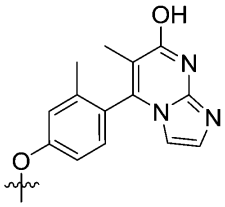
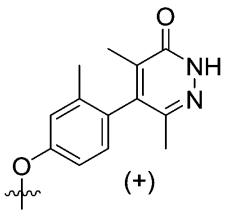
【０５０４】

【表１－１６】

123		実施例 5; P9	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.14 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (dd, J=5.7, 0.9Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.42 (br d, J=2.2Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); 358.2
124		C24[37]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.91 (d J=2.3Hz, 1H), 7.40 (dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 6.98 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); 348.1
125		実施例 1[38]; C19	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38 (dd, J=5.8, 0.8Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21 (br d, J=2.3Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.1, 0.9Hz, 1H), 2.18 (br s, 3H), 2.01 (s, 3H); 333.9
126		実施例 16; C2	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.50 (dd, J=5.7, 0.7Hz, 1H), 7.47 (dd, J=9.1, 6.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (br d, J=2.2Hz, 1H), 7.17 (br dd, J=8.1, 2.4Hz, 1H), 7.11 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 6.45 (dd, J=9.1, 1.2Hz, 1H), 6.13 (dd, J=6.8, 1.3Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); 333.2
127		方法 M1; P7	1.06 分 [39]; 352.0
128		方法 M1，調製例 P7	1.03 分 [39]; 354.1

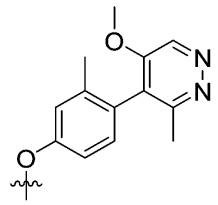
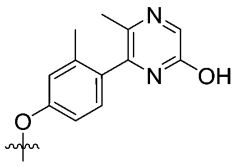
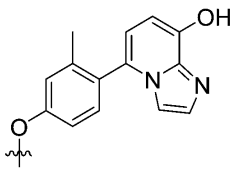
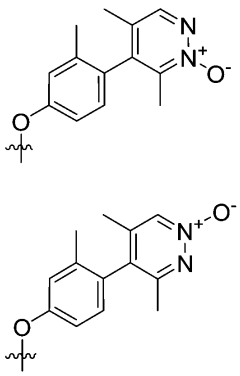
【０５０５】

【表１－１７】

129		方法 M1，調製例 P7[40]	1.03 分 [39]; 350.1
130		方法 M1，調製例 P7	0.97 分 [39]; 336.1
131		方法 M1，調製例 P7	1.02 分 [39]; 350.1
132		実施例 17[41]	1.85 分 [5]; 331
133		方法 M7[42]; 実施例 146	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.41 (br d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.32 (br d, J=2.4Hz, 1H), 7.25 (br dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.11 (br d, J=2Hz, 1H), 7.02 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 6.80 (br d, J=2Hz, 1H), 2.17 (br s, 3H), 1.91 (s, 3H); 373.2
134		実施例 27[43]; C2	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (br s, 1H), 8.15 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.04 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.50 (br d, J=5.8Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.18 (br dd, ABX パターンの半分, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.15 (br d, AB 四重線の半分, J=8.2Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); 348.0

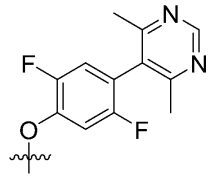
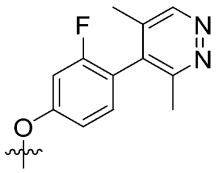
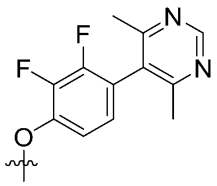
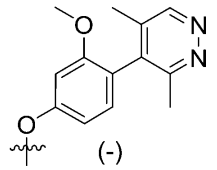
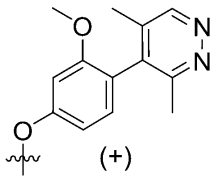
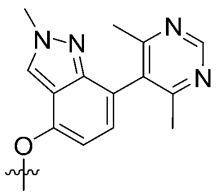
【０５０６】

【表１－１８】

135		実施例 12; C2[44]	8.99 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.26 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.21 (br d, J=2Hz, 1H), 7.17 (br dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.04 (br s, 3H); 348.2
136		実施例 5; C68[45]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (dd, J=6, 1Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22 (br d, J=2Hz, 1H), 7.15 (br dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H); 334.1
137		実施例 1[46、38]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.43 (dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.02 (dd, J=2.1, 0.9Hz, 1H), 2.14 (s, 3H); 357.8
138		実施例 12[47]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6), 位置異性体 N-オキシドの約 1:1 混合物; δ 8.35 および 8.51 (2 s, 計 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.04 (br s, J=5.7Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), [7.07 (dd, J=2.2, 0.9Hz)および 7.08 (dd, J=2.2, 0.9Hz), 計 1H], 2.08 および 2.10 (2 s, 計 3H), 2.00 および 2.02 (2 s, 計 3H), 1.94 (s, 3H); 348.2

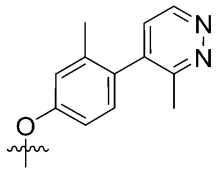
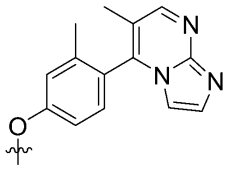
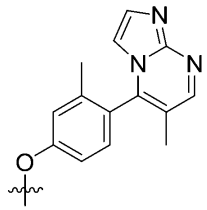
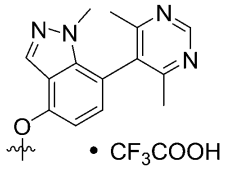
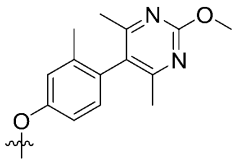
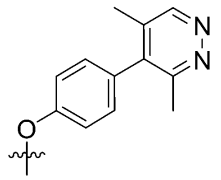
【０５０７】

【表１－１９】

139		実施例 5[48]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.68 (dd, J=9.6, 6.7Hz, 1H), 7.62 (dd, J=10.3, 6.8Hz, 1H), 7.55 (dd, J=5.8, 0.5Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.1, 0.8Hz, 1H), 2.29 (s, 6H); 354.1
140		実施例 12; C49	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.55 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.44 (dd, J=10.8, 2.2Hz, 1H), 7.27 (br dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); 336.2
141		実施例 5[49]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.56 (dd, J=5.9, 0.9Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.23 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.29 (s, 6H); 354.1
142	 (-)	実施例 12; C10[50]	8.95 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.28 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 6.91 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); 348.2
143	 (+)	実施例 12; C10[50]	8.96 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.28 (dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 6.91 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); 348.2
144		方法 M1; P10	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.53 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.2, 1.1Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.20 (s, 6H); 372.0

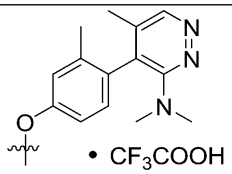
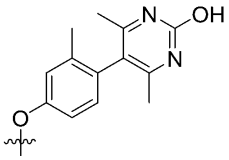
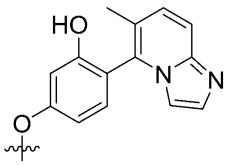
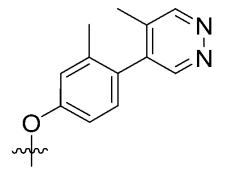
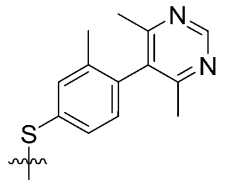
【０５０８】

【表１－２０】

145		実施例 12[51]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.49 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.17 (br dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); 318.1
146		実施例 20; C2[52、53、54]	特徴的ピーク: 8.57 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); 357.1
147		実施例 20; C2[52、53、54]	特徴的ピーク: 8.56 (s, 1H), 8.08 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); 357.0
148		方法 M1; P11	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.18 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (br d, J=6.2Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.10 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.21 (s, 6H); 372.1
149		実施例 152[55]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.05 (s, 3H); 361.9
150		実施例 12; C52	8.99 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.19-7.23 (m, 2H), 6.93 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); 318.0

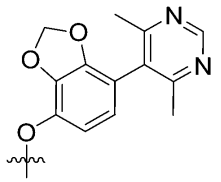
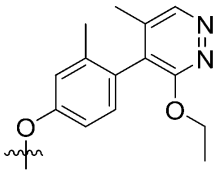
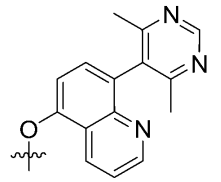
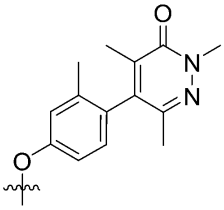
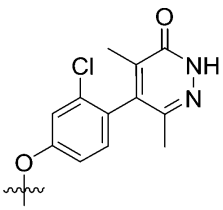
【０５０９】

【表１－２１】

151		実施例 11[56]	2.80 分 [12]; 361.2
152		実施例 1[57]	8.06 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.22 (br d, J=2.3Hz, 1H), 7.16 (br dd, ABX パターンの半分, J=8, 2Hz, 1H), 7.10 (d, AB 四重線の半分, J=8.0, 1H), 6.90 (dd, J=2, 1Hz, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.12 (br s, 3H); 347.9
153		実施例 37[11]	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, J=6.6Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.97 (br d, AB 四重線の半分, J=9.2Hz, 1H), 7.92 (dd, J=6.7, 0.9Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.2, 0.7Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 6.65 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); LCMS m/z 356.1 (M-H).
154		実施例 22[58]; 実施例 11	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.15 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.49 (dd, J=5.7, 0.9Hz, 1H), 7.26 (br d, J=2.2Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (br dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); 318.0
155		実施例 8; C63[59]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.61-7.62 (m, 1H), 7.58 (dd, J=5.7, 0.9Hz, 1H), 7.49 (br dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.59 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.96 (s, 3H); 348.0

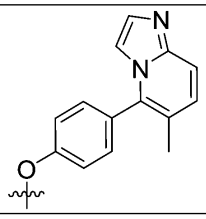
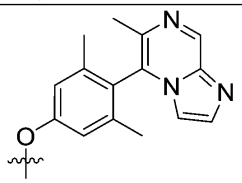
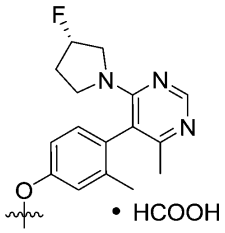
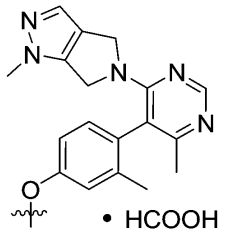
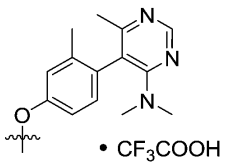
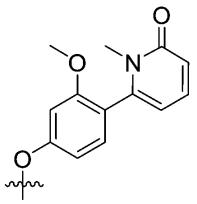
【０５１０】

【表１－２２】

156		実施例 6; P13	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.50 (dd, J=5.7, 0.9Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.2, 1.1Hz, 1H), 6.92 (AB 四重線, J_{AB}=8.6Hz, Δv_{AB}=58.5Hz, 2H), 6.04 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 362.0
157		実施例 11[60]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.14 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.49 (dd, J=5.7, 0.9Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.05 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 4.53 (dq, J=10.8, 7.0Hz, 1H), 4.43 (dq, J=10.8, 7.0Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H); 362.0
158		実施例 10; C63[61]	^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$), δ 9.04 (s, 1H), 8.89 (dd, J=4.2, 1.7Hz, 1H), 8.51 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.54 (AB 四重線, J_{AB}=7.8Hz, Δv_{AB}=28.4Hz, 2H), 7.45 (dd, J=8.4, 4.2Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.00-7.01 (m, 1H), 2.24 (s, 6H); 368.9
159		実施例 134[62]	8.06 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=2Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 362.1
160		実施例 27[77]	8.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.4, 1.0Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); 368.0

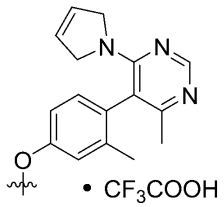
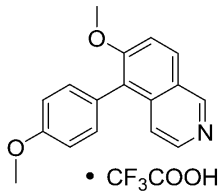
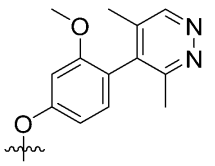
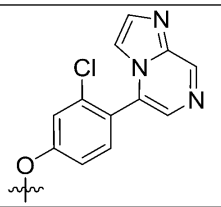
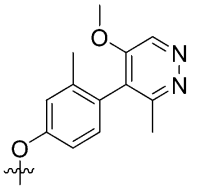
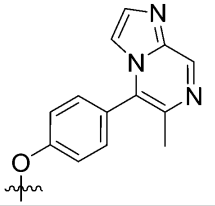
【０５１１】

【表１－２３】

161		実施例 6; C52, C55	8.09 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.57 (br d, J=9.2Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 4H), 7.29 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); 342.1
162		実施例 5，調製例 P6[63]	2.53 分[9]; 371.1
163		方法 M6	2.511 分[5]; 405
164		方法 M6	2.382 分[5]; 439
165		方法 M6	2.413 分[5]; 361
166		実施例 16; C10[64]	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.43 (dd, J=9.0, 6.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.11 (br d, J=1.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.42 (dd, J=9.2, 0.9Hz, 1H), 6.13 (dd, J=6.6, 1.3Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (s, 3H); 349.2

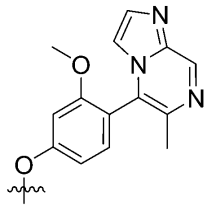
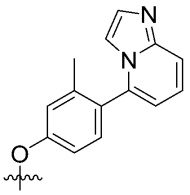
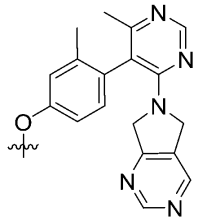
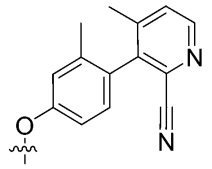
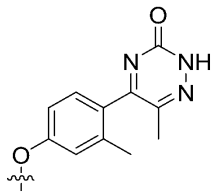
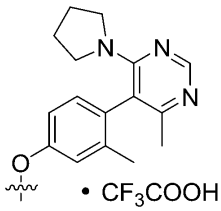
【０５１２】

【表１－２４】

167		方法 M6	2.552 分 [5]; 385
168		実施例 8[65]; C52	^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.26 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H); 369.0
169		実施例 12; C10	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 7.97 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.37 (dd, J=6.0, 1.1Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); 348.0
170		実施例 6[77]	2.554 分 [5]; 363
171		実施例 12; C2[66]	8.99 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); 348.2
172		実施例 6; C45、C52	2.00 分 [67]; 343.1

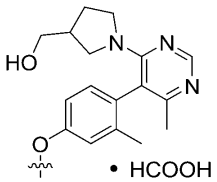
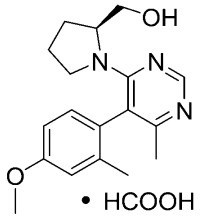
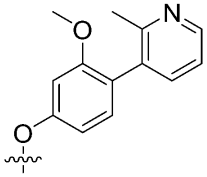
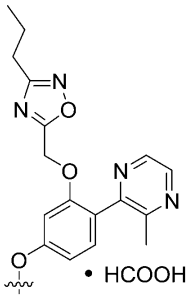
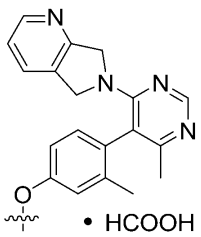
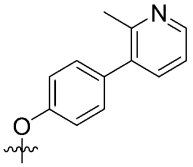
【０５１３】

【表１－２５】

173		実施例 6; C45、C10	^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (br s, 1H), 8.10 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.72 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.33 (dd, J=5.7, 0.9Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 6.98 (dd, J=2.1, 0.8Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); 373.0
174		実施例 16; C2	8.03 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.63 (br d, J=9.2Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.16-7.27 (m, 5 H), 6.92 (dd, J=2.1, 1.0Hz, 1H), 6.70 (dd, J=6.8, 1.0Hz, 1H), 2.08 (s, 3H); 342.1
175	 • HCOOH	方法 M6	2.525 分 [6]; 437
176		実施例 6; C2[68]	3.26 分 [9]; 342.1
177		実施例 5; C67[69]	8.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.85 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); 335.3
178	 • CF_3COOH	方法 M6	2.586 分 [5]; 387

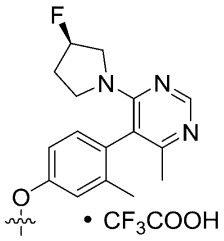
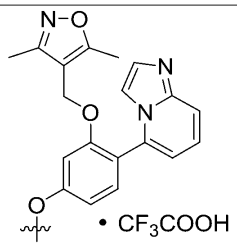
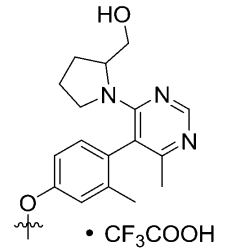
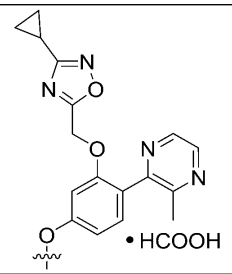
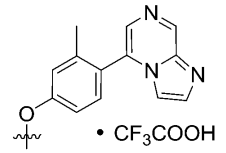
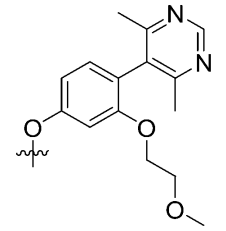
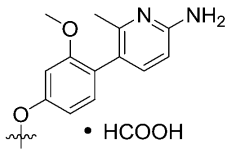
【０５１４】

【表１－２６】

179		方法 M6	2.521 分 [6]; 417
180		方法 M6	2.388 分 [5]; 417
181		実施例 6; C10	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.71 (dd, J=5.8, 1.3Hz, 1H), 8.45 (dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 7.95-8.02 (m, 2H), 7.92 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.42 (dd, J=6.0, 1.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); 333.2
182		方法 M2	3.271 分 [6]; 444
183		方法 M6	2.422 分 [5]; 436
184		実施例 1; C52	2.174 分 [5]; 303

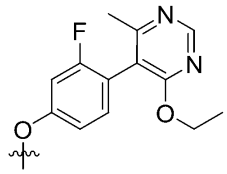
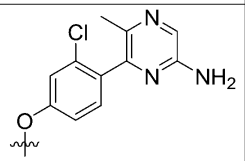
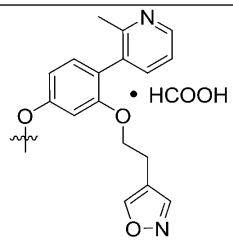
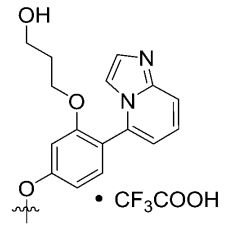
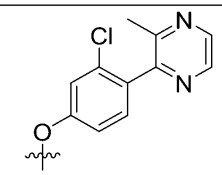
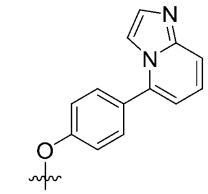
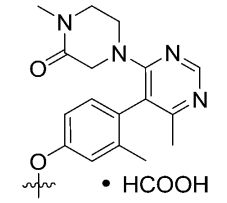
【０５１５】

【表１－２７】

185		方法 M6	2.519 分 [5]; 405
186		方法 M2	2.448 分 [5]; 453
187		方法 M6	2.393 分 [5]; 417
188		方法 M2	3.175 分 [6]; 442
189		実施例 6; C2	2.45 分 [9]; 343.2
190		実施例 72[70]	9.12 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.11 (br d, J=8.5Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.93 (br s, 1H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.60 (s, 6H); 392.0
191		実施例 1; C10	2.569 分 [6]; 348

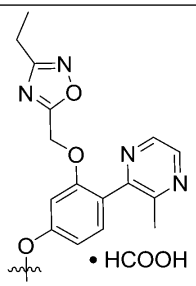
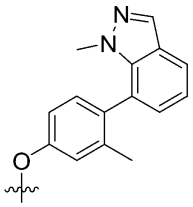
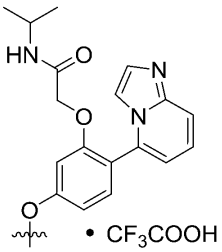
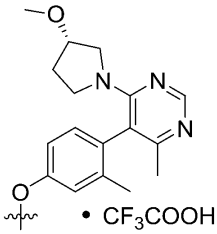
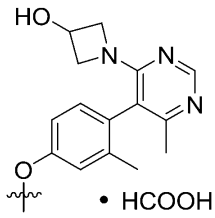
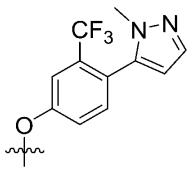
【０５１６】

【表１－２８】

192		実施例 20; C49[71]	8.68 (s 1H), 8.08 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 6.91 (br d, J=2Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.0Hz, 3H); 366.1
193		実施例 1[77]	2.634 分 [5]; 353
194		方法 M4	2.646 分 [6]
195		方法 M2	2.685 分 [72]; 402
196		実施例 1[77]	2.911 分 [5]; 338
197		実施例 8; C52	8.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.42 (br d, J=8.6Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 6.97 (dd, J=2.2, 1.0Hz, 1H), 6.79 (dd, J=6.9, 1.1Hz, 1H); 328.0
198		方法 M6	2.452 分 [6]; 430

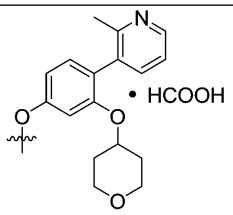
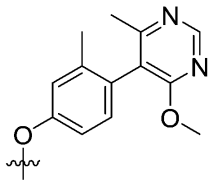
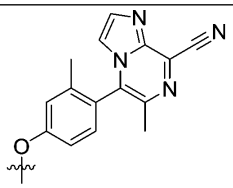
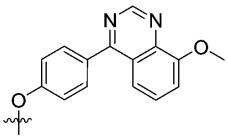
【０５１７】

【表１－２９】

199		方法 M2	3.121 分 [6]; 430
200		実施例 6; C1	^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.10-7.18 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); 356.1
201		方法 M2	2.523 分 [6]; 443
202		方法 M6	2.721 分 [72]; 417
203		方法 M6	2.427 分 [6]; 389
204		実施例 20[73]	8.05 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (br d, J=5.8Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 6.31-6.33 (m, 1H), 3.70 (s, 3H); 360.3

【０５１８】

【表１－３０】

205		方法 M4	2.616 分[6]; 403
206		実施例 24[74]	8.71 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.9, 0.8Hz, 1H), 7.19 (br d, J=2.2Hz, 1H), 7.14 (dd, ABX パターンの半分, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.10 (d, AB パターンの半分, J=8.2Hz, 1H), 6.88 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (br s, 3H); 348.4
207		実施例 2[75]; C4	8.09 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 6.97 (br d, J=2Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); 381.9
208		実施例 18、ステップ 1; C52	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.26 (s, 1H), 8.01 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 3H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.0Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.51 (dd, J=7.8, 2.0Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H), 6.98 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 4.12 (s, 3H); 370.1

1. HPLC 条件。カラム:Welch XB-C18、2.1×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.05%水酸化アンモニウム(v/v);移動相 B:アセトニトリル。
2. HPLC 条件。カラム:Welch XB-C18、2.1×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);移動相 B:アセトニトリル。
3. 実施例 16 を、ギ酸メチル中、水素化ナトリウムおよび[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の存在下で加熱することにより N-ホルミル化して、N-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェニル]ホルムアミドを得た。ボラン-硫化ジメチル錯体で還元して、実施例 38 を得た。
4. この場合は、4-アミノ-3-クロロフェノールを出発物質として使用し、フェノールを、保護することなくイミダゾ[4,5-c]ピリジンの構築に入れた。
5. HPLC 条件。カラム:Waters XBridge C18、2.1×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.0375%トリフルオロ酢酸;移動相 B:アセトニトリル中 0.01875%トリフルオロ酢酸;勾配:4.0 分かけて 10%～100%B;流速:0.8mL/分。
6. HPLC 条件。カラム:Waters XBridge C18、2.1×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.0375%トリフルオロ酢酸;移動相 B:アセトニトリル中 0.01875%トリフルオロ酢酸;勾配:6.0 分かけて 1%～5%B、次いで、3.4 分かけて 5%～100%B;流速:0.8mL/分。

【０５１９】

【表１－３１】

7. この実施例は、1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボアルデヒドを用いての実施例 16 の還元的アミノ化により調製した。
8. カップリングパートナーである 3-ブロモ-4-メチルピリジン-2-カルボニトリルは、3-ブロモ-4-メチルピリジンから、過酸化水素との反応、続く、T.Sakamoto ら、Chem.Pharm.Bull.1985、33、565～571 の方法に従ったシアノ化によるピリジン N-オキシドの生成により調製することができる。
9. HPLC 条件。カラム:Waters Atlantis dC18、4.6×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);移動相 B:アセトニトリル中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);勾配:4.0 分かけて 5.0%～95%B、直線;流速:2mL/分。
10. 実施例 17 を、水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルを使用して N-メチル化した。
11. この合成における最終ステップは、三臭化ホウ素を使用してのメチルエーテルの開裂であった。
12. HPLC 条件。カラム:Waters XBridge C18、4.6×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.03%水酸化アンモニウム(v/v);移動相 B:アセトニトリル中 0.03%水酸化アンモニウム(v/v);4.0 分かけて 5.0%～95%B、直線;流速:2mL/分。
13. この場合は、鈴木カップリングを、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムを使用して実施した。
14. 出発物質を、5-(クロロメチル)-3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾールおよび炭酸セシウムを使用してアルキル化した。
15. 1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンゼンを出発物質として使用した。
16. 5-ブロモ-4-メトキシ-6-メチルピリミジンを、5-ブロモ-4-クロロ-6-メチルピリミジンをナトリウムメトキシドと反応させることにより調製した。
17. 必要な 5-ブロモ-6-メチル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジンは、C60 を 3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オンと反応させることにより調製した。
18. 実施例 18 を、適切なアミンで処理した。
19. 必要な 5-ブロモ-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリルは、5-ブロモ-4-クロロ-6-メチルピリミジンをテトラ-n-ブチルアンモニウムシアニドと反応させることにより調製した。
20. 生成物を、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム:Chiralpak AD-H、5μm;溶離液:3:1 の二酸化炭素/プロパノール)を使用して、その構成成分のアトロプ鏡像異性体に分離した。第 1 に溶離する化合物は実施例 83 であり、第 2 に溶離するアトロプ鏡像異性体は実施例 82 であった。
21. 必要な 2-アミノ-5-ブロモ-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリルは、アセトニトリルおよび N,N-ジメチルホルムアミドの混合物中で 5-ブロモ-4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-アミンをテトラエチルアンモニウムシアニドおよび 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンと反応させることにより調製することができる。
22. 必要な 3-ブロモ-2-シクロプロピルピリジンは、100℃において、酢酸パラジウム(II)、トリシクロヘキシルホスフィン、およびリン酸カリウムの存在下で 2,3-ジブロモピリジンをシクロプロピルボロン酸と反応させることにより調製した。
23. 必要な 5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-イミダゾールは、水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルを使用して 5-ブロモ-4-メチル-1H-イミダゾールをメチル化することにより調製することができる。

【０５２０】

【表１－３２】
24. トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)およびジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスファンにより媒介して(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸を 5-ブロモ-4,6-ジメチルピリミジンと鈴木反応させ、続いて、そのメチルエーテルを開裂して、必要なフェノールを得た。
25. 実施例 19 の超臨界流体クロマトグラフィー分離により得た[カラム:Chiralcel AS、20μm;移動相 7:3 の二酸化炭素/(0.2%ジエチルアミンを含有するメタノール)]。この実施例は、カラムからの第 2 に溶離するアトロプ鏡像異性体であった。
26. これは、脚注 25 に記載の分離からの第 1 に溶離するアトロプ鏡像異性体であった。
27. 化合物 C4 を、クロロアセトアルデヒド水溶液と共に 2 時間にわたって還流において加熱して、8-ブロモ-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジンを得た。この中間体を、メタノール中でナトリウムメトキシドと反応させて、実施例 107 を得た。
28. 脚注 27 からの 8-ブロモ中間体を、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)および炭酸カリウムの存在下でトリメチルボロキシンと反応させて、実施例 109 を得た。
29. クロロアセトアルデヒドを 2-アミノ-5-メチルピリミジン-4-オールと反応させて、6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オールおよび 6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-オールの混合物を得、これを、オキシ塩化リンと反応させて、5-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジンおよび 7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジンの混合物を得た。この混合物を C2 と反応させて、実施例 110 および 111 の分離可能な混合物を得た。引き続いて、これらの 2 種の化合物の構造を、分離された中間体である 6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オールおよび 6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-オールで実施した NOE 研究を使用して割り当てた。
30. 脚注 27 からの 8-ブロモ中間体を、酢酸パラジウム(II)、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスファン)、および炭酸セシウムの存在下で、120℃において 2 時間にわたってカルバミン酸 tert-ブチルと反応させて、実施例 112 を得た。
31. 必要な 4-(4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェノキシ)フロ[3,2-c]ピリジンは、実施例 17、ステップ 3 の一般方法を使用して、4-クロロフロ[3,2-c]ピリジンおよび 4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェノールから調製した。
32. 実施例 11 を、ヒドラジンと反応させた。その結果生じた 4-[4-(3-ヒドラジニル-5-メチルピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジンを、1,1'-カルボニルジイミダゾールで環化して、生成物を得た。
33. 実施例 117 を、P8 における過メチル化混入物に由来する、実施例 120 および 121 の合成の間の副生成物として単離した。
34. 実施例 82 のラセミ体バージョンを、エタノール中の水酸化ナトリウム水溶液で加水分解して、生成物を得た。
35. ラセミ生成物を、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム:Chiralcel OJ-H、5μm;溶離液:3:1 の二酸化炭素/メタノール)により分離した。実施例 121 が初めに溶離し、実施例 120 が続いた。

【０５２１】

【表１－３３】
36.(2-クロロ-5-メトキシフェニル)アセトニトリル(C.Pierre および O.Baudoin、Org.Lett. 2011、13、1816～1819 を参照されたい)を、水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルを使用してジメチル化して、2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-2-メチルプロパンニトリルを得ることができる。4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジンとの鈴木反応に、エタンチオールのナトリウム塩でのメチルエーテルの開裂を続けて、必要な 2-[5-ヒドロキシ-2-(4-メチルピリミジン-5-イル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリルを得た。4-クロロフロ[3,2-c]ピリジンとの反応を、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリシクロヘキシルホスフィン、および炭酸セシウムにより媒介する。
37. 化合物 C24 を、1-メチル尿素および p-トルエンスルホン酸と反応させて、生成物を得る。
38. 保護基を、最終ステップにおいて、メタノール中の塩化水素の溶液を用いて除去した。
39. HPLC 条件:カラム:Acquity HSS T3、2.1×50mm、1.8μm;移動相 A:水中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);移動相 B:アセトニトリル中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);勾配:1.6 分かけて 5.0%～98%B;流速:1.3mL/分。
40. 1-フルオロ-2-メトキシ-4-メチルベンゼンを N-ブロモスクシンイミドと反応させて、必要な 1-ブロモ-5-フルオロ-4-メトキシ-2-メチルベンゼンを得た。
41. この場合は、アニリンへのニトロ基の還元を、エタノールおよびメタノールの 1:1 混合物中での Pd/C での水素化により達成した。最終カップリング反応は、パラジウム供給源としてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を使用した。
42. 粗製の代謝産物混合物を、初めにシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:トルエン中 10%2-プロパノール)により精製し、次いで、HPLC 分離(カラム:Kromasil C18、10μm;溶離液:3:2 のメタノール/水)に掛けた。生成物画分を真空中で濃縮し、水性残渣を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、生成物を得た。
43. ラセミ生成物を、HPLC(カラム:Phenomenex Lux Cellulose-3、5μm;勾配:ヘプタン中 5%～95%エタノール)によりアトロプ鏡像異性体に分離した。第 1 に溶離するアトロプ鏡像異性体は、この実施例の化合物である。
44. 化合物 C2 を、B.Dyck ら、J.Med.Chem.2006、49、3753～3756 に従って[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)および炭酸セシウムの存在下で調製することができる 4-クロロ-5-メトキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オンとカップリングさせた。その結果生じた 4-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-5-メトキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オンを、実施例 10、11、および 12 の方法を使用して生成物に変換した。ラセミ生成物を、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム:Chiralpak AS-H、5μm;溶離液:3:1 の二酸化炭素/メタノール)を使用して、その構成成分であるアトロプ鏡像異性体に分離した。実施例 135 は、第 1 に溶離するアトロプ鏡像異性体であった。
45. C68 のメチルエーテルを三臭化ホウ素で開裂して、必要な 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-5-メチルピラジン-2-オールを得た。
46. 2-アミノ-6-ブロモピリジン-3-オールをクロロアセトアルデヒドと反応させ、続いて、ベンジルクロロメチルエーテルで保護して、必要な 8-[(ベンジルオキシ)メトキシ]-5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジンを得た。

【０５２２】

【表１－３４】
47. 実施例 12 を、過酸化水素およびマレイン酸無水物と反応させて、4-[4-(3,5-ジメチル-2-オキシドピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジンおよび 4-[4-(3,5-ジメチル-1-オキシドピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジンの約 1:1 混合物を得た。
48. 4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,5-ジフルオロフェノールを、実施例 6 の一般方法、続いて、メチルエーテルの開裂を使用して、(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸および 5-ブロモ-4,6-ジメチルピリミジンから調製した。
49. 5-ブロモ-4,6-ジメチルピリミジンを、実施例 1 における 1 を合成するための一般手順に従って(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸と反応させた。その結果生じた 5-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-4,6-ジメチルピリミジンを、三臭化ホウ素で脱保護して、必要な 4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,3-ジフルオロフェノールを得た。
50. ラセミ生成物を、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム:Chiralpak AS-H、5μm;溶離液:4:1 の二酸化炭素/メタノール)により分離した。実施例 143 が初めに、溶離し、実施例 142 が続いた。
51. 出発物質 4-ブロモ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オンを、C.Aciro ら、PCT Int.Appl.(2010)WO 2010131147 A1 20101118 に従って調製した。
52. 2-アミノ-5-メチルピリミジン-4-オールをクロロアセトアルデヒドと反応させて、6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オールを得;これを、オキシ塩化リンで塩素化して、必要な 5-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジンを得た。
53. キラル分離を、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム:Chiralpak AD-H、5μm;溶離液:65:35 の二酸化炭素/エタノール)を使用して実施した。
54. Chiralpak AD-H 分析[5μm、超臨界流体クロマトグラフィー;勾配:二酸化炭素中 5%～40%(0.05%ジエチルアミンを含有するエタノール)]では、実施例 147 が初めに溶離し、実施例 146 が続いた。
55. 実施例 152 をオキシ塩化リンと反応させ、続いて、メタノール中でナトリウムメトキシドで置き換えて、この実施例を得た。
56. 実施例 11 を、ジメチルアミンおよび炭酸ナトリウムと反応させて、生成物を得た。
57. 5-ブロモ-4,6-ジメチルピリミジン-2-オールを、そのトリイソプロピルシリルエーテルとして保護し、鈴木反応において使用した。
58. この場合は、リン酸カリウムを使用し、メチルボロン酸との反応のための触媒は、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)であった。実施例 154 は、実施例 11 の脱塩素化から得た。
59. 鈴木反応のために使用した触媒は、実施例 10、ステップ 3 の合成の間に使用したものと同じであった。
60. 生成物を、エタノール中で実施例 11 をナトリウムエトキシドと反応させることにより合成した。
61. 鈴木反応を、実施例 10 の条件を使用して実施した。カップリングパートナーである 8-クロロ-5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)キノリンを、次の手法で合成した:2-クロロ-5-メトキシアニリンをプロパン-1,2,3-トリオールと Skraup 反応させて、8-クロロ-5-メトキシキノリンを得、これを、臭化水素酸水溶液で脱メチル化した。次いで、その結果生じた 8-クロロキノリン-5-オールを、ジメチルスルホキシド中の炭酸セシウムを使用して 4-クロロフロ[3,2-c]ピリジンと反応させた。
62. 実施例 134 を、臭化リチウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、およびヨウ化メチルと反応させて、生成物を得た。

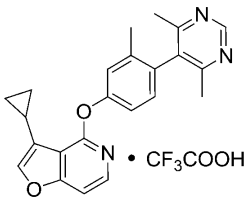
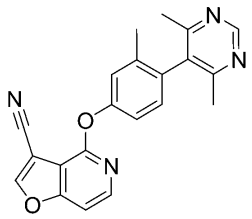
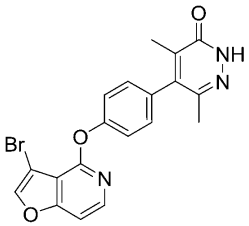
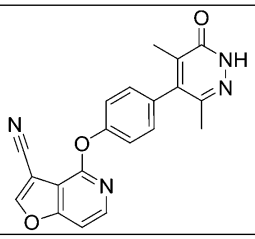
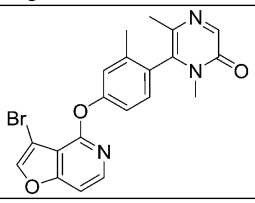
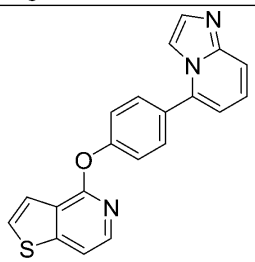
【０５２３】

【表１－３５】
63. この場合は、第１のステップを、触媒として[2'-(アザニジル-κN)ビフェニル-2-イル-κC_2](クロロ){ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]-λ^5-ホスファニル}パラジウムを使用して実施した。
64. 6-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを、カップリングパートナーとして使用した。
65. 必要な 5-ブロモ-6-メトキシイソキノリンは、P.Chen ら、Bioorg.Med.Chem.Lett.2003、13、1345～1348 に従って調製することができる。
66. この場合は、鈴木反応の前に、C17 をナトリウムメトキシドと反応させて、4-クロロ-5-メトキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。
67. HPLC 条件。カラム:Waters Sunfire C18、4.6×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);移動相 B:アセトニトリル中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);勾配:4.0 分かけて 5.0%～95%B;流速:2mL/分。
68. 必要な 3-ブロモ-4-メチルピリジン-2-カルボニトリルは、B.Elman、Tetrahedron 1985、41、4941～4948 の方法により、3-ブロモ-4-メチルピリジンの N-オキシドから調製することができる。
69. ヒドラジンカルボキサミドでの C67 の環化、続く、メチルエーテルの三臭化ホウ素媒介性開裂により、5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-6-メチル-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オンを得た。
70. 実施例 72 を、2-ブロモエチルメチルエーテルおよび炭酸セシウムと反応させた。
71. 必要な 5-ブロモ-4-エトキシ-6-メチルピリミジンを、5-ブロモ-4-クロロ-6-メチルピリミジンから、エタノール中でナトリウムエトキシドで処理することにより調製した。
72. HPLC 条件。カラム:XBridge C18、2.1×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.05%水酸化アンモニウム;移動相 B:アセトニトリル;勾配:3.4 分かけて 5%～100%B;流速:0.8mL/分。
73. 4-[4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジンを、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸と反応させた。
74. この場合は、最終反応をメタノール中で実施した。
75. 化合物 C4 を、クロロアセトアルデヒドとの反応により、8-ブロモ-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジンに変換した。シアン化カリウムおよび 1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン(18-クラウン-6)とのその後の反応により、生成物を得た。
76. 実施例 16 を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、エトキシ酢酸および 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド塩化物(DMC)と反応させることにより生成物に変換した。
77. 中間体 4-[3-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジンを、実施例１の方法を使用して、ただし、4-ブロモ-3-メチルフェノールの代わりに 4-ブロモ-3-クロロフェノールを使用することにより合成した。

【０５２４】

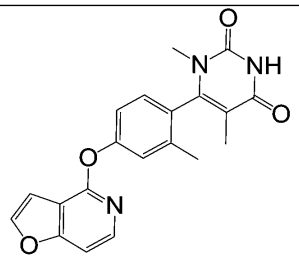
【表２－１】

表 2. 実施例 209～214

実施例番号	構造	調製方法; 市販されていない出発物質	^{1}H NMR(400MHz、$CDCl_3$)、δ(ppm);質量スペクトル、観察されたイオン m/z(M+H)または HPLC 保持時間(分);質量スペクトル m/z(M+H)(別段に示さない限り)
209		C40[1]	3.39 分[2]; 372.0
210		実施例 5[3]; C39、C38	2.75 分[2]; 357.1
211		実施例 5[4]; C39[5]	2.97 分[2]; 412.0, 414.0
212		実施例 211[6]	8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.33 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); 359.0
213		実施例 5; C39[7]	8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H, 推定; 溶媒ピークにより一部不明確), 7.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); 426.0, 428.0
214		実施例 5[8]	2.15 分[9]; 344.1

【０５２５】

【表２－２】

215	 (-)	方法 M7[10]; 実施例 124[11]	14.04 分 [12]; 8.31 (br s, 1H), 8.06 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.29 (dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.15 (br d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=2.3, 1.0Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.69 (s, 3H)

1. 化合物 C40 を、表 1 の脚注 22 に記載の条件を使用して、シクロプロピルボロン酸との鈴木反応に掛けた。
2. HPLC 条件。カラム:Waters Atlantis dC18、4.6×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);移動相 B:アセトニトリル中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);勾配:4.0 分かけて 5.0%～95%B、直線;流速:2mL/分。
3. シアノ基でのブロミドの交換を、最終ステップとして、N,N-ジメチルホルムアミド中のシアン化銅(I)を使用して実施した。
4. 保護基を、最終ステップにおいて、メタノール中の塩化水素の溶液を用いて除去した。
5. 必要な 5-(4-ヒドロキシフェニル)-4,6-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オンは、次の手法で調製した:(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}フェニル)ボロン酸および 2,4-ジメチル-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル　トリフルオロメタンスルホナート(C48)を、実施例 27 に従って反応させて、4-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}フェニル)-3,5-ジメチルフラン-2(5H)-オンを得た。シリル保護基を、フッ化テトラブチルアンモニウムで除去し、ベンジル保護基と交換して、4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3,5-ジメチルフラン-2(5H)-オンを得た。これを、実施例 27 において記載したとおりに、酸素と、続いて、ヒドラジンと反応させて、5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オンを得た。実施例 10 においてのとおりに 3,4-ジヒドロ-2H-ピランで窒素保護し、続いて、ベンジル基を水素化分解して、必要なフェノールを得た。
6. 実施例 211 におけるテトラヒドロピラン保護基の酸性除去の前に、臭素を、N,N-ジメチルホルムアミド中でシアン化銅(I)を使用して、シアノ基に交換した。保護基を除去して、実施例 212 を得た。
7. 必要な 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1,5-ジメチルピラジン-2(1H)-オンは、次の手法で調製した:(4-メトキシ-2-メチルフェニル)ボロン酸と 2-ブロモ-3-メチルピラジンとの間の鈴木反応により、2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-メチルピラジンを得た。N-オキシドを形成し、無水酢酸で転位(A.Ohta ら、J.Het.Chem.1985、19、465～473 を参照されたい)させた後に、その結果生じた 6-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-5-メチルピラジン-2-オールを N-メチル化し、次いで、三臭化ホウ素で脱保護した。
8. 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノールを、実施例 6 の方法を使用して(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸および 5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジンから調製した。
9. HPLC 条件。カラム:Waters Atlantis dC18、4.6×50mm、5μm;移動相 A:水中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);移動相 B:アセトニトリル中 0.05%トリフルオロ酢酸(v/v);4.0 分かけて 15.0%～95%B、直線;流速:2mL/分。
10. この場合は、インキュベーションを、24～96 時間ではなく、2.25 時間にわたって実施した。

【０５２６】

【表２－３】

11. 実施例 124 を、超臨界流体クロマトグラフィー(カラム:Chiralpak AD-H、5μm;溶離液:7:3 の二酸化炭素/プロパノール)により、その構成成分であるアトロプ鏡像異性体に分離した。第 2 に溶離する鏡像異性体[(-)-6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピリミジン-2(1H)-オン]を、生体変換において使用した。粗製の生体変換生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:ヘプタン中 70%酢酸エチル)により精製した。

12. 超臨界流体クロマトグラフィー条件。カラム:Phenomenex Cellulose-4、4.6×250mm、5μm;溶離液:55:45 の二酸化炭素/メタノール;流速 2.5mL/分。

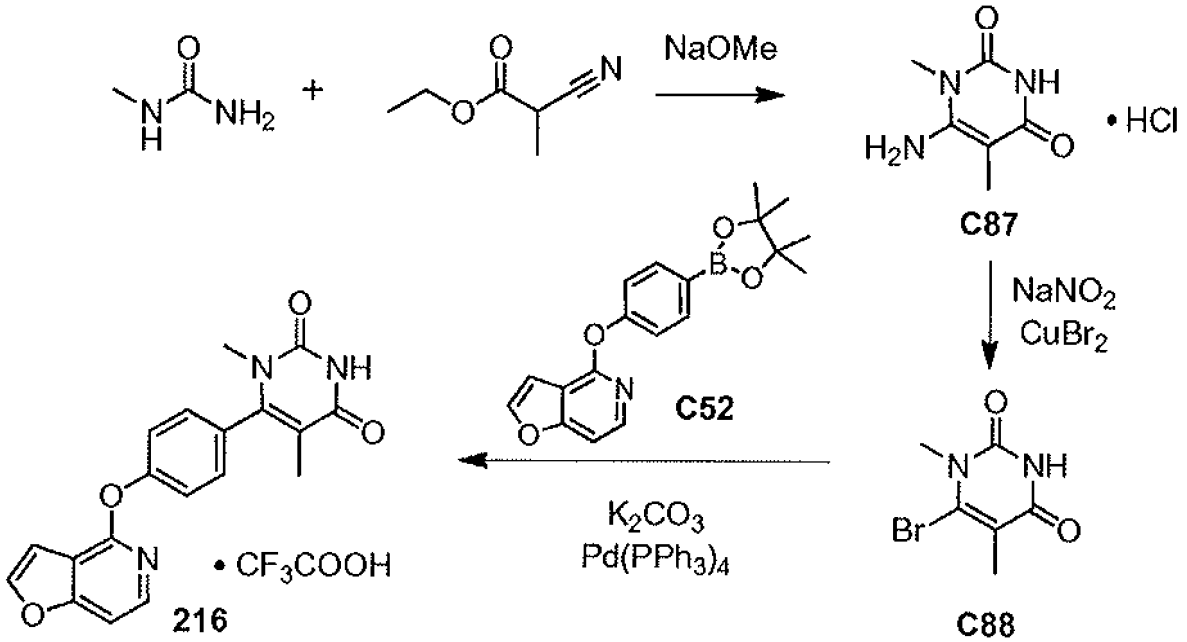
【０５２７】

（実施例２１６）

６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン、トリフルオロ酢酸塩（２１６）

【０５２８】

【化８７】



ステップ１．　６－アミノ－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン、塩酸塩（Ｃ８７）の合成

１－メチル尿素（９８％、８．２６ｇ、１０９ｍｍｏｌ）およびエチル２－シアノプロパノアート（９５％、１３．２ｍＬ、９９．６ｍｍｏｌ）をメタノール（７５ｍＬ）に溶かし、ナトリウムメトキシド（メタノール中２５重量パーセント溶液、２７ｍＬ、１２０ｍｍｏｌ）で処理した。その結果生じた混合物を、１８時間にわたって還流において加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を減圧下で濃縮して、大部分のメタノールを除去した。引き続いて、溶媒を、アセトニトリル（３×５０ｍＬ）を繰り返し加えることにより交換し、続いて、真空中で濃縮した。その結果生じた固体をアセトニトリル（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）に溶かし、ｐＨが約２に達するまで、６Ｍ塩酸水溶液を加えた。この酸性化の間に、白色の沈澱物が形成した。混合物を１時間にわたって撹拌した後に、固体を濾過により収集し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで洗浄して、生成物を白色の固体として得た。収量：１５．２ｇ、７９．３ｍｍｏｌ、８０％。LCMS m/z 156.3 [M+H]. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)

δ 10.37 (br s, 1H), 6.39 (br s, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

【０５２９】

ステップ２．　６－ブロモ－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（Ｃ８８）の合成
アセトニトリルおよび水（６０ｍＬ）の１：１混合物を、６－アミノ－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン、塩酸塩（Ｃ８７）（５．００ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）、亜硝酸ナトリウム（９８％、２．７６ｇ、３９．２ｍｍｏｌ）、および臭化銅（ＩＩ）（９９％、１１．８ｇ、５２．３ｍｍｏｌ）｛注意：気泡発生およびわずかな発熱が観察される｝の混合物に加え、反応混合物を室温において１８時間にわたって撹拌した。硫酸水溶液（１Ｎ、１００ｍＬ）および酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈すると、沈澱物が形成し；これを、濾過により単離し、水および酢酸エチルで洗浄して、生成物を固体（３．６５ｇ）として得た。濾液を、真空中で、その元の体積の約２５％に濃縮すると、その間に、さらなる沈殿物が観察された。濾過し、この固体を水および酢酸エチルで洗浄して、追加の生成物（０．６０ｇ）を得た。総収量：４．２５ｇ、１９．４ｍｍｏｌ、７４％。LCMS m/z 219.0, 221.0 [M+H]. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)
δ 11.58 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).
【０５３０】
ステップ３．　６－［４－（フロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－イルオキシ）フェニル］－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン、トリフルオロ酢酸塩（２１６）の合成
６－ブロモ－１，５－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（Ｃ８８）（７８．０ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）、４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］フロ［３，２－ｃ］ピリジン（Ｃ５２）（６０．０ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（９９％、７４．５ｍｇ、０．５３４ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９９％、１０．５ｍｇ、０．００９０ｍｍｏｌ）をエタノール（５ｍＬ）中で混合し、１８時間にわたって８０℃に加熱した。反応混合物を水で希釈し、１．０Ｍ塩酸水溶液を加えることによりやや酸性にし、酢酸エチルで複数回抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中７５％～１００％酢酸エチル）、続いて、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ；移動相Ａ：水中０．０５％トリフルオロ酢酸（ｖ／ｖ）；移動相Ｂ：アセトニトリル中０．０５％トリフルオロ酢酸（ｖ／ｖ）；勾配：２０％～１００％Ｂ）により精製して、生成物を固体として得た。収量：２０ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ、３２％。LCMS m/z 350.0 [M+H]. ^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d_6)
δ 8.14 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.04 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.51
(br d, J=5.9Hz, 1H), 7.42 (br AB四重線, J_{AB}=8.8Hz,
$\Delta\nu_{AB}$=16.7Hz, 4H),
7.08 (dd, J=2.2, 0.9Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).
【０５３１】
（実施例ＡＡ）
ヒトＤ１受容体結合アッセイおよびデータ
本明細書に記載の化合物の親和性を、Ｒｙｍａｎ－Ｒａｓｍｕｓｓｅｎら、「Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ　ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ　ｏｆ　ａｄｅｎｙｌａｔｅ　ｃｙｃｌａｓｅ　ａｎｄ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｉｎｔｅｒｎａｌｉｚａｔｉｏｎ　ｂｙ　ｎｏｖｅｌ　ｄｏｐａｍｉｎｅ　Ｄ１　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ａｇｏｎｉｓｔｓ」、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　６８（４）：１０３９～１０４８（２００５）に記載のものと同様の競合結合アッセイにより決定した。この放射性リガンド結合アッセイでは、Ｄ１受容体に結合するときに、放射性リガンドと競合する被験化合物の能力を評価するために、放射性Ｄ１リガンドである［^{3}Ｈ］－ＳＣＨ２３３９０を使用した。
【０５３２】
Ｄ１結合アッセイを、過剰発現性ＬＴＫヒト細胞系を使用して行った。基礎アッセイパ

ラメーターを決定するために、リガンド濃度を飽和結合研究から決定し、この際、［^{3}H］－ＳＣＨ２３３９０についてのＫｄは１．３ｎＭであることが見出された。組織濃度曲線研究から、組織の最適量は、０．５ｎＭの［^{3}H］－ＳＣＨ２３３９０を使用する９６ウェルプレートあたり１．７５ｍｇ／ｍＬであると決定された。これらのリガンドおよび組織濃度を、時間経過研究において使用して、結合についての直線性および平衡条件を決定した。結合は、規定量の組織で３０分で３７℃において平衡した。これらのパラメーターから、Ｐｏｌｙｔｒｏｎを使用して、２．０ｍＭ　$MgCl_2$を含有する５０ｍＭトリス（４℃においてｐＨ７．４）中でそれぞれの種での規定量の組織を均質化し、４０，０００×ｇにおいて１０分間にわたって遠心分離機中で回転させることによって、K_i値を決定した。ペレットをアッセイ緩衝液（４ｍＭ　$MgSO_4$および０．５ｍＭ　ＥＤＴＡを含有する５０ｍＭトリス（室温においてｐＨ７．４））に再懸濁させた。インキュベーションを、組織２００μＬを、被験薬（２．５μＬ）および０．５ｎＭ　［^{3}H］－ＳＣＨ２３３９０（５０μＬ）を含有する９６ウェルプレートに２５０μＬの最終体積で加えることにより開始した。非特異的結合を、Ｄ１アンタゴニストである（＋）－ブタクラモール（１０μＭ）の飽和濃度の存在下での放射性リガンドの結合により決定した。３７℃においての３０分のインキュベーション期間の後に、アッセイ試料を、Ｕｎｉｆｉｌｔｅｒ－９６　ＧＦ／Ｂ　ＰＥＩ－コーティングフィルタープレートで迅速に濾過し、５０ｍＭトリス緩衝液（４℃においてｐＨ７．４）ですすいだ。膜結合［^{3}H］－ＳＣＨ２３３９０レベルを、Ｅｃｏｌｕｍｅにおけるフィルタープレートの液体シンチレーションカウントにより決定した。IC_{50}値（特異的結合の５０％阻害が生じる濃度）を、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌにおいて濃度－応答データの線形回帰により計算した。K_i値を、Ｃｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ式に従って計算した。

【０５３３】

【数１】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([L]/K_d)}$$

（式中、［Ｌ］＝遊離の放射性リガンドの濃度、およびK_d＝Ｄ１受容体についての放射性リガンドの解離定数（［^{3}H］－ＳＣＨ２３３９０では１．３ｎＭ））。

【０５３４】

（実施例ＢＢ）

Ｄ１　ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦアッセイおよびデータ

本明細書において使用および記載されているＤ１　ｃＡＭＰ（環式アデノシン一リン酸）ＨＴＲＦ（均一時間分解蛍光）アッセイは、細胞により産生される天然のｃＡＭＰと、ＸＬ－６６５で標識されたｃＡＭＰとの競合イムノアッセイである。このアッセイを使用して、被験化合物がＤ１を作動させる（部分的に作動させることを含む）能力を決定した。Ｍａｂ抗ｃＡＭＰ標識クリプタートは、トレーサーを可視化する。試料が、ドナー（Ｅｕ－クリプタート）およびアクセプター（ＸＬ６６５）実体の近接によって、遊離のｃＡＭＰを含有しない場合に、最大シグナルが達成される。したがって、シグナルは、試料中のｃＡＭＰの濃度に反比例する。時間分解およびレシオメトリック測定（ｅｍ６６５ｎｍ／ｅｍ６２０ｎｍ）は、媒体の干渉を最小化する。ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦアッセイは、例えば、Ｃｉｓｂｉｏ　Ｂｉｏａｓｓａｙｓ、ＩＢＡグループから市販されている。

【０５３５】

材料および方法

材料：ｃＡＭＰ　Ｄｙｎａｍｉｃキットを、Ｃｉｓｂｉｏ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（Ｃｉｓｂｉｏ　６２ＡＭ４ＰＥＪ）から入手した。Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、アッセイ添加のために使用した。Ｅｎｖｉ

ｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）リーダーを使用して、ＨＴＲＦを読み取った。

【０５３６】

細胞培養：ＨＥＫ２９３Ｔ／ｈＤ１＃１安定細胞系は、社内（Ｐｆｉｚｅｒ　Ａｎｎ　Ａｒｂｏｒ）でコンストラクトした。細胞を、付着細胞として、ＮｕｎｃＴ$_{５００}$フラスコ内で、高グルコースＤＭＥＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１１９９５－０６５）、透析１０％ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　２６４００－０４４）、１×ＭＥＭ　ＮＥＡＡ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１１４０、２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１５６３０）、１×Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１５０７０－０６３）、および５００μｇ／ｍＬ　Ｇｅｎｅｎｔｉｃｉｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１０１３１－０３５）中で、３７℃および５％ＣＯ$_{２}$において成長させた。成長から７２または９６時間目に、細胞をＤＰＢＳですすぎ、０．２５％トリプシン－ＥＤＴＡを加えて、細胞を取り外した。次いで、培地を加え、細胞を遠心分離し、培地を除去した。細胞ペレットを、４０００００００細胞／ｍＬの密度でＣｅｌｌ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｆｒｅｅｚｉｎｇ　Ｍｅｄｉｕｍ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１２６４８－０５６）中に再懸濁させた。１ｍＬアリコットの細胞を、Ｃｒｙｏバイアル内で作製し、Ｄ１　ＨＴＲＦアッセイにおいて将来使用するために、－８０℃において凍結させた。

【０５３７】

Ｄ１　ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦアッセイ手順：凍結細胞を急速解凍し、温培地５０ｍＬに再懸濁させ、５分間にわたって放置し、その後、室温において遠心分離（１０００ｒｐｍ）した。培地を除去し、細胞ペレットをＰＢＳ／０．５μｍ　ＩＢＭＸ中に再懸濁させて、２００００細胞／ｍＬを生じさせた。Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉを使用して、５μＬ細胞／ウェルを、被験化合物５μＬをすでに含有するアッセイプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　７８４０８５）に加えた。化合物対照［ドーパミン５μｍ（最終）および０．５％ＤＭＳＯ（最終）］も、データ分析のために、各プレート上に含まれた。細胞および化合物を、室温において３０分間にわたってインキュベートした。ｃＡＭＰ－Ｄ２および抗ｃＡＭＰ－クリプタートの使用液を、Ｃｉｓｂｉｏの指示書に従って調製した。Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐを使用して、ｃＡＭＰ－Ｄ２使用液５μＬを、被験化合物および細胞を含有するアッセイプレートに加えた。Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐを使用して、抗ｃＡＭＰ－クリプタート使用液５μＬを、被験化合物、細胞、およびｃＡＭＰ－Ｄ２を含有するアッセイプレートに加えた。アッセイプレートを１時間にわたって室温においてインキュベートした。アッセイプレートを、Ｃｉｓｂｉｏが推奨する設定を使用してＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー上で読み取った。ｃＡＭＰ標準曲線を、Ｃｉｓｂｉｏキットに備えられているｃＡＭＰ原液を使用して生成した。

【０５３８】

データ分析：データ分析を、コンピュータソフトウェアを使用して行った。効果百分率を、化合物対照から計算した。比ＥＣ$_{５０}$を、Ｅｎｖｉｓｉｏｎリーダーからの生の比データを使用して決定した。ｃＡＭＰ標準曲線を、分析プログラムにおいて使用して、生の比データからのｃＡＭＰ濃度を決定した。ｃＡＭＰ　ＥＣ$_{５０}$を、計算されたｃＡＭＰデータを使用して決定した。

【０５３９】

【表３－１】

表 3. 実施例 1～216 での生物学的データ

実施例番号	化合物名称	ヒト D1 受容体結合、K_i(nM); 2～4 回の決定の相乗平均	ヒト D1 cAMP HTRF、EC_{50}(μM); 2～6 回の決定の相乗平均	ヒト D1 cAMP HTRF、EC_{50}(μM); 2～4 回の決定の相乗平均
1	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	27.3[a]	0.135[b]	0.129[a]
2	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチル-[8-2H]-イミダゾ[1,2-a]ピラジン	5.88	0.153	N.D.[c]
3	(+)-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチル-[8-^{2}H]-イミダゾ[1,2-a]ピラジン	2.56	0.0436	0.0629
4	(-)-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチル-[8-^{2}H]-イミダゾ[1,2-a]ピラジン	19.7	0.235	0.346[d]
5	1-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン	68.3[a]	0.423[b]	0.899[a]
6	4-[3-メトキシ-4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	169	0.804	0.897
7	4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ]チエノ[3,2-c]ピリジン	788	N.D.	N.D.
8	4-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]スルファニル}フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	283	N.D.	0.854
9	2-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリル	116[a]	0.396[b]	0.696[d]
10	4-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-5-メチルピリダジン-3(2H)-オン、二塩酸塩	2280[d]	>30.0	N.D.

【０５４０】

【表３－２】

11	4-[4-(3-クロロ-5-メチルピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	11.8	0.186	N.D.
12	4-[4-(3,5-ジメチルピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	14.3	0.166	0.395[d]
13	(+)-4-[4-(3,5-ジメチルピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	10.7	0.0807[b]	N.D.
14	(-)-4-[4-(3,5-ジメチルピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	212	1.04	N.D.
15	4-[4-(1-tert-ブチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	121	N.D.	0.895[d]
16	5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)アニリン	146	N.D.	0.415[d]
17	N-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-3-メチルフェニル]フロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン	111	N.D.	0.957
18	4-[4-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	15.6[d]	0.118	0.511[d]
19	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-オール	24.7	0.246	0.426
20	[2-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]メタノール	138	0.622	N.D.
21	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-(フルオロメチル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	36.2	0.0858	N.D.
22	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]-3-メチルフロ[3,2-c]ピリジン	162	0.774	1.34[d]

【０５４１】

【表３－３】

23	4-{[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-1H-インドール-7-イル]オキシ}フロ[3,2-c]ピリジン	30.6	0.848	N.D.
24	4-[4-(4-エトキシ-6-メチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	33.0	2.06[b]	2.59[a]
25	(+)-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	5.76[a]	0.037[b]	0.0457[a]
26	(-)-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	21.6[a]	0.170	0.128
27	5-[2-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン	4.67	0.0239	N.D.
28	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン	19.3	0.110[b]	N.D.
29	4-[3,5-ジメチル-4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	329[d]	2.82	N.D.
30	4-{[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ナフタレン-1-イル]オキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	220	N.D.	2.48
31	1-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン	316[a]	1.03[b]	1.19[a]
32	4-[4-(1-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	281	N.D.	2.24
33	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-6-メトキシイソキノリン	111	N.D.	2.27
34	4-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-3-メトキシフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	20.0	N.D.	0.182

【０５４２】

【表３－４】

35	4-[3-メチル-4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	6.86	N.D.	0.0636
36	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン	120	0.378	0.412
37	4-[3-メトキシ-4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	3.54[a]	N.D.	0.0469
38	5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-N-メチルアニリン	36.0	N.D.	0.200[d]
39	1-[2-クロロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン	91.0	N.D.	0.415[d]
40	4-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-3-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	107	N.D.	1.27[d]
41	1-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]ブタン-2-オン、トリフルオロ酢酸塩	72.1	N.D.	0.517[d]
42	2-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]エタノール、トリフルオロ酢酸塩	118	N.D.	0.406[d]
43	N-シクロプロピル-2-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩	211	N.D.	0.605[d]
44	メチル[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]アセテート、トリフルオロ酢酸塩	129	N.D.	0.651[d]

【０５４３】

【表３－５】

45	7-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン	182	N.D.	1.14
46	N-シクロブチル-5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロ酢酸塩	316	N.D.	2.12[d]
47	2-エトキシ-N-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェニル]アセトアミド	302	N.D.	0.935[d]
48	5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アニリン、トリフルオロ酢酸塩	68.8	N.D.	2.07[d]
49	N-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ベンジル]-1-(1,3-チアゾール-5-イル)エタンアミン、トリフルオロ酢酸塩	121	N.D.	3.68[d]
50	1-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェニル]-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)メタンアミン、トリフルオロ酢酸塩	55.1	N.D.	1.13[d]
51	3-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-4-メチルピリジン-2-カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩	61.7	0.799	1.22[a]
52	4-[3-メチル-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	53.0[a]	N.D.	0.463
53	6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-5-メチルピラジン-2-アミン、トリフルオロ酢酸塩	173	N.D.	0.953

【０５４４】

【表３－６】

54	4-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	10.2[a]	N.D.	0.243
55	N-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-3-メチルフェニル]-N-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン	244	N.D.	>29.9
56	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリジン-2-アミン	98.7[a]	0.633	0.435
57	5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-5-イル)フェノール	17.4	N.D.	0.116[d]
58	4-[3-メチル-4-(4-メチルピリミジン-5-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	160	0.900	1.11
59	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]キノリン-2(1H)-オン	103	1.01	1.15
60	4-[4-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	178	2.91	1.04[a]
61	3-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(3-メチルピラジン-2-イル)フェノキシ]-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン、ギ酸塩	228	1.11	0.811
62	4-[3-エチル-4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	130	0.975	0.0966[d]
63	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-アミン	210	1.35	0.843[a]
64	5-[2-エチル-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	12.1	0.134	N.D.
65	5-[2-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	61.1	0.193	0.300[a]

【０５４５】

【表３－７】

66	4-{3-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	85.4[d]	N.D.	0.737[d]
67	4-{3-[(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン	N.D.	0.809	N.D.
68	4-{4-(3-メチルピラジン-2-イル)-3-[(3-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	154	N.D.	1.48[d]
69	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-フルオロフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	77.7	0.201	0.203[d]
70	5-[2-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリル	124	0.424	1.02
71	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	50.5	0.298	0.965
72	2-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェノール	91.4	N.D.	0.989
73	3-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ]-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン、ギ酸塩	37.7	0.748	0.966
74	1-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ]-N,N-ジメチルプロパン-2-アミン、ギ酸塩	N.D.	0.832	N.D.
75	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-2-アミン	21.6	N.D.	0.364
76	4-[3-フルオロ-4-(4-メトキシ-6-メチルピリミジン-5-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	139	0.903	2.17

【０５４６】

【表３－８】

77	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	45.6	0.200	0.674
78	4-{3-[(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン	48.3	0.885	1.23[d]
79	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-2-オール	140	2.55	1.68
80	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン	6.13	1.20	0.987[d]
81	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N,6-ジメチルピリミジン-4-アミン	270[d]	1.77	N.D.
82	(+)-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリル	21.3	0.113	0.781[d]
83	(-)-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリル	82.1	0.854	0.944[d]
84	2-アミノ-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-カルボニトリル	116	0.360	N.D.
85	3-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	75.3[d]	1.12	4.88[d]
86	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリジン-3-アミン	113	0.833	4.87
87	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N,N,6-トリメチルピリミジン-4-アミン	22.5	0.600	0.482[d]
88	4-[4-(2-シクロプロピルピリジン-3-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	117	0.710	1.52[d]

【０５４７】

【表３－９】

89	4-[(2,2',6'-トリメチルビフェニル-4-イル)オキシ]フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	123	1.86	N.D.
90	5-[2-クロロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-6-メチルピリジン-2-アミン	25.4	0.448	N.D.
91	6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルピラジン-2-アミン	61.2	0.580	N.D.
92	4-[3-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	25.2	0.746	N.D.
93	6-[2-フルオロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-5-メチルピラジン-2-アミン	88.0[d]	0.761	N.D.
94	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-6-メトキシイソキノリン、ギ酸塩	7.08	0.837	N.D.
95	4-{4-[4-(アゼチジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-5-イル]-3-メチルフェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	27.3	0.444	N.D.
96	4-{4-[4-(4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-イル)-6-メチルピリミジン-5-イル]-3-メチルフェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	24.5	0.306	N.D.
97	4-{4-[4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-5-イル]-3-メチルフェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	7.52	0.205	N.D.
98	4-{4-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-5-イル]-3-メチルフェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	28.6	0.956	N.D.
99	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,3-ジメチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	1370[d]	3.04[b]	>9.95[d]

【０５４８】

【表３－１０】

100	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	11.0	0.112	0.580[d]
101	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2,5-ジメチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	431[d]	3.45	N.D.
102	4-[4-(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	84.6	0.714	N.D.
103	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3,5-ジメチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	23.9	0.392	0.870[d]
104	4-[4-(3,5-ジメチルピリジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	24.1	0.502	N.D.
105	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-オール	24.8	0.297	N.D.
106	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-オール	106	1.31	N.D.
107	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-8-メトキシ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	26.2	0.669	N.D.
108	4-{3-[(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン	55.5[d]	0.673	N.D.
109	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	57.5	0.429	N.D.
110	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン	2.89	0.0338	N.D.
111	7-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン	41.2	0.335	N.D.

【０５４９】

【表３－１１】

112	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン	13.8	0.156	N.D.
113	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-6-メチルピリジン-3-アミン	133	1.02	N.D.
114	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3,5-ジフルオロフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	21.2	0.103	N.D.
115	8-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-7-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3(2H)-オン	194	0.777	N.D.
116	8-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)イソキノリン	481	3.44	N.D.
117	6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,3,5-トリメチルピラジン-2(1H)-オン	23.1	0.452	N.D.
118	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-カルボン酸	>986	>30.0	N.D.
119	4-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]フロ[3,2-c]ピリジン	2240[d]	N.D.	>11.2
120	(+)-6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピラジン-2(1H)-オン	30.9	0.124[b]	N.D.
121	(-)-6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピラジン-2(1H)-オン	9.42[a]	0.0504[b]	N.D.
122	2-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(4-メチルピリミジン-5-イル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリル	211	4.59	N.D.

【０５５０】

【表３－１２】

123	4-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-3-メチルイミダゾ[2,1-c][1,2,4]トリアジン	N.D.	0.878	N.D.
124	6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピリミジン-2(1H)-オン	29.4	0.188[b]	N.D.
125	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-4-メチルピリダジン-3(2H)-オン	23.0	0.0917[b]	N.D.
126	6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	39.9	0.546	N.D.
127	4-[3-クロロ-4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	14.0	0.127	N.D.
128	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,6-ジフルオロフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	379[d]	5.48	N.D.
129	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	32.3	0.268	N.D.
130	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2-フルオロフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	73.0[d]	1.05	N.D.
131	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2-フルオロ-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	135[d]	1.55	N.D.
132	N-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェニル]フロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン、ギ酸塩	39.9[d]	2.26	N.D.
133	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-オール	31.5	0.172	N.D.
134	(+)-5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-4,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン	1.82[a]	0.0106[b]	N.D.

【０５５１】

【表３－１３】

135	4-[4-(5-メトキシ-3-メチルピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	38.7	0.276	N.D.
136	6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-5-メチルピラジン-2-オール	225	2.41	N.D.
137	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-オール	42.0	0.209[b]	N.D.
138	4-[4-(3,5-ジメチル-2-オキシドピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジンおよび4-[4-(3,5-ジメチル-1-オキシドピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	17.1	0.262	N.D.
139	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,5-ジフルオロフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	119	0.287	N.D.
140	4-[4-(3,5-ジメチルピリダジン-4-イル)-3-フルオロフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	48.0[d]	0.292	N.D.
141	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2,3-ジフルオロフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	69.9	0.298[b]	N.D.
142	(-)-4-[4-(3,5-ジメチルピリダジン-4-イル)-3-メトキシフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	10.8	0.0772	N.D.
143	(+)-4-[4-(3,5-ジメチルピリダジン-4-イル)-3-メトキシフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	64.9	0.273	N.D.
144	4-{[7-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-2-メチル-2H-インダゾール-4-イル]オキシ}フロ[3,2-c]ピリジン	246[d]	3.49	N.D.
145	4-[3-メチル-4-(3-メチルピリダジン-4-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	110[d]	1.44	N.D.
146	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン	49.7	0.324[b]	N.D.

【０５５２】

【表３－１４】

147	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン	3.60	0.068[b]	N.D.
148	4-{[7-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル]オキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	111	0.777	N.D.
149	4-[4-(2-メトキシ-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	31.4	0.464[b]	N.D.
150	4-[4-(3,5-ジメチルピリダジン-4-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	67.0	0.443	N.D.
151	4-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N,N,5-トリメチルピリダジン-3-アミン、トリフルオロ酢酸塩	101	1.12	N.D.
152	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-4,6-ジメチルピリミジン-2-オール	79.5	0.565	N.D.
153	5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノール	5.99	0.0518	N.D.
154	4-[3-メチル-4-(5-メチルピリダジン-4-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	402[d]	2.16	N.D.
155	4-{[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェニル]スルファニル}フロ[3,2-c]ピリジン	138[d]	1.01	N.D.
156	4-{[7-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]オキシ}フロ[3,2-c]ピリジン	1820[d]	>15.1	N.D.
157	4-[4-(3-エトキシ-5-メチルピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	354[d]	3.52	N.D.
158	8-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)キノリン	280[d]	2.69	N.D.

【０５５３】

【表３－１５】

159	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-2,4,6-トリメチルピリダジン-3(2H)-オン	11.6	0.212	N.D.
160	5-[2-クロロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-4,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン	5.24	0.013	N.D.
161	4-[4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	8.49	0.0947	0.173
162	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	10.6	0.251	0.446[d]
163	4-(4-{4-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン-5-イル}-3-メチルフェノキシ)フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	12.8	0.389	N.D.
164	4-{3-メチル-4-[4-メチル-6-(1-メチル-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-イル)ピリミジン-5-イル]フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	15.2	0.625	N.D.
165	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N,N,6-トリメチルピリミジン-4-アミン、トリフルオロ酢酸塩	15.6	0.182	N.D.
166	6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	22.9	0.310	N.D.
167	4-{4-[4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-6-メチルピリミジン-5-イル]-3-メチルフェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	24.4	0.354	N.D.
168	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-6-メトキシイソキノリン、トリフルオロ酢酸塩	28.6	N.D.	0.458[d]
169	4-[4-(3,5-ジメチルピリダジン-4-イル)-3-メトキシフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	29.2	0.150[b]	N.D.

【０５５４】

【表３－１６】

170	5-[2-クロロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン	30.0	0.657	N.D.
171	4-[4-(5-メトキシ-3-メチルピリダジン-4-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	31.1	0.487	N.D.
172	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	32.7	N.D.	0.408[d]
173	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン	36.8	N.D.	0.564
174	4-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	37.9	N.D.	0.200[d]
175	6-{5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン、ギ酸塩	41.4	0.475	N.D.
176	3-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-4-メチルピリジン-2-カルボニトリル	44.2	N.D.	0.780
177	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチル-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン	46.4[d]	2.55	N.D.
178	4-{3-メチル-4-[4-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	46.4	1.16	N.D.
179	(1-{5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル}ピロリジン-3-イル)メタノール、ギ酸塩	47.2	0.921	N.D.
180	[(2S)-1-{5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル}ピロリジン-2-イル]メタノール、ギ酸塩	52.9	0.812	N.D.
181	4-[3-メトキシ-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	53.1	0.803	N.D.

【０５５５】

【表３－１７】

182	4-{4-(3-メチルピラジン-2-イル)-3-[(3-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	58.0	N.D.	0.641[d]
183	4-{4-[4-(5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-6-メチルピリミジン-5-イル]-3-メチルフェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	62.4	1.40	N.D.
184	4-[4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	63.3	0.881	N.D.
185	4-(4-{4-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン-5-イル}-3-メチルフェノキシ)フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	64.2	1.16	N.D.
186	4-{3-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メトキシ]-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	64.6	N.D.	1.02[d]
187	(1-{5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル}ピロリジン-2-イル)メタノール、トリフルオロ酢酸塩	65.7	0.984	N.D.
188	4-{3-[(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	72.5	0.464	0.447[d]
189	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン、トリフルオロ酢酸塩	77.6	N.D.	0.308
190	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-(2-メトキシエトキシ)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	79.3[d]	2.65	N.D.
191	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-6-メチルピリジン-2-アミン、ギ酸塩	85.8	1.12	N.D.

【０５５６】

【表３－１８】

192	4-[4-(4-エトキシ-6-メチルピリミジン-5-イル)-3-フルオロフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	86.4	0.737	1.50
193	6-[2-クロロ-4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-5-メチルピラジン-2-アミン	87.5	0.944	N.D.
194	4-{4-(2-メチルピリジン-3-イル)-3-[2-(1,2-オキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	88.5	1.68	1.33
195	3-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]プロパン-1-オール、トリフルオロ酢酸塩	90.4[d]	N.D.	0.565[d]
196	4-[3-クロロ-4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	91.7[d]	1.40	N.D.
197	4-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	97.0[a]	0.801	1.09
198	4-{5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル}-1-メチルピペラジン-2-オン、ギ酸塩	97.0[d]	1.14	N.D.
199	4-{3-[(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ]-4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェノキシ}フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	104	N.D.	0.782[d]
200	4-[3-メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	111	N.D.	1.24[d]
201	2-[5-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]-N-(プロパン-2-イル)アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩	113	N.D.	0.889[d]
202	4-(4-{4-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン-5-イル}-3-メチルフェノキシ)フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	114[d]	1.29	N.D.

【０５５７】

【表３－１９】

203	1-{5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル}アゼチジン-3-オール、ギ酸塩	118	0.799	N.D.
204	4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	130[a]	1.17	0.627
205	4-[4-(2-メチルピリジン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン、ギ酸塩	148[d]	4.63	3.57
206	4-[4-(4-メトキシ-6-メチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン	160[d]	0.768[b]	1.25
207	5-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-カルボニトリル	161[d]	0.796	N.D.
208	4-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-8-メトキシキナゾリン	170	N.D.	1.55
209	3-シクロプロピル-4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン、トリフルオロ酢酸塩	131	5.62	N.D.
210	4-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)-3-メチルフェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	18.8	0.655	N.D.
211	5-{4-[(3-ブロモフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-4,6-ジメチルピリダジン-3(2H)-オン	6.86	0.098	N.D.
212	4-[4-(3,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)フェノキシ]フロ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	18.7	0.119	N.D.
213	6-{4-[(3-ブロモフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)オキシ]-2-メチルフェニル}-1,5-ジメチルピラジン-2(1H)-オン	64.5	0.694	N.D.

【０５５８】

【表３－２０】

214	4-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)フェノキシ]チエノ[3,2-c]ピリジン	67.6	N.D.	0.457
215	(-)-6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	1.06[a]	0.00139	N.D.
216	6-[4-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、トリフルオロ酢酸塩	4.2	0.00938	N.D.

a. 値は、5回以上の決定の相乗平均を表している。
b. 値は、7～15回の決定の相乗平均を表している。
c. 未決定.
d. 値は、1回の決定を表している。

【０５５９】
（実施例ＣＣ）
Ｄ１Ｒ変異研究
本発明のＤ１アゴニストが結合している部位をより正確に決定するために、Ｄ１Ｒの１４種の異なる潜在的結合部位残基変異を作製した。一般に、既知のカテコール誘導体完全（またはスーパー）Ｄ１アゴニストおよび部分アゴニストの倍率変化値と比較した場合、本発明のＤ１アゴニストの倍率変化値の間には、非常に良好な一致が存在するが、しかしながら、これらの１４種の残基のうちの４種（Ｓｅｒ１８８、Ｓｅｒ１９８、Ｓｅｒ２０２、およびＡｓｐ１０３）は、統計的に有意な偏差を示し、代表的な結果を本明細書において示す。
【０５６０】
ヒトドーパミンＤ１受容体アゴニスト活性を、Ｃｉｓｂｉｏ　Ｄｙｎａｍｉｃ　３’－５’－環式アデノシン一リン酸（ｃＡＭＰ）検出キット（Ｃｉｓｂｉｏ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　６２ＡＭ４ＰＥＪ）を使用して測定した。ｃＡＭＰを、天然のｃＡＭＰと色素ｄ２で標識されたｃＡＭＰとの間の均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）競合イムノアッセイを使用して測定した。
【０５６１】
クリプタートで標識されたモノクローナル抗ｃＡＭＰ抗体は、標識されたｃＡＭＰに結合した。ユーロピウムクリプタートドナーを加え、ｄ２アクセプターへのエネルギーの移動を測定した。試料が、Ｅｕ－クリプタートドナーおよびｄ２アクセプター実体の近接によって、遊離のｃＡＭＰを含有しない場合に、最大シグナルが達成された。したがって、シグナルは、試料中の天然のｃＡＭＰの濃度に反比例した。時間分解およびレシオメトリック測定値（ｅｍ６６５ｎｍ／ｅｍ６２０ｎｍ）を得て、次いで、これを、標準曲線を使用してｃＡＭＰ濃度に変換した。すべてのｃＡＭＰ実験を、５００ｎＭ　ＩＢＭＸの存在下で行って、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）活性を阻害した。
【０５６２】
ｃＡＭＰ標準曲線を、Ｃｉｓｂｉｏ　ｃＡＭＰ検出キットに備えられているｃＡＭＰを使用して生成した。標準曲線の作成は次のとおりである。（１）２８４８ｎＭ　ｃＡＭＰ原液をダルベッコリン酸緩衝溶液（ＰＢＳ、Ｓｉｇｍａ製、Ｃａｔ＃Ｄ８５３７）中で調製し、この原液を分取し（４０μｌ／バイアル）、－２０℃において凍結させた。２）アッセイの当日に、ＰＢＳ４０μｌを、９６ウェル化合物プレートの２つのカラム（Ｃｏｓｔａｒ、Ｃａｔ＃３３５７）に加えた。２）アッセイの当日に、２８４８ｎＭ　ｃＡＭＰ原液４０μｌを、第１のウェルに移し、ＰＢＳ４０μｌと混合し（以下の図を参照された

い）、次いで、４０μｌを高濃度から低濃度へ移すことにより、１６ポイント（ｐｔ）２倍希釈を行った。（３）１０μｌ／ウェル（３連で）のｃＡＭＰ溶液を、アッセイプレートに手動で移した。

【０５６３】

ｈＤ１Ｒを発現する安定なＨＥＫ２９３Ｔ細胞（野生型またはその変異体）を、高グルコースＤＭＥＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１１９９５－０６５）、透析１０％ウシ胎児血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　２６４００－０４４）、１×ＭＥＭ　ＮＥＡＡ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１１４０）、２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１５６３０）、１×ペニシリン／ストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１５０７０－０６３）、および５００μｇ／ｍＬ　Ｇｅｎｅｎｔｉｃｉｎ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１０１３１－０３５）中で、３７℃および５％CO_2において成長させた。播種から７２～９６時間目に、細胞をリン酸緩衝溶液ですすぎ、０．２５％トリプシン－ＥＤＴＡを加えて、細胞を取り外した。次いで、培地を加え、細胞を遠心分離し、培地を除去した。細胞ペレットを、４０００００００細胞／ｍＬの密度でＣｅｌｌ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｆｒｅｅｚｉｎｇ　Ｍｅｄｉｕｍ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１２６４８～０５６）中に懸濁させた。１ｍＬアリコットの細胞を、Ｃｒｙｏバイアル内で作製し、ｈＤ１（またはその変異体）ＨＴＲＦ　ｃＡＭＰアッセイにおいて使用するために、－８０℃において凍結させた。

【０５６４】

凍結細胞を急速解凍し、温培地に再懸濁させ、５分間にわたって放置し、その後、室温において遠心分離（１０００ｒｐｍ）した。培地を除去し、細胞ペレットを５００ｎＭ　ＩＢＭＸを含有するＰＢＳ中に再懸濁させた。Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、５μＬ細胞／ウェルを約１０００細胞／ウェルの細胞密度において、被験化合物５μＬを含有するアッセイプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　７８４０８５）に加えた。正確な細胞密度は、標準曲線に対するｃＡＭＰ濃度に応じて変化し得た。各プレートは、５ｕＭドーパミン（最終濃度）の陽性対照および０．５％ＤＭＳＯ（最終濃度）の陰性対照を含有した。細胞および化合物を、室温において３０分間にわたってインキュベートした。ｃＡＭＰ－ｄ２および抗ｃＡＭＰ－クリプタートの使用液を、Ｃｉｓｂｉｏの指示に従って調製した。Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉを使用して、ｃＡＭＰ－ｄ２使用液５μＬを、被験化合物および細胞を含有するアッセイプレートに加えた。Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉを使用して、抗ｃＡＭＰ－クリプタート使用液５μＬを、被験化合物、細胞、およびｃＡＭＰ－ｄ２を含有するアッセイプレートに加えた。アッセイプレートを１時間にわたって室温においてインキュベートし、次いで、Ｃｉｓｂｉｏが推奨する設定を使用してＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を使用して読み取った。ｃＡＭＰ標準曲線を、Ｃｉｓｂｉｏキットに備えられているｃＡＭＰ原液を使用して生成し、次いで、これを、生の比データをｃＡＭＰ濃度に変換するために使用した。EC_{50}値を、ロジスティック４パラメーターフィットモデルを使用して決定した。各曲線での有効性百分率を、フィットさせた曲線の最大漸近線により決定し、各プレート上で陽性対照（５μｍドーパミン）により生じた最大応答の百分率として表した。

【０５６５】

野生型３×ＨＡ－ｈ　Ｄ１発現コンストラクト（ｐｃＤＮＡ３．１＋において）を、Ｍｉｓｓｏｕｒｉ　Ｓ＆Ｔ　ｃＤＮＡ　Ｒｅｓｏｕｒｃｅ　Ｃｅｎｔｅｒから入手した。いくつかの変異を、変異誘発法（例えば、Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ　Ｑｕｉｃｋ　Ｃｈａｎｇｅ　Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ　Ｋｉｔ）を使用して作出した。すべての変異を、配列決定により確認した。野生型および変異体（複数可）発現ＨＥＫ２９３細胞を、一過性トランスフェクション（４８時間）により、Ｆｒｅｅｓｔｙｌｅ　ＨＥＫ　２９３Ｆ細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）において生成した（ｃＡＭＰアッセイのために）。データポイント１つあたり使用した細胞／ペーストの数は、ウェスタンブロット分析により決定されたとおりの相対発現レベルに基づいた。

【０５６６】

Ｄ１Ｒ　ＷＴは、野生型を指す。いくつかの変異体を、Ｄ１の計算相同性モデルに基づき設計し、変異体ナンバリングは、文献において既に公開されているものと一致する。例えば、Ｎ　Ｊ　Ｐｏｌｌｏｃｋら、「Ｓｅｒｉｎｅ　ｍｕｔａｔｉｏｎｓ　ｉｎ　ｔｒａｎｓｍｅｍｂｒａｎｅ　Ｖ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｄｏｐａｍｉｎｅ　Ｄ１　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ａｆｆｅｃｔ　ｌｉｇａｎｄ　ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ　ａｎｄ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ.」、Ｊ.　Ｂｉｏｌ.　Ｃｈｅｍ.、１９９２、２６７［２５］、１７７８０～１７７８６を参照されたい。変異体を、一次配列におけるその位置に対応する番号および３文字アミノ酸コードにより指定する。例えば、Ｄ１０３Ａ変異体は、一次配列における第１０３番目の位置のアミノ酸アスパルタート（Ｄ）がアミノ酸アラニン（Ａ）に変異したことを指し；Ｓ１８８Ｉ変異体は、一次配列における第１８８番目の位置のアミノ酸セリン（Ｓ）がアミノ酸イソロイシン（Ｉ）に変異したことを指し；Ｓ１９８Ａ変異体は、一次配列における第１９８番目の位置のアミノ酸セリン（Ｓ）がアミノ酸アラニン（Ａ）に変異したことを指す。

【０５６７】

相対的な３×ＨＡ－ｈＤ１変異発現レベルを、ウェスタンブロット分析により、野生型ｈＤ１レベルに対して正規化した。一過性トランスフェクトされたＨＥＫ２９３Ｆ細胞の可溶性ＲＩＰＡ溶解産物を、４℃において３０分間にわたって、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害薬（Ｐｉｅｒｃｅ）を含有するＲＩＰＡ緩衝液（Ｓｉｇｍａ）中で細胞を溶解することにより調製した。等量の全可溶性ＲＩＰＡ溶解産物（ＢＣＡ全タンパク質アッセイにより決定、Ｐｉｅｒｃｅ）を、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ上に流し、ニトロセルロースに移し、抗ＨＡ、さらには抗ＧＡＰＤＨ抗体（Ｓｉｇｍａ）でプローブした。全変異ｈＤ１ＨＡ免疫反応性を、ＧＡＰＤＨ免疫反応性に対して定量し（ＨＡ／ＧＡＰＤＨ）、最後に、ＬｉＣｏｒ／Ｏｄｙｓｓｅｙソフトウェアを使用して、野生型３×ＨＡ－ｈＤ１（ＨＡ／ＧＡＰＤＨ）に対して正規化した。野生型と比較してのこの相対的なＨＡ／ＧＡＰＤＨ比に基づいて、細胞ペーストまたは細胞数／ウェルの相対量を、各変異の発現レベルについて調整した。

【０５６８】

ｃＡＭＰアッセイの第１のランを行った。第１のランから、結果は、標準曲線の直線範囲（この範囲は、Ｃｉｓｂｏにより提供される）の上端（アゴニストで）にあり、この第１のランが、高密度の細胞／ウェルにあることを示していることが決定された。典型的には、より高い密度の細胞／ウェルのラン（直線範囲内）は、より低い発現体であるか、低い活性を有する変異体に適しているが、より高い活性／発現変異体には適していない。表４は、ｃＡＭＰアッセイの第１のランにおけるEC_{50}データを示している。ｃＡＭＰアッセイの第２のランを行った。標準曲線との比較により、結果が、標準曲線の直線範囲の下端（アゴニストで）にあったので、アッセイのこのランは、より低い密度の細胞／ウェルにおいてであった。典型的には、より低い密度の細胞／ウェルにおけるアッセイ（直線範囲内）は、より高い活性／発現変異体には、より適しているが、より低い発現／活性を有する変異体には、あまり適していない。表５は、ｃＡＭＰアッセイの第２のランにおけるEC_{50}データを示している。

【０５６９】

【表４】

表 4:EC_{50} データ(D1R の高い発現レベル)

化合物	EC_{50} D1 WT [nM]	EC_{50} (S188I 変異体) [nM]	EC_{50} (S202A 変異体) [nM]	EC_{50} (S198A 変異体) [nM]	EC_{50} (D103A 変異体) [nM]
実施例 27	3	12	5	18	102
実施例 25	6	40	7	36	188
ドーパミン	58	95	3058	923	>29,900
ジヒドレキシジン	9	6	189	208	1324
SKF-38393	33	6	119	277	>29,900
SKF-77434	28	7	49	119	>29,900

【０５７０】

【表５】

表 5:EC_{50} データ(D1R のより低い発現レベル)

化合物	EC_{50} D1 WT [nM]	EC_{50} (S188I 変異体)	EC_{50} (Ser202A 変異体)	EC_{50} (Ser198A 変異体)	EC_{50} (Asp103A 変異体)
実施例 215	0.4	5	1	3	31
ドーパミン	51	208	12709	1631	>29,900
ジヒドレキシジン	7	6	527	349	1264
SKF-38393	51	19	139	>29,900	>29,900
SKF-77434	14	6	20	>29,900	>29,900

【０５７１】

両方の変異体のランの結果から、リガンドと、変異側鎖を有する受容体との間の相互作用の喪失を反映して、変異受容体の多くが、ＷＴ　Ｄ１と比較すると、弱い活性（より高いＥＣ$_{50}$値）を有することが判明した。活性に対する側鎖の寄与を決定する試みにおいて、変異受容体とＷＴ受容体との間のシフトの定量化、すなわち、倍率変化データを、式；倍率変化＝ＥＣ$_{50}$（変異体）／ＥＣ$_{50}$（ＷＴ）に従って計算した。倍率変化データを、表６に示す。

【０５７２】

一般に、変異Ｄ１受容体の多くを用いたアッセイは、より低い細胞／ウェル変法で「キット定義の（ｋｉｔ－ｄｅｆｉｎｅｄ）」直線範囲において値を示した。しかしながら、Ｓ１９８Ａは、より低い細胞／ウェルのランでは、不十分な結果をもたらした。両方のランにわたって試験された変異それぞれでの平均倍率変化の比較により、倍率変化は、約２．５の係数で、より低い活性ランについて、より明白であることが判明した。この係数は、すべての変異体についてのランの間での平均ｌｏｇ（倍率変化）値を回帰することにより決定した：

ｌｏｇ（倍率変化＿下方）＝０．３９６８＋１．０２３×ｌｏｇ（倍率変化＿上方）

（R^2＝０．９２）

【０５７３】

０．３９６８のインターセプト値は、ランの間での約２．５×系統的相違を反映している。

【０５７４】

ドーパミン、別のカテコール誘導体完全Ｄ１アゴニスト（ジヒドレキシジン）、および２種の他のカテコール誘導体部分Ｄ１アゴニスト（ＳＫＦ－３８３９３およびＳＫＦ－７７４３４）は、Ｓ１８８Ｉ変異体に関して約４．０未満の倍率変化を有し、これらが、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８ユニットと有意に相互作用しないことを示している。対照的に、実施例２１５および２７（完全Ｄ１アゴニスト）および実施例２５（部分Ｄ１アゴニスト）は

、Ｓ１８８Ｉ変異体に関して約７．０を超える倍率変化を有し、それらが、Ｄ１ＲのＳｅｒ１８８ユニットと有意に相互作用することを示している。

【０５７５】

ドーパミンおよび別のカテコール誘導体Ｄ１完全アゴニスト（ジヒドレキシジン）は、Ｓ２０２Ａ変異体に関して、約７０を超える倍率変化を有し、これらがＤ１ＲのＳｅｒ２０２ユニットと有意に相互作用することを示している。対照的に、実施例２１５および２７（完全Ｄ１アゴニスト）は、Ｓ２０２Ａ変異体に関して約４．０未満の倍率変化を有し、これらがＤ１ＲのＳｅｒ２０２ユニットと有意に相互作用しないことを示している。

【０５７６】

ドーパミンおよび３種の他のカテコール誘導体Ｄ１アゴニスト、さらには、実施例２１５および２７（完全Ｄ１アゴニスト）ならびに実施例２５（部分Ｄ１アゴニスト）は、Ｄ１０３Ａ変異体に関して約７．０を超える倍率変化を有し、これらが、Ｄ１ＲのＡｓｐ１０３ユニットと有意に相互作用することを示している。平均では、カテコール誘導体アゴニストでの倍率変化（１００、１５０、または１８０を超える）は、実施例２１５および２７（完全Ｄ１アゴニスト）ならびに実施例２５（部分Ｄ１アゴニスト）での倍率変化よりもかなり大きく、Ｄ１Ｒと、非カテコール誘導体である実施例２１５、２７、および２５との相互作用が、Ｄ１Ｒとカテコール誘導体アゴニストとの間の相互作用よりも強くないことを示している。

【０５７７】

ドーパミンおよび３種の他のカテコール誘導体Ｄ１アゴニスト、さらには、実施例２１５および２７（完全Ｄ１アゴニスト）ならびに実施例２５（部分Ｄ１アゴニスト）は、Ｓ１９８Ａ変異に関して約７．０を超える倍率変化を有し、これらが、Ｄ１ＲのＳｅｒ１９８ユニットと有意に相互作用することを示している。しかしながら、平均では、カテコール誘導体完全アゴニストでの倍率変化（ドーパミンおよびジヒドレキシジン、両方とも、２５、３０、または３５を超える）は、実施例２１５および２７（完全Ｄ１アゴニスト）よりも大きく、Ｄ１Ｒと、非カテコール誘導体である完全アゴニスト実施例２１５および２７との相互作用が、Ｄ１Ｒとカテコール誘導体完全アゴニストとの間の相互作用よりも強くないことを示している。

【０５７８】

被験化合物それぞれの％固有活性［すなわち、ドーパミンを基準としての最大有効性百分率（最大ｃＡＭＰ濃度により計算）］を、実施例ＢＢのとおりのＤ１　ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦアッセイからのｃＡＭＰデータを使用して決定した。

【０５７９】

【表６】

表６．倍率変化値および%固有活性(固有活性データ:ドーパミンと比較した%活性)

化合物	% 固有 活性	倍率変化 (S188I 変異体)	倍率変化 (S202A 変異体)	倍率変化 (S198A 変異体)	倍率変化 (D103A 変異体)
実施例 215	101	11.6	2.3	7.0	72
実施例 27	109	8.9[a]	3.7[a]	13.4[a]	76[a]
実施例 25	74	15[a]	2.6[a]	13.4[a]	70[a]
ドーパミン	100	4.0	249	36[a]	>586
ジヒドレキシジン	108	0.9	75	53[a]	180
SKF-38393	78.5	0.4	2.7	18.9[a]	>586
SKF-77434	36.2	0.4	1.4	9.4[a]	>2135

[a] これらの倍率変化値は、式:倍率変化=2.234×(EC_{50}_変異/EC_{50}_WT)を使用して変換されている。表４および５に示されている２つのアッセイランの間での受容体密度の相違を補正するために、この補正を行った。任意の他の倍率変化は、定義されているとおりの機能活性の変化を指す:=EC_{50}(変異体)/EC_{50}(WT)。

【０５８０】

（実施例ＤＤ）
β－アレスチン膜動員アッセイおよびＴＩＲＦ顕微鏡法
β－アレスチンのすべての研究について、ヒトドーパミンＤ１（Ｄ１Ａ）受容体およびヒトβ－アレスチン２－緑色蛍光融合タンパク質（ＧＦＰ）を同時発現する安定Ｕ２ＯＳ細胞系を使用した。この細胞系を、Ｍａｒｃ Ｇ．Ｃａｒｏｎ教授（Ｄｕｋｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ、Ｄｕｒｈａｍ、ＮＣ、ＵＳＡ）から入手し、承諾を得た。安定Ｕ２ＯＳ細胞系は、蛍光顕微鏡などのイメージングに基づく方法（米国特許第７，５７２，８８８号および同第７，１３８，２４０号）（９）を使用してＧＰＣＲシグナル伝達およびＧＰＣＲ媒介性β－アレスチン膜動員を評価するために使用することができるβ－アレスチン２－ＧＦＰの蛍光バイオセンサーを提供する；この技術は現在、Ｔｒａｎｓｆｌｕｏｒ Ａｓｓａｙとして市販されている（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ、ＵＳＡ）。Ｕ２ＯＳ細胞を、選択された抗生物質の下で、１０％透析ウシ胎児血清、２００ｍｇ／ｍＬ Ｇｎｅｔｉｃｉｎ、１００ｍｇ／ｍＬ Ｚｅｏｃｉｎ、および１００Ｕ／ｍＬペニシリン／ストレプトマイシン（すべてＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ製）を補充された２５ｍＭグルコースおよび４ｍＭ Ｌ－グルタミンを含有するＤＭＥＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中で培養し、３７℃において５％二酸化炭素中でインキュベートした。継代４から１０の細胞をこれらの実験において使用した。細胞を３５ｍｍガラス底イメージング用シャーレ（Ｍａｔｔｅｋ Ｃｏｒｐ）内で成長させた。細胞を１時間にわたって無血清培地（ＳＦＭ）中でインキュベートし、引き続いて、１０分間にわたって３７℃において、０．０１％ＤＭＳＯ（対照）またはＳＦＭに溶かした１μＭのすべての被験化合物で処理し、続いて、氷上で、４％パラホルムアルデヒド／１×リン酸緩衝溶液ですぐに固定した。
【０５８１】
全反射照明蛍光顕微鏡（ＴＩＲＦＭ）を使用した。ＴＩＲＦＭは、形質膜および細胞のすぐ内側にある狭い領域の可視化を可能にする顕微鏡技法であり、細胞の形質膜においてＤ１受容体および動員されたβ－アレスチン－ＧＦＰなどのタンパク質を可視化する手段を提供する（Ｙｕｄｏｗｓｋｉ ＧＡ、ｖｏｎ Ｚａｓｔｒｏｗ Ｍ.「Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｎｇ Ｇ ｐｒｏｔｅｉｎ－ｃｏｕｐｌｅｄ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｅｎｄｏｃｙｔｏｓｉｓ ａｎｄ ｔｒａｆｆｉｃｋｉｎｇ ｂｙ ＴＩＲ－ＦＭ」；Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ．２０１１；７５６：３２５～３２を参照されたい）。すべてのイメージを、ＴＩＲＦモジュールを備えたＺｅｉｓｓ ＰＳ．１ Ｅｌｙｒａ Ｓｕｐｅｒｒｅｓｏｕｔｉｏｎ蛍光顕微鏡を使用して取り込んだ。細胞のイメージは、ＴＩＲＦおよび１００×油浸対物および専用４８８ｎｍ励起レーザーを使用して得た。最適な曝露時間およびレーザー出力を、最大β－アレスチン－ＧＦＰ膜シグナルを示すドーパミン処理された細胞を使用して決定し、同一の獲得パラメーターを、すべての細胞および条件について使用した。β－アレスチン－ＧＦＰ膜動員を定量化するために、顕微鏡イメージ内の個々の細胞を同定し、該当するポリゴン領域を、ＩｍａｇｅＪ、画像分析ソフトウェアを使用して、各細胞について追跡した（Ｓｃｈｎｅｉｄｅｒ ＣＡ、Ｒａｓｂａｎｄ ＷＳ、Ｅｌｉｃｅｉｒｉ ＫＷ．「ＮＩＨ Ｉｍａｇｅ ｔｏ ＩｍａｇｅＪ：２５ ｙｅａｒｓ ｏｆ ｉｍａｇｅ ａｎａｌｙｓｉｓ」．Ｎａｔｕｒｅ ｋＭｅｔｈｏｄｓ．２０１２；９（７）：６７１～５）。強度に基づく閾値を、β－アレスチン－ＧＦＰの最大形質膜シグナルを示したドーパミン処理細胞を評価することにより確立した。値１０、３０、６０、９０などの範囲を試験し、個々のβ－アレスチン－ＧＦＰ点を同定することができる最も低い可能な閾値、この場合には６０を、継続分析のために選択した。サブイメージを、すべての同定細胞について生成し、膜β－アレスチン－ＧＦＰ点／細胞の総数、積算強度／細胞、および総面積／細胞を確立した。個々の対象を、サイズに基づきフィルタに掛けた。各条件について最低６０細胞を、３つの独立した細胞調製例および実験にわたって分析した。平均の膜β－アレスチン－ＧＦＰ強度／細胞およびポイント面積／細胞を決定し、統計的差異を、Ｇｒａｐｈｐａｄ Ｐｒｉｓｍ ５．０２を使用して、ダネットのポストテスト分析での一元ＡＮＯＶＡにより比較した。

【０５８２】
ヒトＤ１受容体およびヒトβ－アレスチン－ＧＦＰタンパク質を安定発現するＵ２ＯＳ細胞を、１０分間にわたって、無血清培地中０．０１％ＤＭＳＯ（対照）または１μＭの被験化合物）で処理した。
【０５８３】
被験化合物には、ドーパミン、ジヒドレキシジン、ＳＫＦ－８１２９７、ＳＫＦ－３８３９３、ＳＫＦ－７７４３４、実施例５（部分アゴニスト、ドーパミンに対してヒトＤ１Ｒにおいて７０％固有活性）、実施例９（完全アゴニスト、ドーパミンに対してヒトＤ１Ｒにおいて９２％固有活性）、実施例１３（部分アゴニスト、ドーパミンに対してヒトＤ１Ｒにおいて５８％固有活性）、および実施例２５（完全アゴニスト、ドーパミンに対してヒトＤ１Ｒにおいて８８％固有活性）が含まれた。被験化合物のそれぞれの％固有活性［すなわち、ドーパミンを基準とした最大有効性百分率（最大ｃＡＭＰ濃度により計算）］を、実施例ＢＢのとおりのＤ１　ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦアッセイからのｃＡＭＰデータを使用して決定した。
【０５８４】
細胞をすぐに固定し、細胞の形質膜に位置しているβ－アレスチン－ＧＦＰを、全反射照明蛍光顕微鏡（ＴＩＲＦＭ）を使用して決定した。
【０５８５】
表７および８は、総強度／細胞および総面積／細胞を評価するためにＴＩＲＦＭを使用しての、細胞の形質膜でのβ－アレスチン－ＧＦＰシグナルの定量を列挙しており；非カテコール誘導体Ｄ１受容体アゴニスト（実施例５、９、１３および２５）は、ドーパミンに対して有意に低減した形質膜β－アレスチン－ＧＦＰ総強度および総面積を示した。結果はすべて、３つの独立した実験（ｎ＝３）にわたって得られた、≧６０細胞／条件から平均した平均±標準誤差である。ａ、対照に対してｐ＜０．０５；ｂ、ドーパミンに対してｐ＜０．０５。
【０５８６】

【表７】

表 7. 膜β-アレスチン-GFP 総強度/細胞

対照/被験化合物	膜β-アレスチン-GFP 総強度/細胞単位(任意の蛍光ユニット/細胞)	ドーパミンに対して正規化した%動員
対照	9 ± 6 [b]	0.13 ± 0.08
ドーパミン	7072 ± 966 [a]	100 ± 14
ジヒドレキシジン	8969 ± 1130 [a]	127 ± 16
SKF-81297	7424 ± 1203 [a]	105 ± 17
SKF-38393	241 ± 99 [b]	3.4 ± 1.4
SKF-77434	35 ± 12 [b]	0.50 ± 0.17
実施例 5	774 ± 205 [b]	10.9 ± 2.9
実施例 9	940 ± 198 [b]	13.3 ± 2.8
実施例 25	1801 ± 203 [b]	25.5 ± 2.9
実施例 13	499 ± 101 [b]	7.0 ± 1.4

【０５８７】

【表８】

表 8. 膜β-アレスチン-GFP 総面積/細胞

対照/被験化合物	膜β-アレスチン-GFP 総面積/細胞単位[μm]	ドーパミンに対して正規化した%動員
対照	± 0.08 [b]	0.13 ± 0.10
ドーパミン	79 ± 11 [a]	100 ± 14
ジヒドレキシジン	92 ± 11 [a]	116.4 ± 13.9
SKF-81297	77 ± 11 [a]	97.5 ± 13.9
SKF-38393	6 ± 3 [b]	7.6 ± 3.8
SKF-77434	0.5 ± 0.2 [b]	0.6 ± 0.2
実施例 5	10 ± 2 [b]	12.6 ± 2.5
実施例 9	12 ± 2 [b]	15.2 ± 2.5
実施例 25	24 ± 3 [b]	30.3 ± 3.8
実施例 13	7 ± 1 [b]	8.9 ± 1.3

【０５８８】

表７および８において示したとおり、ドーパミンおよび２種のカテコール誘導体完全Ｄ１アゴニスト（ジヒドレキシジンおよびＳＫＦ－８１２９７）は、ドーパミンに対して、約９５％を超えるβ－アレスチン－ＧＦＰを形質膜に動員した（この結果は、これらのアゴニストで処理された細胞の代表的なＴＩＲＦＭイメージから定性的に観察することもできる）。対照的に、実施例９および２５（完全非カテコール誘導体Ｄ１アゴニスト）はいずれも、ドーパミンに対して、６０％（または５０％、または４０％、または３０％）未満のβ－アレスチン－ＧＦＰを形質膜に動員した。試験された部分Ｄ１アゴニスト（ＳＫＦ－３８３９３、ＳＫＦ－７７４３４、ならびに実施例５および１３）はそれぞれ、ドーパミンに対して、６０％（または５０％、または４０％または３０％）未満のβ－アレスチン－ＧＦＰを形質膜に動員した。

【０５８９】

（実施例ＥＥ）

ｃＡＭＰおよび受容体脱感作アッセイ

一次線状体ニューロンを、標準的なニューロン単離手順により、胎生１８日目（Ｅ１８）のラットから得て、３５，０００細胞／ウェルの密度で、ポリオルニチン／ラミニン被覆された９６ウェルプレート（ＢＤ　Ｆａｌｃｏｎ）に播種した。内在性Ｄ１様受容体を発現し、かつ神経伝達物質受容体脱感作をインビトロで試験するための生理学的関連組織であるので、線状体ニューロンを選択した。ニューロンを、Ｂ２７、１×Ｇｌｕｔａｍａｘ、およびペニシリン／ストレプトマイシン（１００Ｕ／ｍＬ）（すべてＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ製）を補充されたニューロバーサル培地中で培養し、アッセイの前に、３７℃において、５％二酸化炭素中で、１４～１６日間にわたってインキュベートした。Ｄ１Ｒ脱感作を評価するために、ウェル中のニューロンを、１２０分間にわたって、無血清培地中０．１％ＤＭＳＯ（対照／ＳＦＭ）、または無血清ニューロバーサル培地に溶かした１０μＭの被験化合物で予備処理した。予備処理した後に、細胞を、５分間隔で２回、２５０μｌ／ウェルの新鮮なニューロバーサル培地で洗浄した。次いで、シグナル伝達するＤ１様受容体の能力を、細胞を、３０分間にわたって５００μＭイソブチルメチルキサンチンの存在下で、１μＭ　ＳＫＦ－８１２９７、カテコール誘導体Ｄ１様選択的完全アゴニストで処理することにより試験した。各ウェルに蓄積したｃＡＭＰの濃度を、製造者の提案するプロトコルに従ってＣｉｓｂｉｏ　ＨＴＲＦ　ｃＡＭＰダイナミックレンジアッセイキット（Ｃｉｓｂｉｏ）を使用して決定した。処理ウェルからのｃＡＭＰ（ｎＭ）の濃度を、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ　５．０２を使用して、非線形回帰最小二乗分析により、ｃＡＭＰ標準曲線から補間した。ｃＡＭＰ濃度の平均±標準誤差は、４連でそれぞれアッセイされた３つの独立した実験（ｎ＝３）にわたって得られた結果から計算した。％脱感作は、対照に対するｃＡＭＰの低下百分率として計算した。統計的差違を、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ　５．０２を使用して、ダネットのポストテスト分析での一元ＡＮＯＶＡにより比較した。

【０５９０】

結果はすべて、４連でアッセイされた３つの独立した実験からの平均±標準誤差である（ｎ＝３）。＊、対象に対してｐ＜０．０５。

【０５９１】

【表９】

表 9. 被験化合物でのニューロンの予備処理に対する cAMP 濃度(対照および未処理ニューロンに加えて)

未処理/対照/予備処理被験化合物	cAMP 濃度 単位[nM]
未処理	4 ± 0.4 *
対照	46 ± 4
ドーパミン	20 ± 2 *
ジヒドレキシジン	20 ± 2 *
SKF-81297	25 ± 2 *
SKF-38393	30 ± 3 *
SKF-77434	31 ± 3 *
実施例 5	45 ± 3
実施例 9	39 ± 2
実施例 25	41 ± 2
実施例 13	41 ± 2

【０５９２】

【表１０】

表 10. %脱感作

対照/予備処理被験化合物	%脱感作 単位(対照に対する cAMP の%低下)
対照	0 ± 8
ドーパミン	56 ± 4 *
ジヒドレキシジン	56 ± 5 *
SKF-81297	46 ± 4 *
SKF-38393	34 ± 7 *
SKF-77434	32 ± 7 *
実施例 5	2 ± 6
実施例 9	15 ± 5
実施例 25	10 ± 7
実施例 13	11 ± 4

【０５９３】

表９において示したとおり、ドーパミン、２種のカテコール誘導体完全Ｄ１アゴニスト（ジヒドレキシジンおよびＳＫＦ－８１２９７）、および２種のカテコール誘導体部分Ｄ

１アゴニスト（ＳＫＦ－３８３９３およびＳＫＦ－７７４３４）でのニューロンの予備処理は、Ｄ１Ｒ媒介性ｃＡＭＰシグナル伝達を有意に低下させた。対照的に、非カテコール誘導体Ｄ１完全アゴニスト（実施例９および２５）および非カテコール誘導体Ｄ１部分アゴニスト（実施例５および１３）での予備処理は、Ｄ１Ｒ媒介性ｃＡＭＰシグナル伝達を有意に低下させなかった（対照により近い）。

【０５９４】

表１０において示されているとおり、ドーパミン、２種のカテコール誘導体完全Ｄ１アゴニスト（ジヒドレキシジンおよびＳＫＦ－８１２９７）、および２種のカテコール誘導体部分Ｄ１アゴニスト（ＳＫＦ－３８３９３およびＳＫＦ－７７４３４）は、Ｄ１Ｒ受容体を有意に脱感作した（対照に対して約３０％、４０％、または５０％を超える低下）。対照的に、非カテコール誘導体Ｄ１完全アゴニスト（実施例９および２５）および非カテコール誘導体Ｄ１部分アゴニスト（実施例５および１３）は、脱感作の低下を示す（対照に対して約２５％、２０％、１８％、または１５％未満の低下のみ）。

【０５９５】

本明細書に記載の形態に加えて、本発明の様々な変更形態が、上述の記載から当業者には明らかであろう。そのような変更形態も、添付の特許請求の範囲内に該当することが意図されている。本出願において引用した各参照文献（すべての特許、特許出願、雑誌論文、書籍、および任意の他の刊行物を含む）は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K 31/4985	*(2006.01)*		A61K	31/497	
A61K 31/437	*(2006.01)*		A61K	31/4985	
A61K 31/4365	*(2006.01)*		A61K	31/437	
A61K 31/4355	*(2006.01)*		A61K	31/4365	
A61K 31/501	*(2006.01)*		A61K	31/4355	
A61K 31/4725	*(2006.01)*		A61K	31/501	
A61K 31/519	*(2006.01)*		A61K	31/4725	
A61K 31/444	*(2006.01)*		A61K	31/519	
A61K 31/4709	*(2006.01)*		A61K	31/444	
A61K 31/5025	*(2006.01)*		A61K	31/4709	
A61K 31/53	*(2006.01)*		A61K	31/5025	
A61K 31/517	*(2006.01)*		A61K	31/53	
A61P 25/18	*(2006.01)*		A61K	31/517	
A61P 25/28	*(2006.01)*		A61P	25/18	
A61P 25/00	*(2006.01)*		A61P	25/28	
A61P 3/04	*(2006.01)*		A61P	25/00	
A61P 25/14	*(2006.01)*		A61P	3/04	
A61P 25/16	*(2006.01)*		A61P	25/14	
A61P 25/22	*(2006.01)*		A61P	25/16	
A61P 25/24	*(2006.01)*		A61P	25/22	
A61P 43/00	*(2006.01)*		A61P	25/24	
A61P 25/30	*(2006.01)*		A61P	43/00	１１４
A61P 7/00	*(2006.01)*		A61P	25/30	
A61P 15/00	*(2006.01)*		A61P	7/00	
A61P 15/10	*(2006.01)*		A61P	15/00	
A61P 25/06	*(2006.01)*		A61P	15/10	
A61P 37/02	*(2006.01)*		A61P	25/06	
A61P 3/10	*(2006.01)*		A61P	37/02	
A61P 9/10	*(2006.01)*		A61P	3/10	
A61P 3/06	*(2006.01)*		A61P	9/10	１０１
A61P 31/04	*(2006.01)*		A61P	3/06	
A61P 13/02	*(2006.01)*		A61P	31/04	
A61P 13/12	*(2006.01)*		A61P	13/02	
A61P 3/12	*(2006.01)*		A61P	13/12	
A61P 7/10	*(2006.01)*		A61P	3/12	
A61P 9/12	*(2006.01)*		A61P	7/10	
A61P 27/02	*(2006.01)*		A61P	9/12	
A61P 25/20	*(2006.01)*		A61P	27/02	
A61P 29/02	*(2006.01)*		A61P	25/20	
A61P 25/04	*(2006.01)*		A61P	29/02	
			A61P	25/04	
			A61P	43/00	１１１

(72)発明者　ジョーサム　ウォズワース　コー
アメリカ合衆国　０６３５７　コネチカット州　ナイアンティック市　ブッシュ・ヒル・ドライヴ　８
(72)発明者　ジョン　アーサー　アレン

アメリカ合衆国　０１８６２　マサチューセッツ州　バイレリカ市　クリフ・ストリート　２
(72)発明者　ジェニファー　エリザベス　ダヴォレン
アメリカ合衆国　０２１４０　マサチューセッツ州　ケンブリッジ市　マサチューセッツ・アヴェニュー　２４５６　＃１０５
(72)発明者　エイミー　ベス　ドナイ
アメリカ合衆国　８０９１９　コロラド州　コロラド・スプリングス市　アストリア・ウェイ　５７２５
(72)発明者　イヴァン　ヴィクトロヴィック　エフレーモフ
アメリカ合衆国　０２４６７　マサチューセッツ州　ブルックリン市　パイソン・ロード　８３
(72)発明者　デイヴィッド　ローレンス　ファーマン　グレイ
アメリカ合衆国　０１４５０　マサチューセッツ州　グロトン市　オリオン・ウェイ　２６
(72)発明者　エドワード　レイモンド　ギルメッテ
アメリカ合衆国　０２０３８　マサチューセッツ州　フランクリン市　ブライドゥル・パス　３１
(72)発明者　アンソニー　リチャード　ハリス
アメリカ合衆国　０２８８２　ロードアイランド州　ナラガンセット市　モンタウク・ロード　４０
(72)発明者　クリストファー　ジョン　ヘラル
アメリカ合衆国　０６３５５　コネチカット州　ミスティック市　エルム・ストリート　１８
(72)発明者　ジャクリン　ルイス　ヘンダーソン
アメリカ合衆国　０２１３９　マサチューセッツ州　ケンブリッジ市　ハイランド・アベニュー　３６　エイ・ピー・ティ．　＃５４
(72)発明者　スコット　リチャード　メンテ
アメリカ合衆国　０２４７６　マサチューセッツ州　アーリントン市　アールモント・ストリート　４８
(72)発明者　ディーン　ミルフォード　ネイソン　セカンド
アメリカ合衆国　０６３６０　コネチカット州　ノーウィック市　プレイン・ヒル・ロード　９０
(72)発明者　スティーヴン　ヴィクター　オネイル
アメリカ合衆国　０６３３３　コネチカット州　イースト・ライム市　ピアー・グルーヴ　２
(72)発明者　チャクラパニ　スブラマニアム
アメリカ合衆国　０６０７３　コネチカット州　サウス・グラストンベリー市　グレイト・ポンド・ロード　３１４
(72)発明者　ウェンジアン　スー
アメリカ合衆国　９４５５５　カリフォルニア州　フレモント市　フェアバンクス・コモン　５２３８

審査官　三上　晶子

(56)参考文献　特表２００５－５２６７２８（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－２９８１８０（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－２７９４４２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ４８７／００－４９１／２２
Ｃ０７Ｄ４９３／００－４９７／２２
Ｃ０７Ｄ４９８／００－４９８／２２
Ｃ０７Ｄ５１３／００－５２１／００
Ａ６１Ｋ　３１／３３－　３３／４４
Ａ６１Ｐ　　１／００－　４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）