

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5586577号
(P5586577)

(45) 発行日 平成26年9月10日(2014.9.10)

(24) 登録日 平成26年8月1日(2014.8.1)

(51) Int.Cl.	F I
C07D 471/18 (2006.01)	C O 7 D 471/18 C S P
A61K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439
A61K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A61K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A61K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545

請求項の数 41 (全 304 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-501990 (P2011-501990)
 (86) (22) 出願日 平成21年3月24日 (2009.3.24)
 (65) 公表番号 特表2011-515483 (P2011-515483A)
 (43) 公表日 平成23年5月19日 (2011.5.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/038142
 (87) 国際公開番号 W02009/120720
 (87) 国際公開日 平成21年10月1日 (2009.10.1)
 審査請求日 平成24年3月22日 (2012.3.22)
 (31) 優先権主張番号 61/039, 058
 (32) 優先日 平成20年3月24日 (2008.3.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/145, 058
 (32) 優先日 平成21年1月15日 (2009.1.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510115720
 メディベイション テクノロジーズ, イ
 ンコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 941
 05, サンフランシスコ, マーケット
 ストリート 525, 36ティーエイ
 チ フロア
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

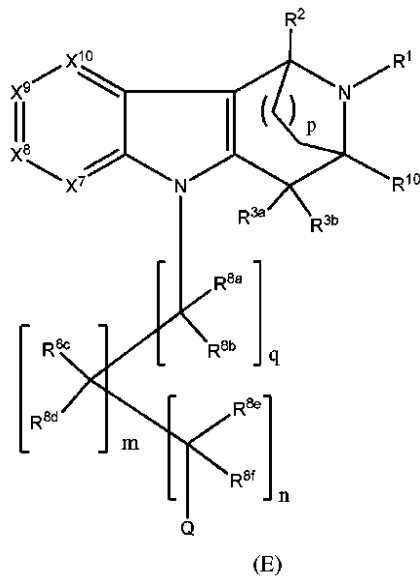
(54) 【発明の名称】 架橋複素環化合物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(E)の化合物またはその塩:

【化326】



[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニルであり；

R^2 は、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、NまたはCR⁴であり；

mおよびqは独立に、0または1であり；

pは、1または2であり；

nは、1または0であるが、但し、Qが置換複素環であり、その際、前記置換複素環がラクタムである場合にのみ、nは0であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^{8(a-f)}$ と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^{8(a-f)}$ と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル $R^{8(a-f)}$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル $R^{8(a-f)}$ と一緒になって、結合を形成しているが、但し、 $R^{8(a-f)}$ が、ビシナル $R^{8(a-f)}$ と一緒になって結合を形成している場合、前記ジェミナル $R^{8(a-f)}$ はヒドロキシル以外であり；

R^{10} は、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

【請求項2】

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} がCR⁴である、請求項1に記載の化合物またはその塩

【請求項3】

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも1つがNである、請求項1に記載の

10

20

30

40

50

化合物またはその塩。

【請求項 4】

R^4 がそれぞれ独立に、H、ハロまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

R^1 が H、または非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R^1 が非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

10

【請求項 7】

R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} および R^{3b} がそれぞれ H である、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

p が 1 である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

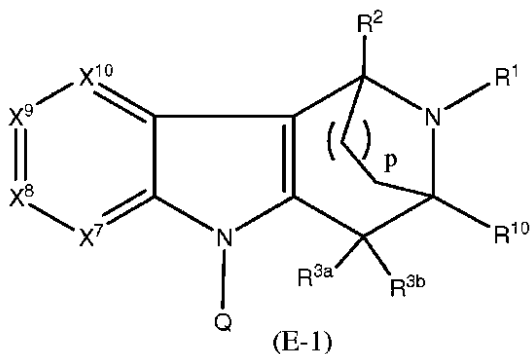
R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^8(a \sim f)$ と一緒になって、カルボニル部分を形成しているか、またはジェミナル $R^8(a \sim f)$ と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成している、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

20

【請求項 10】

式 (E-1) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩であって、

【化 3 2 7】



30

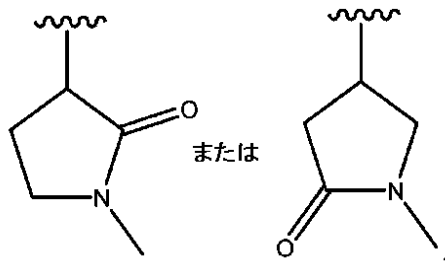
ここで、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10} 、 p 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、および X^{10} は、請求項 1 に定義した通りであり、 Q は、置換複素環であり、該置換複素環はラクタムである、化合物またはその塩。

【請求項 11】

X^9 が CR^4 であり、ここで、 R^4 は H、ハロまたはメチルであり、 X^7 、 X^8 および X^{10} がそれぞれ、 CR^4 であり、ここで、 R^4 は H であり、 R^1 がメチルであり、 R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} および R^{3b} がそれぞれ H であり、 Q が下式を有する、請求項 10 に記載の化合物またはその塩。

40

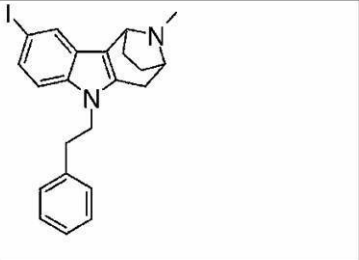
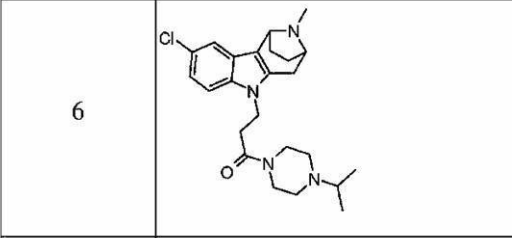
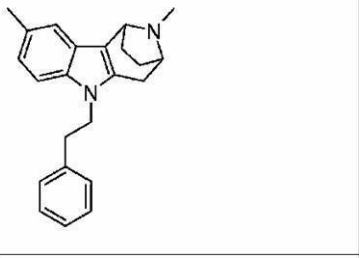
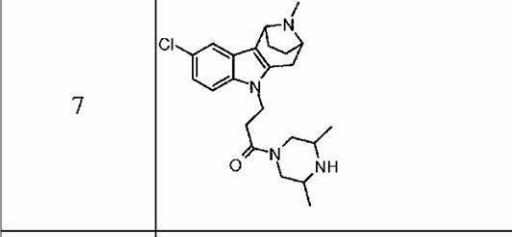
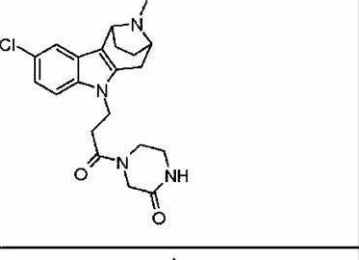
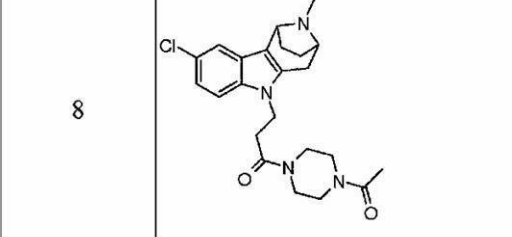
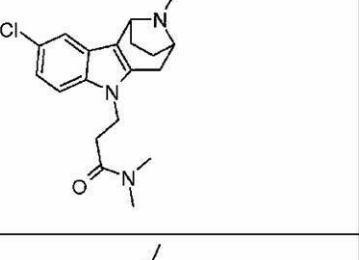
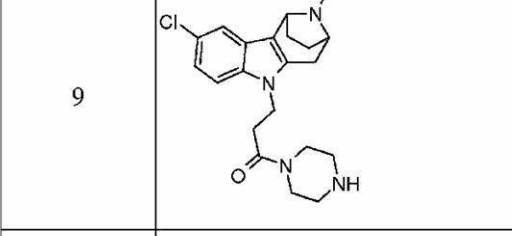
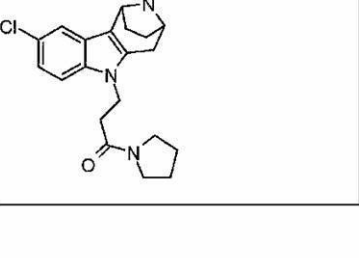
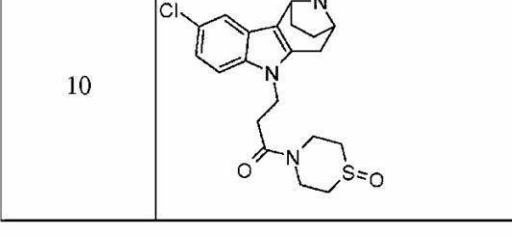
【化 3 2 8】



【請求項 1 2】

以下の化合物 1 ~ 1 6 5 :

【表 1 - 1】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

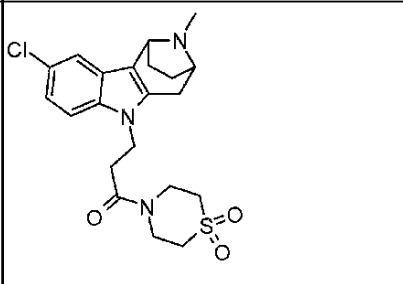
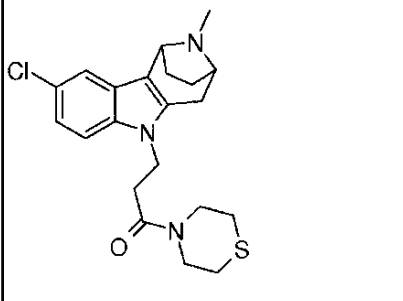
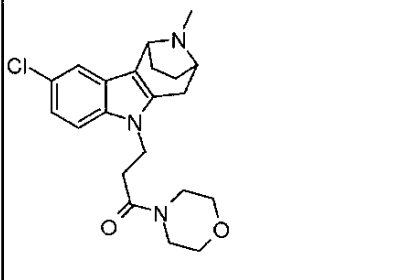
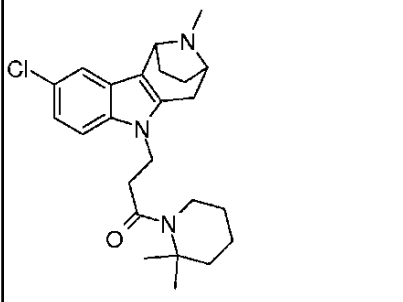
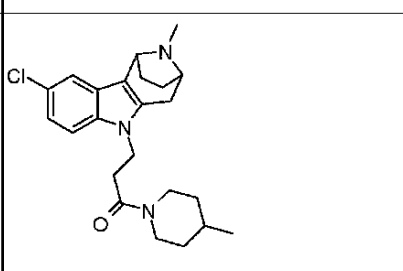
10

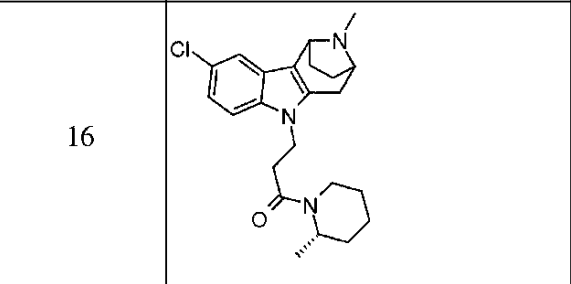
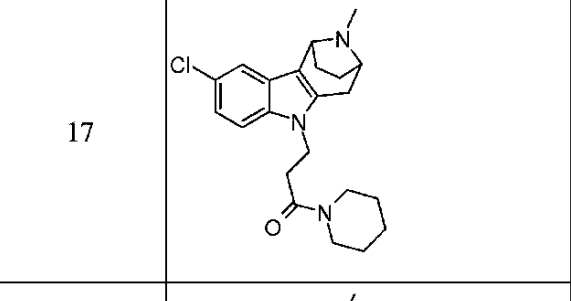
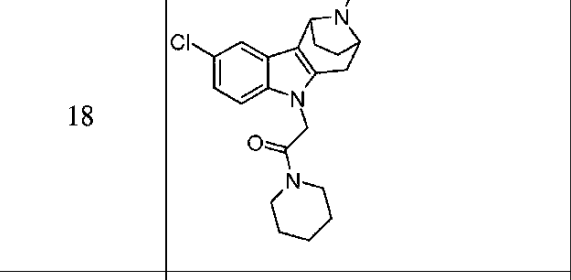
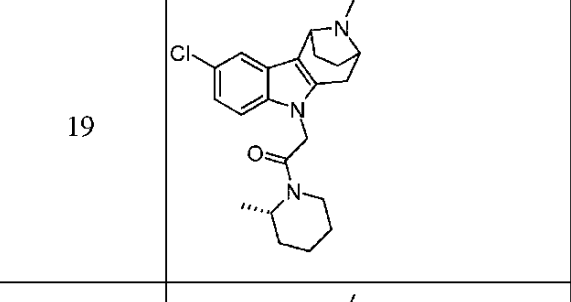
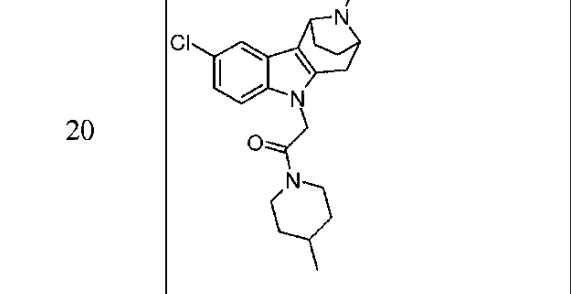
20

30

40

【表 1 - 2】

化合物番号	構造
11	
12	
13	
14	
15	

化合物番号	構造
16	
17	
18	
19	
20	

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
21		25	
22		26	
23		27	
24		28	

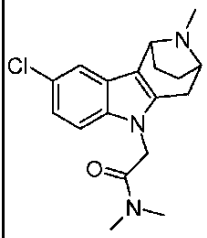
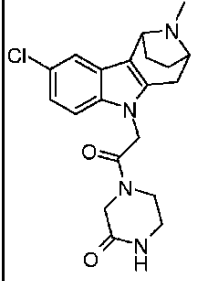
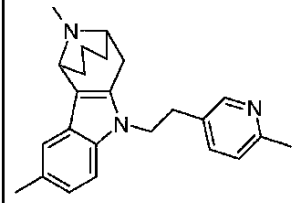
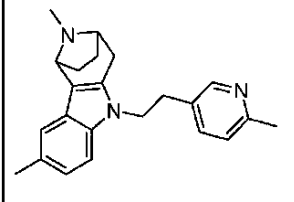
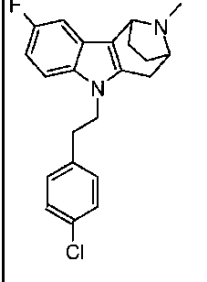
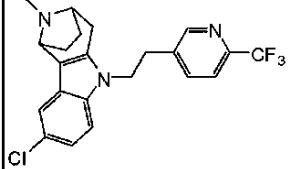
10

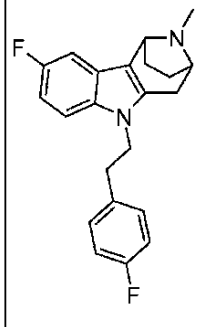
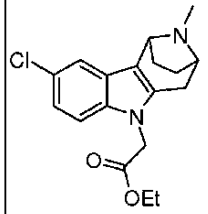
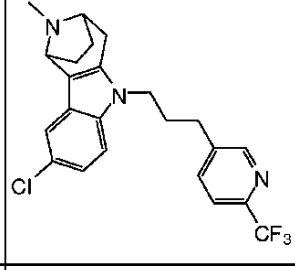
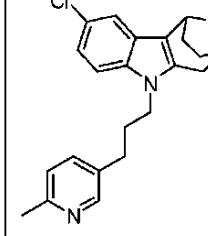
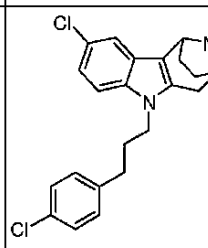
20

30

40

【表 1 - 4】

化合物番号	構造
29	
30	
31	
32	
33	
34	

化合物番号	構造
35	
36	
37	
38	
39	

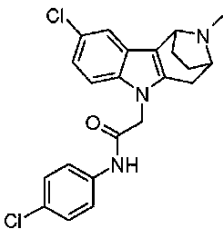
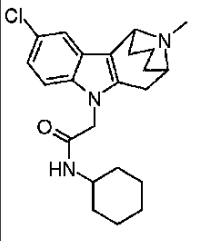
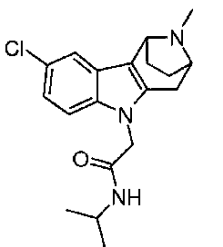
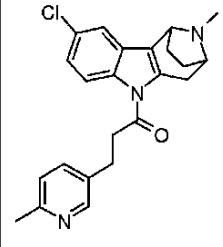
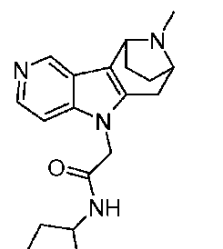
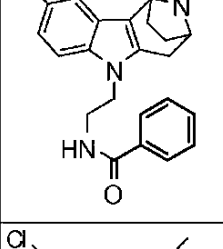
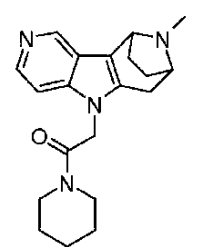
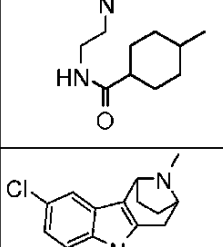
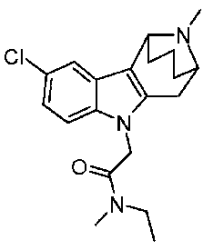
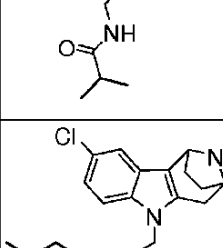
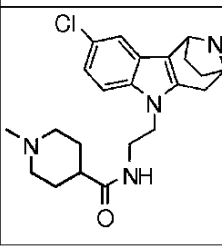
10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
40		45	
41		46	
42		47	
43		48	
44		49	
		50	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
51		56	
52		57	
53		58	
54		59	
55		60	

10

20

30

40

【表 1 - 7】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
61		66	
62		67	
63		68	
64		69	
65		70	
		71	

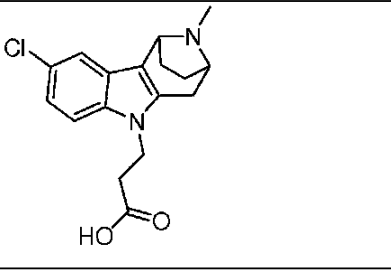
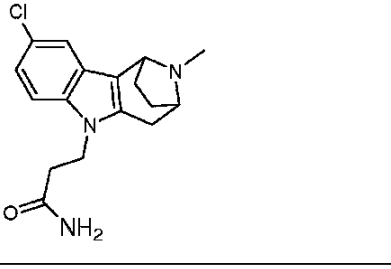
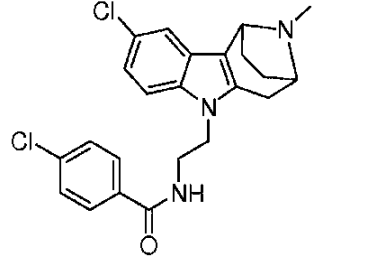
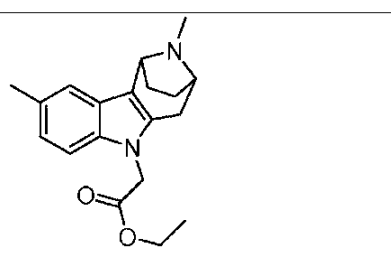
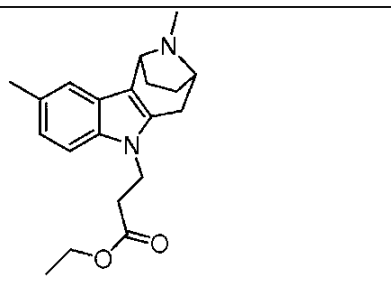
10

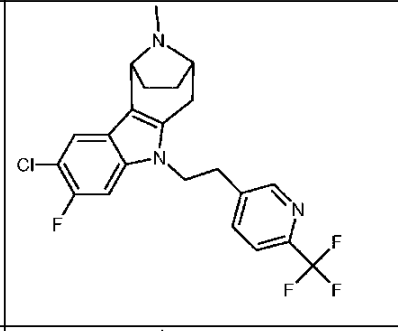
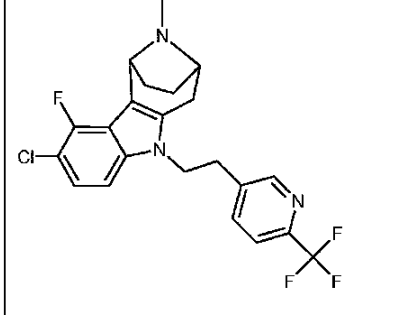
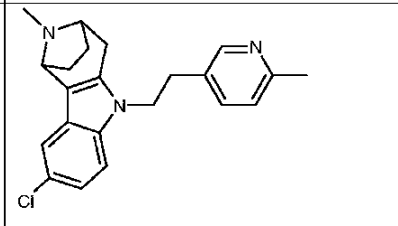
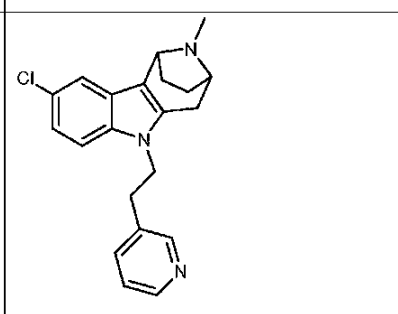
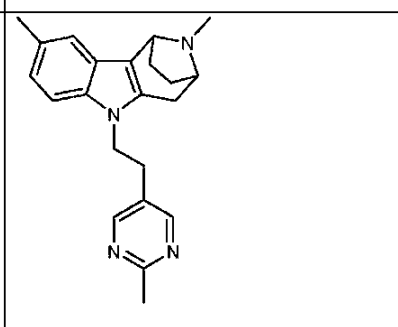
20

30

40

【表 1 - 8】

化合物番号	構造
72	
73	
74	
75	
76	

化合物番号	構造
77	
78	
79	
80	
81	

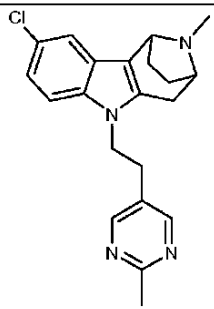
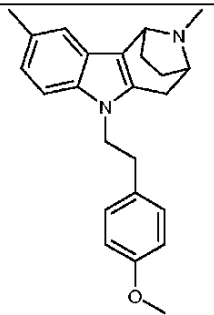
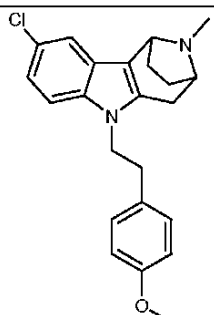
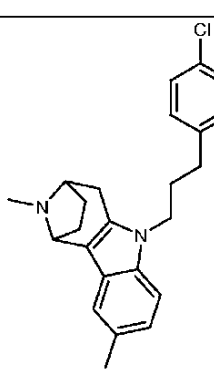
10

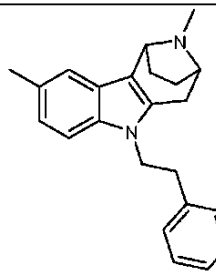
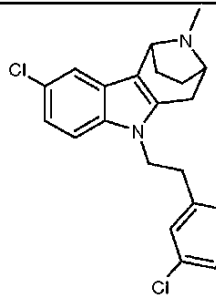
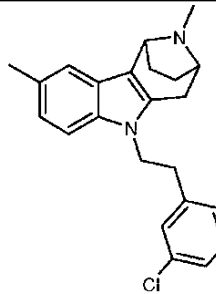
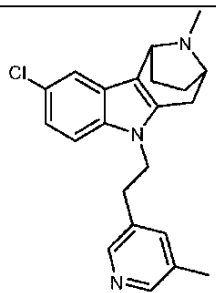
20

30

40

【表 1 - 9】

化合物番号	構造
82	
83	
84	
85	

化合物番号	構造
86	
87	
88	
89	

10

20

30

40

【表 1 - 10】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
90		94	
91		95	
92		96	
93		97	

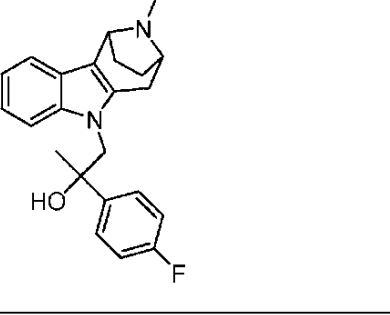
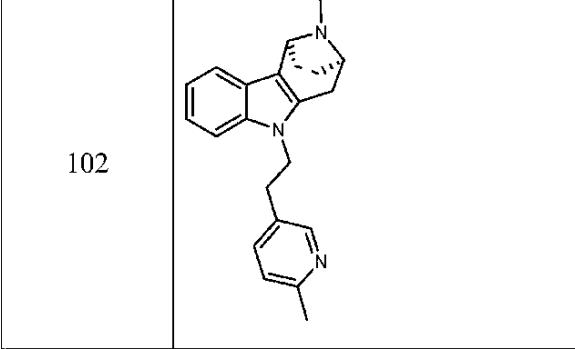
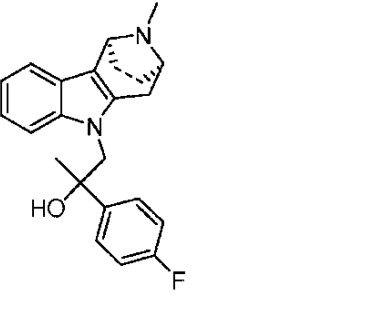
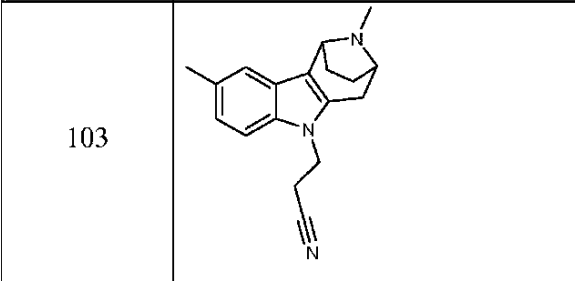
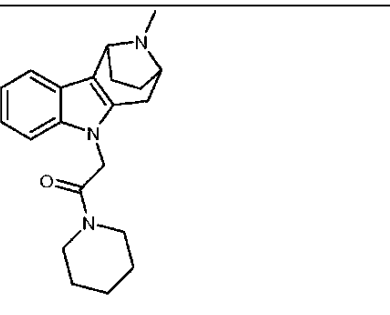
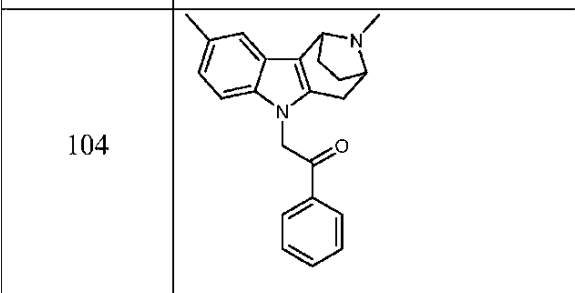
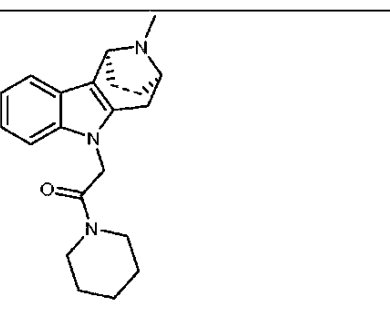
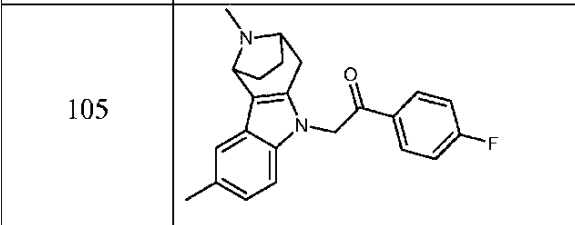
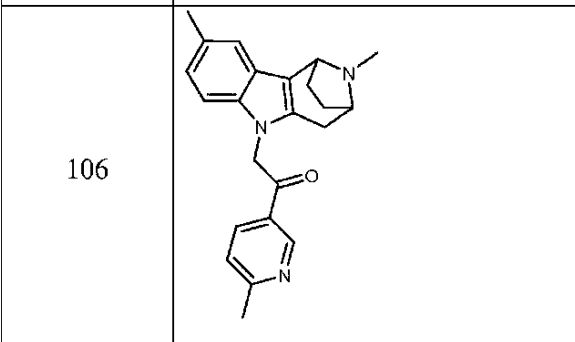
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
98		102	
99		103	
100		104	
101		105	
		106	

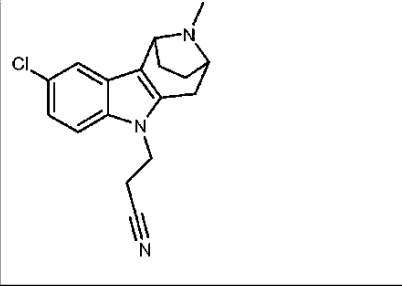
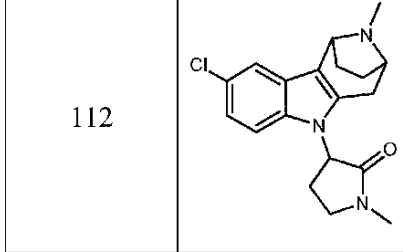
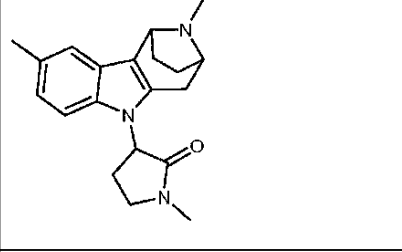
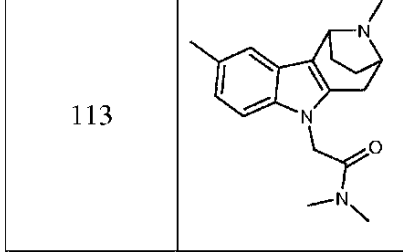
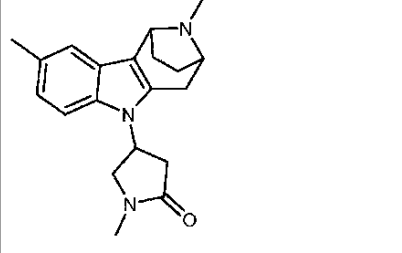
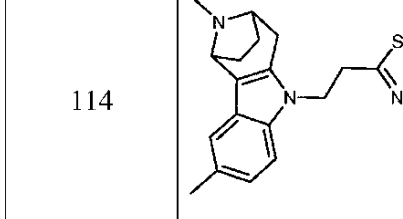
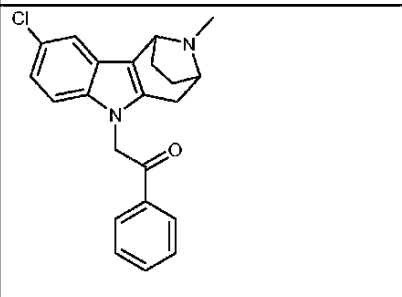
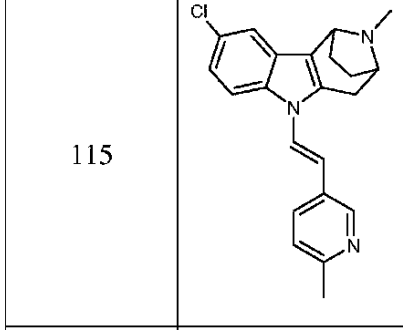
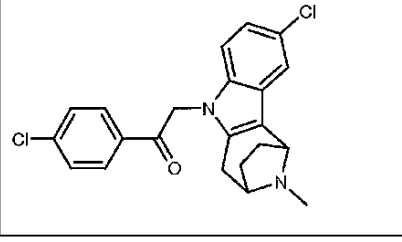
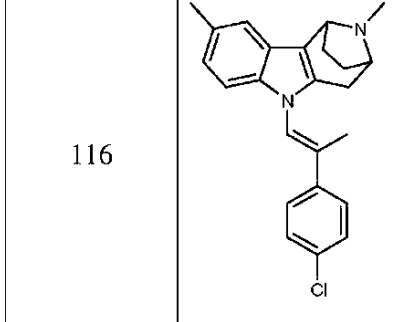
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

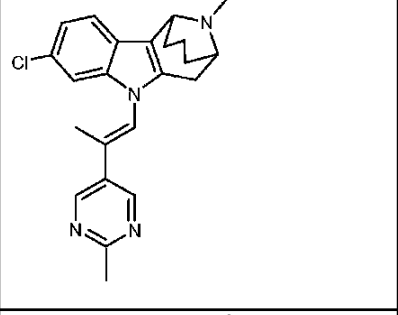
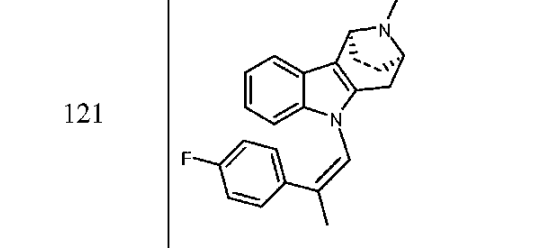
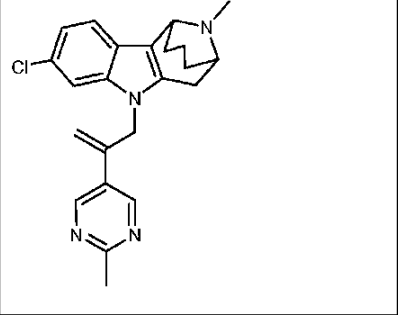
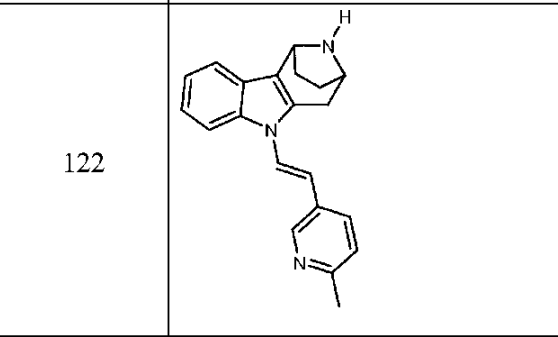
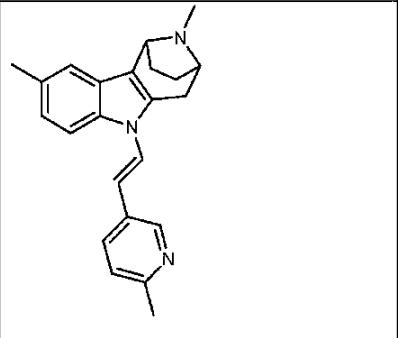
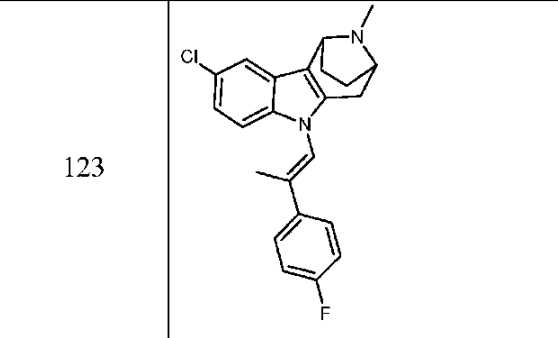
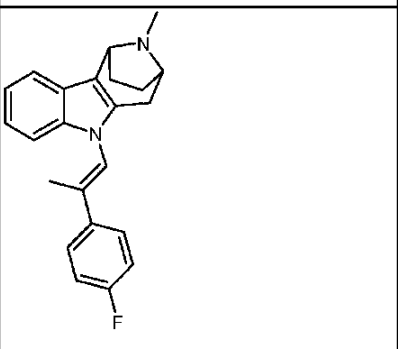
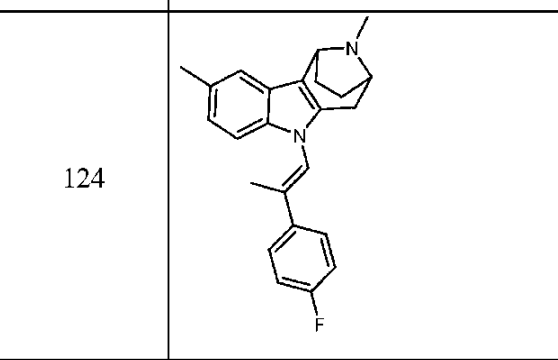
化合物番号	構造	化合物番号	構造
107		112	
108		113	
109		114	
110		115	
111		116	

10

20

30

【表 1 - 13】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
117		121	
118		122	
119		123	
120		124	

10

20

30

【表 1 - 1 4】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
125		129	
126		130	
127		131	
128		132	

10

20

30

【表 1 - 15】

化合物番号	構造
133	
134	
135	
136	

化合物番号	構造
137	
138	
139	
140	
141	

10

20

30

40

【表 1 - 16】

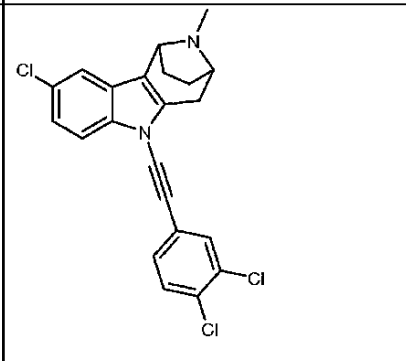
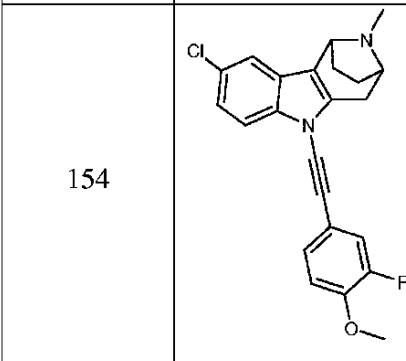
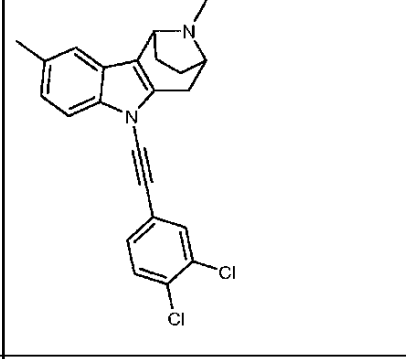
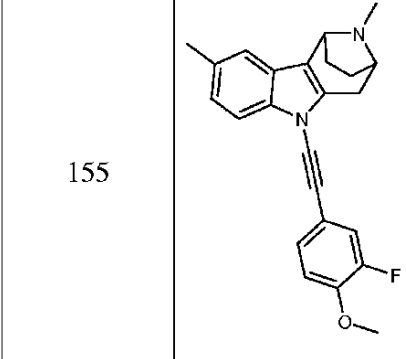
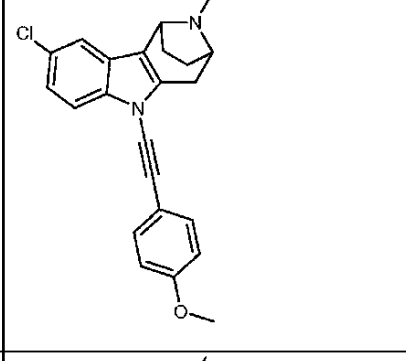
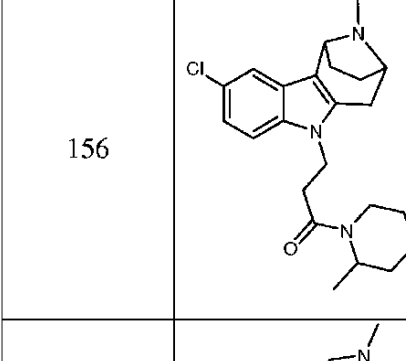
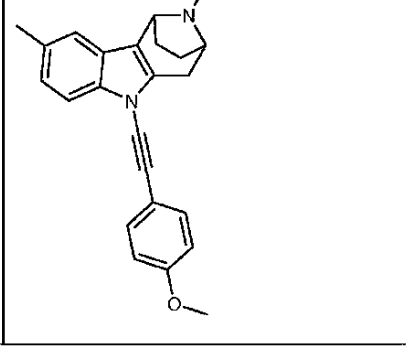
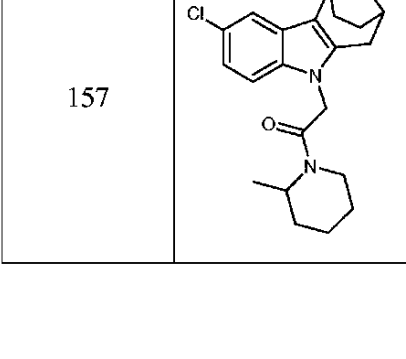
化合物番号	構造	化合物番号	構造
142		146	
143		147	
144		148	
145		149	

10

20

30

【表 1 - 17】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
150		154	
151		155	
152		156	
153		157	

10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

化合物番号	構造
158	
159	
160	
161	
162	

化合物番号	構造
163	
164	
165	

10

20

30

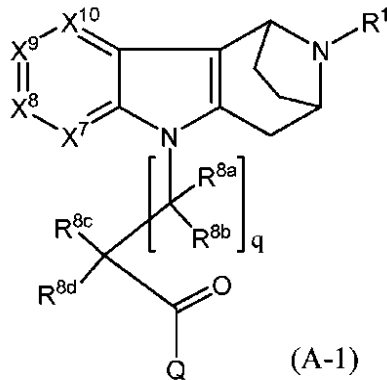
またはその塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 1 3】

式 (A - 1) の化合物またはその塩：

【化 3 2 9】



10

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ベルハ口アルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハ口アルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニル；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

20

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハ口アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハ口アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

q は、0 または 1 であり；

30

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} および R^{8d} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハ口アルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^{8(a \sim d)}$ と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^{8(a \sim d)}$ と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル $R^{8(a \sim d)}$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル $R^{8(a \sim d)}$ と一緒になって、結合を形成しているが、但し、 $R^{8(a \sim d)}$ が、ビシナル $R^{8(a \sim d)}$ と一緒になって、結合を形成している場合、前記ジェミナル $R^{8(a \sim d)}$ は、ヒドロキシル以外であり；

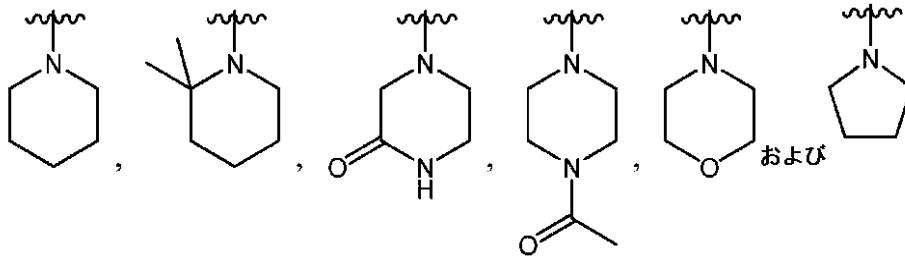
40

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノまたはアルコキシである]。

【請求項 1 4】

X^9 が CR^4 であり、ここで、 R^4 は、H、ハロまたはメチルであり、 X^7 、 X^8 および X^{10} がそれぞれ CR^4 であり、ここで、 R^4 は H であり、 R^1 がメチルであり、 R^{8a} および R^{8b} がそれぞれ、存在する場合には H であり、 R^{8c} および R^{8d} がそれぞれ H であり、 Q が、下式からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物またはその塩；

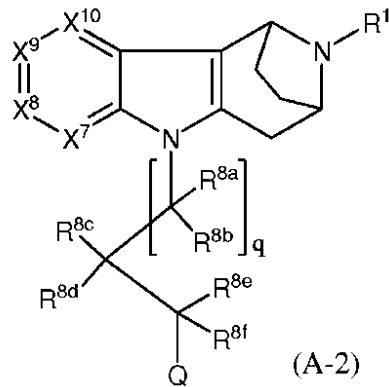
【化330】



【請求項15】

式(A-2)の化合物またはその塩；

【化331】



(A-2)

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニルであり；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、NまたはCR⁴であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

q は0または1であり；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ピシナル $R^{8(a \sim f)}$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはピシナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒

10

20

30

40

50

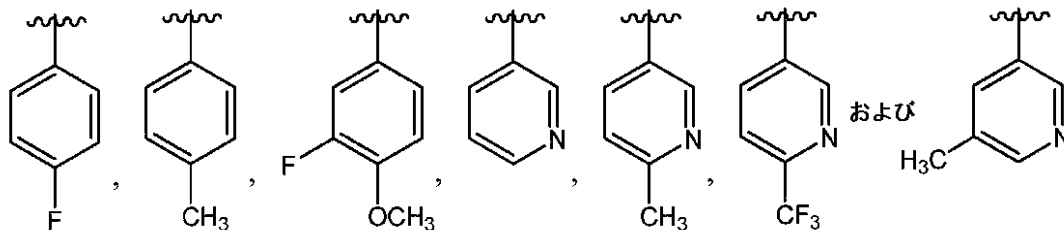
になって、結合を形成しているが、但し、 $R^8(a \sim f)$ が、ビシナル $R^8(a \sim f)$ と一緒にって結合を形成している場合、前記ジェミナル $R^8(a \sim f)$ はヒドロキシル以外であり；

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換または非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである]。

【請求項16】

X^8 および X^9 がそれぞれ独立に、 CR^4 であり、ここで、 R^4 はH、ハロまたはメチルであり； X^7 および X^{10} がそれぞれ CR^4 であり、ここで R^4 はHであり； R^1 がメチルであり； R^{8a} および R^{8b} がそれぞれ、存在する場合にはHであり； R^{8c} および R^{8d} がそれぞれHであり； R^{8e} および R^{8f} がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシまたはメチルであり、Qが：

【化332】

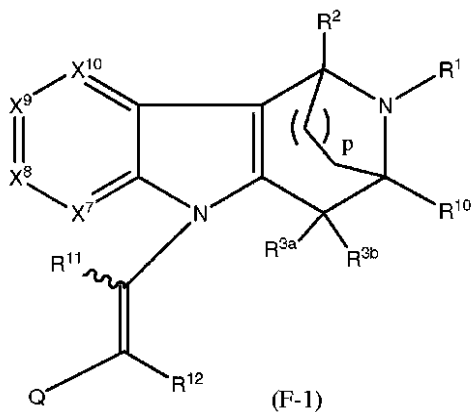


からなる群から選択される、請求項15に記載の化合物またはその塩。

【請求項17】

式(F-1)の化合物またはその塩；

【化333-1】



[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ベルハロアルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ベルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニルであり；

R^2 および R^{10} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

p は、1または2であり；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、NまたはCR⁴であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

R^{11} および R^{12} は独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、または一緒になって、結合を形成して、アセチレニル部分をもたらす；

【化333-2】



は、 R^{11} および R^{12} が独立に、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルである場合に、EまたはZのいずれかの二重結合配置の存在を示す；

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである。]

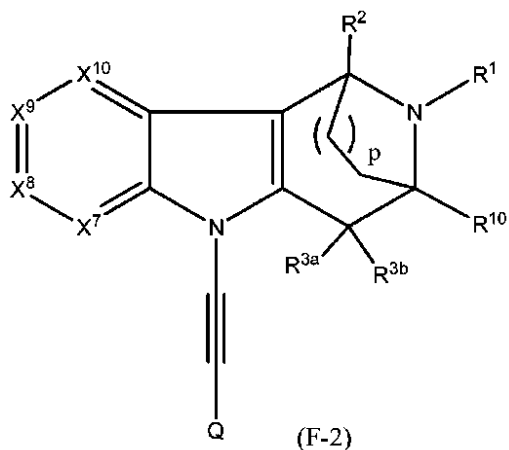
【請求項18】

R^1 がメチルであり； R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{10} がそれぞれHであり； p が1であり； X^9 がCR⁴であり、ここで、 R^4 はハロまたはメチルであり； X^7 、 X^8 および X^{10} がそれぞれCR⁴であり、ここで R^4 はHであり； R^{11} がHであり； R^{12} がメチルであり；Qが置換フェニルである、請求項17に記載の化合物またはその塩。

【請求項19】

式(F-2)の化合物またはその塩；

【化334】



[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C$

C_8 アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニルであり；

R^2 および R^{10} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

p は、1 または 2 であり；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ペルハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

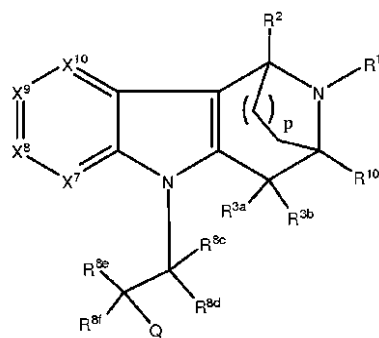
【請求項 20】

R^1 がメチルであり； R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{10} がそれぞれ H であり；p が 1 であり； X^9 が CR^4 であり、ここで、 R^4 はハロまたはメチルであり； X^7 、 X^8 および X^{10} がそれぞれ CR^4 であり、ここで R^4 は H であり；Q が置換ピリジルである、請求項 19 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 21】

式 (B) の化合物またはその塩；

【化 335】



(B)

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、ペル

ハロアルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニルであり；

R^2 は、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、非置換アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、カルボニル部分を形成しており；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、Nまたは CR^4 であり；

p は、1または2であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナル R^8 と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

R^{10} は、H、ハロ、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシルであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである]。

【請求項 22】

下記の受容体：アドレナリン受容体、セロトニン受容体、ドーパミン受容体およびヒスタミン受容体のうち少なくとも1種を調節する、請求項 1 から 21 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

【請求項 23】

前記アドレナリン受容体は、 a_{1A} 、 a_{1B} 、 a_{1D} 、 a_{2A} 、 a_{2B} および / または a_{2C} である、請求項 22 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 24】

前記セロトニン受容体は、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2B}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_{5A}$ 、 $5-HT_6$ および / または $5-HT_7$ である、請求項 22 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 25】

前記ドーパミン受容体は、 D_{2L} である、請求項 22 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 26】

前記ヒスタミン受容体は、 H_1 、 H_2 および / または H_3 である、請求項 22 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 27】

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療するための組成物であって、有効量の式 (E) の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む

10

20

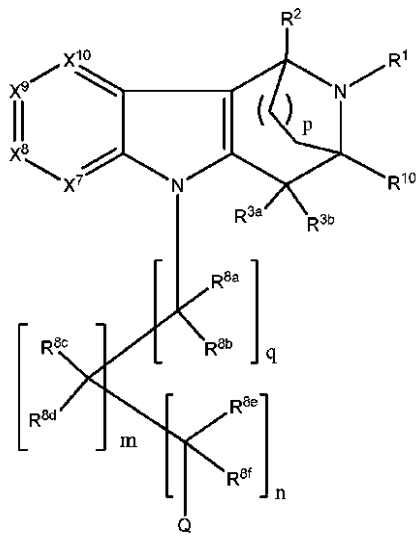
30

40

50

組成物：

【化 3 3 6】



(E)

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニルであり；

R^2 は、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、NまたはCR⁴であり；

mおよびqは独立に、0または1であり；

pは、1または2であり；

nは、1または0であるが、但し、Qが置換複素環であり、その際、前記置換複素環がラクタムである場合にのみ、nは0であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^{8(a$

10

20

30

40

50

~ f) と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル R^8 (a ~ f) およびそれらが結合している炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル R^8 (a ~ f) と一緒になって、結合を形成しているが、但し、 R^8 (a ~ f) が、ビシナル R^8 (a ~ f) と一緒になって結合を形成している場合、前記ジェミナル R^8 (a ~ f) はヒドロキシル以外であり；

R^{10} は、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；そして

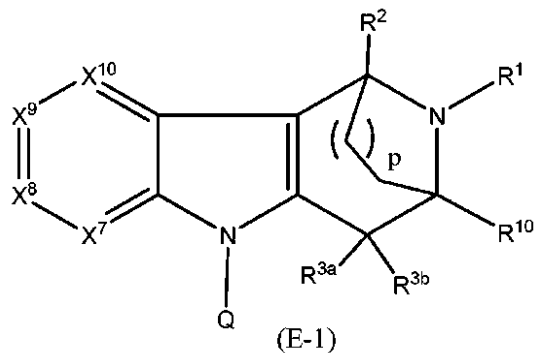
Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

10

【請求項 28】

前記化合物またはその薬学的に許容できる塩が、式 (E - 1) の化合物またはその薬学的に許容できる塩である、請求項 27 に記載の組成物。

【化 337】



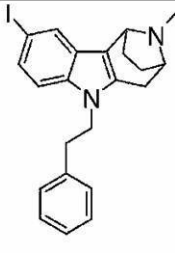
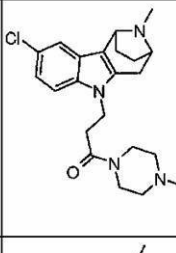
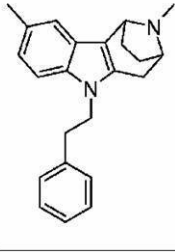
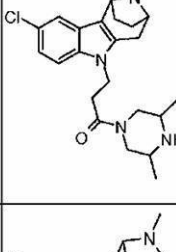
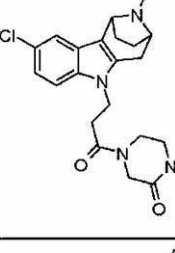
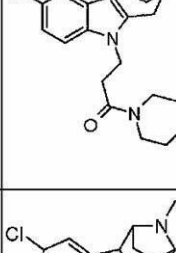
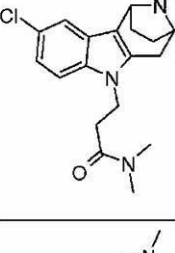
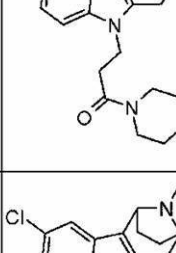
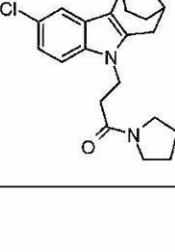
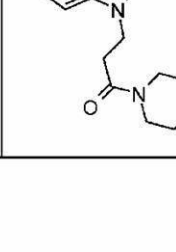
20

【請求項 29】

前記化合物が、以下の化合物 1 ~ 165 :

30

【表 1 - 1】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

10

20

30

40

【表 1 - 2】

化合物番号	構造
11	
12	
13	
14	
15	

化合物番号	構造
16	
17	
18	
19	
20	

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
21		25	
22		26	
23		27	
24		28	

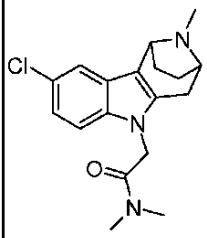
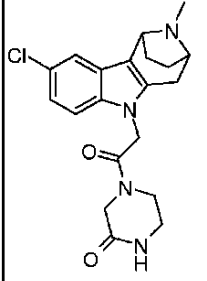
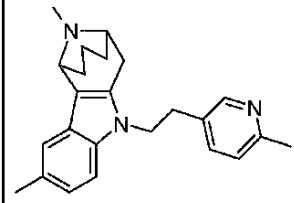
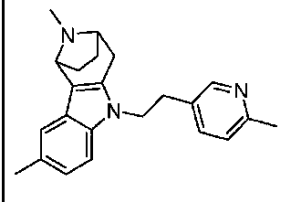
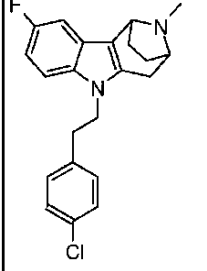
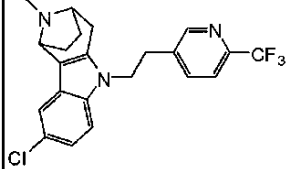
10

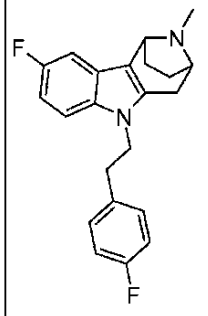
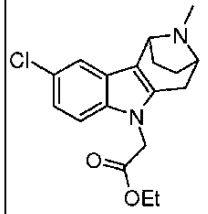
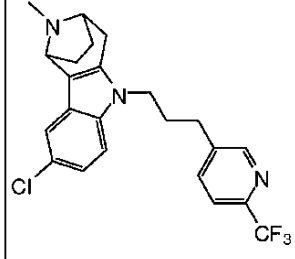
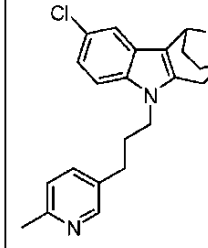
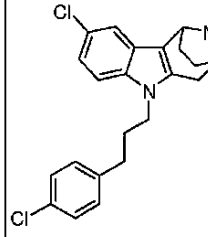
20

30

40

【表 1 - 4】

化合物番号	構造
29	
30	
31	
32	
33	
34	

化合物番号	構造
35	
36	
37	
38	
39	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
40		45	
41		46	
42		47	
43		48	
44		49	
		50	

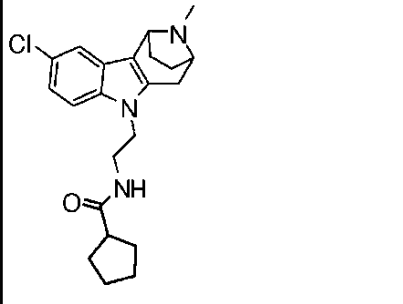
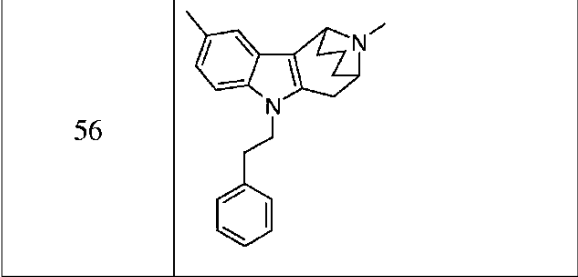
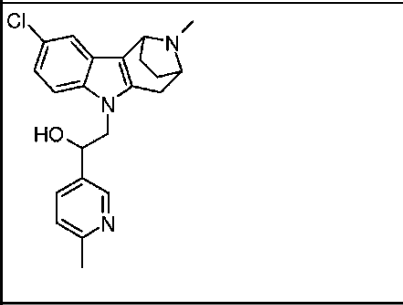
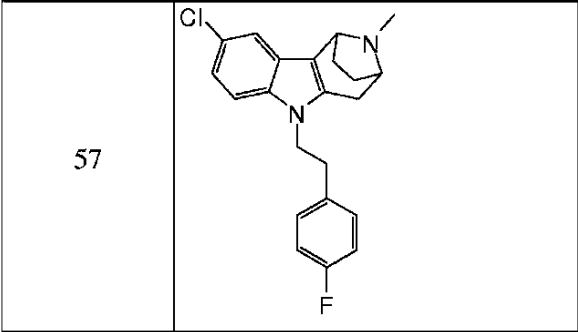
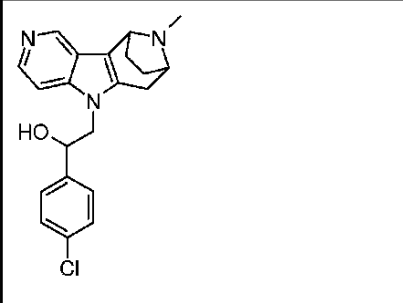
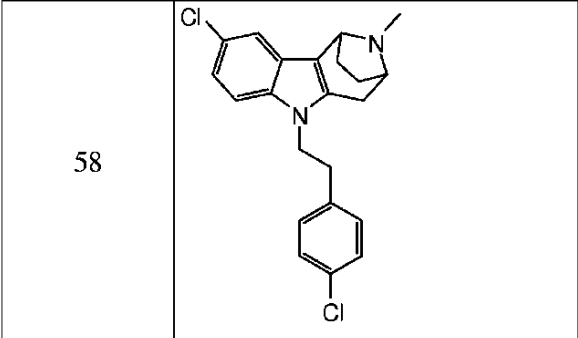
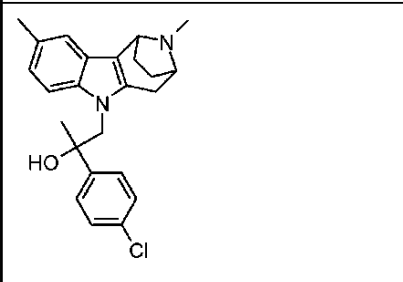
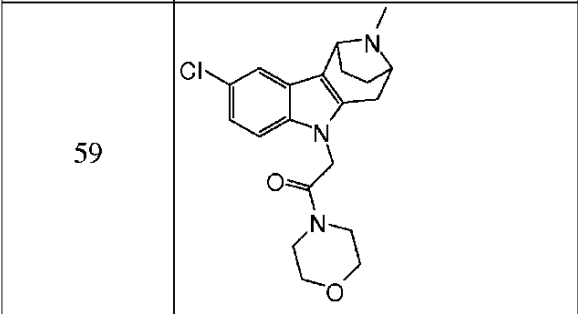
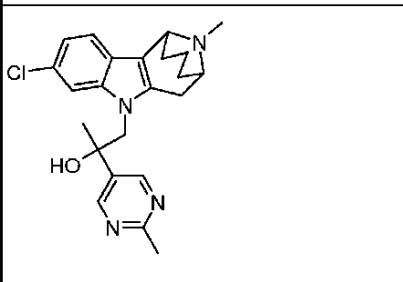
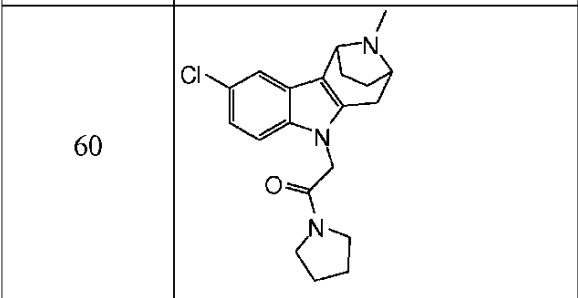
10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
51		56	
52		57	
53		58	
54		59	
55		60	

10

20

30

40

【表 1 - 7】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
61		66	
62		67	
63		68	
64		69	
65		70	
		71	

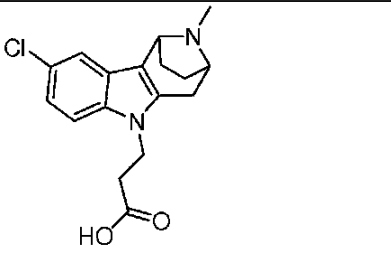
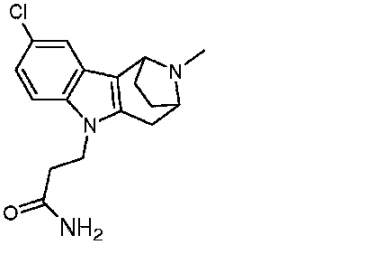
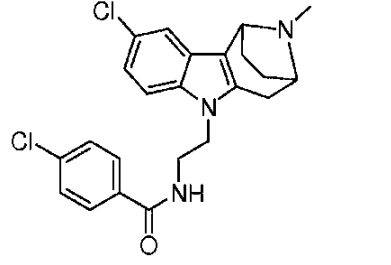
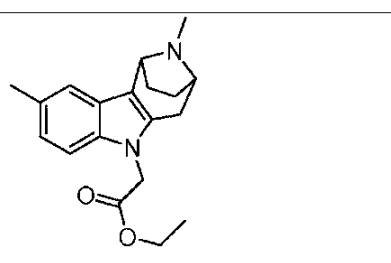
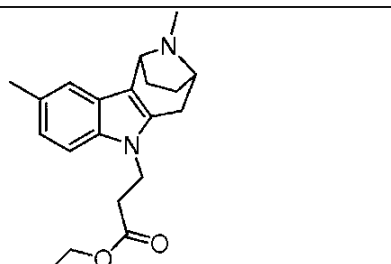
10

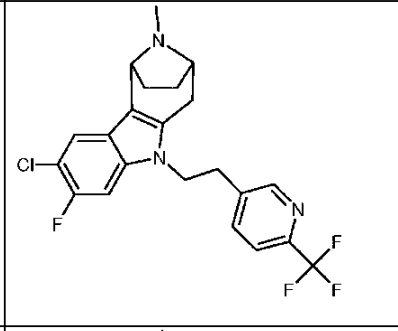
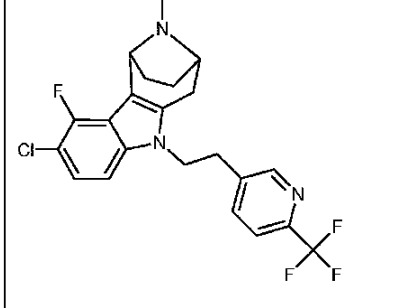
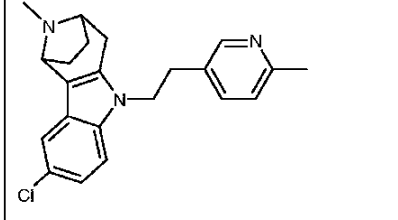
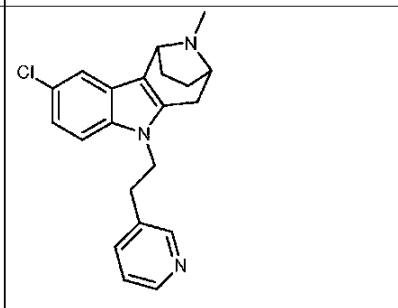
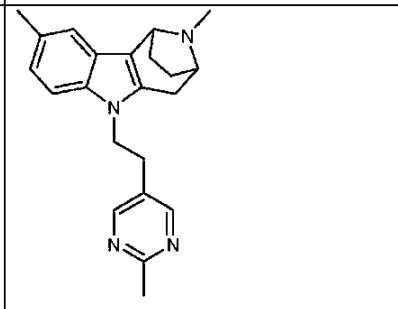
20

30

40

【表 1 - 8】

化合物番号	構造
72	
73	
74	
75	
76	

化合物番号	構造
77	
78	
79	
80	
81	

10

20

30

40

【表 1 - 9】

化合物番号	構造
82	
83	
84	
85	

化合物番号	構造
86	
87	
88	
89	

10

20

30

40

【表 1 - 10】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
90		94	
91		95	
92		96	
93		97	

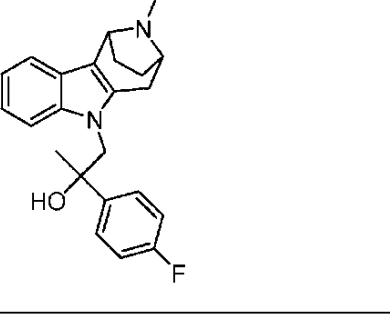
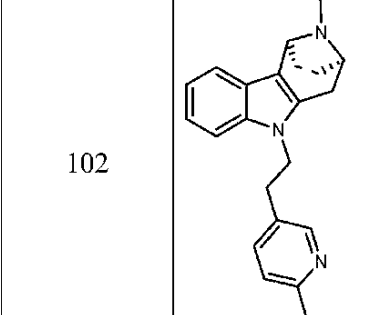
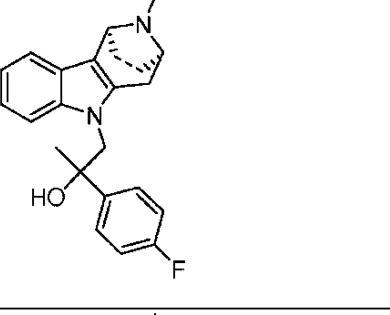
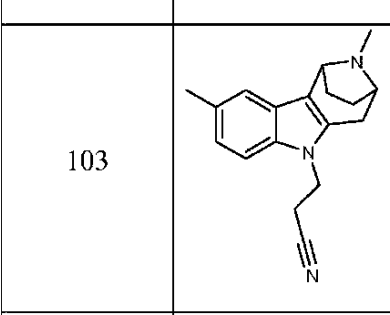
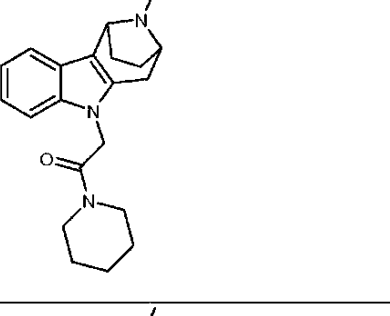
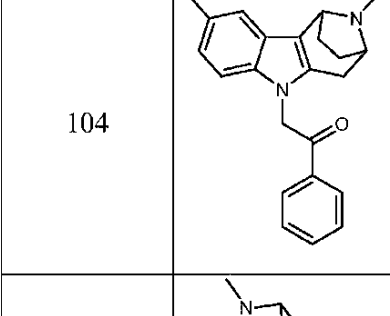
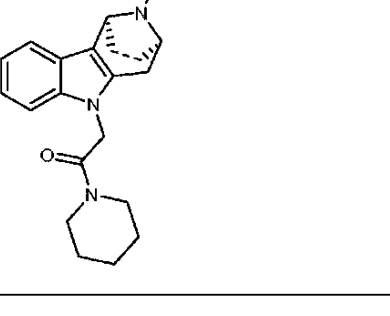
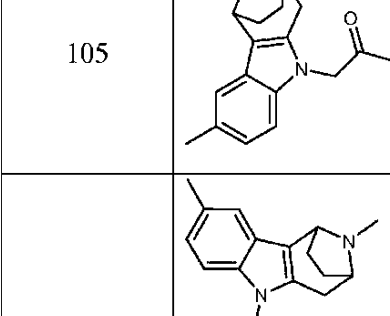
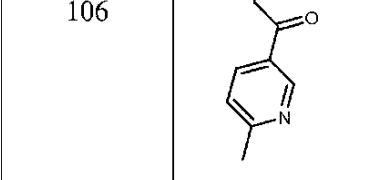
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
98		102	
99		103	
100		104	
101		105	
		106	

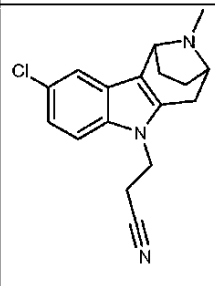
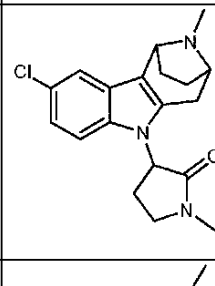
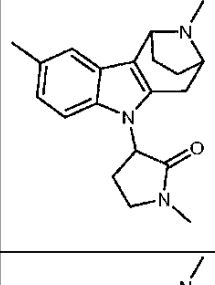
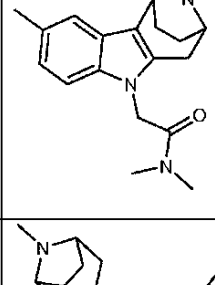
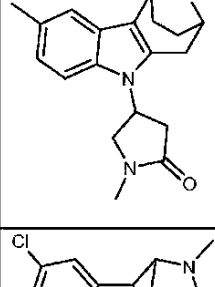
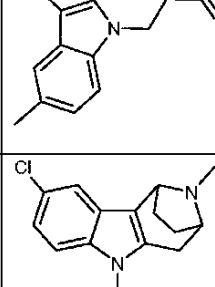
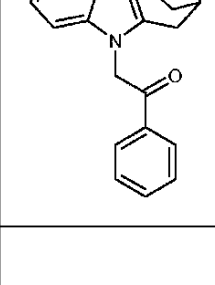
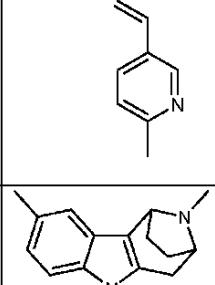
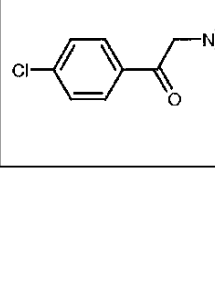
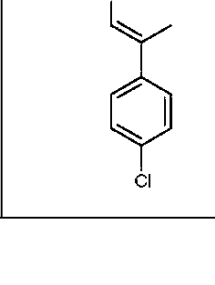
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
107		112	
108		113	
109		114	
110		115	
111		116	

10

20

30

【表 1 - 13】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
117		121	
118		122	
119		123	
120		124	

10

20

30

【表 1 - 1 4】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
125		129	
126		130	
127		131	
128		132	

10

20

30

【表 1 - 15】

化合物番号	構造
133	
134	
135	
136	

化合物番号	構造
137	
138	
139	
140	
141	

10

20

30

40

【表 1 - 16】

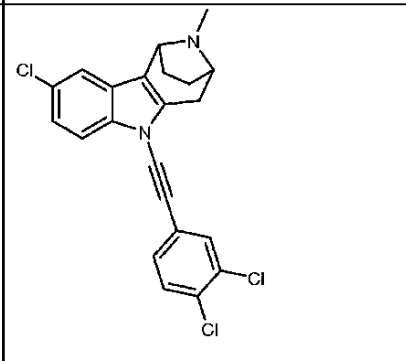
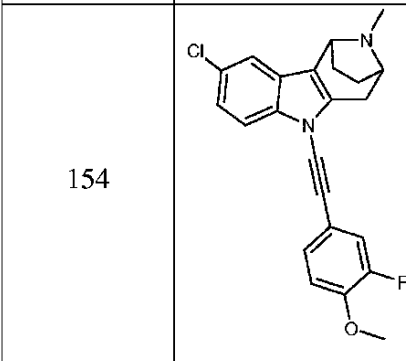
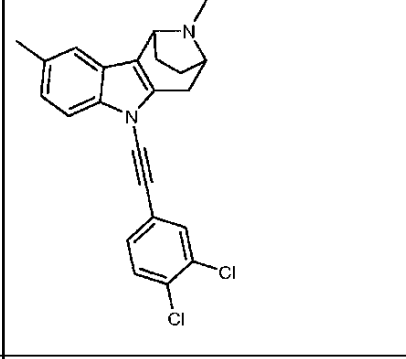
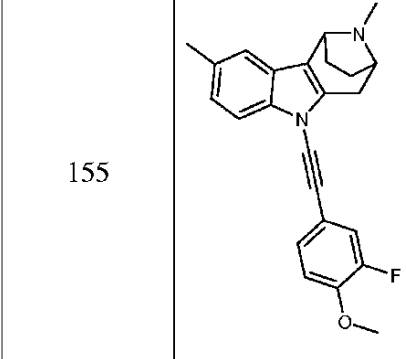
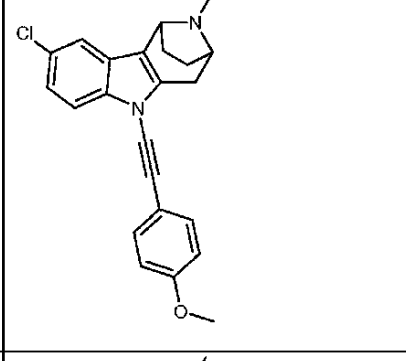
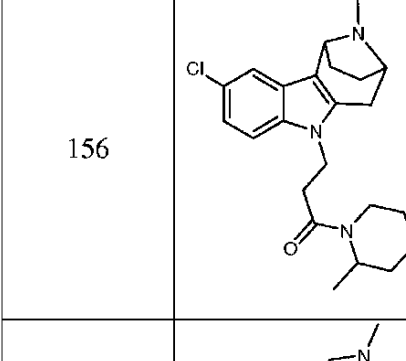
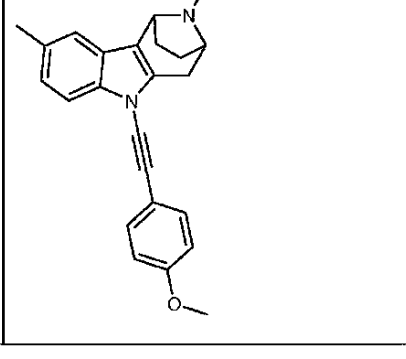
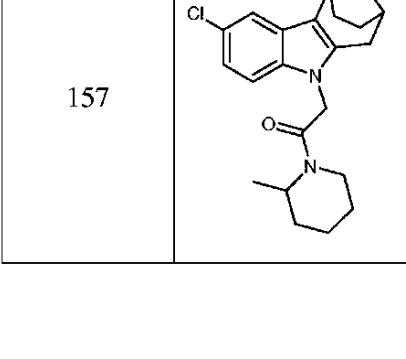
化合物番号	構造	化合物番号	構造
142		146	
143		147	
144		148	
145		149	

10

20

30

【表 1 - 17】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
150		154	
151		155	
152		156	
153		157	

10

20

30

40

【表 1 - 18】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
158		163	
159		164	
160		165	
161			
162			

10

20

30

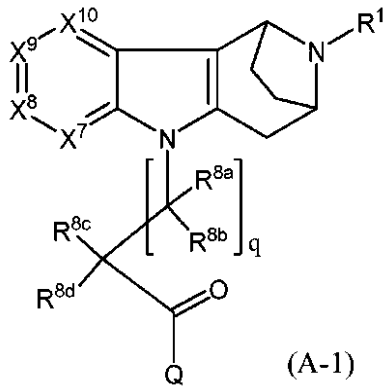
またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項 27 に記載の組成物

40

【請求項 30】

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療するための組成物であって、有効量の式 (A - 1) の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む組成物：

【化 3 3 8】



10

[式中、

R¹ は、H、ヒドロキシル、非置換 C₁ ~ C₈ アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₈ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₈ アルキニル、ベルハ口 アルキル、アシル オキシ、置換 もしくは非置換 ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 アリール、置換もしくは非置換 ヘテロアリール、C₁ ~ C₈ ベルハ口 アルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換 アミノ、アミノ アシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニル であり；

20

X⁷、X⁸、X⁹ および X¹⁰ はそれぞれ独立に、N または C R⁴ であり；

R⁴ はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、C₁ ~ C₈ ベルハ口 アルキル、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₈ アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₈ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₈ アルキニル、置換もしくは非置換 アリール、置換もしくは非置換 ヘテロアリール、C₁ ~ C₈ ベルハ口 アルコキシ、C₁ ~ C₈ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換 ヘテロシクリル、置換もしくは非置換 ラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換 アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

30

q は、0 または 1 であり；

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c} および R^{8d} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ ベルハ口 アルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル R^{8(a-d)} と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル R^{8(a-d)} と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル R^{8(a-d)} およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、置換もしくは非置換 C₃ ~ C₈ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換 ヘテロシクリル 部分を形成しているか、またはビシナル R^{8(a-d)} と一緒になって、結合を形成しているが、但し、R^{8(a-d)} が、ビシナル R^{8(a-d)} と一緒になって、結合を形成している場合、前記ジェミナル R^{8(a-d)} は、ヒドロキシル以外であり；

40

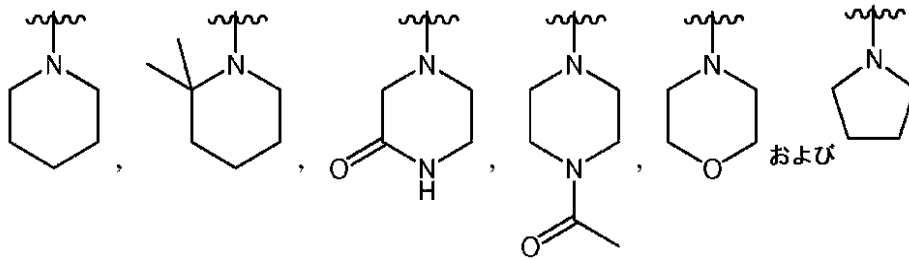
Q は、置換もしくは非置換 アリール、置換もしくは非置換 ヘテロアリール、置換もしくは非置換 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、置換もしくは非置換 C₃ ~ C₈ シクロアルケニル、置換もしくは非置換 ヘテロシクリル、非置換 アミノ、置換 アミノ またはアルコキシである]。

【請求項 3 1】

X⁹ が C R⁴ であり、ここで、R⁴ は H、ハロまたはメチルであり、X⁷、X⁸ および X¹⁰ がそれぞれ C R⁴ であり、ここで、R⁴ は H であり、R¹ がメチルであり、R^{8a} および R^{8b} がそれぞれ、存在する場合には H であり、R^{8c} および R^{8d} がそれぞれ H であり、Q が、下式からなる群から選択される、請求項 3 0 に記載の組成物。

50

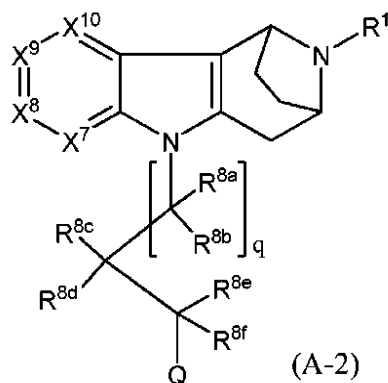
【化 3 3 9】



【請求項 3 2】

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療するための組成物であって、有効量の式 (A - 2) の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む組成物：

【化 3 4 0】



[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニルであり；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

q は 0 または 1 であり；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル $R^{8(a \sim f)}$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換 C_3

10

20

30

40

50

~C₈シクロアルキル、置換もしくは非置換C₃~C₈シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナルR^{8(a-f)}と一緒に、結合を形成しているが、但し、R^{8(a-f)}が、ビシナルR^{8(a-f)}と一緒に、結合を形成している場合、前記ジェミナルR^{8(a-f)}はヒドロキシル以外であり；

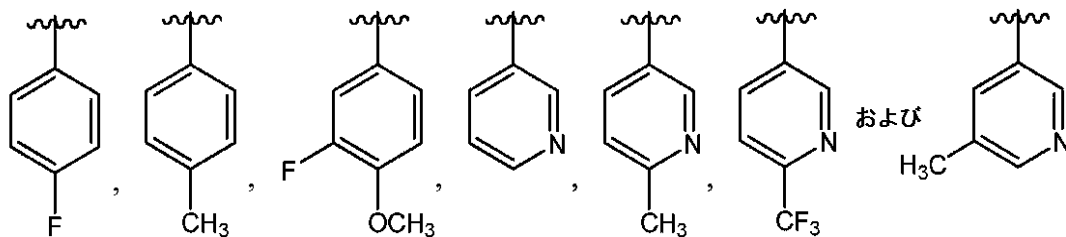
Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換C₃~C₈シクロアルキル、置換もしくは非置換C₃~C₈シクロアルケニル、置換または非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである]。

10

【請求項33】

X⁸およびX⁹がそれぞれ独立に、CR⁴であり、ここで、R⁴はH、ハロまたはメチルであり；X⁷およびX¹⁰がそれぞれCR⁴であり、ここでR⁴はHであり；R¹がメチルであり；R^{8a}およびR^{8b}がそれぞれ、存在する場合にはHであり；R^{8c}およびR^{8d}がそれぞれHであり；R^{8e}およびR^{8f}がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシルまたはメチルであり、Qが：

【化341】



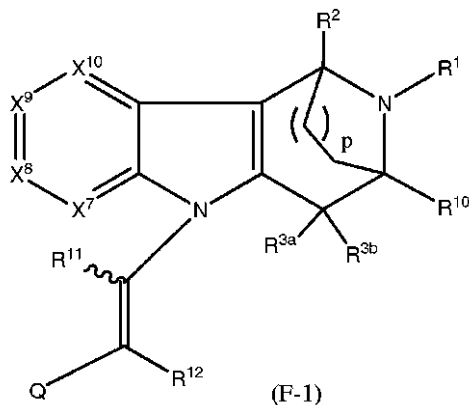
20

からなる群から選択される、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療するための組成物であって、有効量の式(F-1)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む組成物：

【化342-1】



30

40

[式中、

R¹は、H、ヒドロキシル、非置換C₁~C₈アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₈アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₈アルキニル、ペルハロアルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、C₁~C₈ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニルであり；

R²およびR¹⁰はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もし

50

くは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

p は、1 または 2 であり；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

R^{11} および R^{12} は独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、または一緒になって、結合を形成して、アセチレニル部分をもたらしており；

【化 3 4 2 - 2】



は、 R^{11} および R^{12} が独立に、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルである場合に、E または Z のいずれかの二重結合配置の存在を示し；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

【請求項 3 5】

R^1 がメチルであり； R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{10} がそれぞれ H であり；p が 1 であり； X^9 が CR^4 であり、ここで、 R^4 はハロまたはメチルであり； X^7 、 X^8 および X^{10} がそれぞれ CR^4 であり、ここで R^4 は H であり； R^{11} が H であり； R^{12} がメチルであり；Q が置換フェニルである、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療するための組成物であって、有効量の式 (F - 2) の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む組成物；

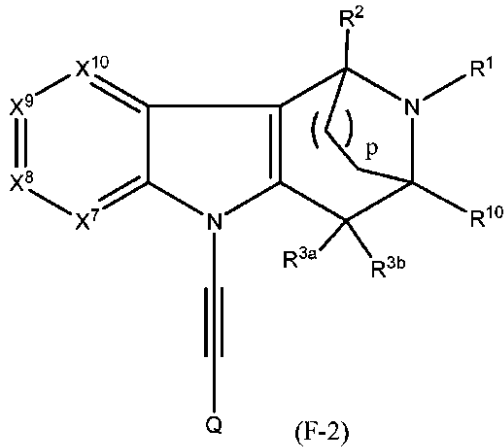
10

20

30

40

【化 3 4 3】



10

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシルオキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、またはスルホニルであり；

20

R^2 および R^{10} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

p は、1 または 2 であり；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

30

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

40

【請求項 37】

R^1 がメチルであり； R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^{10} がそれぞれ H であり； p が 1 であり； X^9 が CR^4 であり、ここで、 R^4 はハロまたはメチルであり； X^7 、 X^8 および X^{10} がそれぞれ CR^4 であり、ここで R^4 は H であり； Q が置換ピリジルである、請求項 36 に記載の組成物。

【請求項 38】

50

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療するための組成物であって、有効量の請求項 1 から 2_6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、組成物。

【請求項 39】

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 から 2_6 のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 40】

請求項 1 から 2_6 のいずれかに記載の化合物またはその塩と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項 41】

請求項 1 から 2_6 のいずれかに記載の化合物またはその塩と、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を治療する際に使用するための指示書とを含むキット

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本願は、2008年3月24日に出願された米国仮特許出願第61/039,058号、および2009年1月15日に出願された米国仮特許出願第61/145,058号の利益を主張し、これらの米国仮特許出願のそれぞれの開示は、それらの全体が本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(政府に支援された研究の下でなされた発明に対する陳述)

適用なし。

【背景技術】

【0003】

ヒスタミン、セロトニン、ドーパミンおよびノルエピネフリンなどの神経伝達物質は、中枢神経系(CNS)、さらにCNS以外でも数多くのプロセスを媒介する。異常な神経伝達物質レベルは、これらに限られないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉症、ギラン-バレー症候群、軽度認識障害、統合失調症、不安、多発性硬化症、卒中、外傷性脳損傷、脊髄損傷、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、双極性障害、精神病、鬱病および様々なアレルギー性疾患を包含する幅広い様々な疾患および状態に関連している。これらの神経伝達物質を調節する化合物は、有用な治療薬であり得る。

【0004】

ヒスタミン受容体は、Gタンパク質共役7回膜貫通型タンパク質のスーパーファミリーに属する。Gタンパク質共役受容体は、真核細胞において主要なシグナル伝達系の1つを構成している。これらの受容体のコード配列は、アゴニスト-アンタゴニスト結合部位に寄与すると考えられるその領域において、哺乳動物種全体で高度に保存されている。ヒスタミン受容体は、最も末梢の組織中と中枢神経系内に見出される。ヒスタミン受容体を調節することができる化合物は、治療において、例えば、抗ヒスタミン剤として使用することができる。

【0005】

ジメボンは、特に、神経変性疾患を治療するために有用な神経保護剤としても特性決定されている公知の抗ヒスタミン薬である。ジメボンは、アルツハイマー病およびハンチントン病の前臨床モデルにおいて脳細胞(ニューロン)の死滅を阻害することが判明しており、そのため、これらや、他の神経変性疾患のための新規の有望な治療となっている。加えて、ジメボンは、細胞ストレスの状況下で、非常に高い効力で細胞のミトコンドリア機能を改善することが判明している。例えば、ジメボン治療は、細胞毒のイオノマイシンで処理した後に、用量依存的にミトコンドリア機能を改善し、生存細胞の数を高めた。ジメボンはまた、新規および/または強いニューロン細胞結合形成において重要なプロセスで

10

20

30

40

50

ある神経突起の成長および神経形成を促進することが判明しており、これは、さらなる疾患および状態において使用するためのジメボンの可能性の証拠である。例えば、特許文献1および特許文献2ならびにPCT特許出願PCT/US2004/041081号、PCT/US2007/020483号、PCT/US2006/039077号、PCT/US2008/077090号、PCT/US2007/020516号、PCT/US2007/022645号、PCT/US2007/002117号、PCT/US2008/006667号、PCT/US2007/024626号、PCT/US2008/009357号、PCT/US2007/024623号およびPCT/US2008/008121号参照。刊行物、特許、特許出願および公開された特許出願などの本明細書および全体を通して開示されているすべての参考文献は、その全体が、参照により本

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第6,187,785号明細書

【特許文献2】米国特許第7,071,206号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

ジメボンは、神経変性疾患ならびに/または神経突起伸長および/もしくは神経形成が治療に関与し得る疾患を治療するための薬物として多大な有望性を保持しているが、このような疾患または状態を治療するための新規で代替的な治療が未だに必要とされている。加えて、新規で代替的な抗ヒスタミン薬、好ましくは、傾眠などの副作用が低減または除去されているものが未だに必要とされている。ジメボンよりも強いおよび/またはより望ましい特性（例えば、優れた安全性および有効性）を示す化合物は特に、少なくとも、ジメボンが有利であると考えられる適応症の治療において使用することができる。さらに、例えば、*in vitro*および/または*in vivo*アッセイにより決定される通り、ジメボンとは異なる治療プロファイルを示す化合物を、さらなる疾患および状態で使用することができる。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

本明細書に詳述されている化合物は、ヒスタミン受容体調節剤と記載される。本化合物を含む組成物、同様に、本化合物を含むキット、さらに、本化合物を使用および製造する方法が提供される。本化合物は、神経変性疾患の治療において使用することができる。本発明の化合物はまた、アミン作動性Gタンパク質共役受容体および/または神経突起の成長の調節が治療に関与し得る疾患および/または状態を治療する際に使用することができる。本明細書に開示されている化合物は、ヒトなどの治療を必要とする個体における認識障害、精神病、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害の治療、予防、その発症の遅延および/またはその進行の遅延において使用することを包含する、本明細書に開示されている方法において使用することができる。例えば、一般式(I)の化合物は、新規な

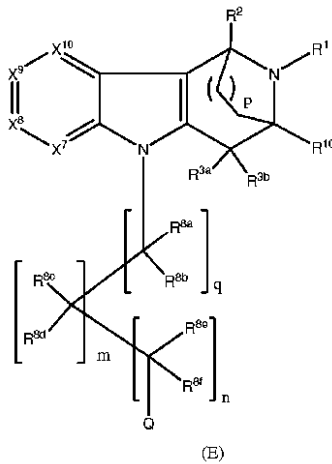
40

【0009】

式(E)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を本明細書では詳述する：

【0010】

【化 1】



10

〔式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

20

R^2 は、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は、一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

30

m および q は独立に、0 または 1 であり；

p は、1 または 2 であり；

n は 1 または 0 であるが、但し、 Q が置換複素環であり、ここで、その置換複素環がラクタムである場合にのみ、 n は 0 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

40

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^8(a \sim f)$ と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^8(a \sim f)$ と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル $R^8(a \sim f)$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは

50

非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはピシナル $R^8(a \sim f)$ と一緒にあって、結合を形成しているが、但し、 $R^8(a \sim f)$ が、ピシナル $R^8(a \sim f)$ と一緒にあって結合を形成している場合、前記ジェミナル $R^8(a \sim f)$ はヒドロキシル以外であり；

R^{10} は、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

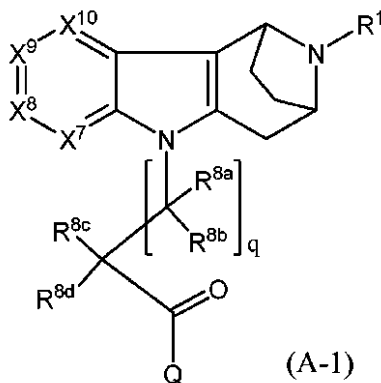
10

【0011】

また、本明細書では、式(A-I)の化合物またはその塩を詳述する：

【0012】

【化2】



20

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

30

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、Nまたは CR^4 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

40

qは、0または1であり；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} および R^{8d} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^8(a \sim d)$ と一緒にあって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^8(a \sim d)$ と一緒にな

50

って、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル $R^8(a \sim d)$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル $R^8(a \sim d)$ と一緒にあって、結合を形成しているが、但し、 $R^8(a \sim d)$ が、ビシナル $R^8(a \sim d)$ と一緒にあって結合を形成している場合、前記ジェミナル $R^8(a \sim d)$ はヒドロキシル以外であり；

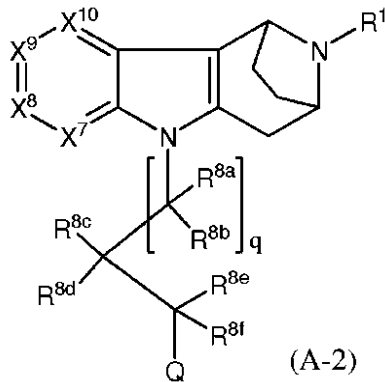
Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノまたはアルコキシである。]

【0013】

式(A-2)の化合物またはその塩もまた記載される：

【0014】

【化3】



[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、NまたはCR⁴であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

q は、0または1であり；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^8(a \sim f)$ と一緒にあって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^8(a \sim f)$ と一緒にあって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル $R^8(a \sim f)$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換 C_3

10

20

30

40

50

3-8シクロアルキル、置換もしくは非置換C₃-8シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナルR^{8(a-f)}と一緒にあって、結合を形成しているが、但し、R^{8(a-f)}が、ビシナルR^{8(a-f)}と一緒にあって結合を形成している場合、前記ジェミナルR^{8(a-f)}はヒドロキシル以外であり；

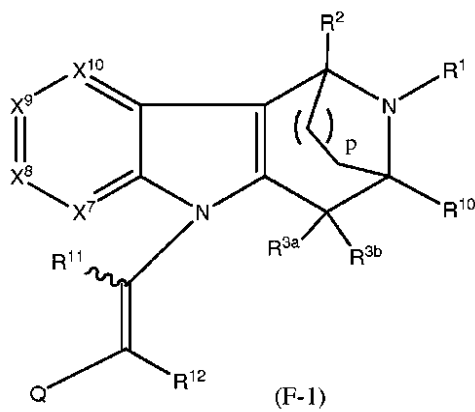
Qは、置換もしくは非置換アリアル、置換もしくは非置換ヘテロアリアル、置換もしくは非置換C₃-8シクロアルキル、置換もしくは非置換C₃-8シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである]。

【0015】

式(F-I)の化合物またはその塩もまた提供される：

【0016】

【化4-1】



[式中、

R¹は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換C₁-8アルキル、置換もしくは非置換C₂-8アルケニル、置換もしくは非置換C₂-8アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリアル、置換もしくは非置換ヘテロアリアル、置換もしくは非置換アラルキル、C₁-8ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

R²およびR¹⁰はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換C₁-8アルキルであり；

R^{3a}およびR^{3b}はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換C₁-8アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、またはR^{3a}およびR^{3b}は一緒にあって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

pは、1または2であり；

X⁷、X⁸、X⁹およびX¹⁰はそれぞれ独立に、NまたはCR⁴であり；

R⁴はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、C₁-8ペルハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-8アルキル、置換もしくは非置換C₂-8アルケニル、置換もしくは非置換C₂-8アルキニル、置換もしくは非置換アリアル、置換もしくは非置換ヘテロアリアル、C₁-8ペルハロアルコキシ、C₁-8アルコキシ、アリアルオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオ

10

20

30

40

50

キシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

R^{11} および R^{12} は独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるが、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、または一緒にあって、結合を形成して、アセチレニル部分をもたらす；

【0017】

【化4-2】



10

は、 R^{11} および R^{12} が独立に、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルである場合に、いずれかのEまたはZ二重結合配置の存在を示す；

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである】。

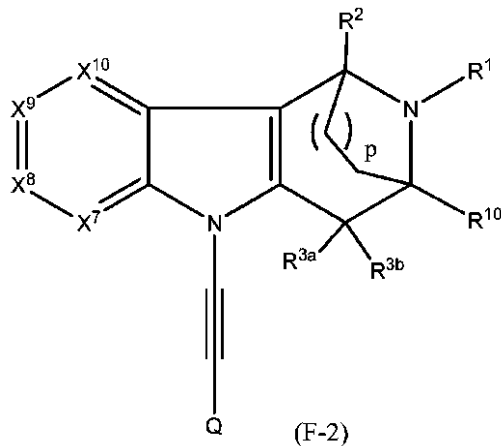
【0018】

また、式(F-2)の化合物またはその塩も記載される；

20

【0019】

【化5】



30

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラールキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

40

R^2 および R^{10} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒にあって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

p は、1または2であり；

50

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

10

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

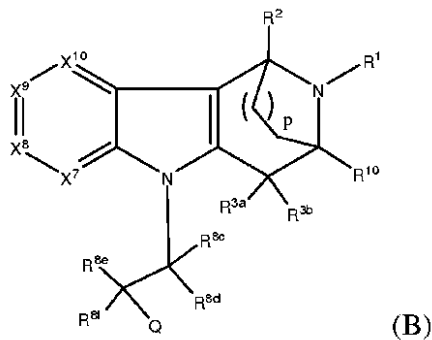
【0020】

式(B)の化合物を包含する他の化合物またはその塩もしくは溶媒和物が、本明細書で詳述される：

【0021】

【化6】

20



(B)

30

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

40

R^2 は、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、非置換アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、カルボニル部分を形成しており；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

p は、1 または 2 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ ア

50

ルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナル R^8 と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

R^{10} は、H、ハロ、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである]。

【0022】

本発明はまた、薬学的に許容できる塩などの本明細書で言及された化合物の塩すべてを包含する。本発明はまた、前記の化合物の任意の鏡像異性体またはジアステレオ異性体形態を包含する、任意またはすべての立体化学形態を包含する。化学構造または名称において立体化学が明確に示されていない場合、構造または名称は、記述された化合物で可能な立体異性体のすべてを包含することが意図されている。また、化合物の結晶形態または非結晶形態など、化合物のすべての形態が本発明に包含される。その特定の立体化学形態を包含する実質的に純粋な化合物の組成物など、本発明の化合物を含む組成物も意図されている。化合物のラセミ、非ラセミ、鏡像異性体濃縮されたか、スケールミック (scalemic) 混合物が包含されるように、任意の割合での本発明の化合物の2種以上の立体化学形態の混合物を包含する、任意の割合での本発明の化合物の混合物を含む組成物もまた、本発明に包含される。

【0023】

本発明はまた、本発明の化合物および薬学的に許容できる担体または賦形剤を含む医薬組成物を対象としている。本発明の化合物および使用指示書を含むキットもまた、本発明に包含される。本明細書で詳述された化合物または薬学的に許容できるその塩はまた、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を治療するための医薬品を製造するためにも提供される。

【0024】

一態様では、本発明の化合物を、次のいずれか1つまたは複数：認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害を、それを必要とするヒトなどの個体において治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用する。一変形形態では、本発明の化合物を、アミン作動性Gタンパク質共役受容体の調節が有益であると考えられるか、または有益である疾患または状態を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用する。一変形形態では、本発明の化合物を、神経突起伸長および/または神経形成および/または神経栄養性作用が有益であると考えられるか、または有益であるいずれか1つまたは複数の疾患または状態を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用する。他の変形形態では、本発明の化合物を、アミン作動性Gタンパク質共役受容体の調節および神経突起伸長および/または神経形成および/または神経栄養性作用が有益であると考えられるか、または有益である疾患または状態を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用する。一変形形態では、疾患または状態は、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害である。

10

20

30

40

50

【0025】

他の態様では、本発明の化合物を、個体において認識機能を改善し、および/または精神病性作用を低減するために使用し、このことは、それを必要とする個体に、認識機能を改善し、および/または精神病性作用を低減するために有効な量の本明細書に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与することを含む。

【0026】

さらなる態様では、本発明の化合物を、個体において神経突起伸長を刺激し、および/または神経形成を促進し、および/または神経栄養性作用を増強するために使用し、このことは、それを必要とする個体に、神経突起伸長を刺激し、および/または神経形成を促進し、および/または神経栄養性作用を増強するのに有効な量の本明細書に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与することを含む。シナプス喪失は、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、卒中、頭部外傷および脊髄損傷を包含する様々な神経変性疾患および状態に関連している。神経突起伸長を刺激する本発明の化合物は、これらの状況において有益であり得る。

【0027】

他の態様では、本明細書に記載の化合物を、アミン作動性Gタンパク質共役受容体を調節するために使用し、このことは、それを必要とする個体に、アミン作動性Gタンパク質共役受容体を調節するのに有効な量の本明細書に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与することを含む。一変形態態では、本発明の化合物は、次の受容体のうちの少なくとも1つを調節する：アドレナリン受容体（例えば、a1D、a2Aおよび/またはa2B）、セロトニン受容体（例えば、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6および/または5-HT7）、ドーパミン受容体（例えば、D2L）およびヒスタミン受容体（例えば、H1、H2および/またはH3）。他の変形態態では、次の受容体のうちの少なくとも2種を調節する：アドレナリン受容体（例えば、a1D、a2Aおよび/またはa2B）、セロトニン受容体（例えば、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6および/または5-HT7）、ドーパミン受容体（例えば、D2L）およびヒスタミン受容体（例えば、H1、H2および/またはH3）。他の変形態態では、次の受容体のうちの少なくとも3種を調節する：アドレナリン受容体（例えば、a1D、a2Aおよび/またはa2B）、セロトニン受容体（例えば、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6および/または5-HT7）、ドーパミン受容体（例えば、D2L）およびヒスタミン受容体（例えば、H1、H2および/またはH3）。他の変形態態では、次の受容体のうちの少なくとも1種を調節する：a1D、a2A、a2B、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D2L、H1、H2およびH3。他の変形態態では、次の受容体のうちの少なくとも2種または3種または4種または5種または6種または7種または8種または9種または10種または11種を調節する：a1D、a2A、a2B、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D2L、H1、H2およびH3。特定の变形态態では、少なくともドーパミン受容体D2Lを調節する。他の特定の变形态態では、少なくともドーパミン受容体D2Lおよびセロトニン受容体5-HT2Aを調節する。さらに特定の变形态態では、少なくともアドレナリン受容体a1D、a2A、a2Bおよびセロトニン受容体5-HT6を調節する。他の特定の变形态態では、少なくともアドレナリン受容体a1D、a2A、a2B、セロトニン受容体5-HT6および1種または複数のセロトニン受容体5-HT7、5-HT2A、5-HT2Cならびにヒスタミン受容体H1およびH2を調節する。さらに特定の变形态態では、ヒスタミン受容体H1を調節する。他の变形态態では、本発明の化合物は、本明細書に詳述されている任意の受容体調節活性を示し、さらに、神経突起伸長および/または神経形成を刺激し、および/または神経栄養性作用を増強する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

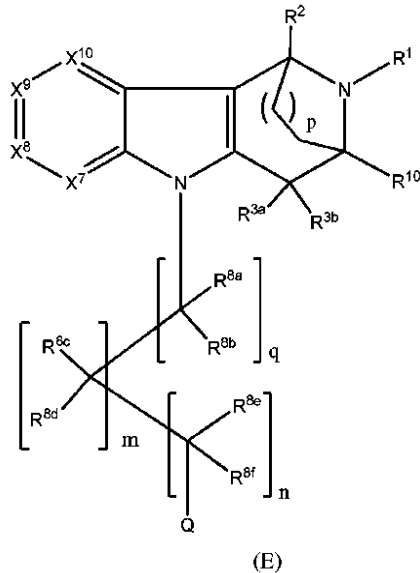
本発明はまた、本発明の化合物と、薬学的に許容できる担体または賦形剤とを含む医薬組成物を対象としている。本発明の化合物および使用指示書を含むキットもまた、本発明に包含される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (E) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物：

【 化 3 2 6 】



10

20

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

30

R^2 は、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、Nまたは CR^4 であり；

40

m および q は独立に、0 または 1 であり；

p は、1 または 2 であり；

n は、1 または 0 であるが、但し、Q が置換複素環であり、その際、前記置換複素環がラクタムである場合にのみ、n は 0 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置

50

換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒にあって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒にあって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル $R^{8(a \sim f)}$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒にあって、結合を形成しているが、但し、 $R^{8(a \sim f)}$ が、ビシナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒にあって結合を形成している場合、前記ジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ はヒドロキシル以外であり；

R^{10} は、H、ヒドロキシル、アルコキシまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

(項目2)

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が CR^4 である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも1つがNである、項目1に記載の化合物。

(項目4)

R^4 がそれぞれ独立に、H、ハロまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである、項目1から3のいずれかに記載の化合物。

(項目5)

R^1 がH、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、アシルまたはカルボニルアルコキシである、項目1から4のいずれかに記載の化合物。

(項目6)

R^1 が非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである、項目1から5のいずれかに記載の化合物。

(項目7)

R^2 、 R^{10} 、 R^{3a} および R^{3b} がそれぞれHである、項目1から6のいずれかに記載の化合物。

(項目8)

pが1である、項目1から7のいずれかに記載の化合物。

(項目9)

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒にあって、カルボニル部分を形成しているか、またはジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒にあって、メチレンまたは置換メチレンを形成している、項目1から8のいずれかに記載の化合物。

(項目10)

式(E-1)の化合物である、項目1に記載の化合物。

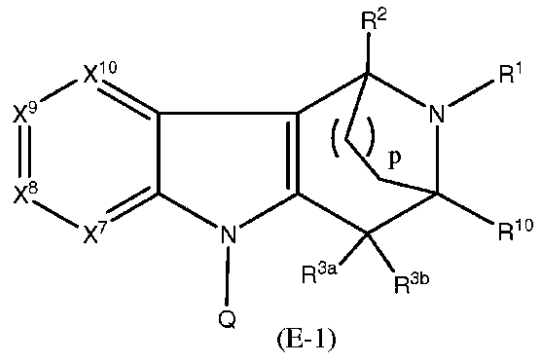
10

20

30

40

【化 3 2 7】

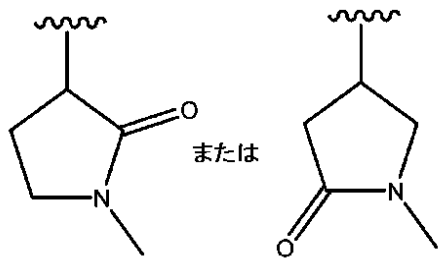


10

(項目 1 1)

X⁹がCR⁴であり、ここで、R⁴はH、ハロまたはメチルであり、X⁷、X⁸およびX¹⁰がそれぞれ、CR⁴であり、ここで、R⁴はHであり、R¹がメチルであり、R²、R¹⁰、R^{3a}およびR^{3b}がそれぞれHであり、Qが下式を有する、項目10に記載の化合物。

【化 3 2 8】



20

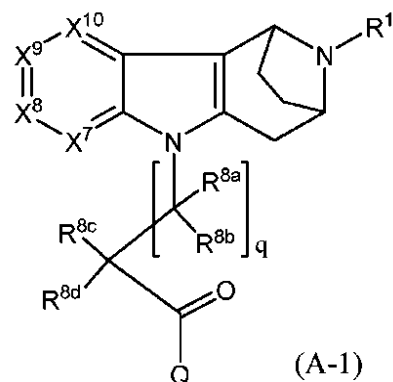
(項目 1 2)

化合物 1 ~ 1 6 5 またはその塩からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 3)

式 (A - 1) の化合物またはその塩：

【化 3 2 9】



40

[式中、

R¹は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換C₁~C₈アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₈アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₈アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、C₁~C₈ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアル

50

キル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

q は、0 または 1 であり；

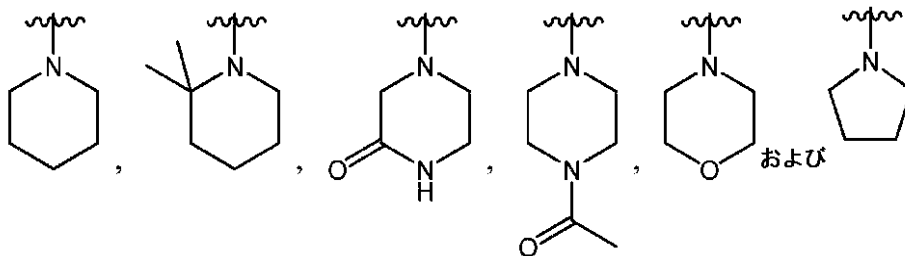
R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} および R^{8d} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^{8(a-d)}$ と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^{8(a-d)}$ と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル $R^{8(a-d)}$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル $R^{8(a-d)}$ と一緒になって、結合を形成しているが、但し、 $R^{8(a-d)}$ が、ビシナル $R^{8(a-d)}$ と一緒になって、結合を形成している場合、前記ジェミナル $R^{8(a-d)}$ は、ヒドロキシル以外であり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{3-8} シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノまたはアルコキシである]。

(項目 14)

X^9 が CR^4 であり、ここで、 R^4 は、H、ハロまたはメチルであり、 X^7 、 X^8 および X^{10} がそれぞれ CR^4 であり、ここで、 R^4 は H であり、 R^1 がメチルであり、 R^{8a} および R^{8b} がそれぞれ、存在する場合には H であり、 R^{8c} および R^{8d} がそれぞれ H であり、Q が、下式からなる群から選択される、項目 13 に記載の化合物：

【化 330】



(項目 15)

式 (A-2) の化合物またはその塩：

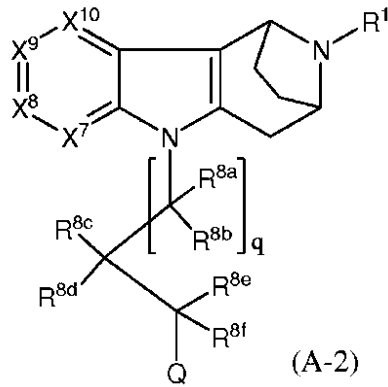
10

20

30

40

【化 3 3 1】



10

〔式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリーロキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

20

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリーロキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

30

q は 0 または 1 であり；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル $R^{8(a \sim f)}$ およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒になって、結合を形成しているが、但し、 $R^{8(a \sim f)}$ が、ビシナル $R^{8(a \sim f)}$ と一緒になって結合を形成している場合、前記ジェミナル $R^{8(a \sim f)}$ はヒドロキシル以外であり；

40

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換または非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである〕。

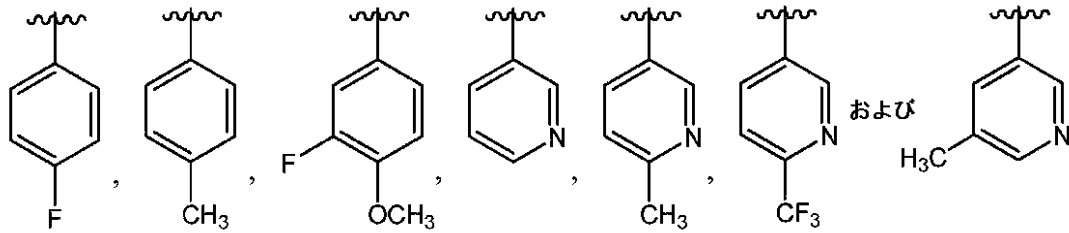
(項目 16)

X^8 および X^9 がそれぞれ独立に、 CR^4 であり、ここで、 R^4 は H、ハロまたはメチ

50

ルであり、 X^7 および X^{10} がそれぞれ CH であり、 R^1 がメチルであり、 R^{8a} および R^{8b} がそれぞれ、存在する場合には H であり、 R^{8c} および R^{8d} がそれぞれ H であり、 R^{8e} および R^{8f} がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシまたはメチルであり、Q が：

【化 3 3 2】



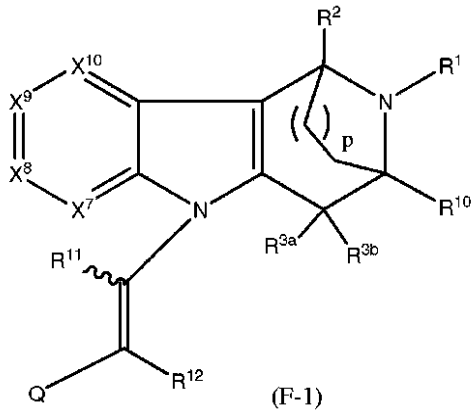
10

からなる群から選択される、項目 1 5 に記載の化合物。

(項目 1 7)

式 (F-1) の化合物またはその塩：

【化 3 3 3 - 1】



20

[式中、

R^1 は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

R^2 および R^{10} はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

p は、1 または 2 であり；

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はそれぞれ独立に、N または CR^4 であり；

R^4 はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキ

50

シ、アリーロキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

R^{11} および R^{12} は独立に、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、または一緒にあって、結合を形成して、アセチレニル部分をもたらす；

【化 3 3 3 - 2】

~~~~~

は、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  が独立に、 $H$  または  $C_1 \sim C_8$  アルキルである場合に、いずれかの E または Z 二重結合配置の存在を示す；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである。]

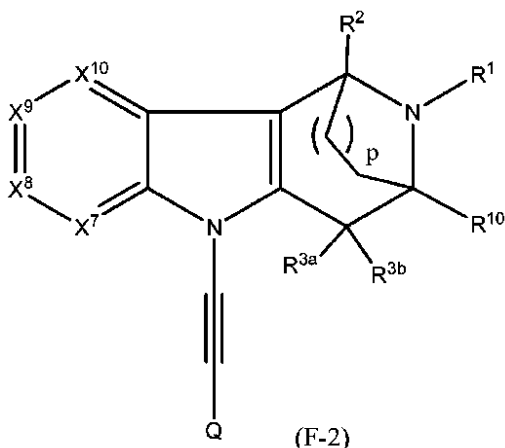
(項目 1 8)

$R^1$  がメチルであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{10}$  がそれぞれ  $H$  であり、 $p$  が 1 であり、 $X^9$  が  $CR^4$  であり、ここで、 $R^4$  はハロまたはメチルであり、 $X^7$ 、 $X^8$  および  $X^{10}$  がそれぞれ  $CH$  であり、 $R^{11}$  が  $H$  であり、 $R^{12}$  がメチルであり、Q が置換フェニルである、項目 1 7 に記載の化合物。

(項目 1 9)

式 (F - 2) の化合物またはその塩である：

【化 3 3 4】



[ 式中、

$R^1$  は、 $H$ 、ヒドロキシル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリーロキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたは

カルボニルアルキレンアルコキシであり；

$R^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

p は、1または2であり；

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、Nまたは  $CR^4$  であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである ]。

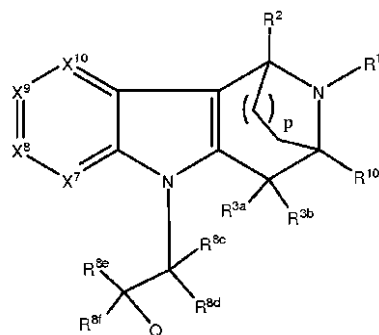
(項目 20)

$R^1$  がメチルであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{10}$  がそれぞれ H であり、p が 1 であり、 $X^9$  が  $CR^4$  であり、ここで、 $R^4$  はハロまたはメチルであり、 $X^7$ 、 $X^8$  および  $X^{10}$  がそれぞれ CH であり、Q が置換ピリジルである、項目 19 に記載の化合物。

(項目 21)

式 (B) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物：

【化 335】



(B)

[ 式中、

$R^1$  は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノ

スルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

$R^2$  は、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、非置換アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は一緒になって、カルボニル部分を形成しており；

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、Nまたは  $CR^4$  であり；

p は、1または2であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

$R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナル  $R^8$  と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

$R^{10}$  は、H、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである ]。

(項目22)

下記の受容体：アドレナリン受容体（例えば、 $a_{1A}$ 、 $a_{1B}$ 、 $a_{1D}$ 、 $a_{2A}$ 、 $a_{2B}$  および / または  $a_{2C}$ ）、セロトニン受容体（例えば、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>5A</sub>、5-HT<sub>6</sub> および / または 5-HT<sub>7</sub>）、ドーパミン受容体（例えば、D<sub>2L</sub>）およびヒスタミン受容体（例えば、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub> および / または H<sub>3</sub>）のうちの少なくとも1種を調節する、項目の1から21のいずれかに記載の化合物。

(項目23)

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療する方法であって、前記治療を必要とする個体に、有効量の式(E)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法；

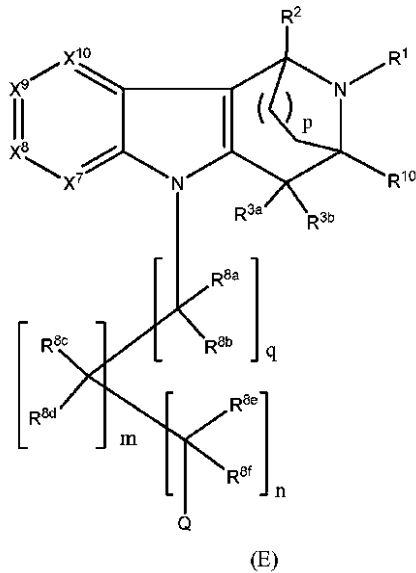
10

20

30



## 【化 3 3 6】



10

〔式中、

$R^1$  は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

20

$R^2$  は、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

30

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、NまたはCR<sup>4</sup>であり；

mおよびqは独立に、0または1であり；

pは、1または2であり；

nは、1または0であるが、但し、Qが置換複素環であり、その際、前記置換複素環がラクタムである場合にのみ、nは0であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

40

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル  $R^{8(a-f)}$  と一緒にな

50

って、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル  $R^8(a \sim f)$  と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル  $R^8(a \sim f)$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換  $C_{3 \sim 8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_{3 \sim 8}$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル  $R^8(a \sim f)$  と一緒になって、結合を形成しているが、但し、 $R^8(a \sim f)$  が、ビシナル  $R^8(a \sim f)$  と一緒になって結合を形成している場合、前記ジェミナル  $R^8(a \sim f)$  はヒドロキシル以外であり；

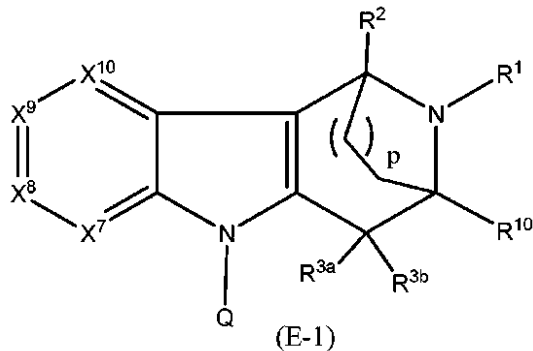
$R^{10}$  は、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

(項目 24)

前記化合物が、式 (E-1) の化合物である、項目 23 に記載の化合物。

【化 337】



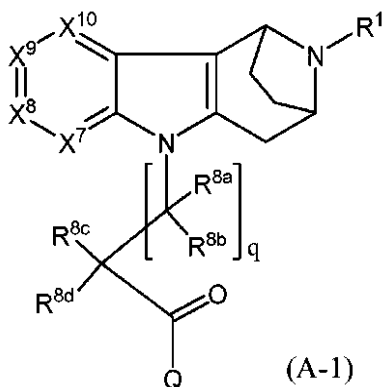
(項目 25)

前記化合物を、化合物 1 ~ 165 またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択する、項目 23 に記載の方法。

(項目 26)

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療する方法であって、前記治療を必要とする個体に、有効量の式 (A-1) の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法；

【化 338】



[式中、

10

20

30

40

50

$R^1$  は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

q は、0 または 1 であり；

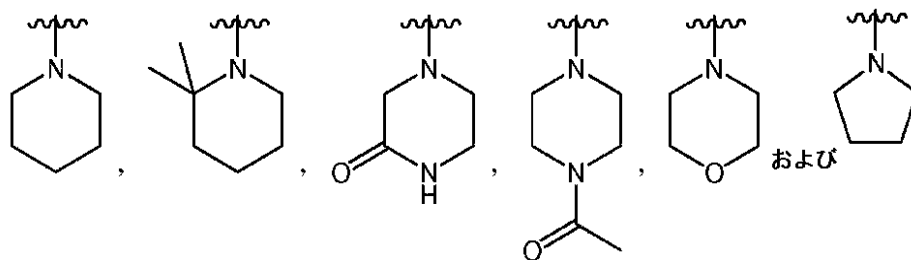
$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$  および  $R^{8d}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるが、それが結合している炭素およびジェミナル  $R^{8(a-d)}$  と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル  $R^{8(a-d)}$  と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル  $R^{8(a-d)}$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_{3-8}$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル  $R^{8(a-d)}$  と一緒になって、結合を形成しているが、但し、 $R^{8(a-d)}$  が、ビシナル  $R^{8(a-d)}$  と一緒になって、結合を形成している場合、前記ジェミナル  $R^{8(a-d)}$  は、ヒドロキシル以外であり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_{3-8}$  シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノまたはアルコキシである]。

(項目 27)

$X^9$  が  $CR^4$  であり、ここで、 $R^4$  は H、ハロまたはメチルであり、 $X^7$ 、 $X^8$  および  $X^{10}$  がそれぞれ  $CR^4$  であり、ここで、 $R^4$  は H であり、 $R^1$  がメチルであり、 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  がそれぞれ、存在する場合には H であり、 $R^{8c}$  および  $R^{8d}$  がそれぞれ H であり、Q が、下式からなる群から選択される、項目 26 に記載の方法。

【化 339】

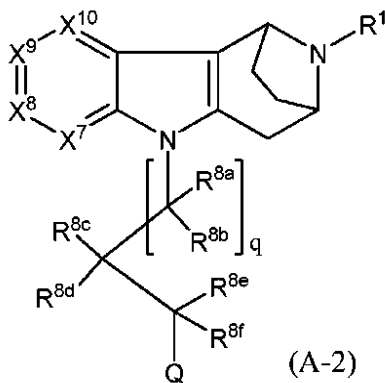


(項目 28)

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療する方法であって、前記治療を必要とする個体に、有効量の式 (A-2) の化合物またはその薬

学的に許容できる塩を投与することを含む方法：

【化340】



10

[式中、

$R^1$  は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

20

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、Nまたは  $CR^4$  であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

30

$q$  は0または1であり；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル  $R^{8(a-f)}$  と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル  $R^{8(a-f)}$  と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル  $R^{8(a-f)}$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル  $R^{8(a-f)}$  と一緒になって、結合を形成しているが、但し、 $R^{8(a-f)}$  が、ビシナル  $R^{8(a-f)}$  と一緒になって結合を形成している場合、前記ジェミナル  $R^{8(a-f)}$  はヒドロキシル以外であり；

40

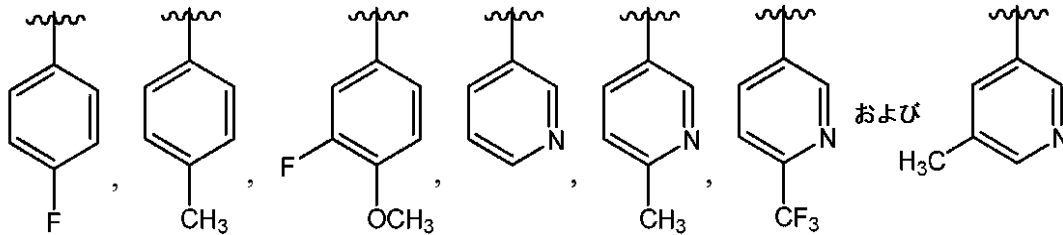
$Q$  は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニル、置換または非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである]。

50

## (項目29)

X<sup>8</sup> および X<sup>9</sup> がそれぞれ独立に、CR<sup>4</sup> であり、ここで、R<sup>4</sup> はH、ハロまたはメチルであり、X<sup>7</sup> および X<sup>10</sup> がそれぞれCHであり、R<sup>1</sup> がメチルであり、R<sup>8a</sup> および R<sup>8b</sup> がそれぞれ、存在する場合にはHであり、R<sup>8c</sup> および R<sup>8d</sup> がそれぞれHであり、R<sup>8e</sup> および R<sup>8f</sup> がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシまたはメチルであり、Qが：

## 【化341】



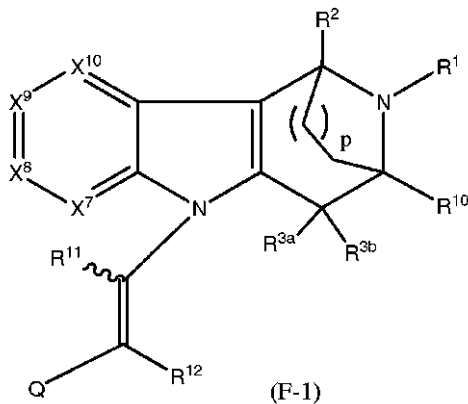
10

からなる群から選択される、項目28に記載の方法。

## (項目30)

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療する方法であって、前記治療を必要とする個体に、有効量の式(F-1)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法：

## 【化342-1】



20

30

## 〔式中、

R<sup>1</sup> は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリーロキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

40

R<sup>2</sup> および R<sup>10</sup> はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルであり；

R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、またはR<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

p は、1または2であり；

X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup> および X<sup>10</sup> はそれぞれ独立に、NまたはCR<sup>4</sup> であり；

R<sup>4</sup> はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>ペルハ

50

ロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は独立に、H、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、または一緒にあって、結合を形成して、アセチレニル部分をもたらししており；

【化 3 4 2 - 2】



は、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  が独立に、H または  $C_1 \sim C_8$  アルキルである場合に、いずれかの E または Z 二重結合配置の存在を示し；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである ]。

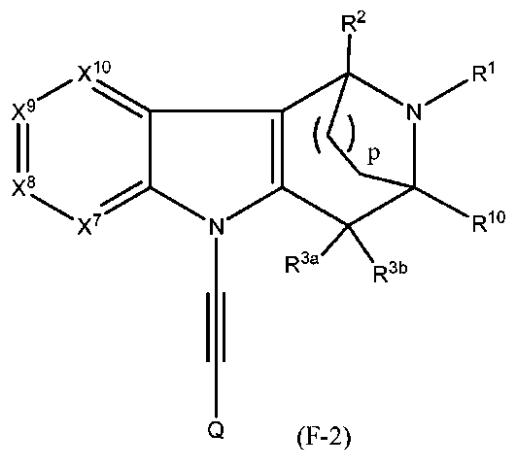
(項目 3 1)

$R^1$  がメチルであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{10}$  がそれぞれ H であり、p が 1 であり、 $X^9$  が  $CR^4$  であり、ここで、 $R^4$  はハロまたはメチルであり、 $X^7$ 、 $X^8$  および  $X^{10}$  がそれぞれ CH であり、 $R^{11}$  が H であり、 $R^{12}$  がメチルであり、Q が置換フェニルである、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療する方法であって、前記治療を必要とする個体に、有効量の式 (F - 2) の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法；

【化 3 4 3】



[ 式中、

$R^1$  は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非

置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

$R^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

p は、1 または 2 であり；

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである ]。

(項目 33)

$R^1$  がメチルであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^{10}$  がそれぞれ H であり、p が 1 であり、 $X^9$  が  $CR^4$  であり、ここで、 $R^4$  はハロまたはメチルであり、 $X^7$ 、 $X^8$  および  $X^{10}$  がそれぞれ CH であり、Q が置換ピリジルである、項目 32 に記載の方法。

(項目 34)

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を個体において治療する方法であって、それを必要とする個体に有効量の項目 1 から 22 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

(項目 35)

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を治療するための医薬品の製造における、項目 1 から 22 のいずれかに記載の化合物の使用。

(項目 36)

項目 1 から 22 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

(項目 37)

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害または神経障害を治療するための、項目 1 から 22 のいずれかに記載の化合物と指示書とを含むキット。

**【発明を実施するための形態】**

**【0029】**

定義

本明細書での使用に関して、別段に明確に示されていない限り、「a」、「an」など

10

20

30

40

50

の用語の使用は、単数または複数を指している。

【0030】

本明細書での「約」の値またはパラメーターに関する言及は、その値またはパラメーター自体を対象とする実施形態を包含（および記載）している。例えば、「約X」と言及している記載には、「X」の記載が包含される。

【0031】

本明細書で使用される場合、「アドレナリン受容体調節剤」との用語は、アドレナリン受容体と結合するか、またはリガンドとアドレナリン受容体との結合を阻害するか、またはアドレナリン受容体の活性を低減もしくは除去もしくは増加もしくは増強もしくは模倣する化合物を意図および包含する。このように、「アドレナリン受容体調節剤」は、アドレナリン受容体アンタゴニストおよびアドレナリン受容体アゴニストの両方を包含する。一部の態様では、アドレナリン受容体調節剤は、可逆的または不可逆的に、1 - アドレナリン受容体（例えば、1A、1Bおよび/または1D）および/または2 - アドレナリン受容体（例えば、2A、2Bおよび/または2C）と結合するか、またはリガンドとそれらの結合を阻害するか、ならびに/あるいは1 - アドレナリン受容体（例えば、1A、1Bおよび/または1D）および/または2 - アドレナリン受容体（例えば、2A、2Bおよび/または2C）の活性を低減もしくは除去もしくは増加もしくは増強もしくは模倣する。一部の態様では、アドレナリン受容体調節剤は、リガンドの結合を、本明細書に記載されているアッセイにおいて決定される通り、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%の概数またはそれらのうちのいずれか1つの概数だけ阻害する。一部の態様では、アドレナリン受容体調節剤は、アドレナリン受容体調節剤で治療する前の同じ被験体での対応する活性と比較して、またはアドレナリン受容体調節剤を投与されない他の被験体での対応する活性と比較して、アドレナリン受容体の活性を少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%の概数またはそれらのうちのいずれかの概数だけ低減する。一部の態様では、アドレナリン受容体調節剤は、アドレナリン受容体調節剤で治療する前の同じ被験体での対応する活性と比較して、またはアドレナリン受容体調節剤を投与されない他の被験体での対応する活性と比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%もしくは200%もしくは300%もしくは400%もしくは500%以上の概数またはそれらのうちのいずれかの概数以上だけアドレナリン受容体の活性を増強する。一部の態様では、アドレナリン受容体調節剤は、アドレナリン受容体の活性部位（例えば、リガンドへの結合部位）に結合し得る。一部の実施形態では、アドレナリン受容体調節剤は、提供されたアドレナリン作動性受容体のアロステリック部位に結合し得る。

【0032】

本明細書で使用される場合、「ドーパミン受容体調節剤」との用語は、ドーパミン受容体と結合するか、またはリガンドとドーパミン受容体との結合を阻害するか、またはドーパミン受容体の活性を低減もしくは除去もしくは増加もしくは増強もしくは模倣する化合物を意図および包含する。このように、「ドーパミン受容体調節剤」は、ドーパミン受容体アンタゴニストおよびドーパミン受容体アゴニストの両方を包含する。一部の態様では、ドーパミン受容体調節剤は、可逆的または不可逆的に、ドーパミン-1（D1）および/またはドーパミン-2（D2）受容体と結合するか、またはリガンドとそれらの結合を阻害するか、またはドーパミン-1（D1）および/またはドーパミン-2（D2）受容体の活性を低減もしくは除去もしくは増加もしくは増強もしくは模倣する。ドーパミンD2受容体は2つのカテゴリー、即ちD2LおよびD2Sに分類され、これらは、ディファレンシャルプライミングにより単一遺伝子から形成される。D2L受容体は、D2Sよりも長い細胞内ドメインを有する。一部の態様では、ドーパミン受容体調節剤は、リガンドの結合を、本明細書に記載されているアッセイにおいて決定される通り、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%ま

10

20

30

40

50



たは100%の概数またはそれらのうちのいずれか1つの概数だけ阻害する。一部の態様では、ドーパミン受容体調節剤は、ドーパミン受容体調節剤で治療する前の同じ被験体での対応する活性と比較して、またはドーパミン受容体調節剤を投与されない他の被験体での対応する活性と比較して、ドーパミン受容体の活性を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%の概数またはそれらのうちのいずれかの概数だけ低減する。一部の態様では、ドーパミン受容体調節剤は、ドーパミン受容体調節剤で治療する前の同じ被験体での対応する活性と比較して、またはドーパミン受容体調節剤を投与されない他の被験体での対応する活性と比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%もしくは200%もしくは300%もしくは400%もしくは500%以上の概数またはそれらのうちのいずれかの概数以上だけドーパミン受容体の活性を増強する。一部の実施形態では、ドーパミン受容体調節剤は、ドーパミン受容体の活性部位(例えば、リガンドへの結合部位)に結合し得る。一部の実施形態では、ドーパミン受容体調節剤は、ドーパミン受容体のアロステリック部位に結合し得る。

#### 【0033】

本明細書で使用される場合、「セロトニン受容体調節剤」との用語は、セロトニン受容体と結合するか、またはリガンドとセロトニン受容体の結合を阻害するか、またはセロトニン受容体の活性を低減もしくは除去もしくは増加もしくは増強もしくは模倣する化合物を意図および包含する。このように、「セロトニン受容体調節剤」は、セロトニン受容体アンタゴニストおよびセロトニン受容体アゴニストの両方を包含する。一部の実施形態では、セロトニン受容体調節剤は、可逆的または不可逆的に、5-HT1Aおよび/または5-HT1Bおよび/または5-HT2Aおよび/または5-HT2Bおよび/または5-HT2Cおよび/または5-HT3および/または5-HT4および/または5-HT6および/または5-HT7受容体と結合するか、またはリガンドとそれらの結合を阻害するか、あるいは5-HT1Aおよび/または5-HT1Bおよび/または5-HT2Aおよび/または5-HT2Bおよび/または5-HT2Cおよび/または5-HT3および/または5-HT4および/または5-HT6および/または5-HT7受容体の活性を低減もしくは除去もしくは増加もしくは増強もしくは模倣する。一部の実施形態では、セロトニン受容体調節剤は、リガンドの結合を、本明細書に記載されているアッセイにおいて決定される通り、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%の概数またはそれらのうちのいずれか1つの概数だけ阻害する。一部の実施形態では、セロトニン受容体調節剤は、セロトニン受容体調節剤で治療する前の同じ被験体での対応する活性と比較して、またはセロトニン受容体調節剤を投与されない他の被験体での対応する活性と比較して、セロトニン受容体の活性を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%の概数またはそれらのうちのいずれかの概数だけ低減する。一部の実施形態では、セロトニン受容体調節剤は、セロトニン受容体調節剤で治療する前の同じ被験体での対応する活性と比較して、またはセロトニン受容体調節剤を投与されない他の被験体での対応する活性と比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%もしくは200%もしくは300%もしくは400%もしくは500%以上の概数またはそれらのうちのいずれかの概数以上だけセロトニン受容体の活性を増強する。一部の実施形態では、セロトニン受容体調節剤は、セロトニン受容体の活性部位(例えば、リガンドへの結合部位)へ結合し得る。一部の実施形態では、セロトニン受容体調節剤は、セロトニン受容体のアロステリック部位に結合し得る。

#### 【0034】

本明細書で使用される場合、「ヒスタミン受容体調節剤」との用語は、ヒスタミン受容体の活性を低減もしくは除去もしくは増加もしくは増強する化合物を意図および包含する。このように、「ヒスタミン受容体調節剤」は、ヒスタミン受容体アンタゴニストおよびヒスタミン受容体アゴニストの両方を包含する。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体

10

20

30

40

50

調節剤は、可逆的または不可逆的に、ヒスタミン受容体の活性を低減または除去または増加または増強する。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体調節剤は、ヒスタミン受容体調節剤で治療する前の同じ個体での対応する活性と比較して、またはヒスタミン受容体調節剤を投与されない同様の個体での対応する活性と比較して、ヒスタミン受容体の活性を少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%の概数またはそれらのうちのいずれかの概数だけ低減する。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体調節剤は、ヒスタミン受容体調節剤で治療する前の同じ個体での対応する活性と比較して、またはヒスタミン受容体調節剤を投与されない同様の個体での対応する活性と比較して、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または100%もしくは200%もしくは300%もしくは400%もしくは500%以上の概数またはそれらのうちのいずれかの概数以上だけヒスタミン受容体の活性を増強する。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体調節剤は、ヒスタミン受容体の活性部位（例えば、リガンドへの結合部位）へ結合し得る。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体調節剤は、ヒスタミン受容体のアロステリック部位に結合し得る。

10

**【0035】**

別段に明確に示されていない限り、「個体」は、本明細書で使用される場合、これらに限られないが、ヒトを包含する哺乳動物を意図する。しかし個体には、ヒトに限らず、ウシ、霊長類、ウマ、イヌ、ネコ、ブタおよびヒツジ動物が包含される。したがって、本発明は、ヒト用医薬品においてと、農業用動物および家庭内ペットでの使用を包含する獣医内容においての両方で使用することができる。個体は、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害と診断されているか、その疑いのあるヒトであってよい。個体は、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害に関連する1種または複数の症状を示すヒトであってよい。個体は、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害に関連する突然変異遺伝子または異常遺伝子を有するヒトであってよい。個体は、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害を遺伝的に、または別段に発症する素因のあるヒトであってよい。

20

**【0036】**

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療すること」は、臨床結果などの有益または所望の結果を得るための手法である。

30

**【0037】**

本発明の目的では、有益または所望の臨床結果には、これらに限られないが、疾患または状態に関連した症状の緩和および/または症状の規模の低減および/または症状の悪化の予防が包含される。一変形態では、有益または所望の臨床結果には、これらに限られないが、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害に関連した症状の緩和および/または症状の規模の低減および/または症状の悪化の予防が包含される。好ましくは、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩での疾患または状態の治療は、副作用を伴わないか、またはその疾患または状態のために現在利用可能な治療に関連する副作用よりも僅かな副作用を伴い、および/または個体の生活の質を改善する。

40

**【0038】**

本明細書で使用される場合、疾患または状態の発症の「遅延」は、疾患または状態の発症の先送り、妨害、低速化、減速、安定化および/または延期を意味する。この遅延は、疾患履歴および/または治療されている個体に応じて、時間の長さが変動し得る。当業者には明らかな通り、十分または有意な遅延は、作用において、個体が疾患または状態を発症しない予防を包含し得る。例えば、アルツハイマー病の発症を「遅延」する方法は、その方法を使用しない場合と比較した場合に、所定の時間枠における疾患発症の確率を低下させ、および/または所定の時間枠における疾患の規模を低減する方法である。このような比較は典型的には、統計的に有意な数の被験体を用いての臨床研究に基づく。例えば、アルツハイマー病の発症は、日常的な神経検査、患者への問診、神経イメージング、血清または脳脊髄液中での特異的タンパク質（例えば、アミロイドペプチドおよびT a u）の

50

レベルの変化の検出、コンピューター断層撮影（CT）または核磁気共鳴イメージング（MRI）などの標準的な臨床技術を使用して検出することができる。同様の技術が、他の疾患および状態に関して当分野では公知である。発症はまた、当初は検出できない疾患進行を指すことがあり、発生、再発および発症を包含する。

#### 【0039】

本明細書で使用される場合、「リスクのある」個体は、本発明の化合物で治療し得る認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害を発症するリスクのある個体である。「リスクのある」個体は、検出可能な疾患または状態を有していても有していなくてもよく、本明細書に記載の治療方法の前に検出可能な疾患を示していても示していなくてもよい。「リスクのある」とは、個体が、疾患または状態の発症に関連する測定可能なパラメーターであり、当分野で公知である1つまたは複数のいわゆる危険因子を有することを示している。1つまたは複数のこれらの危険因子を有する個体は、これらの危険因子を伴わない個体よりも疾患または状態を発症する確率が高い。これらの危険因子には、これらに限られないが、年齢、性別、人種、食餌、先行する病歴、前駆疾患の存在、遺伝的（即ち、遺伝性）問題および環境曝露が包含される。例えば、アルツハイマー病のリスクのある個体には、例えば、この疾患に罹患したことのある血縁者を有する個体および遺伝的または生化学的マーカーの分析によりそのリスクが決定された個体が包含される。アルツハイマー病に関するリスクの遺伝マーカーには、APP遺伝子での突然変異、詳細には、それぞれHardyおよびSwedish突然変異と称される717位ならびに670および671位での突然変異が包含される（Hardy、Trends Neurosci.、20巻：154～9頁、1997年）。他のリスクマーカーは、プレセニリン遺伝子の突然変異（例えば、PS1またはPS2）、ApoE4対立遺伝子、アルツハイマー病の家族歴、高コレステロール血症および/またはアテローム硬化症である。他のこのような因子が、当分野では、他の疾患および状態で公知である。

#### 【0040】

本明細書で使用される場合、「認識促進的」との用語には、これらに限られないが、当分野で公知の方法により評価することができる記憶、注意、理解および/または思考などの精神的プロセスの1つまたは複数の改善が包含される。

#### 【0041】

本明細書で使用される場合、「神経栄養性」作用との用語には、これらに限られないが、成長、生存および/または神経伝達物質合成などのニューロン機能を増強する作用が包含される。

#### 【0042】

本明細書で使用される場合、「認識障害」との用語は、ニューロンの死を包含するニューロンの構造および/または機能の進行性の喪失を伴うか、それに関連していると考えられるか、または実際にそれらを伴うか、それらに関連していて、その際、障害の中心的な特徴が、認識（例えば、記憶、注意、理解および/または思考）の障害であり得る疾患および状態を指し、そして意図している。これらの障害には、病原体誘発認識機能不全、例えば、HIV関連認識機能不全および認識機能不全を随伴するライム病が包含される。認識障害の例には、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、統合失調症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、自閉症、軽度認識障害（MCI）、卒中、外傷性脳損傷（TBI）および加齢性記憶障害（AAMI）が包含される。

#### 【0043】

本明細書で使用される場合、「精神障害」との用語は、異常な思考および理解をもたらすと考えられるか、実際にもたらしている精神疾患または状態を指し、それを意図する。精神障害は、現実性の喪失により特徴付けられ、これは、妄想、幻覚（鮮明で実在し、外部の客観的空間にある現実の知覚の特性を有する外部刺激の不在下での、意識的および覚醒状態における知覚）、人格変化および/または分裂性思考を随伴し得る。他の一般的な症状には、異常か奇異な行動、さらに、社会的相互作用での困難および日常生活活動を送る際の障害が包含される。例示的な精神障害は、統合失調症、双極性障害、精神病、不安

10

20

30

40

50

および鬱病である。

【0044】

本明細書で使用される場合、「神経伝達物質媒介障害」との用語は、異常なレベルのヒスタミン、セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリンなどの神経伝達物質またはアミン作動性Gタンパク質共役受容体の機能障害を伴うか、またはそれに関連すると考えられるか、または実際にそれを伴うか、またはそれに関連している疾患または状態を指し、それを意図する。例示的な神経伝達物質媒介障害には、脊髄損傷、糖尿病性神経障害、アレルギー性疾患ならびに加齢性毛髪喪失(脱毛症)、加齢性体重低下および加齢性視覚障害(白内障)などの老化保護(geroprotective)活性が関与する疾患が包含される。異常な神経伝達物質レベルは、これらに限られないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉症、ギラン-バレー症候群、軽度認識障害、統合失調症、不安、多発性硬化症、卒中、外傷性脳損傷、脊髄損傷、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、双極性障害、精神病、鬱病および様々なアレルギー性疾患を包含する広範な疾患および状態に関連している。

10

【0045】

本明細書で使用される場合、「神経障害」との用語は、ニューロン細胞死および/またはニューロン機能障害またはニューロン機能低下を伴うか、またはそれらに関連すると考えられるか、または実際にそれらを伴うか、またはそれらに関連している疾患または状態を指しそして意図する。例示的なニューロン適応症には、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、イヌ認知機能障害症候群(CCD S)、レーヴィ体病、メンケス病、ウィルソン病、クロイツフェルト-ヤコブ病、フェール病、虚血性もしくは出血性卒中または他の脳出血性発作などの脳循環に関する急性または慢性障害、加齢性記憶障害(AAMI)、軽度認識障害(MCI)、傷害関連軽度認識障害(MCI)、脳振盪後症候群、心的外傷後ストレス障害、アジュバント化学療法、外傷性脳損傷(TBI)、ニューロン死に媒介される眼障害、黄斑変性、加齢性黄斑変性、自閉症スペクトラム障害、アスペルガー症候群およびレット症候群を包含する自閉症、剥脱損傷、脊髄損傷、重症筋無力症、ギラン-バレー症候群、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、脊髄損傷に関連した神経障害、統合失調症、双極性障害、精神病、不安または鬱病などの神経変性疾患および障害が包含される。

20

【0046】

本明細書で使用される場合、「ニューロン」との用語は、動物の神経系のいずれかの部分に由来する胚性外胚葉由来の細胞を示す。ニューロンは、神経フィラメントタンパク質、NeuN(ニューロン核マーカー)、MAP2およびIII群チューブリンを包含する、よく特性決定されているニューロン特異的マーカーを発現する。ニューロンとして包含されるものは、例えば、海馬、皮質、中脳ドーパミン作動性、脊髄運動、感覚、交感神経、中隔コリン作動性および小脳ニューロンである。

30

【0047】

本明細書で使用される場合、「神経突起伸長」または「神経突起活性化」との用語は、既存のニューロンプロセス(例えば、軸索および樹状突起)の拡張および新規ニューロンプロセス(例えば、軸索および樹状突起)の成長または発芽を指す。神経突起伸長または神経突起活性化は、ニューロン連結性を変化させて、新規のシナプスの確立または既存のシナプスのリモデリングをもたらす得る。

40

【0048】

本明細書で使用される場合、「神経形成」との用語は、多分化ニューロン脳幹細胞としても公知の未分化ニューロン前駆細胞からの新規神経細胞の発生を指す。神経形成は活発に新規ニューロン、星状細胞、グリア、シュバン細胞、乏突起神経膠細胞および/または他の神経系列を発生させる。多くの神経形成がヒト発生の初期に生じるが、これは、寿命の後期まで、特に、成人脳の特定の局所部分において継続する。

【0049】

本明細書で使用される場合、「神経連結性」との用語は、生体におけるニューロン間の

50

連結（シナプス）の数、種類および質に関する。シナプスは、ニューロン間、ニューロンと筋肉との間（「神経筋接合」）およびニューロンと、内臓、内分泌腺などを包含する他の生体構造との間に形成される。シナプスは、ニューロンが化学的または電氣的シグナルを相互に、および非神経細胞、筋肉、組織および臓器に伝達する特殊構造である。神経連結性に影響を及ぼす化合物は、新規シナプスの確立により（例えば、神経突起伸長または神経突起活性化により）、または既存のシナプスの変化もしくはリモデリングにより影響を及ぼす。シナプスリモデリングは、特定のシナプスで伝達されるシグナルの質、強度またはタイプの変化を指す。

#### 【0050】

本明細書で使用される場合、「神経障害」との用語は、初感染巣により開始または誘発される神経系の運動、感覚および自律ニューロンの機能および/または構造の変化または神経系の他の障害により特徴付けられる障害を指す。末梢神経障害のパターンには、多発性神経障害、単神経障害、多発性単神経炎および自律性神経障害が包含される。最も共通する形態は、多くの場合に下肢を冒す（対称性）末梢多発性神経障害である。神経根障害は、脊髄神経根に関するが、末梢神経もまた関与している場合には、神経根神経障害との用語が使用される。神経障害の形態は、原因、主な線維関与のサイズ、例えば、大線維または小線維末梢神経障害によってさらに分類することができる。中枢神経障害性疼痛が、脊髄損傷、多発性硬化症および一部の卒中、さらに線維筋痛症では起こり得る。神経障害は、虚弱、自律神経変化および感覚変化の様々な組合せに関連し得る。筋肉体積または線維束性収縮の喪失、筋肉の特定の微細な単収縮もまた見ることができる。感覚的症状には、知覚喪失および疼痛を包含する「陽性」現象が包含される。神経障害は、糖尿病（例えば、糖尿病性神経障害）、線維筋痛症、多発性硬化症、および帯状ヘルペス感染を包含する様々な障害に、さらに脊髄損傷および他のタイプの神経損傷に関連している。

#### 【0051】

本明細書で使用される場合、「アルツハイマー病」との用語は、進行性記憶欠損、錯乱、行動問題、身の回りの世話ができないこと、漸進的身体悪化および最終的には死により臨床的に特徴付けられる変性脳障害を指す。組織学的には、疾患は、連合皮質、大脳辺縁系および基底核で主に見出される神経炎プラークにより特徴付けられる。これらプラークの主な成分は、アミロイド前駆体タンパク質（APPまたはA $\beta$ ）の分解産物であるアミロイドペプチド（A $\beta$ ）である。APPは、I型膜貫通糖タンパク質であり、これは、大きな異所性N末端ドメイン、膜貫通ドメインおよび小さな細胞質内C末端テールを含有する。染色体21上の単一APP遺伝子の転写の別のスプライシングは、アミノ酸の数が異なる複数のアイソフォームをもたらす。A $\beta$ が、アルツハイマー病の神経病理において中心的な役割を有すると思われる。疾患の家族性形態は、APPでの突然変異およびプレセニリン遺伝子に関連している（Tanziら、1996年、*Neurobiol. Dis.*、3巻：159~168頁；Hardy、1996年、*Ann. Med.*、28巻：255~258頁）。これらの遺伝子での疾患関連突然変異は、アミロイドプラーク中で見られる主な形態であるA $\beta$ の42アミノ酸形態の産生を高める。ミトコンドリア機能不全もまた、アルツハイマー病の重要な要素であると報告されている（Bubberら、*Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: Mechanistic Implications*、*Ann Neurol.*、2005年、57巻（5号）、695~703頁；Wangら、*Insights into amyloid-induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease*、*Free Radical Biology & Medicine*、2007年、43巻、1569~1573頁；Swerdlowら、*Mitochondria in Alzheimer's disease*、*Int. Rev. Neurobiol.*、2002年、53巻、341~385頁；およびReddyら、*Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease?*、*Brain Res Rev.*、2005年、4

10

20

30

40

50

9巻(3号)、618~32頁)。ミトコンドリア機能不全は、ニューロン機能(神経伝達物質合成および分泌を包含する)および生存力と因果関係を有すると提案されている。したがって、ミトコンドリアを安定化する化合物は、アルツハイマー患者に有益な影響を及ぼし得る。

【0052】

本明細書で使用される場合、「ハンチントン病」との用語は、不随意運動、認識障害または認識機能の喪失および幅広いスペクトルの行動障害などの症状により臨床的に特徴付けられる致死性神経障害を指す。ハンチントン病に関連して共通する運動症状には、舞蹈病(不随意性の身もたえおよび痙攣)、ぎこちなさならびに進行性の歩行、会話(例えば、不明瞭言語を示す)および嚥下能力の喪失が包含される。ハンチントン病の他の症状には、知能速度、注意および短期間記憶の喪失などの認識症状ならびに/または、人格、鬱病、被刺激性、情動爆発および無関心の幅広い変化にわたり得る行動症状が包含され得る。臨床症状は典型的には、40代または50代に現れる。ハンチントン病は、荒廃性で、往々にして長期の病気であり、症状の発症後約10から20年で通常は死亡する。ハンチントン病は、突然変異ハンチンチンタンパク質と称される異常なタンパク質をコードする突然変異または異常な遺伝子を介して遺伝する;突然変異ハンチンチンタンパク質は、脳の多くの様々な領域でニューロン変性をもたらす。変性は、運動の整合を包含する多くの重要な機能を制御する基底核、脳内深部の構造に位置するニューロンならびに、思考、知覚および記憶を制御する脳または皮質の外側表面に位置するニューロンを焦点としている。

【0053】

「筋萎縮性側索硬化症」または「ALS」は本明細書では、上位運動ニューロン(脳の運動ニューロン)および/または下位運動ニューロン(脊髄内の運動ニューロン)に影響を及ぼし、運動ニューロン死をもたらす進行性の神経変性疾患を示すために使用されている。本明細書で使用される場合、「ALS」との用語は、これらに限られないが、古典的ALS(典型的には下位および上位運動ニューロンの両方に影響を及ぼす)、原発性側索硬化症(PLS、典型的には、上位運動ニューロンのみに影響を及ぼす)、進行性球麻痺(PBPまたは球発症、典型的には、嚥下、咀嚼および会話の困難で始まるALSバージョン)、進行性筋萎縮(PMA、典型的には、下位運動ニューロンのみに影響を及ぼす)および家族性ALS(ALSの遺伝性バージョン)を包含する、当分野で公知のALSの分類すべてを包含する。

【0054】

「パーキンソン病」との用語は、本明細書で使用される場合、限定ではないが、下記の症状のうちの1種または複数:安静振戦、歯車様硬直、運動緩慢、姿勢反射障害、1ドーパ治療に対する良好な応答を有する症状、顕著な眼球運動麻痺の不在、小脳または錐体徴候、筋萎縮、総合運動障害および/または失語症などのパーキンソン病に関連する1つまたは複数の症状を個体が、経験している任意の医学的状態を指す。具体的な実施形態では、本発明を、ドーパミン作動性機能不全関連障害を治療するために利用することができる。具体的な実施形態では、パーキンソン病の個体は、パーキンソン病に関連するシヌクレイン、パーキンまたはNURR1核酸に突然変異または多型現象を有する。一実施形態では、パーキンソン病の個体は、ドーパミン作動性ニューロンの発達および/または生存を調節する核酸の発現不良もしくは低下または核酸の突然変異を有する。

【0055】

本明細書で使用される場合、「イヌ認知機能障害症候群」または「CCDS」との用語は、冒されたイヌの正常に機能する能力に影響を及ぼす多発性認識障害により特徴付けられる精神機能の加齢性低下を指す。CCDSに関連する認識能力の低下は、新形成、感染、感覚障害または臓器不全などの全身的医学的状態には全く帰すことができない。イヌなどのイヌ族におけるCCDSの診断は通常、行動および医学的履歴ならびに他の疾患プロセスと関連のないCCDSの臨床症状の存在に完全にに基づく除外診断である。加齢性の行動変化の飼い主による観察が、家庭内のイヌが加齢した際のCCDSの可能性のある発症

10

20

30

40

50

を検出するために使用される実際的な手段である。いくつかの実験室認識タスクを、CCDSの診断を補助するために使用することができ、その際、血球算定、化学薬品パネルおよび検尿を、CCDSの臨床症状を模倣し得る他のベースとなる疾患を除外するために使用することができる。CCDSの症状には、家庭イヌでは、見当識障害および/または錯乱により発現し得る記憶喪失、家族との相互作用および/または挨拶行動の低下または変化、睡眠起床サイクルの変化、活発レベルの低下およびハウストレーニングの喪失または往々にして、不適切な排泄が包含される。CCDSを患ったイヌは、次の臨床または行動症状のうちの1つまたは複数を示し得る：食欲低下、周囲への意識の低下、熟知している場所、ヒトもしくは他の動物を認識する能力の低下、聴力の低下、階段の上り下り能力の低下、1匹でいることに対する許容性の低下、強迫行動または反復行動もしくは癖、旋回、振戦またはふるえの進行、見当識障害、活性レベルの低下、異常な睡眠起床サイクル、ハウストレーニングの喪失、家族に対する応答性の低下または変化および挨拶行動の低下または変化。CCDSは、冒されたイヌの健康および幸福に劇的に影響を及ぼし得る。さらに、CCDSのペットにより示される関係は、疾患の重症度が進むにつれ、またその症状がより重症になるにつれて、甲斐のないものとなり得る。

10

## 【0056】

本明細書で使用される場合、「加齢性記憶障害」または「AAMI」との用語は、加齢プロセスおよび進行性変性認知症を7つの主なステージで区別するGlobal Deterioration Scale (GDS) (Reisbergら、(1982年) *Am. J. Psychiatry* 139巻: 1136~1139頁)でGDSステージ2と同定され得る状態を指す。GDSの第1ステージは、任意の年齢の個体が認識障害の自覚的愁訴も、障害の客観的証拠も有さないステージである。これらのGDSステージ1の個体は、正常と考えられる。GDSの第2ステージは、5年または10年前にはできたのに名前が思い出せない、または5年または10年前にはできたのに、置いたものの場所が思い出せないなどの記憶および認識機能の困難を訴える一般に高齢者に当てはまる。これらの主観的愁訴は、他の正常な高齢者でも非常に一般的であると思われる。AAMIは、正常で、主観的な愁訴がない、即ち、GDSステージ1の高齢者とは神経生理学的に異なり得るGDSステージ2のヒトを指す。例えば、AAMI被験体は、コンピューター分析EEGにおいて、GDSステージ1の高齢者よりも高い電気生理学的遅延を有することが判明している (Pritchep、John、Ferris、Reisbergら (1994年) *Neurobiol. Aging* 15巻: 85~90頁)。

20

30

## 【0057】

本明細書で使用される場合、「軽度認識障害」または「MCI」との用語は、正常な加齢性劣化に典型的であるよりも、認識機能においてより顕著な変質により特徴付けられる認識障害のタイプを指す。結果として、MCIの高齢または加齢患者は、複雑な日常仕事および学習を行うのに正常よりも困難を有するが、アルツハイマー病、または認知症の場合によってはもたらず他の同様の神経変性障害の患者に典型的な正常な社会的、日常および/または専門的機能を行うことの無能力は伴わない。MCIは、認識、記憶および機能における難解で臨床的には明白な欠損、特に、アルツハイマー病または他の認知症の診断での基準を十分に満たすほどではない他の障害により特徴付けられる。MCIはまた、神経傷害(即ち、脳振盪後症候群などを包含する戦場傷害など)、神経毒性治療(即ち、「ケモブレイン」などをもたらすアジュバント化学療法)などのある種のタイプの傷害から生じた認識障害ならびに卒中、虚血、出血性発作、鈍力外傷などから生じる軽度認識障害とは別で異なる身体的傷害または他の神経変性から生じた組織損傷として本明細書では定義される傷害関連MCIを包含する。

40

## 【0058】

本明細書で使用される場合、「外傷性脳損傷」または「TBI」との用語は、殴打もしくは衝撃または貫通性頭部損傷などの突然の外傷により生じ、機能を破壊するか、脳に損傷を与える脳損傷を指す。TBIの症状は、軽度から中度、重度まで変動してよく、多くの認識(言語およびコミュニケーション、情報処理、記憶ならびに知覚技能の不全)、身

50

体的（移動、バランス、協調、繊細な運動技能、強度および耐久性）および心理的技能に著しく影響を及ぼし得る。

【0059】

「ニューロン死媒介眼疾患」は、ニューロンの死が全体的にまたは一部関与している眼疾患を意図している。疾患は、光受容体の死滅に関係していることがある。疾患は、網膜細胞の死滅に関係していることがある。疾患は、アポトーシスによる神経死に関係していることがある。特定のニューロン死に媒介される眼疾患には、これらに限られないが、黄斑変性、緑内障、色素性網膜炎、先天性定常夜盲症（小口病）、小児期発生重症網膜形成異常、レーバー先天性黒内障、バルデー - ビードル症候群、アッシャー症候群、視神経神経障害に由来する盲目、レーバー遺伝性視神経神経障害、色盲およびハンゼン - ラルソン - バーグ症候群が包含される。

10

【0060】

本明細書で使用される場合、「黄斑変性」との用語は、これらに限られないが、ブルッフ膜、脈絡膜、神経性網膜および/または網膜色素上皮の異常に関連した中心視覚の進行性の喪失により特徴付けられる疾患を包含する、当分野で公知の黄斑変性のすべての形態および分類を包含する。したがってこの用語は、加齢性黄斑変性（ARMD）、さらに、一部では、0～9才で検出され得るより稀な早期発症形成異常などの障害を包含する。他の黄斑障害には、ノースカロライナ黄斑形成異常、ソーズビー基底形成異常、シュタルガルト病、紋様形成異常、ベスト病およびマラチアレベンティニーズ（Malattia Leventinese）が包含される。

20

【0061】

本明細書で使用される場合、「自閉症」との用語は、社会的相互作用およびコミュニケーションを損ない、限定的および反復性行動をもたらす、典型的には、乳児期または幼児期の間に現れる脳発達障害を指す。認識および行動欠陥は、一部では神経結合の変化から生じていると考えられる。自閉症は、関連障害を包含し、時には、「自閉症スペクトラム障害」、ならびにアスペルガー症候群およびレット症候群と称される。

【0062】

本明細書で使用される場合、「神経傷害」または「神経損傷」との用語は、剥離傷害（即ち、1つまたは複数の神経が裂けているか、または切れている）または脊髄損傷（即ち、脳へ、また脳から感覚および運動シグナルを運ぶ白質または有髄線維路に対する損傷）などの神経に対する身体的損傷を指す。脊髄損傷は、身体的外傷（即ち自動車事故、スポーツ障害など）、脊柱への腫瘍衝突、脊椎破裂などの発達障害などを包含する多くの原因から生じ得る。

30

【0063】

本明細書で使用される場合、「重症筋無力症」または「MG」との用語は、骨格筋の筋神経接合部でのアセチルコリン受容体の免疫媒介喪失に起因する非認識神経筋障害を指す。臨床的には、MGは典型的には初めに、約2/3の患者において、最も共通しては眼輪外筋肉での不規則の筋衰弱として現れる。これらの当初の症状は最終的に悪化し、垂下眼瞼（下垂症）および/または複視（二重視）をもたらす、往々にして、患者は医学的注意を求めることとなる。最終的には、多くの患者で、毎週、毎日またはさらにもっと頻繁に変動し得る全身筋肉衰弱が進行する。全身MGは往々にして、表情、咀嚼、会話、嚥下および呼吸を制御する筋肉を冒し、治療が最近になって前進するまでは、呼吸不全が、最も多い死因であった。

40

【0064】

本明細書で使用される場合、「ギラン - バレー症候群」との用語は、身体の免疫系が末梢神経系の部分を攻撃する非認識障害を指す。この障害の第1の症状には、様々な程度の脚の衰弱または刺痛感覚が包含される。多くの場合に、衰弱および異常な感覚は、腕および上半身に広がる。これらの症状は、ある種の筋肉が全く使えなくなるまで強度を増すことがあり、重症の場合には、患者はほぼ全身が麻痺する。これらの場合、障害は、生命を脅かし、呼吸を、時には血圧または心拍を妨害することもあり、医学的緊急事態と考えら

50



れる。しかしながら、一部は、ある程度の衰弱を保ち続けるものの、多くの患者は、最も重症のケースのギラン - バレー症候群であっても回復する。

【 0 0 6 5 】

本明細書で使用される場合、「多発性硬化症」または「MS」との用語は、免疫系が中枢神経系（CNS）を攻撃して、ニューロンの脱髄をもたらす自己免疫状態を指す。これは、その多くが非認識的であり、往々にして身体障害まで進行する数多くの症状をもたらす。MSは、白質として公知の脳領域および脊髄を冒す。白質細胞は、プロセッシングが行われる灰白質領域と残りの身体との間でシグナルを運搬する。より具体的には、MSは、ニューロンがシグナルを運ぶのを助けるミエリン鞘として公知の脂肪層の作製および維持を担う細胞である乏突起神経膠細胞を破壊する。MSは、ミエリンの薄化または完全な喪失および、頻繁ではないが、ニューロンの伸張または軸索の切断（横断）をもたらす。ミエリンが失われると、ニューロンは、もはや有効にその電気的シグナルを伝えることができない。大抵のどの神経症状も、この疾患には随伴し得る。不連続な発作で生じる（再発形態）が、または徐々に時間をかけて蓄積して生じる（進行形態）新規の症状と共に、MSは複数の形態を取る。多くのヒトは、再発 - 軽減MSと初めは診断されるが、数年後には二次進行性MS（SPMS）を発症する。発作と発作の間に、症状が完全に消えることもあるが、永続的な神経問題が往々にして、特に疾患が進行するにつれて存続する。

10

【 0 0 6 6 】

本明細書で使用される場合、「統合失調症」との用語は、1種または複数の陽性症状（例えば、妄想および幻覚）および/または陰性症状（例えば、情動鈍化および興味の欠如）および/または解体性症状（例えば、解体性思考および会話または解体性知覚および行動）により特徴付けられる慢性精神障害を指す。統合失調症には、本明細書で使用される場合、これらに限られないが、緊張型、破瓜型、解体型、妄想型、残存型または未分化型統合失調症および欠陥症候群および/またはAmerican Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、4版、Washington D. C.、2000年またはInternational Statistical Classification of Diseases and Related Health Problemsに記載されているものまたは別段に当業者に公知のものを包含する当分野で公知の統合失調症のすべての形態および分類が包含される。

20

30

【 0 0 6 7 】

本明細書で使用される場合、「老化保護活性」または「老化保護物質」は、生命を脅かすものではないが、老化プロセスに関連し、高齢者に典型的である病理または状態の量および/または強度レベルを低下させることを介して、老化を遅くし、および/または寿命を延ばし、および/または生活の質を向上もしくは改善する生物学的活性を意味する。命を脅かすものではないが、老化プロセスに関連している病理または状態には、失明（白内障）、皮膚の毛が生えている外皮の悪化（脱毛症）および筋肉細胞および/または脂肪細胞の死による加齢性体重減少などの病理または状態が包含される。

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用される場合、「アレルギー性疾患」は、マスト細胞および好塩基球およびIgE免疫グロブリンの産生が過剰に活性化して極度の炎症性応答が生じることにより特徴付けられる免疫系の障害を指す。これは、アレルゲンとして公知の環境物質に対する過敏の形態を示し、後天性疾患である。一般的なアレルギー反応には、湿疹、蕁麻疹、枯草熱、喘息、食物アレルギーならびにスズメバチおよびミツバチなどの刺す昆虫の毒液に対する反応が包含される。アレルギー性反応は、ヒスタミンの過剰放出を随伴し、したがって、抗ヒスタミン剤で治療することができる。

40

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用される場合、「併用療法」は、2種以上の異なる化合物を包含する療法を意味する。したがって、一態様では、本明細書で詳述された化合物および他の化合物を含む併用療法を提供する。一部の變形形態では、併用療法は場合によって、1種または複

50

数の薬学的に許容できる担体または賦形剤、非薬学的活性化合物および/または不活性物質を包含する。様々な実施形態において、併用療法での治療は、本発明の単一化合物単独の投与と比較して、付加的またはさらには相乗的（例えば、付加的より高い）結果をもたらし得る。一部の実施形態では、個別の療法で一般的に使用される量と比較して、より少ない量の各化合物を、併用療法の一部として使用する。好ましくは、個々の化合物のいずれかを単独で使用するよりも、併用療法を使用すると、同じか、またはより高い治療的利点が達成される。一部の実施形態では、個々の化合物または療法で一般的に使用される量よりも少ない量（例えば、より少ない用量またはより頻度の少ない投与スケジュール）の化合物を併用療法で使用して、同じか、またはより高い治療的利点が達成される。好ましくは、少量の化合物の使用は、化合物に関連した1つまたは複数の副作用の数、重症度、頻度および/または期間の低減をもたらす。

10

**【0070】**

本明細書で使用される場合、「有効量」との用語は、有効性および毒性のそのパラメータと組み合わせて、さらに、現役の専門家の知識を基に、所定の治療形態において有効であるはずの本発明の化合物の量を意図している。当分野で理解される通り、有効量は、1つまたは複数の用量であってよい。即ち、単回用量または多回用量が、所望の治療終点を達成するために必要なことがある。有効量は、1つまたは複数の治療剤を投与する場合に考慮することができ、1種または複数の他の薬剤と組み合わせて、所望または有益な結果を達成し得るか達成する場合には、単一の薬剤を、有効量で投与することも考慮される。任意の同時投与化合物の適切な用量は場合によって、化合物の組合せ作用（例えば、付加的または相乗的作用）により、少なくなり得る。

20

**【0071】**

本明細書で使用される場合、「単位剤形」は、単位用量として適している物理的に別々の単位を指し、この際、各単位は、所望の治療作用を生じさせるために算出された予め決定された量の活性成分を必要な医薬担体と共に含有する。単位剤形は、単独または併用療法を含有し得る。

**【0072】**

本明細書で使用される場合、「制御放出」との用語は、薬物の放出が即時的でない薬物含有製剤またはそのフラクションを指し、即ち、「制御放出」製剤では、投与は、吸収プールへの薬物の即時放出をもたらさない。この用語は、長期間にわたって薬物化合物を徐々に放出するように設計されたデポ製剤を包含する。制御放出製剤には、幅広い様々な薬物送達系が包含され得、その際、通常、薬物化合物を、所望の放出特性（例えば、pH依存性または非pH依存性溶解性、様々な度合いの水溶性など）を有する担体、ポリマーまたは他の化合物と混合することおよび所望の送達経路に従って混合物を製剤（例えば、コーティングされたカプセル、インプラント可能なレザパー、注射可能な液剤を含有する生分解性カプセルなど）することを含む。

30

**【0073】**

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容できる」または「薬理的に許容できる」とは、生物学的に、または別段に望ましくないものではない材料を意味し、例えば、重大な望ましくない生物学的作用を何らもたらすことなく、または含有されている組成物の他の何らかの成分と有害に相互作用することなく、その材料を、患者に投与される医薬組成物に組み込むことができる。薬学的に許容できる担体または賦形剤は好ましくは、毒性試験および製造試験の必要とされる基準を満たしており、および/または米国食品医薬品局により作成された *Inactive Ingredient Guide* に包含されている。

40

**【0074】**

「薬学的に許容できる塩」は、遊離（非塩）化合物の生物学的活性の少なくとも一部を保持しており、個体に薬物または医薬品として投与することができる塩である。このような塩には例えば：（1）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など無機酸で形成されたか；または酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などの有機酸

50

で形成された酸付加塩；(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたはアルミニウムイオンにより置き換えられるか、有機塩基と配位して形成される塩が包含される。許容できる有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが包含される。許容できる無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが包含される。薬学的に許容できる塩は、製造プロセスにおいてその場で、または別に、精製された本発明の化合物をその遊離酸または塩基の形態で、それぞれ適切な有機または無機塩基または酸と反応させて、こうして生じた塩を後続の精製の間に単離することにより調製することができる。薬学的に許容できる塩との言及には、その溶媒付加形態または結晶形態、特に溶媒和物または多形体が包含されることは理解されるべきである。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的量の溶媒を含有し、往々にして、結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は、溶媒が水である場合に形成され、またはアルコールは、溶媒がアルコールである場合に形成される。多形体は、化合物の同じ元素組成を異なる結晶充填配置であるものを包含する。多形体は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶外形、光学および電気的特性、安定性ならびに溶解性を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、貯蔵温度などの様々な因子が、支配的な単結晶形態をもたらし得る。

#### 【0075】

「賦形剤」との用語は、本明細書で使用される場合、活性成分として本発明の化合物を含有する錠剤などの薬物または医薬品の製造で使用することができる不活性または非活性な物質を意味する。制限はないが、結合剤、崩壊剤、コーティング、圧縮/カプセル封入助剤、クリームもしくはローション、滑剤、非経口投与用の液剤、咀嚼剤用の物質、甘味剤もしくは香料、懸濁化/ゲル化剤または湿潤顆粒化剤として使用される任意の物質を包含する様々な物質が、賦形剤との用語には包含され得る。結合剤には、例えば、カルボマー、ポビドン、キサントランゴムなどが包含され；コーティングには、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ゲランゴム、マルトデキストリン、腸溶コーティングなどが包含され；圧縮/カプセル封入助剤には、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトースdc(dc=「直接圧縮可能」)、蜂蜜dc、ラクトース(無水または一水和物；場合によって、アスパルテーム、セルロースまたは微結晶性セルロースと組み合わせる)、デンプンdc、スクロースなどが包含され；崩壊剤には、例えば、クロスカルメルロースナトリウム、ゲランゴム、ナトリウムデンプングリコレートなどが包含され；クリームまたはローションには、例えば、マルトデキストリン、カラゲナンなどが包含され；滑剤には、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリンナトリウムなどが包含され；咀嚼剤用の物質には、例えば、デキストロース、フルクトースdc、ラクトース(一水和物、場合によって、アスパルテームまたはセルロースと組み合わせる)などが包含され；懸濁化/ゲル化剤には、例えば、カラゲナン、グリコール酸デンプンナトリウム、キサントランゴムなどが包含され；甘味剤には、例えば、アスパルテーム、デキストロース、フルクトースdc、ソルビトール、スクロースdcなどが包含され；湿潤顆粒化剤には、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶性セルロースなどが包含される。

#### 【0076】

「アルキル」は、飽和の直鎖、分枝鎖または環式一価炭化水素構造およびその組合せを指し、それを包含する。特定のアルキル基は、1から20個の炭素原子を有するもの(「C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル」)である。より特定のアルキル基は、1から8個の炭素原子を有するもの(「C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル」)である。特定の数の炭素を有するアルキル基が挙げられている場合、その数の炭素を有するすべての幾何異性体が包含および記載されていることが意図されている；したがって、例えば、「ブチル」は、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチルおよびシクロブチルを包含することが意味されており；「プロピル」はn-プロピル、iso-プロピルおよびシクロプロピルを包含する。この用語は、メチル、t-ブチル、n-ヘプチル、オクチル、シクロヘキシルメチル、

10

20

30

40

50

シクロプロピルなどの基により例示される。シクロアルキルは、アルキルのサブセットであり、シクロヘキシルなどの1個の環またはアダマンチルなどの複数の環からなっており、1個より多くの環を含むシクロアルキルは、縮合、スピロまたは架橋またはその組合せであってよい。縮合環系では、1個または複数の環がアリールまたはヘテロアリールであってよい。少なくとも1個の環が芳香族である1個より多くの環を有するシクロアルキルは、親構造と非芳香族環の位置で、または芳香族環の位置のいずれかで結合してよい。一変形態態では、少なくとも1個の環が芳香族である1個より多くの環を有するシクロアルキルは、親構造に、非芳香族環の位置で結合している。好ましいシクロアルキルは、3から13個の環炭素原子を有する飽和環式炭化水素である。より好ましいシクロアルキルは、3から7個の環炭素原子を有する飽和環式炭化水素（「C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル」）である。シクロアルキル基の例には、アダマンチル、デカヒドロナフタレニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなどが包含される。

10

## 【0077】

「アルキレン」は、アルキルと同じであるが、二価を有する基を指す。アルキレンの例には、エチレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）およびプロピレン（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-）が包含される。

## 【0078】

「アルケニル」は、少なくとも1個のオレフィン不飽和の部位を有し（即ち、少なくとも1個の式C=Cの部分を含む）、好ましくは、2から10個の炭素原子、より好ましくは、2から8個の炭素原子を有する不飽和炭化水素基を指す。アルケニルの例には、これらに限られないが、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-シクロヘキセニルが包含され、ここで、後者の例のエチル基は、シクロヘキセニル部分に、環の任意の利用可能な位置で結合し得る。

20

## 【0079】

「アルキニル」は、少なくとも1個のアセチレン不飽和の部位を有し（即ち、少なくとも1個の式C≡Cの部分を含む）、好ましくは、2から10個の炭素原子、より好ましくは、3から8個の炭素原子を有する不飽和炭化水素基を指している。

## 【0080】

「置換アルキル」は、これらに限られないが、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換または非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどの置換基を包含する、1から5個の置換基を有するアルキル基を指す。

30

## 【0081】

「置換アルケニル」は、これらに限られないが、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換または非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどの置換基を包含する、1から5個の置換基を有するアルケニル基を指す。

40

## 【0082】

「置換アルキニル」は、これらに限られないが、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換または非置換アミノ、アミ

50

ノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどの基を包含する、1から5個の置換基を有するアルキニル基を指す。

【0083】

「アシル」は、基  $H-C(O)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、置換アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、置換アルケニル- $C(O)-$ 、アルキニル- $C(O)-$ 、置換アルキニル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、置換アリール- $C(O)-$ 、ヘテロアリール- $C(O)-$ 、置換ヘテロアリール- $C(O)-$ 、複素環式- $C(O)-$  および置換複素環式- $C(O)-$  を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書で定義される通りである。

10

【0084】

「アシルオキシ」は、基  $H-C(O)O-$ 、アルキル- $C(O)O-$ 、置換アルキル- $C(O)O-$ 、アルケニル- $C(O)O-$ 、置換アルケニル- $C(O)O-$ 、アルキニル- $C(O)O-$ 、置換アルキニル- $C(O)O-$ 、アリール- $C(O)O-$ 、置換アリール- $C(O)O-$ 、ヘテロアリール- $C(O)O-$ 、置換ヘテロアリール- $C(O)O-$ 、複素環式- $C(O)O-$  および置換複素環式- $C(O)O-$  を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書で定義される通りである。

20

【0085】

「複素環」、「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、単一の環または複数の縮合環を有し、1から10個の環炭素原子および窒素、イオウまたは酸素などの1から4個の環ヘテロ原子を有する、飽和または不飽和の非芳香族基を指す。1個より多くの環を含む複素環は、縮合、スピロもしくは架橋またはその任意の組合せであってよい。縮合環系では、1個または複数の環がアリールまたはヘテロアリールであってよい。少なくとも1個の環が芳香族である1個より多くの環を有する複素環は、親構造と、非芳香族環の位置でまたは芳香族環の位置いずれかで結合してよい。一変形形態では、少なくとも1個の環が芳香族である1個より多くの環を有する複素環は、親構造に、非芳香族環の位置で結合している。

30

【0086】

「置換複素環式」または「置換ヘテロシクリル」は、これらに限られないが、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換または非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどの置換基を包含する1から3個の置換基で置換されている複素環基を指す。一変形形態では、置換複素環は、追加の環で置換されている複素環であり、ここで、追加の環は、芳香族または非芳香族であってよい。

40

【0087】

「アリール」または「Ar」は、単一の環（例えば、フェニル）または、縮合している環は芳香族でも芳香族でなくてもよい縮合多環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を

50

有する不飽和芳香族炭素環式基を指す。一変形形態では、アリール基は、6から14個の環炭素原子を含有する。少なくとも1個の環が非芳香族である1個より多くの環を有するアリール基は、親構造に、芳香族環の位置で、または非芳香族環の位置いずれかで結合している。一変形形態では、少なくとも1個の環が非芳香族である1個より多くの環を有するアリール基は親構造に、芳香族環の位置で結合している。

【0088】

「ヘテロアリール」または「HetAr」は、2から10個の環炭素原子および、これらに限られないが窒素、酸素およびイオウなどのヘテロ原子を包含する少なくとも1個の環ヘテロ原子を有する不飽和芳香族炭素環式基を指す。ヘテロアリール基は、単一の環（例えば、ピリジル、フリル）または、縮合している環は芳香族でもよいし芳香族でなくともよい縮合多環（例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル）を有し得る。少なくとも1個の環が非芳香族である1個より多くの環を有するヘテロアリール基は親構造に、芳香族環の位置で、または非芳香族環の位置いずれかで結合してよい。一変形形態では、少なくとも1個の環が非芳香族である1個より多くの環を有するヘテロアリール基は親構造に、芳香族環の位置で結合している。

10

【0089】

「置換アリール」は、これらに限られないが、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換または非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどの基を包含する、1から5個の置換基を有するアリール基を指す。

20

【0090】

「置換ヘテロアリール」は、これらに限られないが、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、置換または非置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、カルボニルアルキレンアルコキシなどの基を包含する、1から5個の置換基を有するヘテロアリール基を指す。

30

【0091】

「アラルキル」は、アリール部分がアルキル基に結合していて、アラルキル基が親構造に、アリール基またはアルキル基で結合してよい基を指す。好ましくは、アラルキルは親構造に、アルキル部分を介して結合している。「置換アラルキル」は、アリール部分が置換アルキル基に結合していて、アラルキル基が親構造にアリール基またはアルキル基で結合してよい基を指す。

40

【0092】

「アルコキシ」は、基アルキル-O-を指し、これには、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどが包含される。同様に、アルケニルオキシは、基「アルケニル-O-」を指し、アルキニルオキシは、基「アルキニル-O-」を指す。「置換アルコキシ」は、置換アルキル-Oの基を指す。

【0093】

「非置換アミノ」は、基-NH<sub>2</sub>を指す。

50

## 【0094】

「置換アミノ」は、基 -  $\text{NR}_a\text{R}_b$  を指し、ここで、(a)  $\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  基はそれぞれ独立に、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式からなる群から選択されるが、但し、両方の  $\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  基がHではないことを条件とし；または(b)  $\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  は窒素原子と一緒に結合して、複素環式または置換複素環式環を形成しているかのいずれかである。

## 【0095】

「アシルアミノ」は、基 -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$  を指し、ここで、 $\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  は独立に、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式からなる群から選択されるか、または  $\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  基は、窒素原子と一緒に結合して、複素環式または置換複素環式を形成しているかのいずれかである。

10

## 【0096】

「アミノカルボニルアルコキシ」は、基 -  $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$  を指し、ここで、 $\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  基はそれぞれ独立に、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換ヘテロシクリルからなる群から選択される。

## 【0097】

「アミノアシル」は、基 -  $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$  を指し、ここで、 $\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  基はそれぞれ独立に、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式または置換複素環式からなる群から選択される。好ましくは、 $\text{R}_a$  は、Hまたはアルキルである。

20

## 【0098】

「アミノスルホニル」は、基 -  $\text{NRSO}_2$  - アルキル、-  $\text{NRSO}_2$  置換アルキル、-  $\text{NRSO}_2$  - アルケニル、-  $\text{NRSO}_2$  - 置換アルケニル、-  $\text{NRSO}_2$  - アルキニル、-  $\text{NRSO}_2$  - 置換アルキニル、-  $\text{NRSO}_2$  - アリール、-  $\text{NRSO}_2$  - 置換アリール、-  $\text{NRSO}_2$  - ヘテロアリール、-  $\text{NRSO}_2$  - 置換ヘテロアリール、-  $\text{NRSO}_2$  - 複素環式および -  $\text{NRSO}_2$  - 置換複素環式を指し、ここで、Rは、Hまたはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書で定義される通りである。

30

## 【0099】

「スルホニルアミノ」は、基 -  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - アルキル、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - 置換アルキル、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - アルケニル、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - 置換アルケニル、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - アルキニル、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - 置換アルキニル、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - アリール、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - 置換アリール、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - ヘテロアリール、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - 置換ヘテロアリール、-  $\text{SO}_2\text{NR}$  - 複素環式および -  $\text{SO}_2\text{NR}$  - 置換複素環式(ここで、Rは、Hまたはアルキルである)または -  $\text{SO}_2\text{NR}_2$  (ここで、2個のR基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環式または置換複素環式を形成している)を指す。

40

## 【0100】

「スルホニル」は、基 -  $\text{SO}_2$  - アルキル、-  $\text{SO}_2$  - 置換アルキル、-  $\text{SO}_2$  - アルケニル、-  $\text{SO}_2$  - 置換アルケニル、-  $\text{SO}_2$  - アルキニル、-  $\text{SO}_2$  - 置換アルキニル、-  $\text{SO}_2$  - アリール、-  $\text{SO}_2$  - 置換アリール、-  $\text{SO}_2$  - ヘテロアリール、-  $\text{SO}_2$  - 置換ヘテロアリール、-  $\text{SO}_2$  - 複素環式、および -  $\text{SO}_2$  - 置換複素環式を指す。

## 【0101】

「カルボニルアルキレンアルコキシ」は、基 -  $\text{C}(=\text{O}) - (\text{CH}_2)_n - \text{OR}$  を指し、ここで、Rは、置換もしくは非置換アルキルであり、nは、1から100の整数であり、より好ましくは、nは1から10または1から5の整数である。

50

## 【0102】

「ハロ」または「ハロゲン」は、原子番号9から85を有する第17族の元素を指す。好ましいハロ基には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素のラジカルが包含される。基が1個を超えるハロゲンで置換されている場合、これは、結合しているハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用することにより示すことができ、例えば、ジハロアリアル、ジハロアルキル、トリハロアリアルなどは、必ずではないが同じハロゲンであってよい2個（「ジ」）または3個（「トリ」）のハロ基で置換されたアリアルおよびアルキルを指す。したがって、4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリアル範囲内である。Hがそれぞれハロ基で置換されているアルキル基は、「ペルハロアルキル」と称される。好ましいペルハロアルキル基は、トリフルオロアルキル（ $-CF_3$ ）である。同様に、「ペルハロアルコキシ」は、ハロゲンが、アルコキシ基のアルキル部分を構成している炭化水素中の各Hに代わっているアルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ（ $-OCF_3$ ）である。

10

## 【0103】

「カルボニル」は、基  $C=O$  を指す。

## 【0104】

「シアノ」は、基  $-CN$  を指す。

## 【0105】

「オキソ」は、部分  $=O$  を指す。

## 【0106】

「ニトロ」は、基  $-NO_2$  を指す。

20

## 【0107】

「チオアルキル」は、基  $-S-$ アルキルを指す。

## 【0108】

「アルキルスルホニルアミノ」は、基  $-R^1SO_2NR_aR_b$  を指し、ここで、 $R_a$  および  $R_b$  は独立に、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、複素環式、置換複素環式からなる群から選択されるか、または  $R_a$  および  $R_b$  基は、窒素原子と一緒に結合して、複素環式環または置換複素環式環を形成してよく、 $R^1$  は、アルキル基である。

30

## 【0109】

「カルボニルアルコキシ」は、本明細書で使用される場合、基  $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-C(O)O-$ アリアル、 $-C(O)O-$ 置換アリアル、 $-C(O)O-$ アルケニル、 $-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-C(O)O-$ アルキニル、 $-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-C(O)O-$ ヘテロアリアル、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリアル、 $-C(O)O-$ 複素環式または  $-C(O)O-$ 置換複素環式を指す。

## 【0110】

「ジェミナル」は、同じ原子に結合している2つの部分の間の関係を指している。例えば、基  $-CH_2-CHR^1R^2$  において、 $R^1$  および  $R^2$  はジェミナルであり、 $R^1$  は、 $R^2$  に対してジェミナルなR基と称され得る。

40

## 【0111】

「ビシナル」は、隣接する原子に結合している2つの部分の間の関係を指している。例えば、基  $-CHR^1-CH_2R^2$  において、 $R^1$  および  $R^2$  は、ビシナルであり、 $R^1$  は、 $R^2$  に対してビシナルなR基と称され得る。

## 【0112】

「実質的に純粋な」化合物の組成は、その組成が15%以下、または好ましくは10%以下、またはより好ましくは5%以下、またはなおより好ましくは3%以下、および最も好ましくは1%以下の不純物を含有することを意味し、この不純物は、異なる立体化学形態の化合物であってよい。例えば、実質的に純粋なS化合物の組成は、その組成が15%

50



以下または 10% 以下または 5% 以下または 3% 以下または 1% 以下の化合物の R 形態を含有することを意味する。

【0113】

本発明の化合物

化合物を、発明を解決するための手段および添付の特許請求の範囲を包含する本明細書で詳述する。本発明は、ヒスタミン受容体調節剤として記載された化合物の任意およびすべての立体異性体、塩および溶媒和物を包含する本明細書に記載の化合物のすべての使用を包含する。

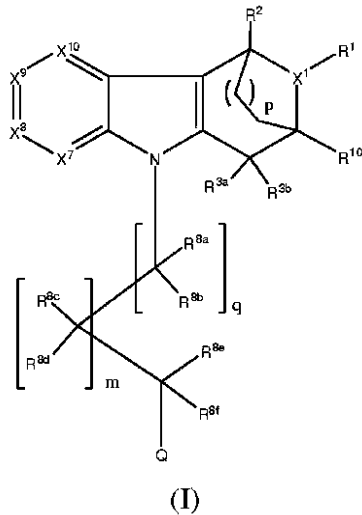
【0114】

本発明は、式 (I) の化合物を包含する：

10

【0115】

【化7】



20

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルケニル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

30

R<sup>2</sup> は、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり；

R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は一緒になって、カルボニル部分を形成しており；

40

X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup> および X<sup>10</sup> はそれぞれ独立に、N または C R<sup>4</sup> であり；

m および q は独立に、0 または 1 であり；

p は 1 または 2 であり；

X<sup>1</sup> は N または C H であり；

R<sup>4</sup> はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルケニル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> ペルハロアルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルコキシ

50

シ、アリーロキシ、カルボキシル、チオール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナル  $R^8$  と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

$R^{10}$  は、H、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシルであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノであるが、但し、

この化合物は、5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 - (4 - フェニルブチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドールおよび 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 - (2 - フェニルエチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドールのいずれか以外であることを条件とする。他の変形形態では、本発明の化合物および本明細書に詳述された化合物を使用する方法は、5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 - (4 - フェニルブチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドールおよび 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 - (2 - フェニルエチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドールを包含する任意の式 (I) の化合物を包含する。

#### 【0116】

一変形形態では、化合物は、 $R^4$  が置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、アリーロキシまたはアラキル以外である式 (I) の化合物である。一変形形態では、化合物は、 $R^4$  が置換もしくは非置換アリール以外である式 (I) の化合物である。

#### 【0117】

一変形形態では、本発明の化合物は、 $R^1$  が置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換アリールであり； $R^2$  が、H、メチルまたはフルオロであり； $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  がそれぞれ独立に、H またはフルオロであり； $R^{10}$  が、H、ハロ、ヒドロキシルまたはメチルである式 (I) の化合物である。式 (I) の変形形態は、本明細書では、式「(Ia)」と称される。式 (I) を指す変形形態はすべて、適用可能な場合には、変形形態がいずれもすべて具体的に、個々に列挙されているかのように同じく、いずれの式 (A) ~ (D) にも等しく適用することができる。

#### 【0118】

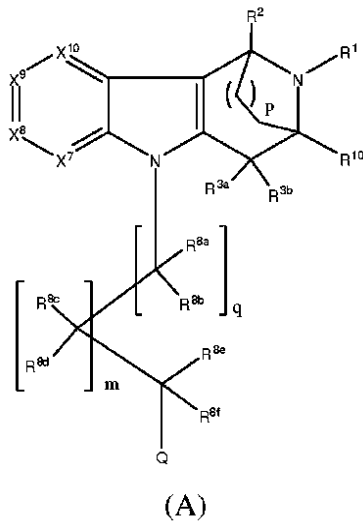
特定の実施形態では、化合物は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  が  $CR^4$  である式 (I) または (Ia) の化合物である。他の実施形態では、化合物は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの少なくとも1個がNである式 (I) または (Ia) の化合物である。他の変形形態は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの少なくとも2個がNである式 (I) または (Ia) の化合物を提供する。さらなる変形形態は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの2個がNであり、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの2個が  $CR^4$  である式 (I) または (Ia) の化合物を提供する。 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの1個がNであり、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの3個が  $CR^4$  である式 (I) または (Ia) の化合物も本発明に包含される。

#### 【0119】

他の変形形態では、本発明は、式(A)の化合物を包含する：

【0120】

【化8】



10

[式中、

R<sup>1</sup>は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

20

R<sup>2</sup>は、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり；

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、非置換アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、またはR<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>が一緒になって、カルボニル部分を形成しており；

30

X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>およびX<sup>10</sup>はそれぞれ独立に、NまたはCR<sup>4</sup>であり；

mおよびqは独立に、0または1であり；

pは1または2であり；

R<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>ペルハロアルキル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>ペルハロアルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

40

R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>およびR<sup>8f</sup>はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナルR<sup>8</sup>と一緒に、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

R<sup>10</sup>は、H、ハロ、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシであり；

50

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキル、置換もしくは非置換C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノであるが、

但し、化合物は、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-11-(4-フェニルブチル)-5-(フェニルメチル)-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドールおよび5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-11-(2-フェニルエチル)-5-(フェニルメチル)-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドールのいずれか以外である。他の変形形態では、本発明の化合物および本明細書で詳述された化合物を使用する方法は、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-11-(4-フェニルブチル)-5-(フェニルメチル)-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドールおよび5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-11-(2-フェニルエチル)-5-(フェニルメチル)-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドールを包含する任意の式(A)の化合物を包含する。

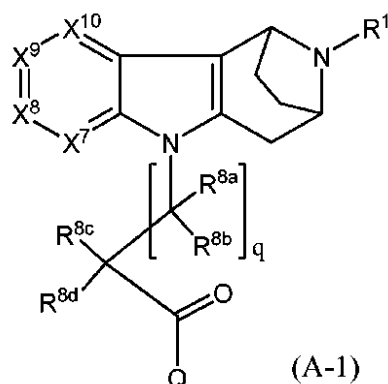
10

【0121】

一変形形態では、化合物は、式(A-1)の化合物である：

【0122】

【化9】



20

[式中、

qは、0または1であり；

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキル、置換もしくは非置換C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノまたはアルコキシであり；

R<sup>1</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>およびR<sup>8d</sup>は、式(A)での一変形形態および式(E)の他の変形形態において定義された通りである]。

【0123】

他の変形形態では、化合物は、X<sup>9</sup>がNである式(A-1)の化合物である。他の変形形態では、化合物は、X<sup>9</sup>がCR<sup>4</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>はH、ハロまたはメチルである式(A-1)である。このような一変形形態では、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>およびX<sup>10</sup>はそれぞれ、CHである。他のこのような変形形態では、R<sup>1</sup>は、メチルである。

40

【0124】

一変形形態では、化合物は、Qが置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである式(A-1)の化合物である。他の変形形態では、化合物は、Qが置換アミノである式(A-1)の化合物である。一変形形態では、化合物は、Qが置換もしくは非置換ヘテロシクリルである式(A-1)である。このような一変形形態では、R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>はそれぞれ、存在する場合にはHであり、R<sup>8c</sup>およびR<sup>8d</sup>はそれぞれ、Hである。他のこのような変形形態では、R<sup>1</sup>はメチルである。

【0125】

50

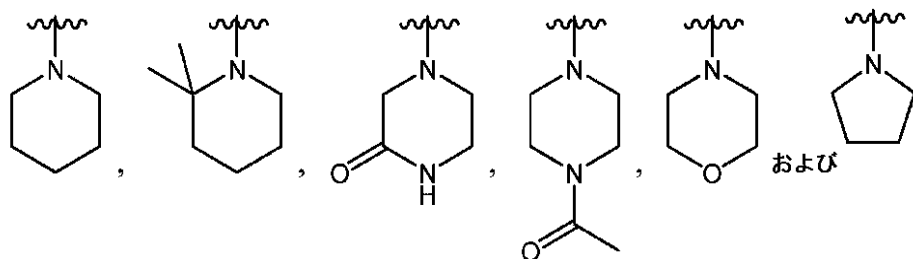
他の変形形態では、化合物は、Qが、カルボニル基に直接結合している少なくとも1個の窒素原子を含む置換または非置換ヘテロシクリルである式(A-1)の化合物である。このような一変形形態では、Qは、それぞれがカルボニル基に直接結合している2個の窒素原子を含む置換もしくは非置換ヘテロシクリルである。

【0126】

一変形形態では、化合物は、Qが下式：

【0127】

【化10】



10

からなる群から選択される式(A-1)である。

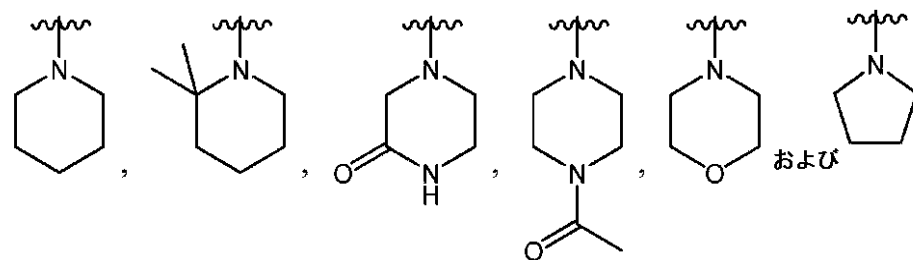
【0128】

他の変形形態では、化合物は、 $X^9$ が $CR^4$ であり、ここで、 $R^4$ は、H、ハロまたはメチルであり、 $R^1$ がメチルであり、 $R^{8a}$ および $R^{8b}$ がそれぞれ、存在する場合にはHであり、 $R^{8c}$ および $R^{8d}$ がそれぞれ、Hであり、Qが、置換または非置換ヘテロシクリルである式(A-1)の化合物である。このような一変形形態では、Qは、下式：

20

【0129】

【化11】



30

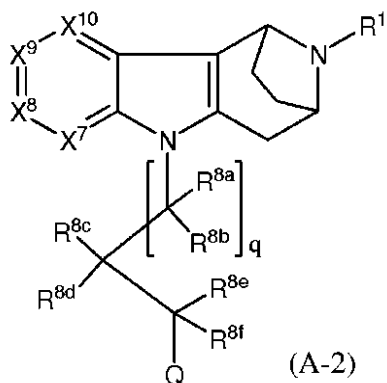
からなる群から選択される。

【0130】

一変形形態では、化合物は、式(A-2)の化合物である：

【0131】

【化12】



40

[式中、

qは、0または1であり；

50

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキル、置換もしくは非置換C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノであり；

R<sup>1</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>およびR<sup>8f</sup>は、式(A)での一変形形態および式(E)での他の変形形態で定義された通りである]。

【0132】

他の変形形態では、化合物は、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>およびX<sup>10</sup>のうちの少なくとも1個がNである式(A-2)の化合物である。また他の変形形態では、化合物は、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>およびX<sup>10</sup>のうちの2個がNである式(A-2)の化合物である。一変形形態では、化合物は、X<sup>9</sup>がNである式(A-2)の化合物である。他の変形形態では、化合物は、X<sup>7</sup>およびX<sup>10</sup>がそれぞれNである式(A-2)の化合物である。一変形形態では、化合物は、X<sup>8</sup>およびX<sup>9</sup>がそれぞれ独立に、CR<sup>4</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>は、H、ハロまたはメチルである式(A-2)の化合物である。このような一変形形態では、X<sup>7</sup>およびX<sup>10</sup>はそれぞれ、CHである。他のこのような変形形態では、R<sup>1</sup>はメチルである。

10

【0133】

一変形形態では、化合物は、Qが置換または非置換ヘテロシクリルである式(A-2)の化合物である。他の変形形態では、化合物は、Qがアミノアシルである式(A-2)の化合物である。一変形形態では、化合物は、Qが置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである式(A-2)の化合物である。このような一変形形態では、R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>はそれぞれ、存在する場合にはHであり、R<sup>8c</sup>およびR<sup>8d</sup>はそれぞれHであり、R<sup>8e</sup>およびR<sup>8f</sup>はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシまたはメチルである。他のこのような変形形態では、R<sup>1</sup>はメチルである。

20

【0134】

他の変形形態では、化合物は、Qが、環中に少なくとも1個の窒素原子を含む置換フェニルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである式(A-2)の化合物である。このような一変形形態では、Qは、環中に2個の窒素原子を含む置換または非置換ヘテロアリールである。他のこのような変形形態では、Qは、1つまたは複数のハロ、メチルおよびメトキシで置換されている置換フェニルである。他のこのような変形形態では、Qは、非置換ピリジル、置換ピリジルまたは置換ピリミジルである。

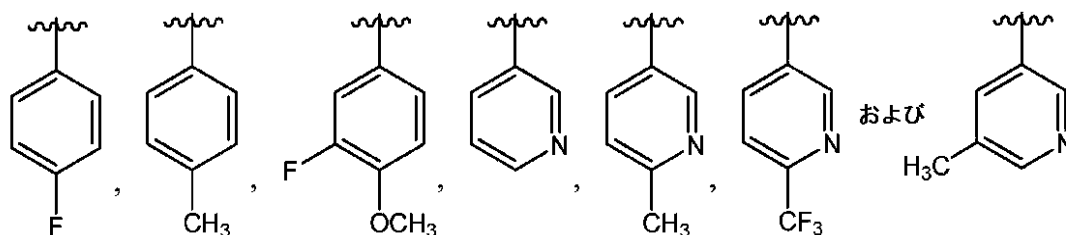
30

【0135】

一変形形態では、化合物は、Qが下式：

【0136】

【化13】



40

からなる群から選択される式(A-2)である。

【0137】

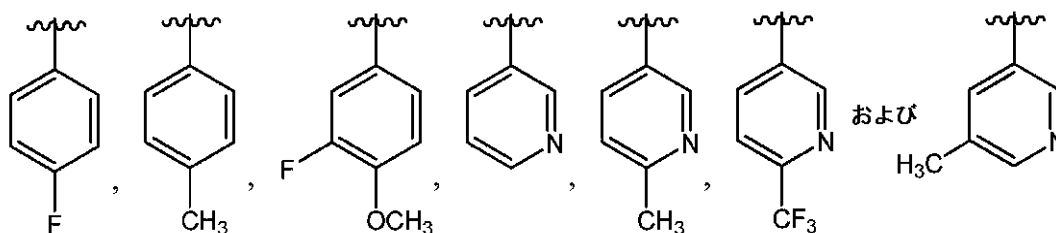
他の変形形態では、化合物は、X<sup>8</sup>およびX<sup>9</sup>がそれぞれ独立に、CR<sup>4</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>はH、ハロまたはメチルであり、X<sup>7</sup>およびX<sup>10</sup>がそれぞれCHであり、R<sup>1</sup>がメチルであり、R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>がそれぞれ、存在する場合にはHであり、R<sup>8c</sup>およびR<sup>8d</sup>がそれぞれHであり、R<sup>8e</sup>およびR<sup>8f</sup>がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシ

50

またはメチルであり、Qが置換フェニルまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである式(A-2)の化合物である。このような一変形態態では、Qは、下式：

【0138】

【化14】



10

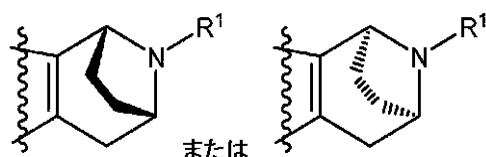
からなる群から選択される。

【0139】

式(A-1)または(A-2)の化合物の変形態態のいずれか1つにおいて、すべての立体異性体が企図されている。例えば、式(A-1)または(A-2)中で化合物のR<sup>1</sup>基を有する環は、

【0140】

【化15】



20

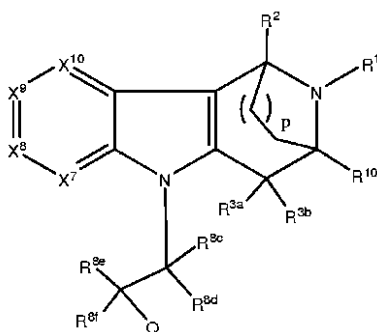
であってよい。1種を超える立体異性体の混合物も企図されている。

【0141】

本発明はまた、式(B)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を包含する：

【0142】

【化16】



(B)

30

[式中、

R<sup>1</sup>は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラールキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

40

R<sup>2</sup>は、H、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキ

50

シ、シアノ、ニトロであり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、非置換アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が一緒になって、カルボニル部分を形成しており；

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、N または  $CR^4$  であり；

p は 1 または 2 であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

$R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナル  $R^8$  と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

$R^{10}$  は、H、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである]。

#### 【0143】

他の変形形態では、化合物は、Q が置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルである式 (B) またはその塩もしくは溶媒和物である。一変形形態では、化合物は、Q が 5 員、6 員または 7 員の炭素環などの炭素環である式 (B) または本明細書中で詳述されるその任意の変形形態である。一変形形態では、化合物は、Q が 5 員、6 員または 7 員の炭素環などの複素環である式 (B) または本明細書中で詳述されるその任意の変形形態である。

#### 【0144】

他の変形形態では、化合物は、Q が置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである式 (B) [但し、Q はフェニル以外であることを条件とする。] またはその塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0145】

本発明はまた、式 (C) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を包含する；

#### 【0146】

10

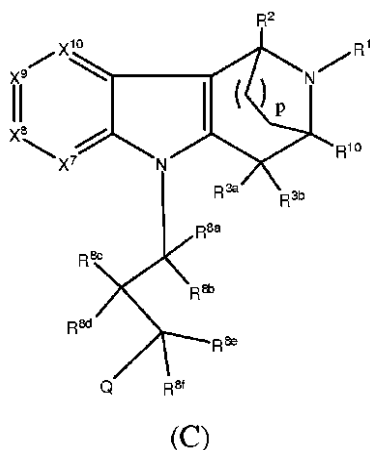
20

30

40



## 【化 17】



[ 式中、

$R^1$  は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

$R^2$  は、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、非置換アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は一緒になって、カルボニル部分を形成しており；

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、Nまたは  $CR^4$  であり；

p は、1または2であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナル  $R_8$  と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

$R^{10}$  は、H、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシルであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである ]。

10

20

30

40

50

## 【0147】

他の変形形態では、化合物は、Qが置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルである式(C)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物である。一変形形態では、化合物は、Qが5員、6員または7員の炭素環などの炭素環である式(C)の化合物である。他の変形形態では、化合物は、Qが、5員、6員または7員の複素環などの複素環である式(C)の化合物である。

## 【0148】

他の変形形態では、化合物は、Qが5員、6員または7員のアリール基などの置換または非置換アリールである式(C)の化合物である。他の変形形態では、化合物は、Qが5員、6員または7員のヘテロアリール基などの置換または非置換ヘテロアリールであるが、但し、Qはフェニル以外である式(C)の化合物である。

10

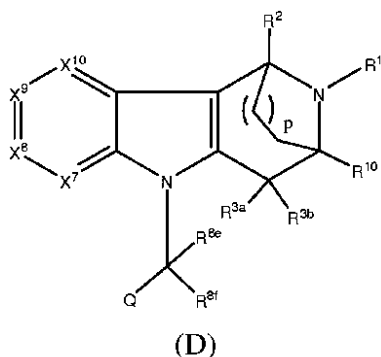
## 【0149】

本発明はまた、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-11-(4-フェニルブチル)-5-(フェニルメチル)-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドールおよび5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-11-(2-フェニルエチル)-5-(フェニルメチル)-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドールのいずれか以外であることを条件とする、式(D)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を包含する：

## 【0150】

## 【化18】

20



30

[式中、

$R^1$  は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

40

$R^2$  は、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、非置換アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は一緒になって、カルボニル部分を形成しており；

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、Nまたは $CR^4$ であり；

p は、1または2であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ ア

50

ルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

$R^{8e}$  および  $R^{8f}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナル  $R^8$  と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

$R^{10}$  は、H、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシルまたはアルコキシルであり；

Q は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノである。他の変形形態では、本発明の化合物および本明細書で詳述された化合物を使用する方法は、5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 - (4 - フェニルブチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドールおよび 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 - (2 - フェニルエチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドールを包含する任意の式 (D) の化合物を包含する。一変形形態では、化合物は、Q が 5 員、6 員または 7 員の炭素環または複素環などの炭素環または複素環である式 (D) の化合物である。

【0151】

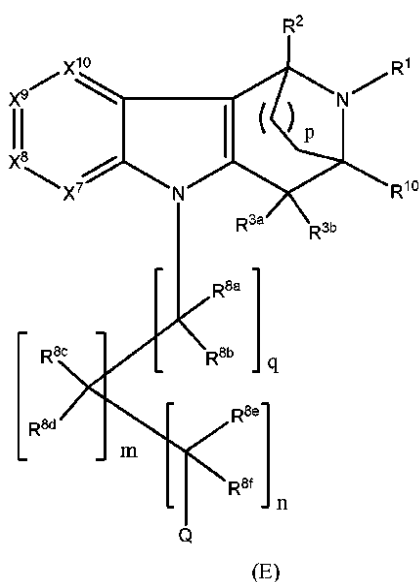
いっそう他の変形形態では、化合物は、Q が置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであるが、但し、Q がフェニル以外である式 (D) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物である。

【0152】

一変形形態では、化合物は、式 (E) の化合物である：

【0153】

【化19】



[ 式中、

$R^1$  は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは

10

20

30

40

50

は非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリーロキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

$R^2$  は、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシまたはニトロであり；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しており；

$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  はそれぞれ独立に、NまたはCR<sup>4</sup>であり；

mおよびqは独立に、0または1であり；

pは1または2であり；

nは1または0であるが、但し、Qが置換複素環であり、その置換複素環はラクタムである場合にのみ、nは0であり；

$R^4$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、アリーロキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル  $R^8$  と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、ジェミナル  $R^8(a \sim f)$  と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル  $R^8(a \sim f)$  およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル  $R^8(a \sim f)$  と一緒になって、結合を形成しているが、但し、 $R^8(a \sim f)$  が、ビシナル  $R^8$  と一緒になって結合を形成している場合、前記ジェミナル  $R^8(a \sim f)$  はヒドロキシル以外であり；

$R^{10}$  は、H、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノまたはニトロであり；

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである ] (但し、5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 - (4 - フェニルブチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドールおよび 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 - (2 - フェニルエチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドールのいずれか以外である) またはその塩もしくは溶媒和物。他の変形形態では、本発明の化合物および本明細書で詳述された化合物を使用する方法は、5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 - (4 - フェニルブチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドールおよび 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11 -

10

20

30

40

50

(2-フェニルエチル) - 5 - (フェニルメチル) - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドールを包含する任意の式 ( E ) の化合物を包含する。

【 0 1 5 4 】

一実施形態では、「アルキル」は、飽和の直鎖、分枝鎖または環式一価炭化水素構造およびその組合せを指し、かつ包含するが、但し、アルキルが1個を超える環を有する環式アルキルである場合、すべての環が飽和環であることを条件とする。さらなる変形形態として当てはめることができるこの実施形態において、「アルキル」(例えば、「アルキル」および「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」)との用語がそこで使用されている場合(これらに限られないが、式 E の化合物またはその任意の変形形態を包含する)にはそれぞれ、第1の環が第2以降の環に縮合している1個を超える環を有する環式アルキルは、アリールまたはヘテロアリール基を第2以降の環として有することはできない。この実施形態の特定のアルキル基は、1から20個の炭素原子を有するものである。この実施形態のより特定のアルキル基は、1から8個の炭素原子を有するものである。

10

【 0 1 5 5 】

式 ( E ) の一変形形態では、 $R^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、H、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、p、q、m、n、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$  および Q は、式 ( E ) で定義された通りである。このような一変形形態では、 $R^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。このような一変形形態では、 $R^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、H、ハロまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。このような一変形形態では、 $R^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、Hまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。他のこのような変形形態では、 $R^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ H である。適用可能な場合、本明細書で詳述された式 ( E ) の任意の変形形態は、追加の変形形態において、このパラグラフの  $R^2$  および  $R^{10}$  部分によりさらに定義され得る。

20

【 0 1 5 6 】

式 ( E ) の他の変形形態では、 $R^1$  は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであるが、但し、 $R^1$  はフェニルで置換されている  $C_1 \sim C_8$  アルキル以外であり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、p、q、m、n、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$  および Q は、式 ( E ) で定義された通りである。このような一変形形態では、 $R^1$  は、H、ヒドロキシル、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、フェニルで置換されているアルキル以外の置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシである。他のこのような変形形態では、 $R^1$  は、H、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、フェニルで置換されているアルキル以外の置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、カルボニルアルコキシ、置換もしくは

30

40

50

は非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシである。他のこのような変形形態では、 $R^1$ は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリーロキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシである。他のこのような変形形態では、 $R^1$ は、H、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、アシルアミノまたはカルボニルアルキレンアルコキシである。他のこのような変形形態では、 $R^1$ は、H、アシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはフェニルで置換されているアルキル以外の置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである。また他のこのような変形形態では、 $R^1$ は、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはアシルである。特定のこのような変形形態では、 $R^1$ は、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル（例えば、メチル）である。適用可能な場合、本明細書で詳述された式(E)の任意の変形形態は、追加の変形形態において、この

10

20

## 【0157】

式(E)のまだ他の変形形態では、 $R^1$ は、H、ヒドロキシル、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリーロキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり、 $R^2$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、アルコキシルまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、p、q、m、n、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ およびQは、式(E)で定義された通りである。このような一変形形態では、 $R^1$ は、H、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシである。他のこのような変形形態では、 $R^1$ は、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはアシルである。他のこのような変形形態では、 $R^2$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立に、Hまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

30

40

## 【0158】

式(E)の他の変形形態では、Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルおよびシアノであり、mおよびqは独立に、0または1であり、nは1または0であるが、但し：(i) Qが置換複素環であり、ここで、その置換複素環はラクタムである場合にのみ、nが0であること；および(ii) nが1であり、mおよびqがそれぞれ0である場合に、Qはフェニル以外であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、R

50

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $p$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ が式(E)で定義された通りであることを条件とする。このような変形形態では、 $q$ 、 $m$ および $n$ を定義する整数の合計は、0、2または3である。他のこのような変形形態では、 $n$ は0であり、 $Q$ は置換複素環であり、ここで、その置換複素環はラクタムである。他のこのような変形形態では、 $n$ は1であり、 $m$ および $q$ の少なくとも一方は1である。他のこのような変形形態では、 $n$ は1であり、 $m$ および $q$ の一方は1であり、他方は0である。他のこのような変形形態では、 $n$ は1であり、 $m$ および $q$ はそれぞれ1である。また他のこのような変形形態では、 $Q$ は、置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルおよびシアノである。適用可能な場合、本明細書で詳述された式(E)の任意の変形形態は、追加的な変形形態において、このパラグラフの $Q$ 部分によりさらに定義され得る。

10

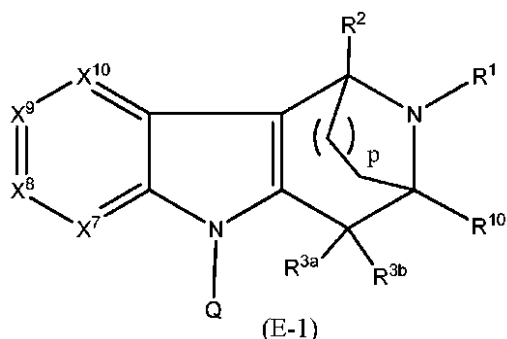
【0159】

式(E)の一変形形態では、 $Q$ は、置換ヘテロシクリルであり、ここで、その置換ヘテロシクリル基は、置換もしくは非置換ラクタムであり、 $q$ 、 $m$ および $n$ はそれぞれ、0であり、化合物は、式(E-1)の化合物またはその塩である：

【0160】

【化20】

20



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $p$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ は、式(E)で定義された通りである]。

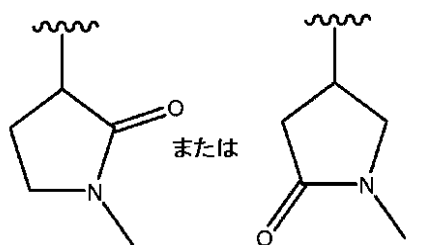
30

【0161】

式(E-1)のある種の変形形態では、 $Q$ は、下式である：

【0162】

【化21】

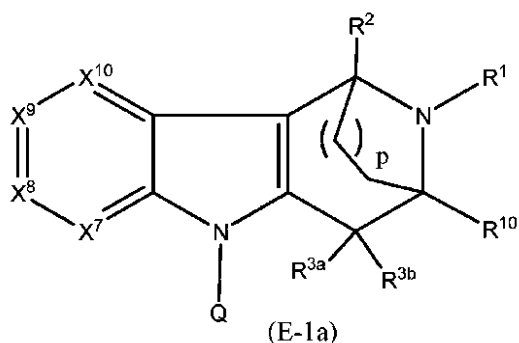


40

一実施形態では、化合物は、式(E-1a)の化合物またはその塩である：

【0163】

## 【化22】



10

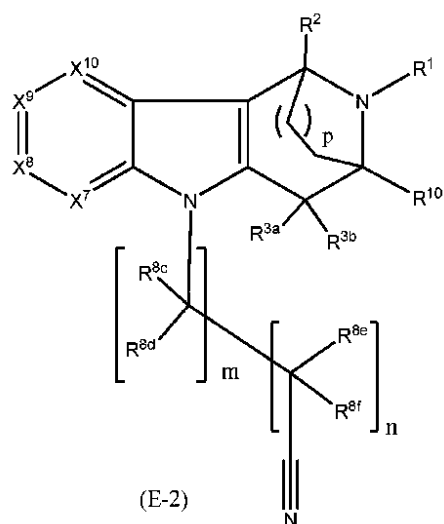
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $p$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ は、式(E)で定義された通りであり、 $Q$ は、置換または非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである]。一変形形態では、 $Q$ は、2-ヒドロキシシクロヘキシルである。

## 【0164】

式(E)の他の変形形態では、 $q$ は0であり、 $Q$ はシアノであり、化合物は、式(E-2)の化合物またはその塩である：

## 【0165】

## 【化23】



20

30

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $p$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ および $Q$ は、式(E)で定義された通りである]。

## 【0166】

一実施形態では、化合物は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ が $CR^4$ である本明細書で詳述された式(E)または式(E)の任意の変形形態の化合物である。他の実施形態では、化合物は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ の少なくとも1個がNである本明細書で詳述された式(E)または式(E)の任意の変形形態の化合物である。一変形形態では、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ のうちの少なくとも2個がNである。他の変形形態では、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ のうちの2個がNであり、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ のうちの2個が $CR^4$ である。また他の変形形態では、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ のうちの1個はNであり、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ のうちの3個は $CR^4$ である。特定の变形形態では、 $X^9$ はNであり、 $X^7$ 、 $X^8$ および $X^{10}$ は $CR^4$ である。他の特定の变形形態では、 $X^7$ および $X^{10}$ はNであり、 $X^8$ および $X^9$ は、 $CR^4$ である。

40

## 【0167】

一実施形態では、「アルキル」は、飽和の直鎖、分枝鎖または環式一価炭化水素構造およびその組合せを指し、かつ包含するが、但し、アルキルが1個より多い環を有する環式

50



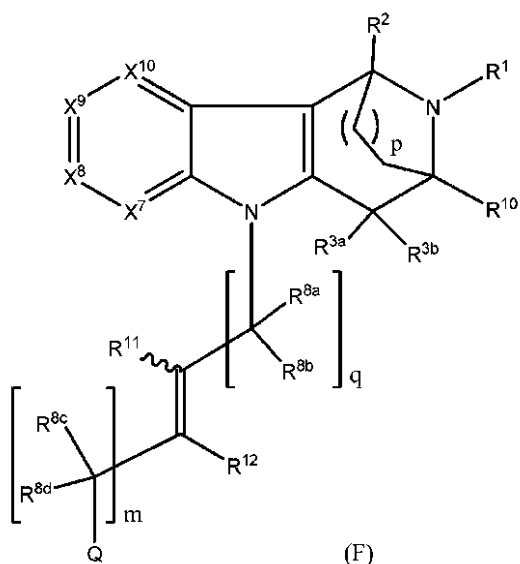
アルキルである場合、環はすべて、飽和環である。さらなる変形形態として適用することができるこの実施形態において、「アルキル」（例えば、「アルキル」および「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」）という用語がそこで使用されている場合（これらに限られないが、式（E）またはその任意の変形形態の化合物を包含する）にはそれぞれ、第1の環が第2以降の環に縮合している1個を超える環を有する環式アルキルは、アリールまたはヘテロアリール基を第2以降の環として有することはできない。この実施形態の特定のアルキル基は、1から20個の炭素原子を有するものである。この実施形態のより特定のアルキル基は、1から8個の炭素原子を有するものである。

【0168】

一変形形態では、化合物は、式（F）の化合物である：

【0169】

【化24-1】



[式中、

R<sup>1</sup>は、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシであり；

R<sup>2</sup>は、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシまたはニトロであり；

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、アシルアミノまたはアシルオキシであるか、またはR<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニル部分を形成しており；

X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>およびX<sup>10</sup>はそれぞれ独立に、NまたはCR<sup>4</sup>であり；

mおよびqは独立に、0または1であり；

pは、1または2であり；

R<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキ

10

20

30

40

50

シ、アリールオキシ、カルボキシル、チオール、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニルアルキレンアルコキシ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであり；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$  および  $R^{8d}$  はそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル  $R^{8(a-d)}$  と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、またはジェミナル  $R^8$  と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しており；

$R^{10}$  は、H、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノまたはニトロであり；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は独立に、H、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にになって、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、または一緒になって、結合を形成して、アセチレニル部分をもたらしており；

【0170】

【化24-2】



は、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  が独立に、Hまたは  $C_1 \sim C_8$  アルキルである場合に、いずれかのEまたはZ二重結合配置の存在を示し；

Qは、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換または非置換ヘテロシクリル、非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシ、アシルアミノ、カルボキシ、アルキニルまたはシアノである]。

【0171】

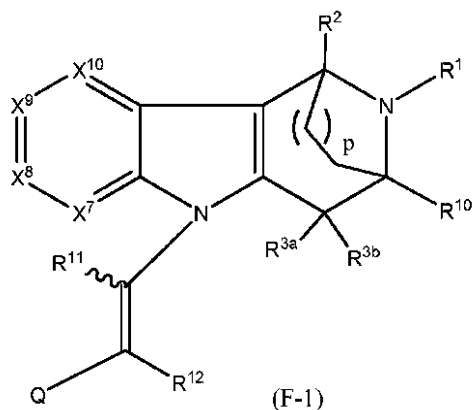
式(F)の一変形形態では、 $R^1$  は、H、ヒドロキシル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニルまたはカルボニルアルキレンアルコキシである。式(F)の他の変形形態では、 $R^1$  は、H、置換または非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、ペルハロアルキル、アシル、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アラルキル、アシルアミノまたはカルボニルアルキレンアルコキシである。式(F)の他の変形形態では、 $R^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、Hまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。式(F)の他の変形形態では、 $R^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立に、H、ハロまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。

【0172】

式(F)の他の変形形態では、qおよびnは0であり、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は独立に、H、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、カルボキシまたはカルボニルアルコキシであり、化合物は、式(F-1)の化合物またはその塩である；

【0173】

## 【化25】



【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $p$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ および $Q$ は、式(F)で定義された通りである。

## 【0174】

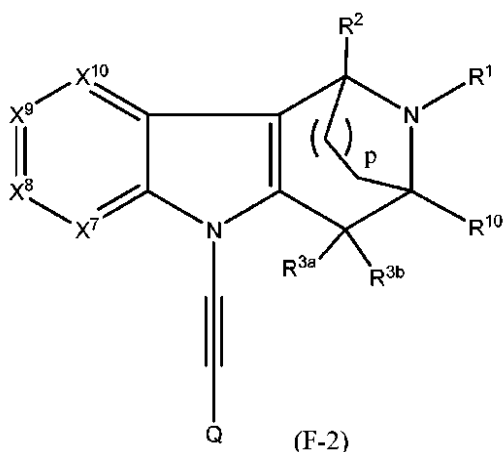
式(F-1)の特定の変形形態では、 $R^{11}$ はHであり、 $Q$ は、置換もしくは非置換アリールまたはヘテロアリール、例えば、置換もしくは非置換フェニルまたはピリジルである。式(F-1)のより特定の変形形態では、 $R^{11}$ はHであり、 $R^{12}$ は、Hまたはメチルであり、 $Q$ は、置換もしくは非置換アリールまたはヘテロアリールである。置換もしくは非置換フェニルまたはピリジル $Q$ 基の例には、これらに限られないが、3-ピリジル、4-ピリジル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-メチル-3-ピリジル、4-フルオロフェニルおよび2-メチル-5-ピリミジルが含まれる。他の特定の変形形態では、化合物は、 $R^1$ がメチルであり、 $p$ が1であり、 $X^9$ が $CR^4$ であり、ここで、 $R^4$ はハロまたはメチルであり、 $R^{11}$ がHであり、 $R^{12}$ がHまたはメチルであり、 $Q$ が置換フェニルである式(F-1)の化合物である。他の特定の変形形態では、化合物は、 $R^1$ がメチルであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{10}$ がそれぞれHであり、 $p$ が1であり、 $X^9$ が $CR^4$ であり、ここで、 $R^4$ はハロまたはメチルであり、 $X^7$ 、 $X^8$ および $X^{10}$ がそれぞれ、CHであり、 $R^{11}$ がHであり、 $R^{12}$ がメチルであり、 $Q$ が置換フェニル、例えば、4-フルオロフェニルおよび3-フルオロ-4-メトキシフェニルである式(F-1)の化合物である。

## 【0175】

式(F)の他の変形形態では、 $q$ および $n$ は0であり、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は一緒になって、結合を形成しており、化合物は、式(F-2)の化合物またはその塩である：

## 【0176】

## 【化26】



【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $p$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ および $Q$ は、式(F)で定義された通りである】。式(F-2)の一変形形態では、 $Q$ は、置換も

10

20

30

40

50

しくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルである。

## 【0177】

式(F-2)の特定の変形形態では、Qは、置換もしくは非置換アリールまたはヘテロアリール、例えば、置換もしくは非置換フェニルまたはピリジルである。Qの例には、これらに限られないが、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-トリフルオロメチル-3-ピリジルおよび4-メチル(methyl)-3-ピリジルが包含される。他の特定の変形形態では、化合物は、 $R^1$ がメチルであり、 $p$ が1であり、 $X^9$ が $CR^4$ であり、ここで、 $R^4$ は、八口またはメチルであり、Qが置換もしくは非置換アリールまたはヘテロアリールである式(F-2)の化合物である。他の特定の変形形態では、化合物は、 $R^1$ がメチルであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{10}$ がそれぞれHであり、 $p$ が1であり、 $X^9$ が $CR^4$ であり、ここで、 $R^4$ は八口またはメチルであり、 $X^7$ 、 $X^8$ および $X^{10}$ がそれぞれCHであり、Qが置換ピリジル、例えば、6-メチル-3-ピリジルである式(F-2)の化合物である。

10

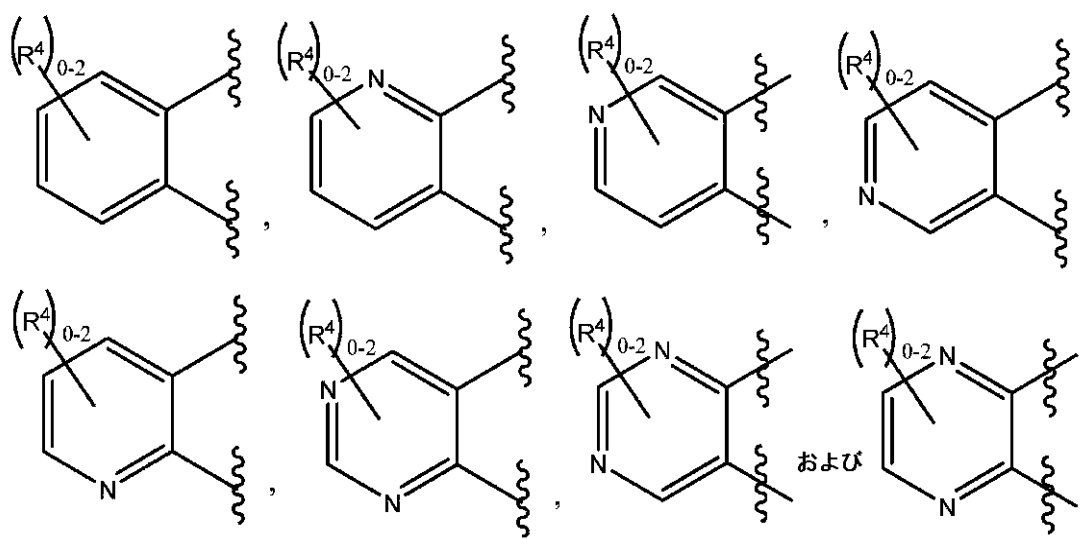
## 【0178】

他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ が一緒になって、下記の構造から選択される芳香族部分をもたらしている式(I)または(Ia)の化合物である：

20

## 【0179】

## 【化27】



30

[式中、 $R^4$ はそれぞれ、式(I)または(Ia)で定義された通りであるか；または特定の変形形態では、 $R^4$ はそれぞれ独立に、ヒドロキシル、八口、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであるか；またはいっそうさらなる変形形態では、 $R^4$ は独立に、八口、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ ペルハロアルキルである]。

40

## 【0180】

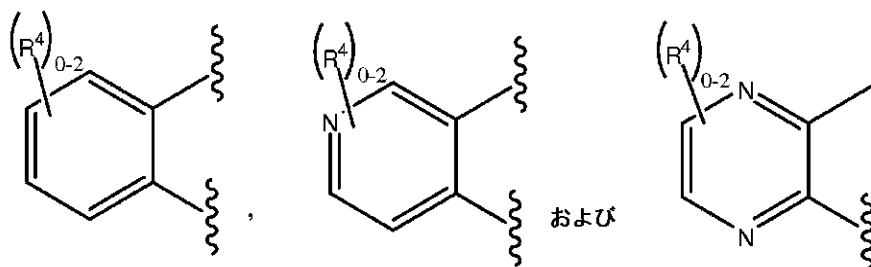
他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ が一緒になって、下記の構造から選択される芳香族部分をもたらしている式(I)または(Ia)の化合

50

物である：

【0181】

【化28】



10

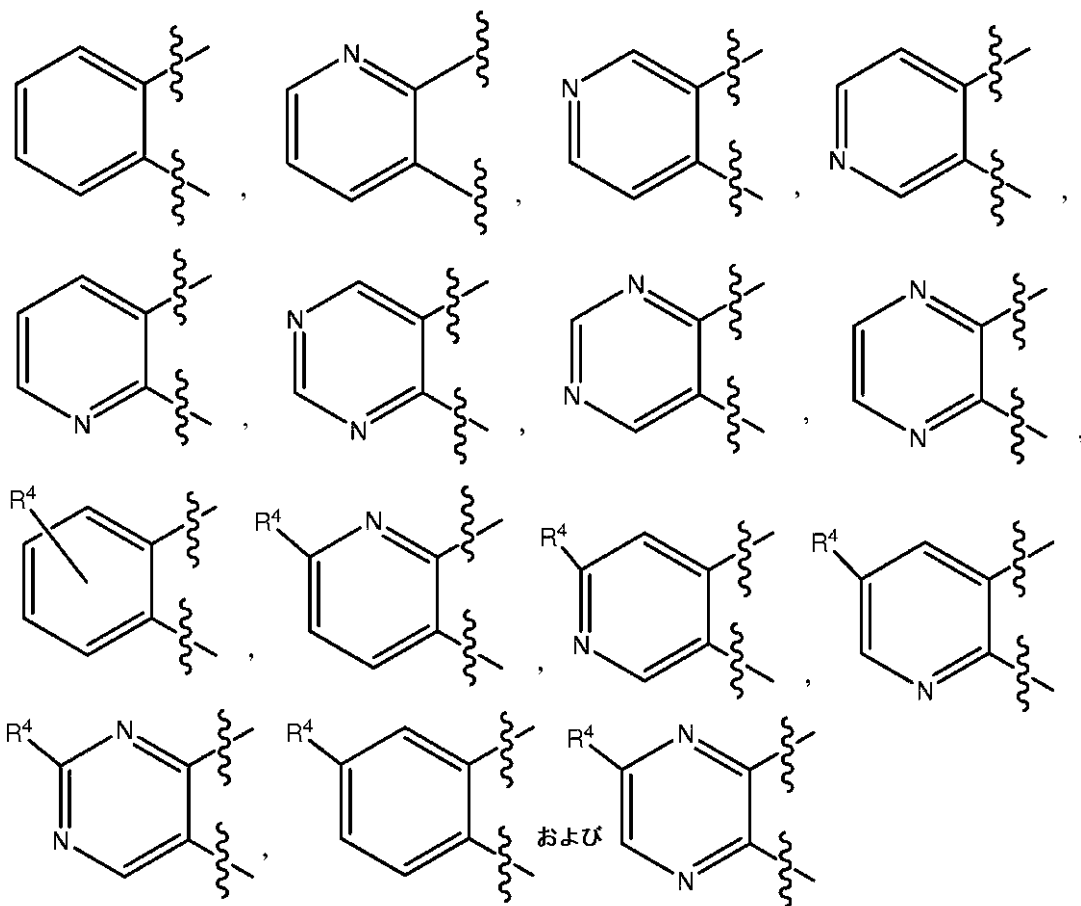
[式中、 $R^4$  はそれぞれ、式 (I) または (I a) で定義された通りであるか；または特定の変形形態では、 $R^4$  はそれぞれ独立に、アルキル、ペルハロアルキルまたはハロであるか、またはなおより特定の変形形態では、 $R^4$  はそれぞれ独立に、メチル、トリフルオロメチル、クロロまたはフルオロである]。

【0182】

いっそうさらなる変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  が一緒になって、下記の構造から選択される芳香族部分をもたらしている式 (I) または (I a) の化合物である：

【0183】

【化29】



20

30

40

[式中、 $R^4$  は、式 (I) で定義された通りであるか；または特定の変形形態では、 $R^4$  は、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置

50

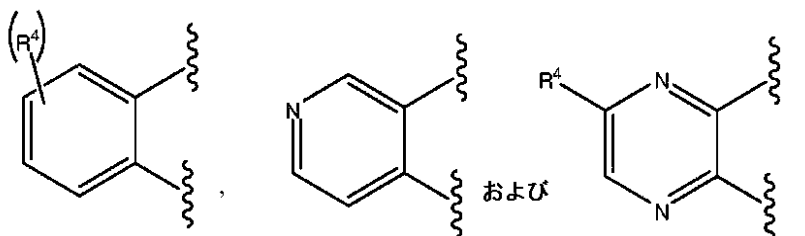
換もしくは非置換アラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換アミノ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルであるか；またはいっそうさらなる変形形態では、 $R^4$  はそれぞれ独立に、ハロ、非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_4$  ペルハロアルキルである]。

## 【0184】

いっそうさらなる変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  が一緒になって、下記の構造から選択される芳香族部分をもたらしている式 (I) または (Ia) の化合物である：

## 【0185】

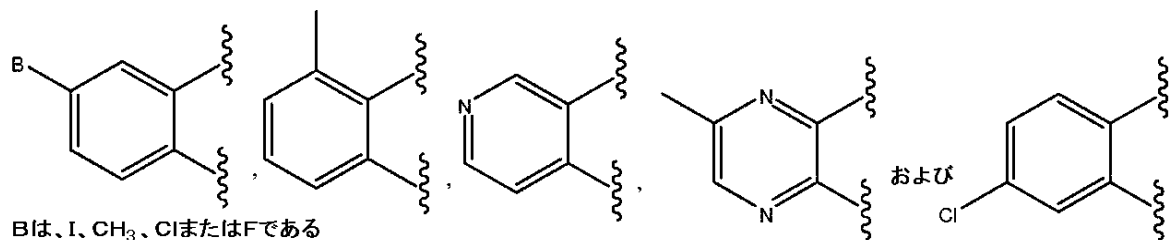
## 【化30】



[式中、 $R^4$  は、式 (I) で定義された通りであるか；または本明細書中の任意の特定の変形形態では、 $R^4$  はそれぞれ独立に、アルキルまたはハロである場合など、またはなおより特定の変形形態では、 $R^4$  はそれぞれ独立に、メチル、クロロ、ヨードまたはフルオロである]。また他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  が一緒になって、下記の構造から選択される芳香族部分をもたらしている式 (I) または (Ia) の化合物である：

## 【0186】

## 【化31】



Bは、I、 $CH_3$ 、ClまたはFである

本明細書で詳述された任意の式は、適用可能な場合、一変形形態においては、一緒になって、本明細書中上記で詳述された芳香族部分をもたらしている  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  を有し得る。「適用可能な場合」とは、一変形形態において、式がこのような構造を包含する場合に、このような  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  基が一緒になって、上記の部分をもたらしていることが企図されていると理解される。例えば、所定の式が、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  基が一緒になってピリジル部分をもたらしている構造を包含しない場合、本明細書中上記で詳述されたピリジル部分は、この特定の式には適用できないが、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  基が一緒になって、ピリジル部分をもたらしている構造をまさに包含する式には、適用可能なままである。

## 【0187】

他の実施形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  が式 (I) で定義された通りであるか、本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^1$  がH、置換または非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換アラルキルである式 (I) の化合物である。さらなる実施形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  が式 (I) で定義された通りであるか、本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^1$  が置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もし

10

20

30

40

50

くは非置換アリーールである式 ( I ) の化合物である。特定の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^1$  がメチル、エチル、シクロプロピル、プロピレート、トリフルオロメチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、2-メチルブチル、プロパナル、1-メチル-2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエタナル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換フェニル、ピペリジン-4-イル、ヒドロキシシクロペンチ-3-イル、ヒドロキシシクロペンチ-2-イル、ヒドロキシシクロプロパ-2-イル、1-ヒドロキシ-1-メチルシクロプロパ-2-イルまたは1-ヒドロキシ-1, 2, 2-トリメチル-シクロプロパ-3-イルである式 ( I ) の化合物である。

10

## 【 0 1 8 8 】

他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^2$  が、H、置換または非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノまたはニトロであり、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  がそれぞれ独立に、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノまたはニトロである式 ( I ) の化合物である。他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書に記載の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^2$  が、H、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  がそれぞれ独立に、H、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が一緒になって、カルボニル部分を形成している式 ( I ) の化合物である。いっそうさらなる変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書に記載の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^2$  が、H、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  がそれぞれ独立に、H、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が一緒になって、カルボニル部分を形成している式 ( I ) の化合物である。本発明はまた、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^2$  が、H、メチルまたはハロであり、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  がそれぞれ独立に、H、メチル、ハロであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が一緒になって、カルボニル部分を形成している式 ( I ) による本発明の化合物を包含する。本発明はさらに、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  がそれぞれ、Hである式 ( I ) による本発明の化合物を包含する。一変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  の少なくとも1個が置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、またはジェミナル  $R^2$  または  $R^3$  と一緒になって、カルボニル部分を形成している式 ( I ) の化合物である。他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書に記載の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  の少なくとも2個が置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、またはジェミナル  $R^2$  または  $R^3$  と一緒になって、カルボニル部分を形成している式 ( I ) の化合物である。また他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  の少なくとも1個がフルオロまたはメチルであるか、またはジェミナル  $R^2$  または  $R^3$  と一緒になって、カルボニル部分を形成している式 ( I ) の化合物である。いっそう他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^2$  または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  がそれぞれ、メチルまたはフルオロ (例えば、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  の両方がメチルであるか、または一方がフルオロであり、一方がメチルである) であるか

20

30

40

50

、または一緒になって、カルボニル部分を形成している式 ( I ) の化合物である。他の変形形態では、 $R^2$  は、ヒドロキシルまたはアルコキシである。特定の变形形態では、 $R^2$  は、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノまたはニトロである。他の変形形態では、 $X^1$  がNである場合、 $R^2$  は、H、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノまたはニトロである。

【 0 1 8 9 】

本発明はまた、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^{10}$  が、H、ハロ、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはヒドロキシルである式 ( I ) による化合物を包含する。また、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^{10}$  がそれぞれ、H、ハロ、非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルまたはヒドロキシルである式 ( I ) による化合物を包含する。他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^{10}$  が、H、プロモ、メチルまたはヒドロキシルである式 ( I ) の化合物である。また他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^{10}$  が非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシルまたはハロである式 ( I ) の化合物である。いっそうさらなる変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^{10}$  がメチル、プロモまたはヒドロキシルである式 ( I ) の化合物である。他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^{10}$  がメチルである式 ( I ) の化合物である。他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が式 ( I ) で定義された通りである式 ( I ) の化合物である。他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^{10}$  がHまたはメチルである式 ( I ) の化合物である。他の変形形態では、本発明の化合物は、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が式 ( I ) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の変形形態で詳述された通りであり、 $R^{10}$  がHまたはプロモである式 ( I ) の化合物である。 $R^{10}$  を持有する式 ( I ) の炭素が光学的に活性である場合、これは、SまたはR配置であってよく、実質的に純粋なRもしくはS化合物または任意の量でのその混合物を含む組成物は、本発明に包含される。

【 0 1 9 0 】

特定の变形形態では、本発明の化合物は、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が一緒になって、下記の構造から選択される環を形成している式 ( I ) の化合物である：

【 0 1 9 1 】

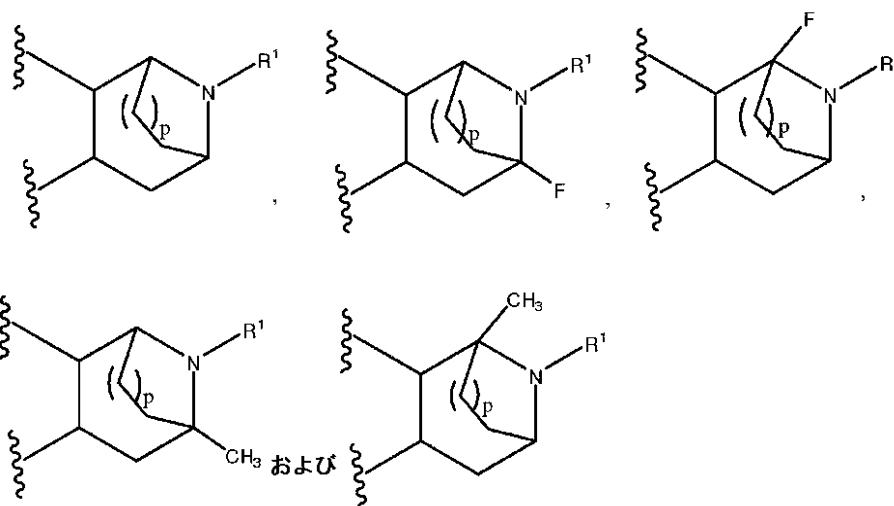
10

20

30



## 【化32】



10

[ 式中、上記構造中の  $R^1$  は、式 ( I ) または本明細書で詳述された任意の特定の変形形態で定義された通りである ]。

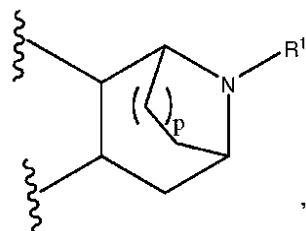
## 【0192】

他の変形形態では、本発明の化合物は、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が一緒になって、下式の環を形成している式 ( I ) の化合物である：

20

## 【0193】

## 【化33】

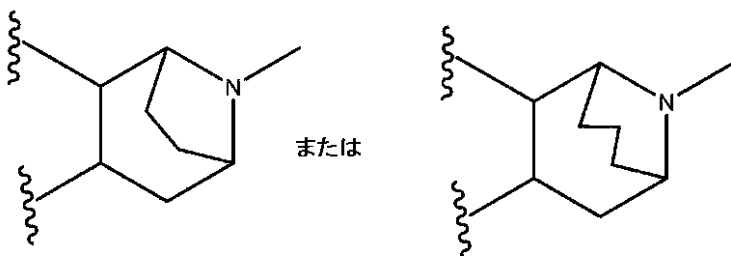


[ 式中、 $p$  は、1 または 2 であり、 $R^1$  は、式 ( I ) または本明細書で詳述された任意の変形形態で定義された通りである ]。このような一変形形態では、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は一緒になって、下式の環を形成している：

30

## 【0194】

## 【化34】

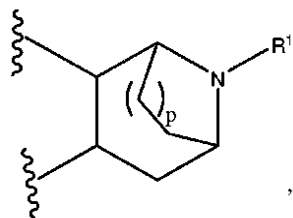


40

まだ他の変形形態では、本発明の化合物は、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が一緒になって下式の環を形成しており：

## 【0195】

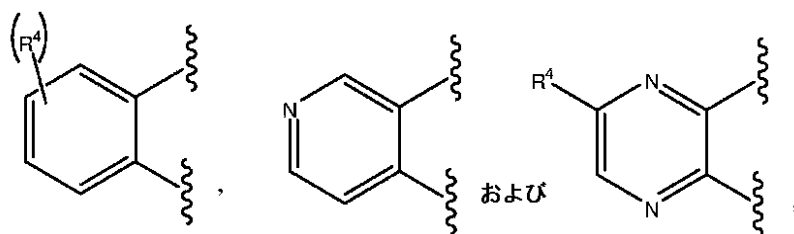
## 【化35】



$X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  が一緒になって、下記構造から選択される芳香族部分をもたらしており：

## 【0196】

## 【化36】



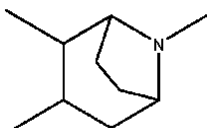
$R^1$  が、式 (I) または本明細書で詳述された任意の変形形態で定義された通りであり、 $R^4$  が、式 (I) で定義された通りであるか、または本明細書の任意の特定の变形形態では、 $R^4$  はそれぞれ独立に、アルキルまたはハロゲンである場合などか、またはなおより特定の变形形態では、 $R^4$  はそれぞれ独立に、メチル、クロロ、ヨードまたはフルオロである式 (I) の化合物である。

## 【0197】

本明細書で詳述された任意の式は、適用可能な場合、一変形形態において、一緒になって上記本明細書で詳述された部分をもたらしている  $R^2$ 、 $X^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  を有し得る。「適用可能な場合」とは、一変形形態において、式がそのような構造を包含する場合に、このような  $R^2$ 、 $X^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  基が一緒になって、上記の部分をもたらしていることが意図されていることと理解される。例えば、所定の式が、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が一緒になって

## 【0198】

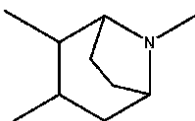
## 【化37】



部分をもたらしている構造を包含しない場合、本明細書中上記で詳述された

## 【0199】

## 【化38】



部分は、この特定の式には適用できないが、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が一緒になって、

## 【0200】

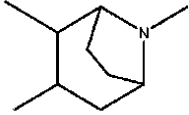
10

20

30

40

## 【化 3 9】



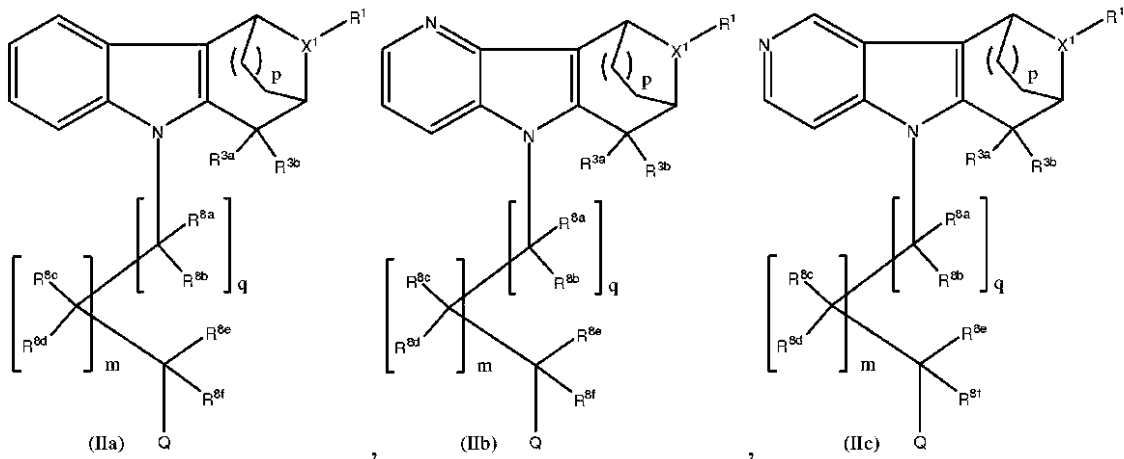
部分をもたらしている構造をまさに包含する式には、適用可能なままである。

## 【0201】

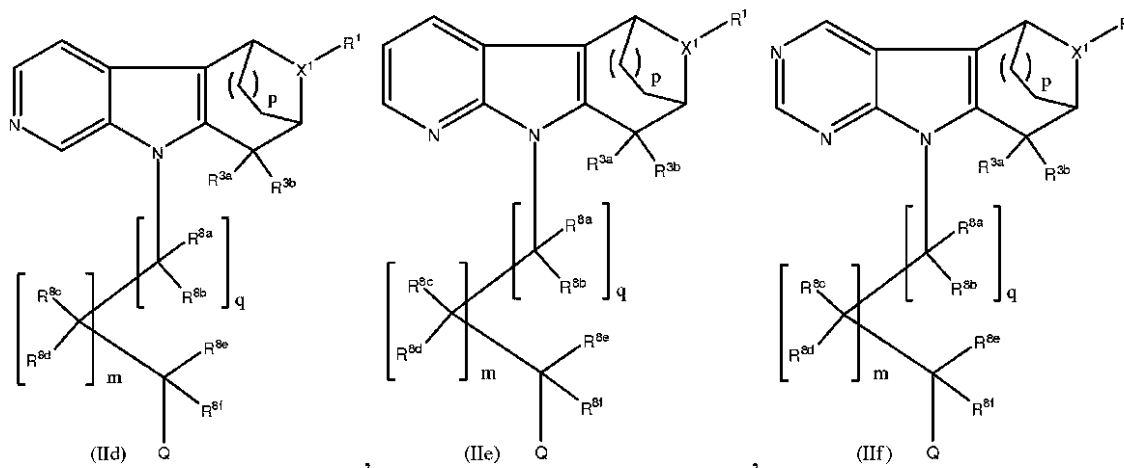
式 (II a)、(II b)、(II c)、(II d)、(II e)、(II f)、(II g)、(II h)、(II i)、(II j)、(II k)、(II l)、(II m) および (II n) の化合物もまた、本発明に包含される：

## 【0202】

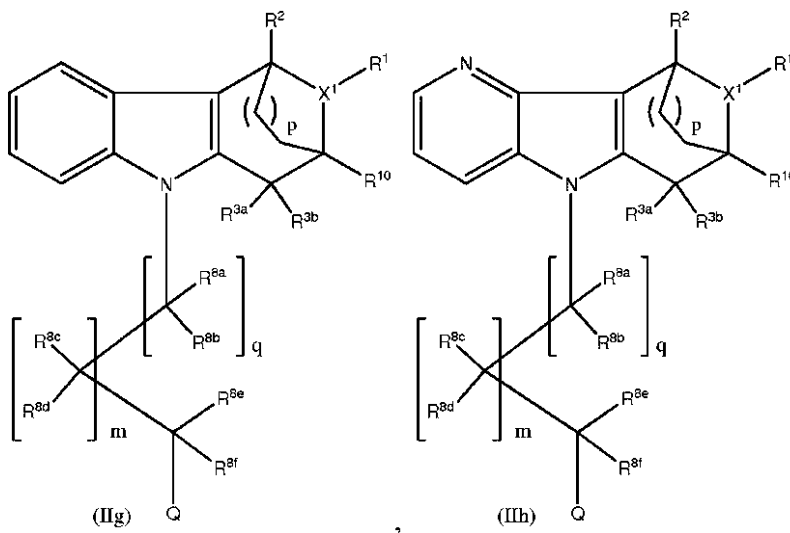
【化40】



10



20

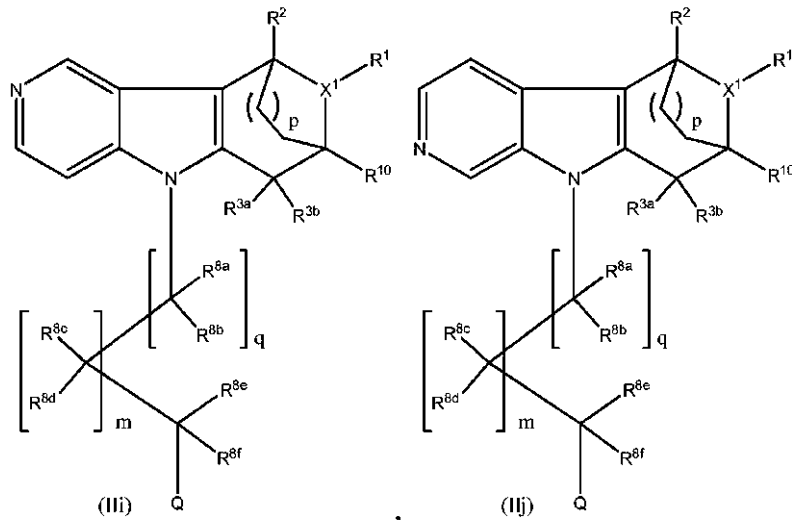


30

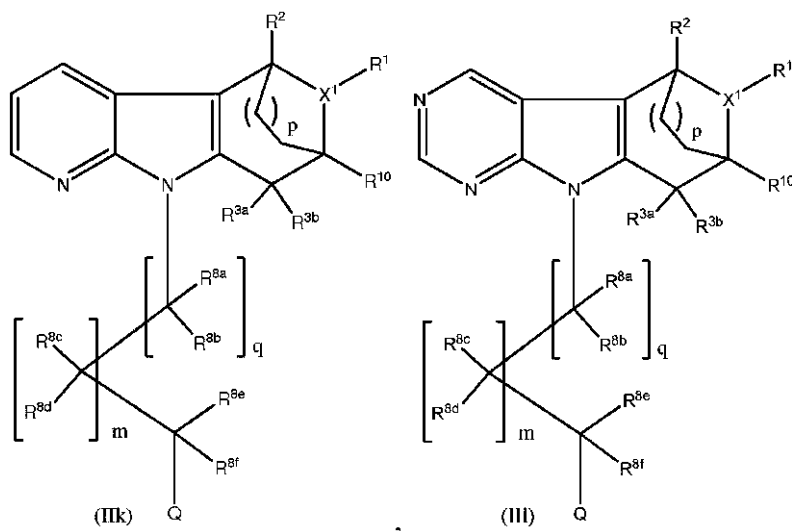
40

【0203】

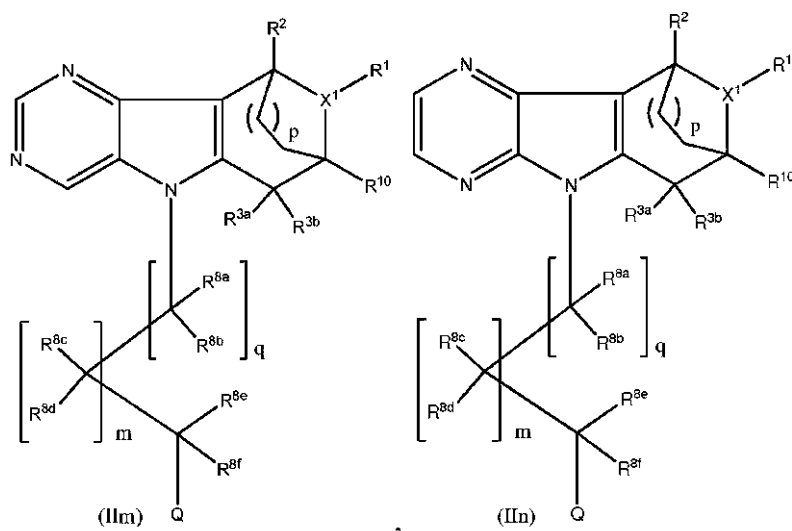
## 【化41】



10



20



30

40

[ 式中、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、(IIk)、(IIl)、(IIm) および (IIn) のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{8a}$  ~  $R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$ 、 $p$  および  $Q$  は、式 (I) または任意の適用可能なその変形形態で記載された通りである]。一変形形態では、本発明の化合物は、式 (IIc) の化合物である。適用可能な場合、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(

50

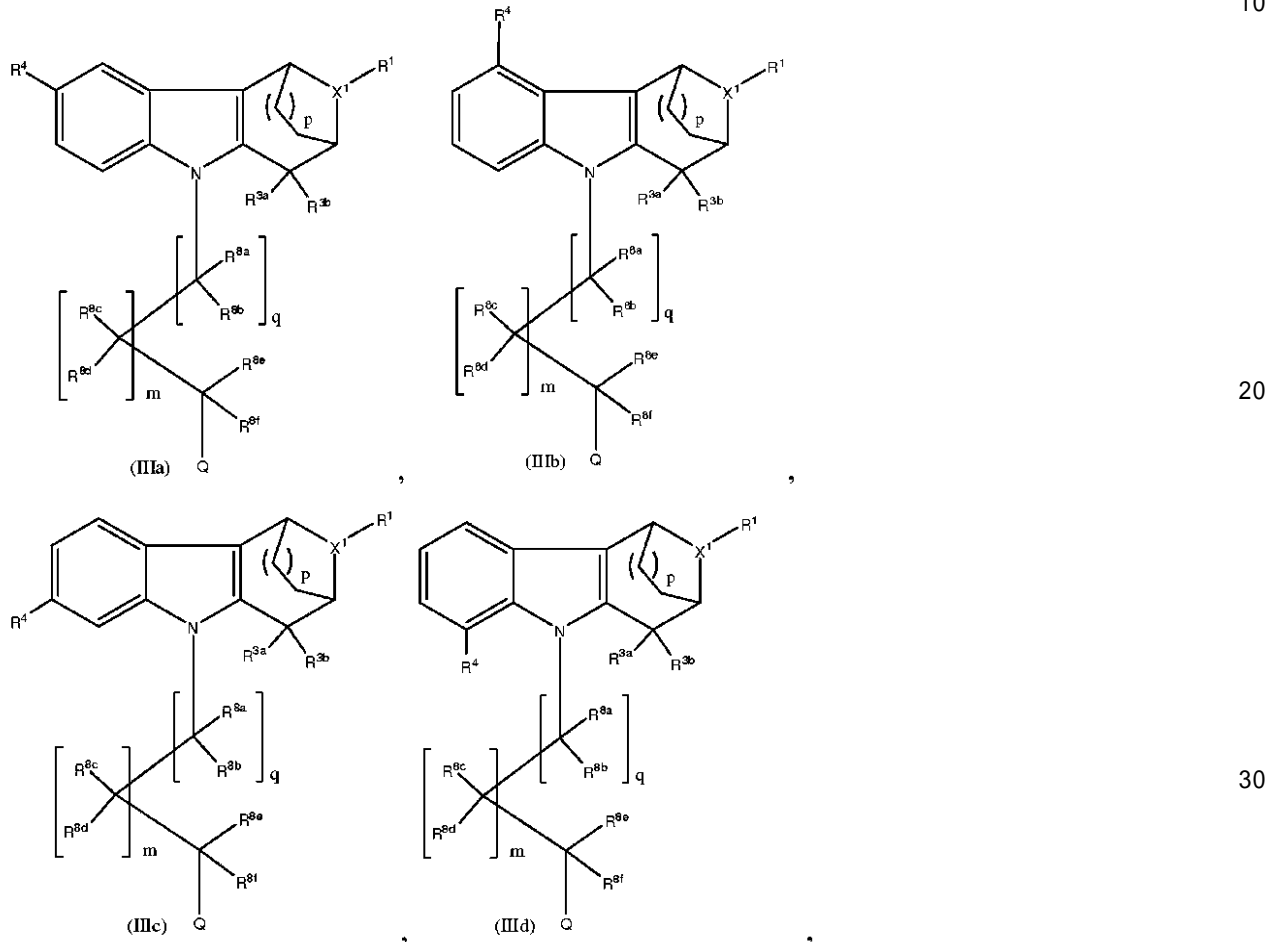
II f)、(II g)、(II h)、(II i)、(II j)、(II k)、(II l)、(II m)および(II n)のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{8a} \sim R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$ および $Q$ はまた、これらに限られないが、式(A)~(F)を包含する任意の式または本明細書で詳述された任意の適用可能なその変形形態で記載された通りであってよい]。

【0204】

式(II Ia)~(II Ix)の化合物がさらに、本発明に含まれる：

【0205】

【化42】



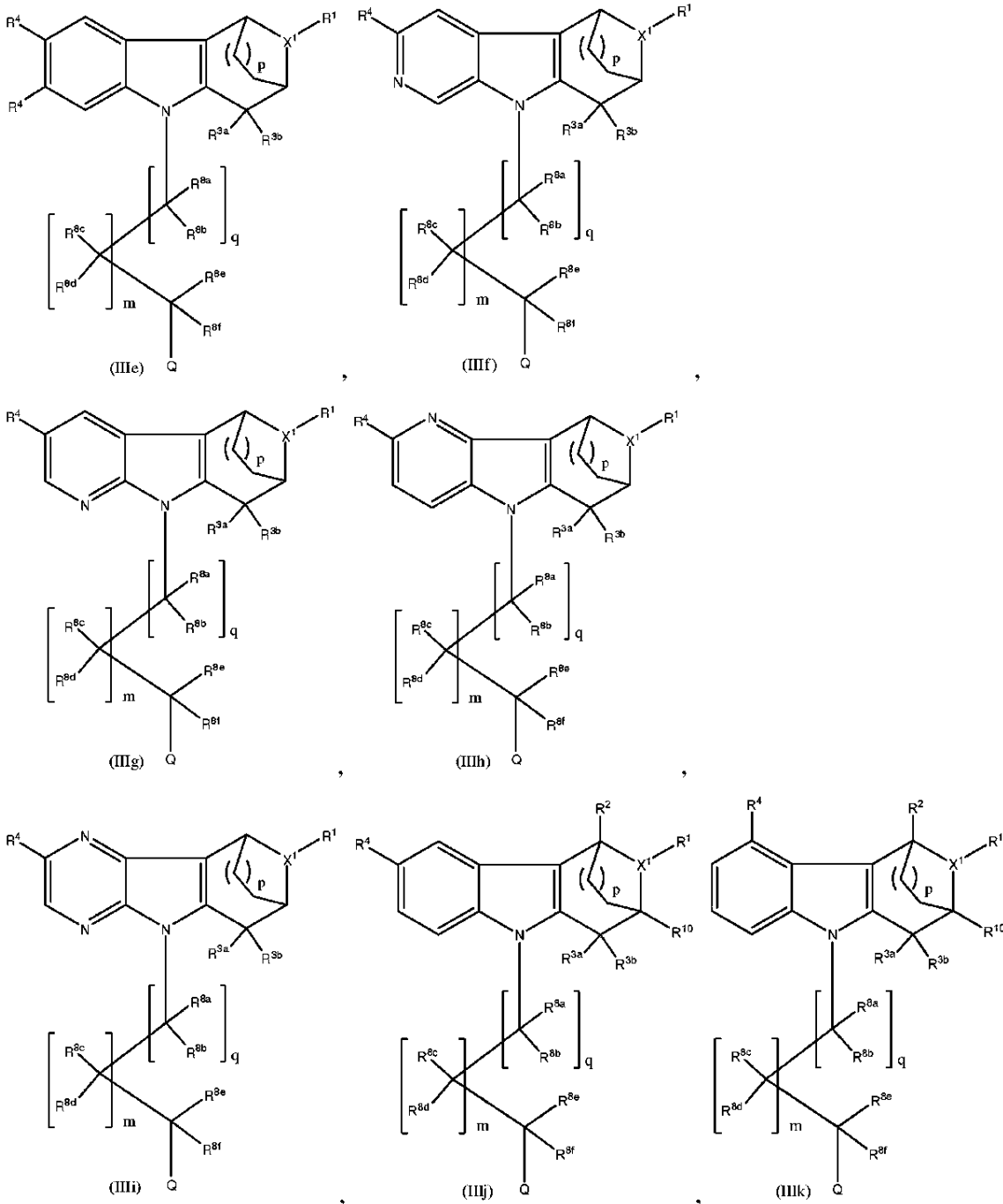
【0206】

10

20

30

【化43】



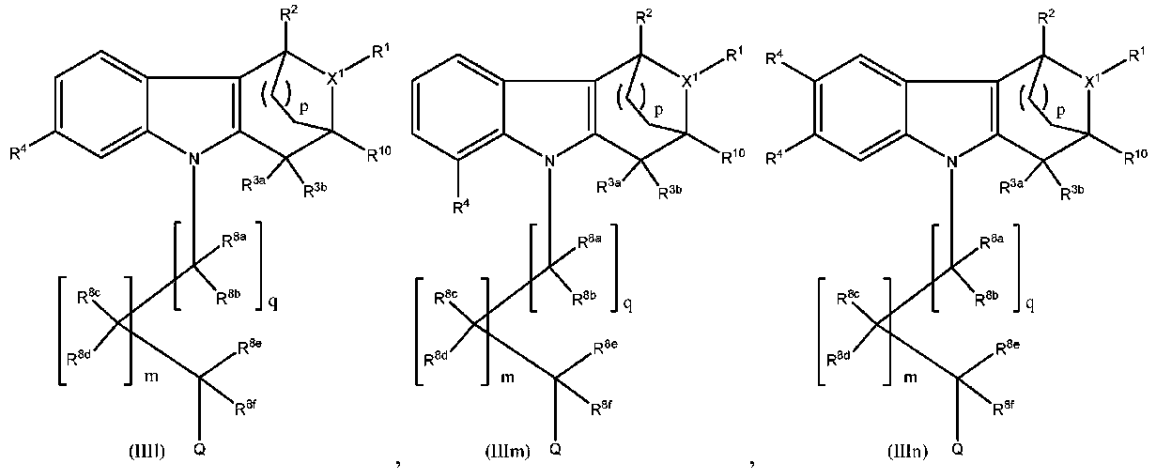
10

20

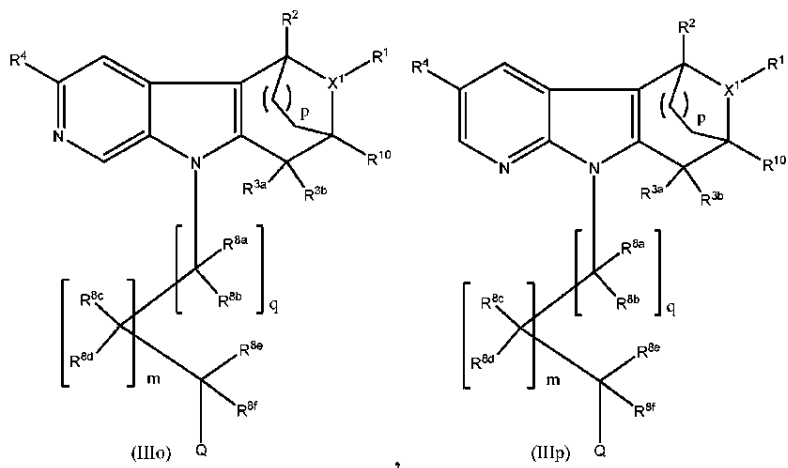
30

【0207】

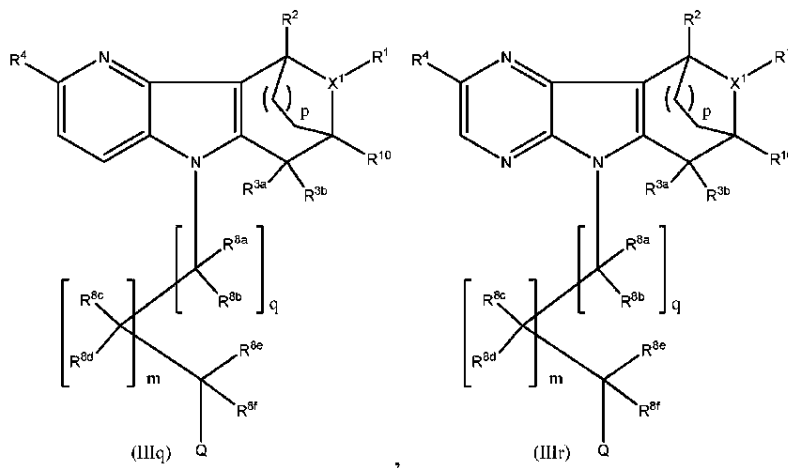
【化 4 4】



10



20



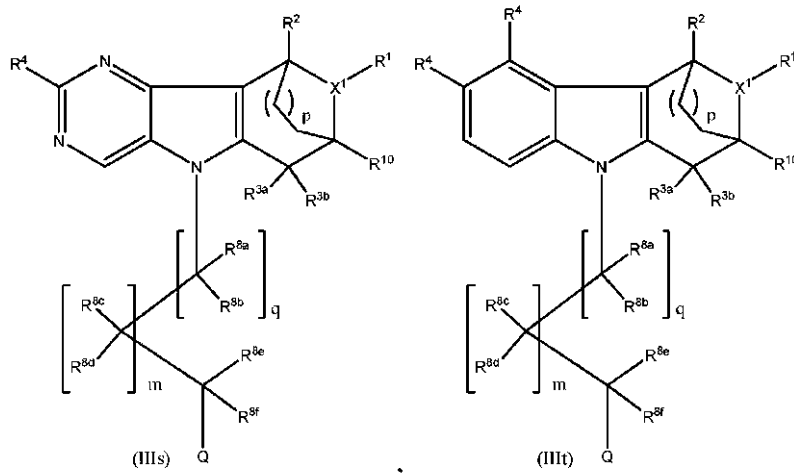
30

【 0 2 0 8 】

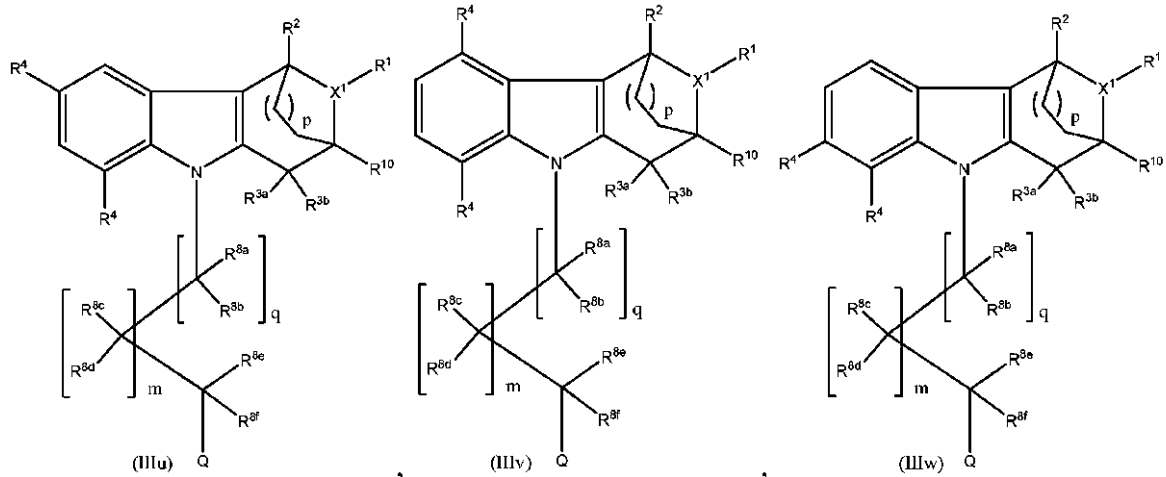
40



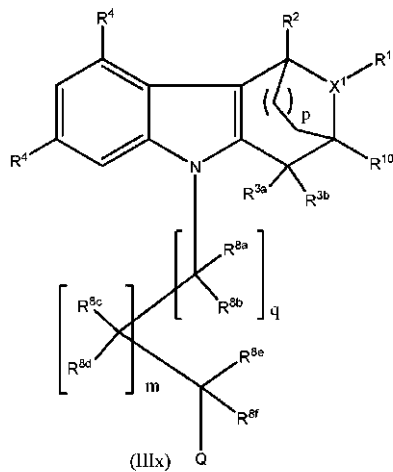
## 【化45】



10



20



30

[ 式中、( III a ) ~ ( III x ) のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{8a}$  ~  $R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$ 、 $p$ および $Q$ は、式( I )または任意の適用可能なその変形形態で記載された通りである]。一変形形態では、本発明は、式( III a )、( III b )、( III c )または( III i )の化合物に関する。適用可能な場合、式( III a ) ~ ( III x )のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^4$ 、 $R^{8a}$  ~  $R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$ および $Q$ はまた、これらに限られないが、式( A ) ~ ( F )を包含する、本明細書で詳述された任意の式または任意の適用可能なその変形形態で記載された通りであってよい。

## 【0209】

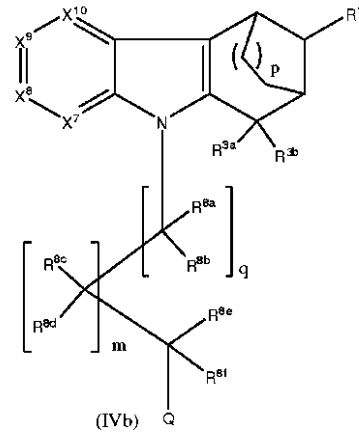
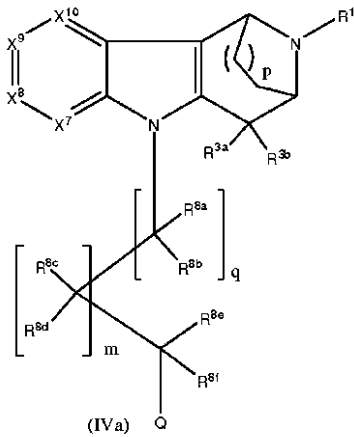
式( IV a )、( IV b )、( IV c )、( IV d )、( IV e )および( IV f )の

50

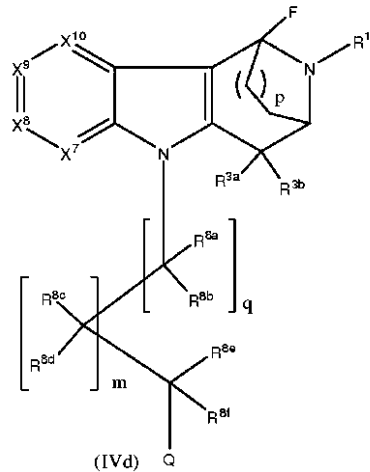
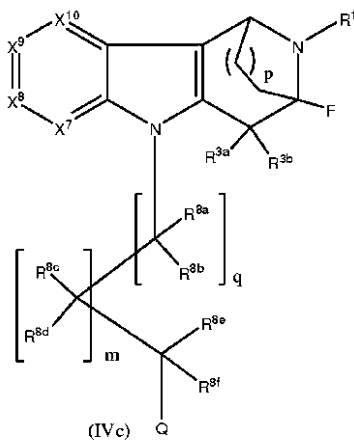
化合物がさらに、本発明に包含される：

【 0 2 1 0 】

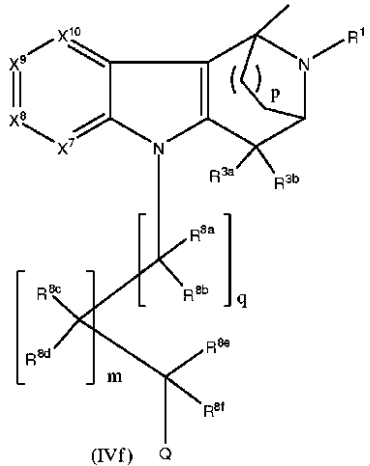
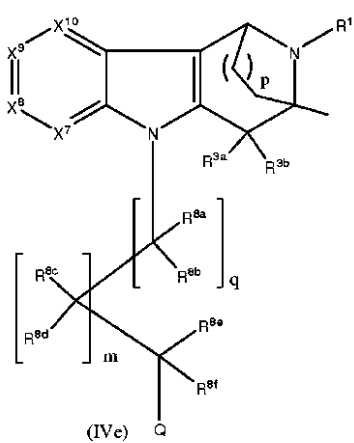
【 化 4 6 】



10



20



30

40

[ 式中、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)および(IVf)のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、 $R^{8a} \sim R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$ 、 $p$ および $Q$ は、式(I)または任意の適用可能なその変形形態で記載された通りである]。一変形形態では、本発明の化合物は、式(IVa)の化合物である。適用可能な場合、(IVa)~(IVf)のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^{8a} \sim R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$ および $Q$ はまた、これらに限られないが、式(A)~(F)を包含する任意の式または本明細書で詳述された任意の適用可能なその変形形態で記載された通りであってよい]。

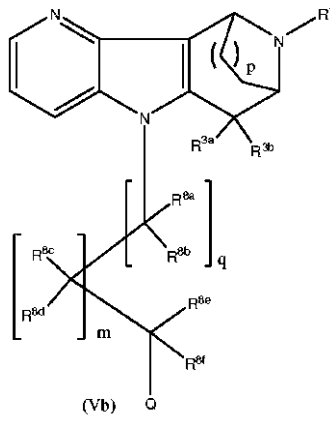
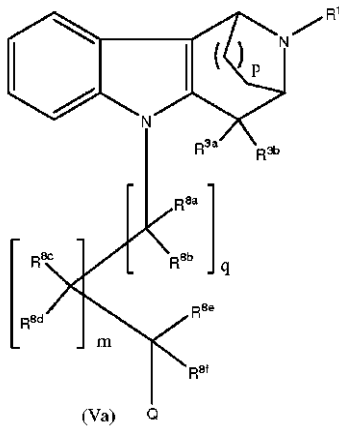
【 0 2 1 1 】

50

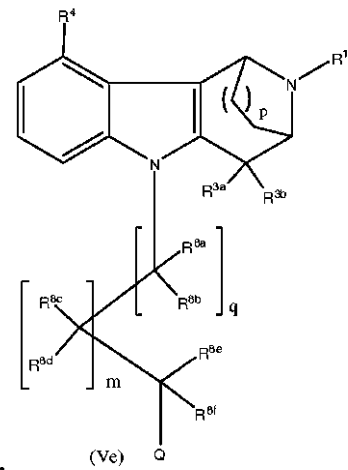
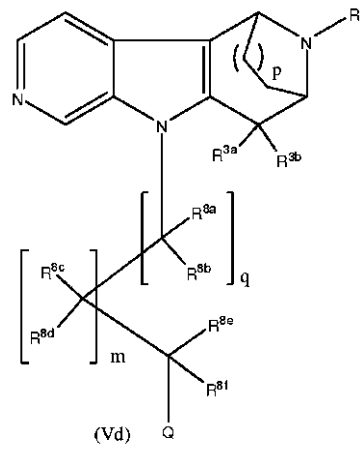
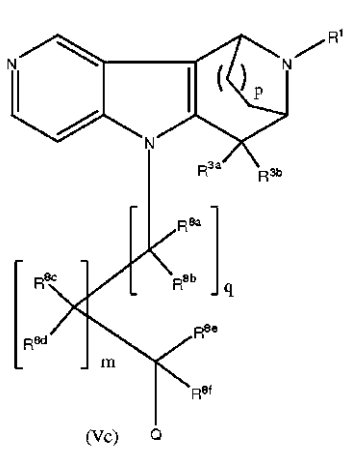
本発明はまた、式(Va)~(Vu)の化合物を包含する：

【0212】

【化47】



10

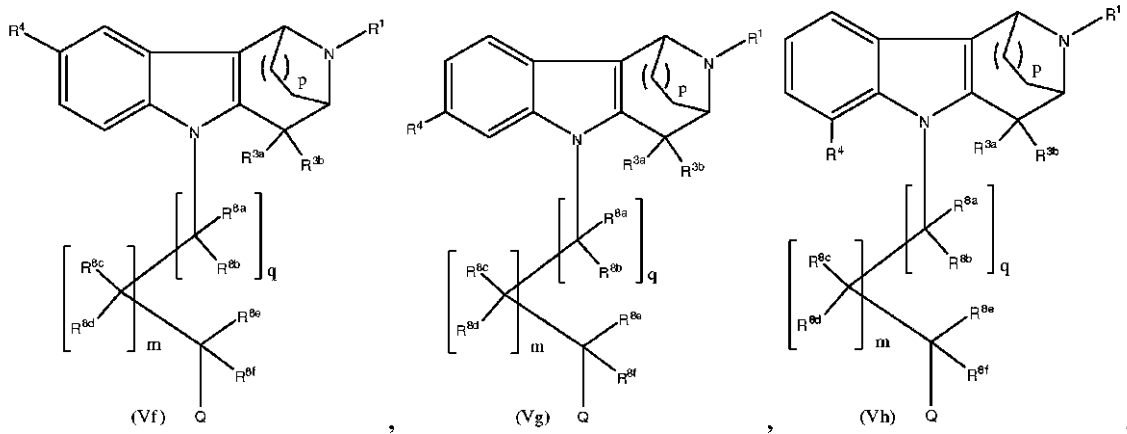


20

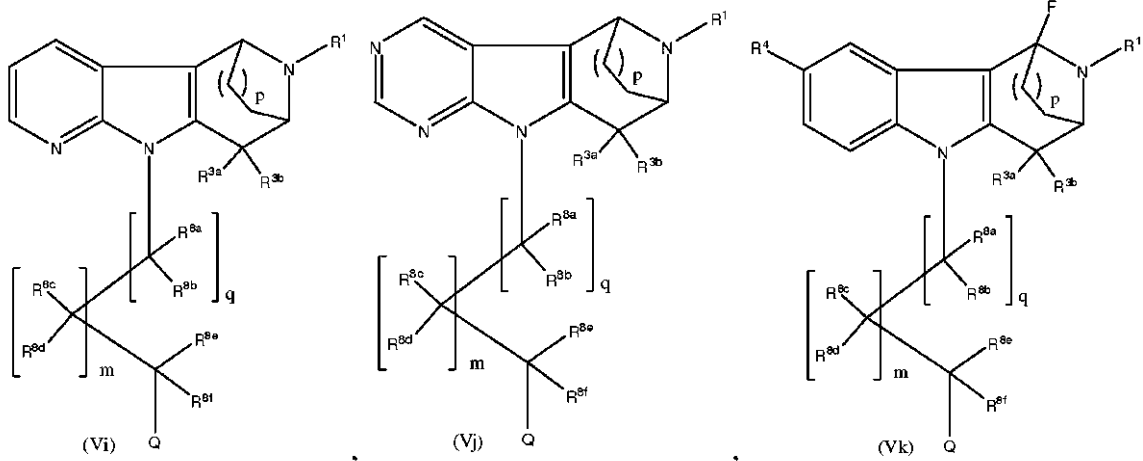
【0213】

30

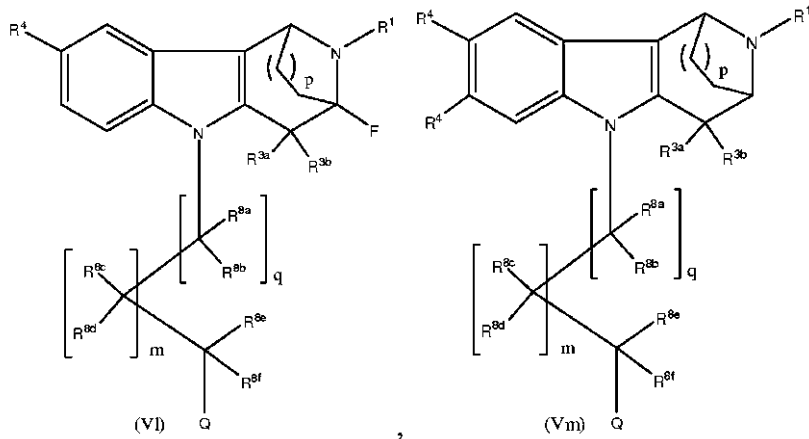
【化48】



10



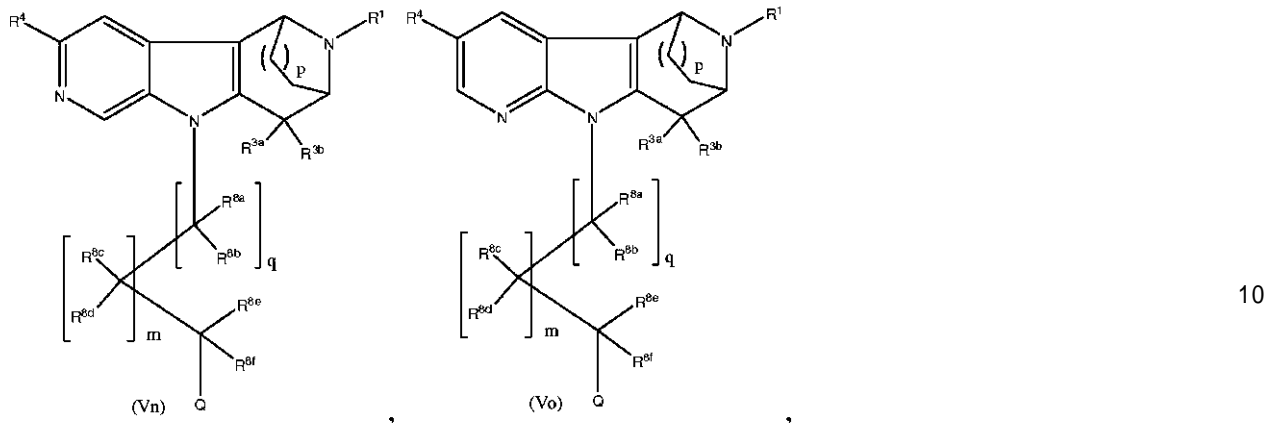
20



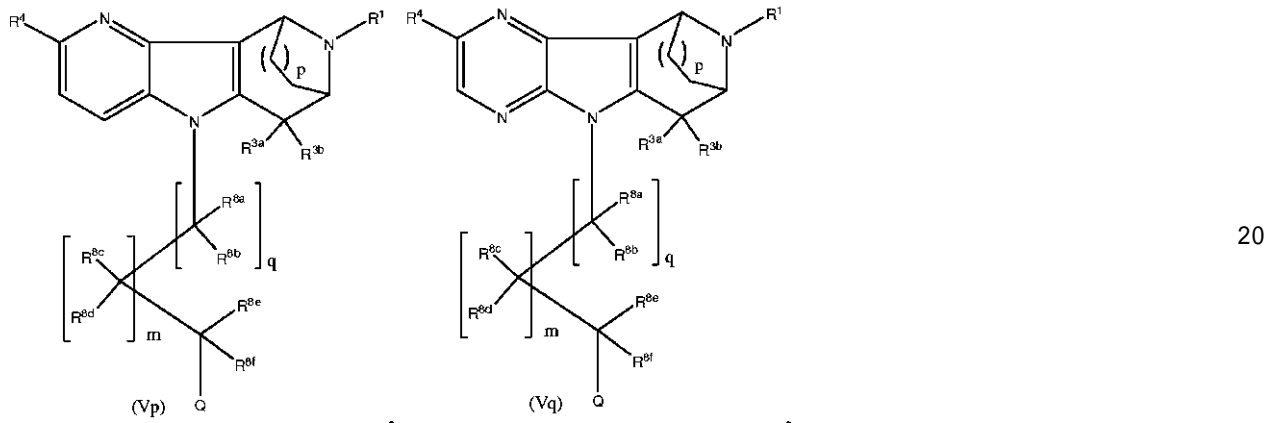
30

【0214】

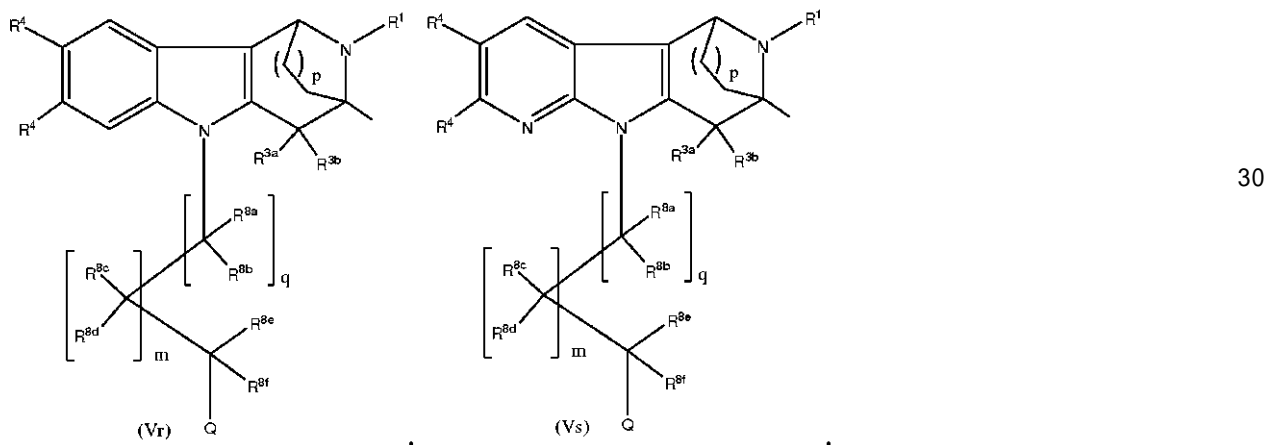
【化49】



10



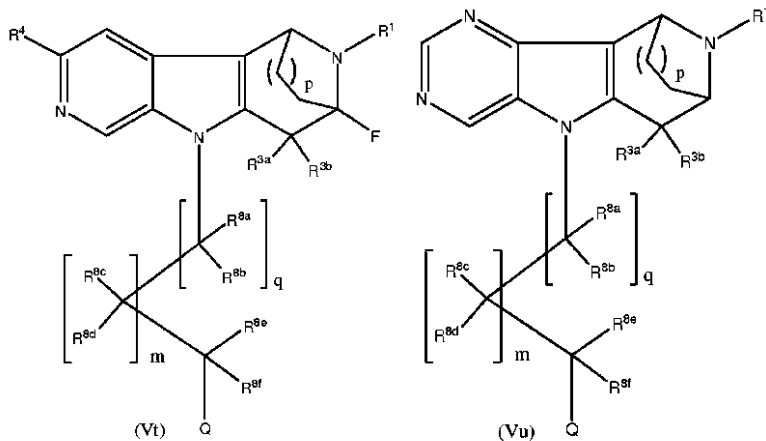
20



30

【0215】

【化50】



10

[ 式中、( V a ) ~ ( V u ) のそれぞれにおいて、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8 a</sup> ~ R<sup>8 f</sup>、m、q、p および Q は、式 ( I ) または任意の適用可能なその変形形態で記載された通りである ]。一変形形態では、本発明は、式 ( V c )、( V e )、( V f )、( V g ) または ( V q ) の化合物に関する。適用可能な場合、( V a ) ~ ( V u ) のそれぞれにおいて、R<sup>1</sup>、R<sup>3 a</sup>、R<sup>3 b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8 a</sup> ~ R<sup>8 f</sup>、m、q および Q はまた、これらに限られないが、式 ( A ) ~ ( F ) を包含する任意の式または本明細書で詳述された任意の適用可能なその変形形態で記載された通りであってよい。

20

【0216】

一変形形態では、本発明の化合物は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジエミナル R<sup>8</sup> と一緒になって、シクロアルキル部分を形成している式 ( I ) もしくは ( I a ) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態であるか、または式 ( I I a ) ~ ( I I n )、( I I I a ) ~ ( I I I x )、( I V a ) ~ ( I V f ) または ( V a ) ~ ( V u ) のいずれか 1 つである。一変形形態では、本発明の化合物は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> の少なくとも 1 個がそれが結合している炭素およびジエミナル R<sup>8</sup> と一緒になって、カルボニル部分を形成している式 ( I ) もしくは ( I a ) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態であるか、または式 ( I I a ) ~ ( I I n )、( I I I a ) ~ ( I I I x )、( I V a ) ~ ( I V f ) または ( V a ) ~ ( V u ) のいずれか 1 つである。他の変形形態では、本発明の化合物は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、メチルであるか、またはそれが結合している炭素およびジエミナル R<sup>8</sup> と一緒になって、シクロプロピル部分を形成している式 ( I ) もしくは ( I a ) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態であるか、または式 ( I I a ) ~ ( I I n )、( I I I a ) ~ ( I I I x )、( I V a ) ~ ( I V f ) または ( V a ) ~ ( V u ) のいずれか 1 つである。まだ他の変形形態では、本発明の化合物は、q が 0 であり、m が 1 である式 ( I ) もしくは ( I a ) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態であるか、または式 ( I I a ) ~ ( I I n )、( I I I a ) ~ ( I I I x )、( I V a ) ~ ( I V f ) または ( V a ) ~ ( V u ) のいずれか 1 つである。本発明はまた、q および m が両方とも 0 である式 ( I ) もしくは ( I a ) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態による本発明の化合物または式 ( I I a ) ~ ( I I n )、( I I I a ) ~ ( I I I x )、( I V a ) ~ ( I V f ) または ( V a ) ~ ( V u ) のいずれか 1 つによる本発明の化合物を包含する。本発明はさらに、q、m、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> が一緒になって、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(H)(OH)-、-C(H)(OH)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(OH)(CH<sub>3</sub>)-、-C(OH)(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-、-C(H)(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-、-

30

40

50

C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) - CH<sub>2</sub> - および - CH<sub>2</sub> - C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) - からなる群から選択される部分を形成している式 (I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態による本発明の化合物または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) または (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物を包含する。

【0217】

本発明は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> が、存在する場合に、それぞれ独立に、H、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシであるか、それが結合している炭素およびジェミナル R<sup>8</sup> と一緒になって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成しているか、  
 ジェミナル R<sup>8</sup> と一緒になって、メチレンまたは置換メチレンを形成しているか、ビシナル R<sup>8</sup> およびそれらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換 C<sub>3</sub> -  
 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C<sub>3</sub> - シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成しているか、またはビシナル R<sup>8</sup> と一緒になって、結合を形成しているが、但し、R<sup>8</sup> がビシナル R<sup>8</sup> と一緒になって結合を形成している場合、ジェミナル R<sup>8</sup> がヒドロキシル以外であることを条件とする式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態による化合物または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) または (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物を包含する。一変形形態では、本発明の化合物は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> が、存在  
 する場合にそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナル R<sup>8</sup> と一緒になって、シクロアルキル部分を形成している式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。一変形形態では、本発明の化合物は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> の少なくとも 1 個がそれが結合している炭素およびジェミナル R<sup>8</sup> と一緒になって、カルボニル部分を形成している式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。他の変形形態では、本発明の化合物は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、メチルであるか、またはそれが結合している炭素およびジェミナル R<sup>8</sup> と一緒になって、シクロプロピル部分を形成している式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。一変形形態では、本発明の化合物は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> の少なくとも 1 個がジェミナル R<sup>8</sup> と一緒になって、メチレン (CH<sub>2</sub>=) または CH<sub>3</sub>CH= などの置換メチレンを形成している式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。他の変形形態では、本発明の化合物は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> の少なくとも 1 個がビシナル R<sup>8</sup> と一緒になって、生じた二重結合が E - または Z - 配置である結合を形成している式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。一変形形態では、本発明の化合物は、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup> および R<sup>8 f</sup> の少なくとも 1 個がビシナル R<sup>8</sup> およびそれらが結合している炭素と一緒に、置換もしくは非置換 C<sub>3</sub> - シクロアルキル、

10

20

30

40

50

置換もしくは非置換  $C_3 \sim 8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリル部分を形成している式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態または式 (IIa) ~ (II n)、(III a) ~ (III x)、(IV a) ~ (IV f) もしくは (Va) ~ (Vu) のいずれか 1 つによる化合物である。一変形形態では、本発明の化合物は、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  の少なくとも 1 個が、ビシナル  $R^8$  およびそれらが結合している炭素と一緒にあって、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキルを形成している式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態または式 (IIa) ~ (II n)、(III a) ~ (III x)、(IV a) ~ (IV f) もしくは (Va) ~ (Vu) のいずれか 1 つによる化合物である。一変形形態では、本発明の化合物は、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$  およびそれらが結合している炭素が、相互にジェミナルな 2 個の他の  $R^8$  基およびそれらが結合している炭素と一緒にあって、 $C_3 \sim 8$  シクロアルケニルを形成している式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態または式 (IIa) ~ (II n)、(III a) ~ (III x)、(IV a) ~ (IV f) もしくは (Va) ~ (Vu) のいずれか 1 つによる化合物である。また他の変形形態では、本発明の化合物は、 $q$  が 0 であり、 $m$  が 1 である式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態または式 (IIa) ~ (II n)、(III a) ~ (III x)、(IV a) ~ (IV f) もしくは (Va) ~ (Vu) のいずれか 1 つによる化合物である。本発明はまた、 $q$  および  $m$  が両方とも 0 である式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態による本発明の化合物または式 (IIa) ~ (II n)、(III a) ~ (III x)、(IV a) ~ (IV f) もしくは (Va) ~ (Vu) のいずれか 1 つによる化合物を包含する。

【0218】

本発明はさらに、 $q$ 、 $m$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  が一緒にあって、下記構造からなる群から選択される部分を形成している式 (I)、(A)、(B)、(C)、(D) もしくは (E) または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態による化合物または式 (IIa) ~ (II n)、(III a) ~ (III x)、(IV a) ~ (IV f) もしくは (Va) ~ (Vu) のいずれか 1 つによる化合物を包含する：

【0219】

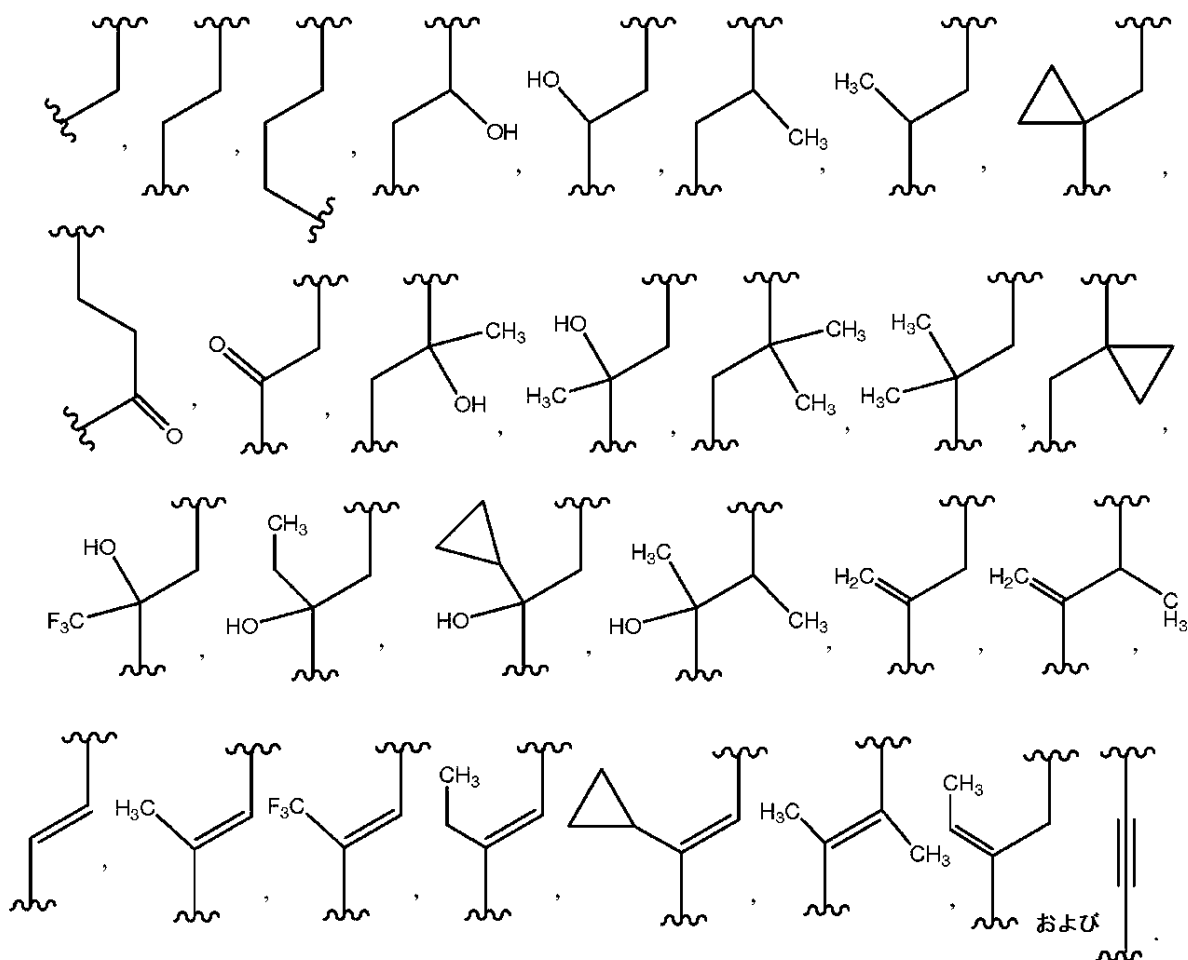
10

20

30



## 【化51】



10

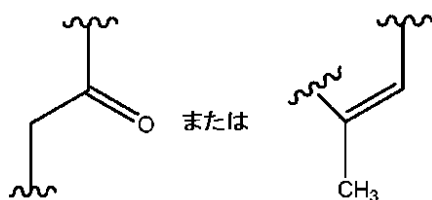
20

さらなる変形形態において、適用可能な場合、 $q$ 、 $m$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ および $R^{8f}$ が一緒になって、下式の部分を形成している本明細書中で詳述された式の化合物を提供する：

30

## 【0220】

## 【化52】



前記構造が式(E)またはその任意の変形形態に当てはまる場合、 $q$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ および $R^{8f}$ は、適用可能な場合、一緒になって、このパラグラフの構造を形成していると理解される。同様に、適用可能な場合、本明細書中で詳述された任意の式は、一変形形態では、一緒になって、前記のこのパラグラフの構造からなる群から選択される部分を形成している $q$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ および $R^{8f}$ を有してよい。

40

## 【0221】

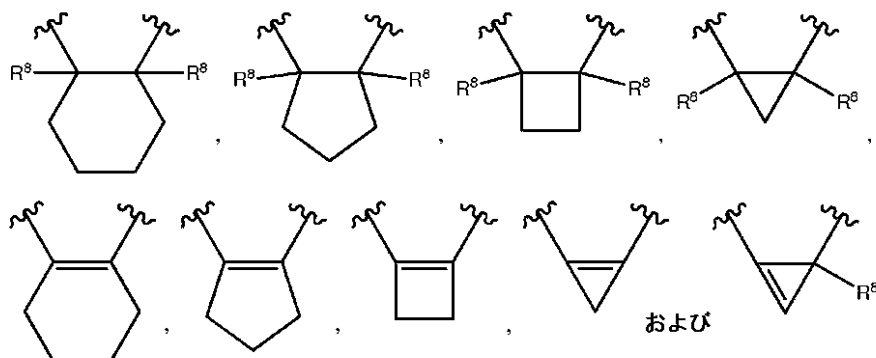
本発明は、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ およびそれらが結合している炭素が、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ およびそれらが結合している炭素または $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ およびそれらが結合している炭素と一緒に、それぞれ任意に置換されていてもよく、 $R^8$ がそれぞれ独立に、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシまたはカルボニルアルコキシである下記構造からなる群から選択される部分を形成している式(I)、(A

50

)、(B)、(C)、(D)もしくは(E)または本明細書中で詳述されたその任意の変形形態による化合物または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物をさらに包含する:

【0222】

【化53】



10

他の変形形態では、本発明の化合物は、 $R^4$ がそれぞれ独立に、H、ハロ、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換アリールである式(I)もしくは(Ia)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である。また他の変形形態では、本発明の化合物は、 $R^4$ がそれぞれ独立に、Hまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである式(I)もしくは(Ia)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である。いっそう他の変形形態では、本発明の化合物は、 $R^4$ がそれぞれHである式(I)もしくは(Ia)または本明細書で詳述された前記の任意の変形形態の化合物、または式(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)または(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である。本発明はまた、 $R^4$ がそれぞれ独立に、H、ハロ、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ペルハロアルキルまたは置換もしくは非置換アリールである式(I)もしくは(Ia)または本明細書で詳述された前記の任意の変形形態の化合物、または式(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)または(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物を包含する。本発明はさらに、 $R^4$ がそれぞれ独立に、H、ハロ、メチル、ペルフルオロメチルまたはシクロプロピルである式(I)もしくは(Ia)または本明細書で詳述された前記の任意の変形形態の化合物、または式(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)または(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物を包含する。

20

30

【0223】

本発明はまた、Qが、これらに限られないが、置換もしくは非置換ピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、フラニル、ピロリルまたはチオフェニル基であってよい置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである式(I)もしくは(Ia)または本明細書で詳述された前記の任意の変形形態の化合物、または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)または(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物を包含する。一変形形態では、本発明の化合物は、Qが置換もしくは非置換フェニルまたはピリジル基である式(I)もしくは(Ia)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である。特定の変形形態では、Qは、少なくとも1個のメチル基で置換されたフェニルまたはピリジル基である。他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが少なくとも1個の置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロまたはペルハロアルキル部分で置換されたピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル

40

50

、イミダゾリル、フラニル、ピロリルまたはチオフェニル基である式 (I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。いっそう他の変形形態では、本発明の化合物は、Q が置換もしくは非置換 C<sub>3</sub> ~<sub>8</sub> シクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクリルである式 (I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。また他の変形形態では、本発明の化合物は、Q が置換もしくは非置換ピリジル、フェニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピロリジニルまたはチオモルホリニル基である式 (I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。特定の变形形態では、Q は、少なくとも 1 個のメチルまたはハロ基で置換されているピリジル、フェニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピロリジニルまたはチオモルホリニル基である。一変形形態では、本発明の化合物は、Q が非置換 C<sub>3</sub> ~<sub>8</sub> シクロアルキルまたは非置換ヘテロシクリルである式 (I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。他の変形形態では、本発明の化合物は、Q が置換もしくは非置換シクロヘキシル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、シクロペンチルまたはピロリジニル部分である式 (I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。また他の変形形態では、本発明の化合物は、Q が、少なくとも 1 個のカルボニル、ヒドロキシメチル、メチルまたはヒドロキシ基で置換されている置換シクロヘキシル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、シクロペンチルまたはピロリジニル部分である式 (I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である。

【0224】

いっそう他の変形形態では、本発明の化合物は、Q が下式の構造から選択される部分である式 (I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である：

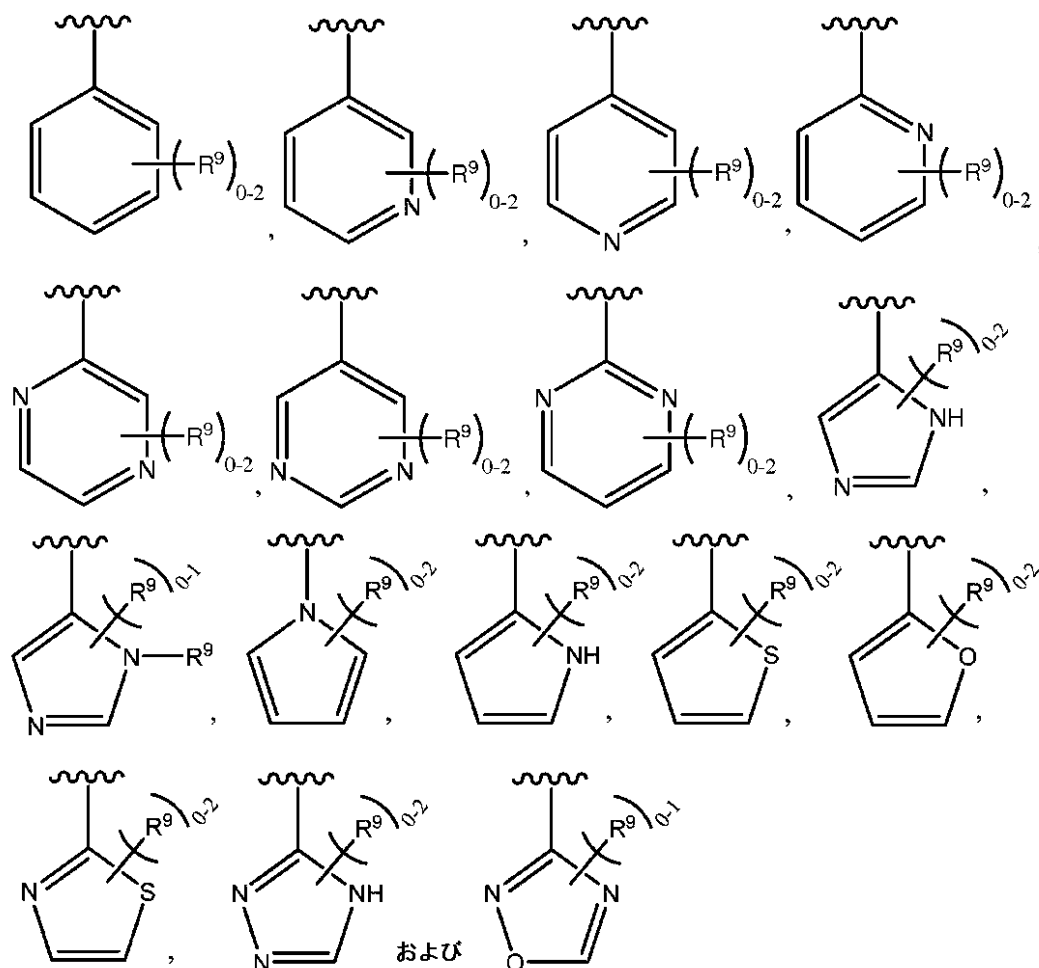
【0225】

10

20

30

## 【化54】



10

20

[ 式中、 $R^9$  はそれぞれ独立に、ハロ、シアノ、ニトロ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、アルコキシ、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニル、アミノアシルまたはアミノカルボニルアミノである ]。一変形形態では、 $Q$  は、1 個以下の  $R^9$  基で置換されている。他の変形形態では、 $Q$  は、1 個のみの  $R^9$  基で置換されている。一変形形態では、 $Q$  は、2 個の  $R^9$  基で置換されている。さらなる変形形態では、 $Q$  は、残基が部分  $(R^9)_0$  を有するので、 $Q$  が  $R^9$  官能性または式  $N - R^9$  の部分を含有しないような詳述された芳香族構造から選択される。

30

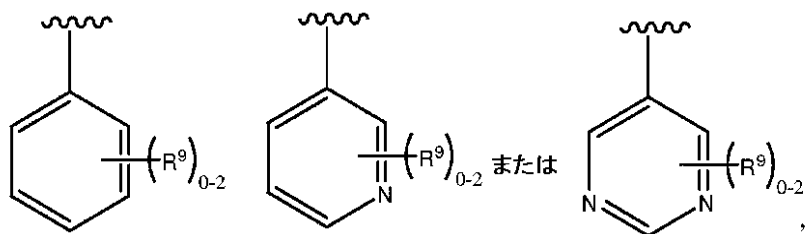
## 【0226】

いっそう他の変形形態では、本発明の化合物は、 $Q$  が下式の構造から選択される部分である式 (I) もしくは (Ia) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (IIa) ~ (II n)、(III a) ~ (III x)、(IV a) ~ (IV f) もしくは (Va) ~ (Vu) のいずれか 1 つによる化合物である：

40

## 【0227】

## 【化55】



[ 式中、 $R^9$  はそれぞれ独立に、アルキル、ペルハロアルキルまたはハロである ]。

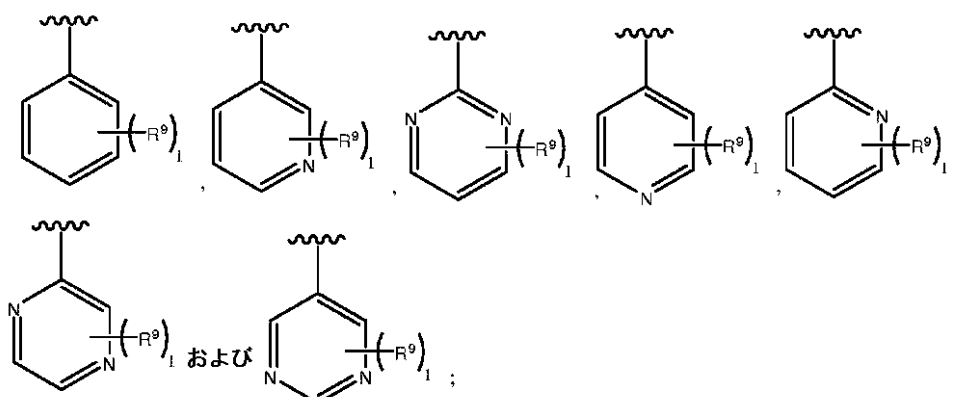
## 【0228】

10

他の変形形態では、本発明の化合物は、 $Q$  が下式の構造から選択される部分である式 (I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (I I a) ~ (I I n)、(I I I a) ~ (I I I x)、(I V a) ~ (I V f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である：

## 【0229】

## 【化56】



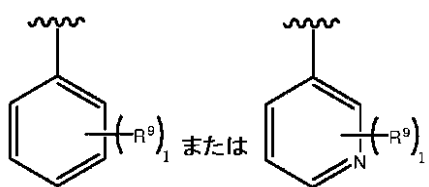
20

[ 式中、 $R^9$  は、 $Q$  が  $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  を持つ炭素に結合している位置に対して  $Q$  オルトまたはパラに結合している ]。特定の変形形態では、 $Q$  は、下式の構造であり：

## 【0230】

30

## 【化57】

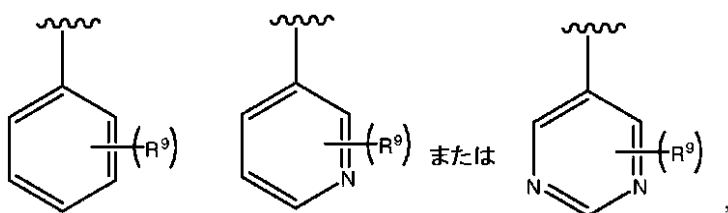


$R^9$  は、 $Q$  が  $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  を持つ炭素に結合している位置に対して  $Q$  パラに結合している。他の特定の変形形態では、 $Q$  は、下式の構造である：

## 【0231】

40

## 【化58】



[ 式中、 $R^9$  はそれぞれ独立に、アルキル、ペルハロアルキルまたはハロである ]。

## 【0232】

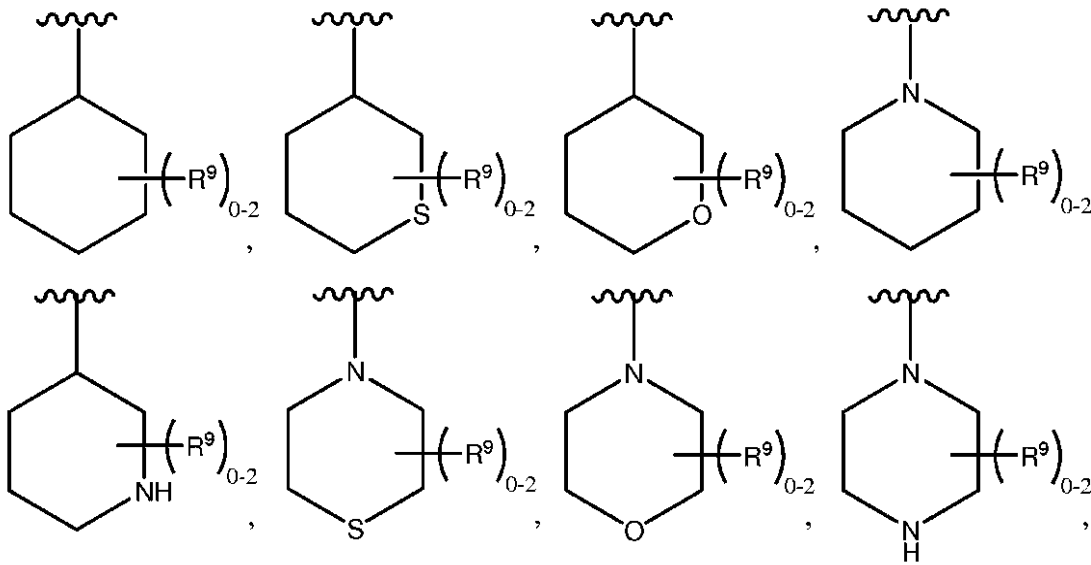
他の変形形態では、本発明の化合物は、 $Q$  が、下式の構造から選択される部分である式

50

(I) もしくは (I a) または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (II a) ~ (II n)、(III a) ~ (III x)、(IV a) ~ (IV f) もしくは (V a) ~ (V u) のいずれか 1 つによる化合物である：

【0233】

【化59】

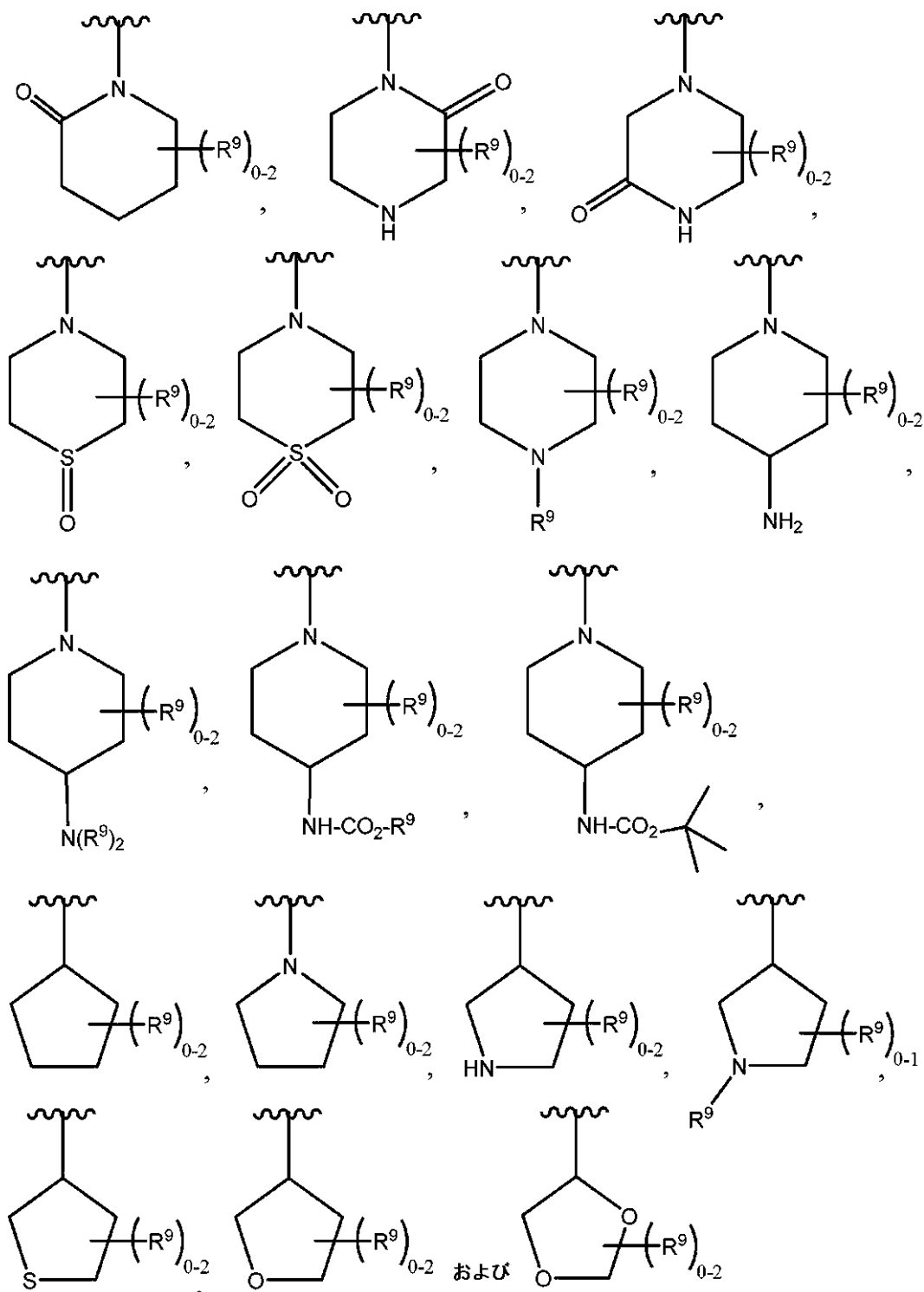


10

20

【0234】

## 【化60】



[ 式中、 $R^9$  はそれぞれ独立に、ハロ、シアノ、ニトロ、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、チオアルキル、アルコキシ、置換もしくは非置換アミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニル、アミノアシルまたはアミノカルボニルアミノである ]。一変形形態では、 $Q$  は、1 個以下の  $R^9$  基で置換されている。他の変形形態では、 $Q$  は、1 個のみの  $R^9$  基で置換されている。また他の変形形態では、 $Q$  は、2 個の  $R^9$  基で置換されている。特定の変形形態では、 $Q$  は、残基が部分  $(R^9)_0$  を有するので、 $Q$  が  $R^9$  官能性または式  $N - R^9$  の部分を含有しないような詳述された炭素環式および

10

20

30

40

50

複素環式構造から選択される。

【0235】

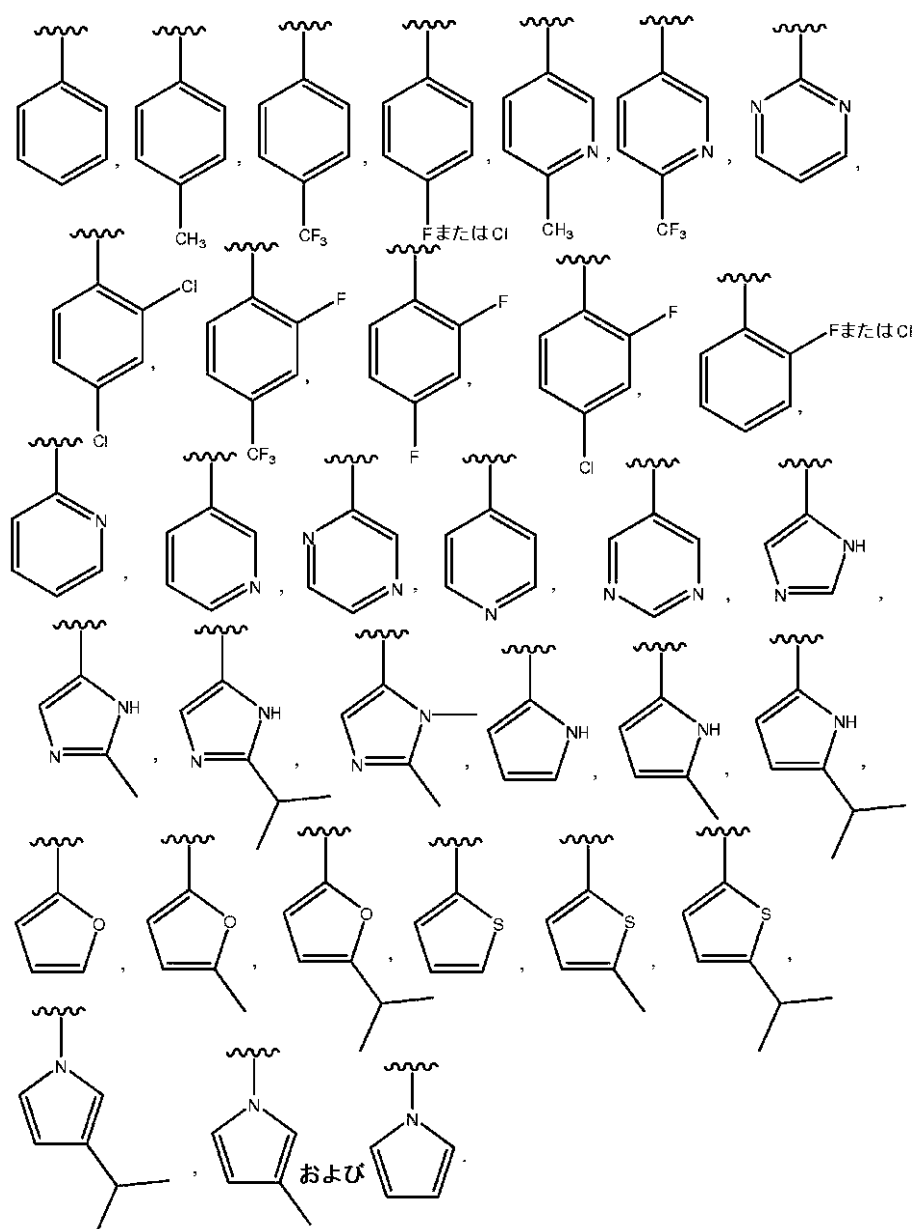
R<sup>9</sup>基を含有する本明細書に詳述された任意の構造または変形形態において、一変形形態では、R<sup>9</sup>はそれぞれ独立に、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、ハロ、トリフルオロメチルまたはヒドロキシルである。他の変形形態では、R<sup>9</sup>はそれぞれ独立に、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、イソプロピル、ハロ、トリフルオロメチルまたはヒドロキシルである。

【0236】

他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが下式の構造から選択される部分である式(I)もしくは(Ia)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa)~(II n)、(IIIa)~(III x)、(IVa)~(IV f)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である：

【0237】

【化61】



他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが、下式の構造から選択される6員環ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである本明細書で詳述された式、例えば、式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)または本明細書中で詳述された

10

20

30

40

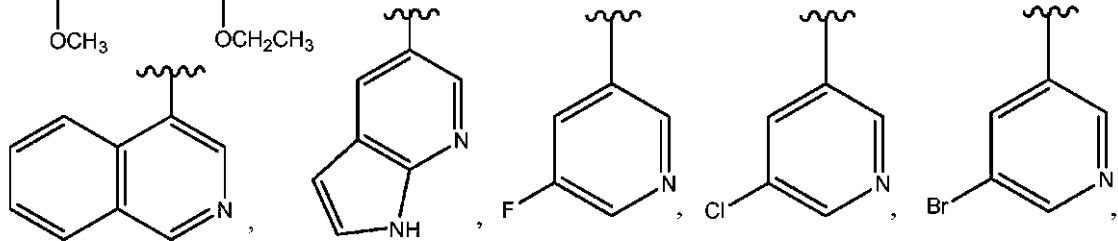
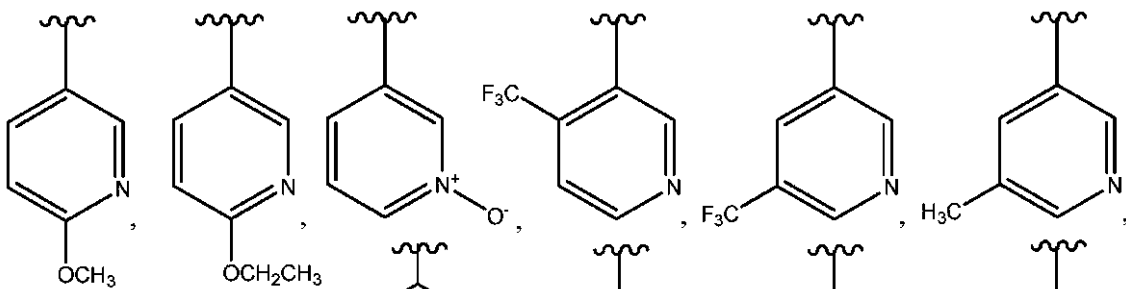
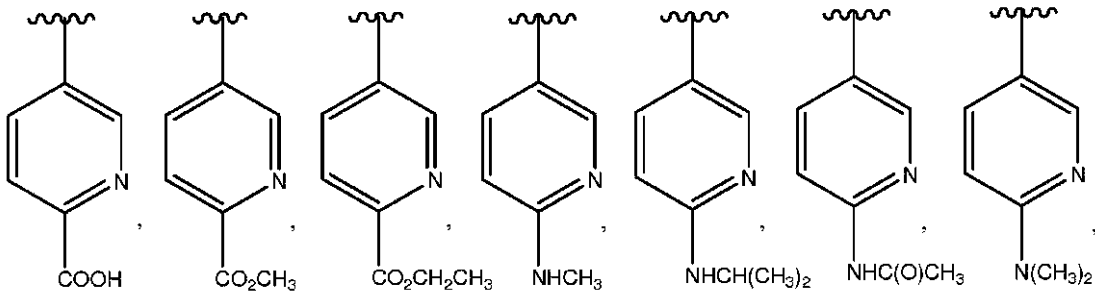
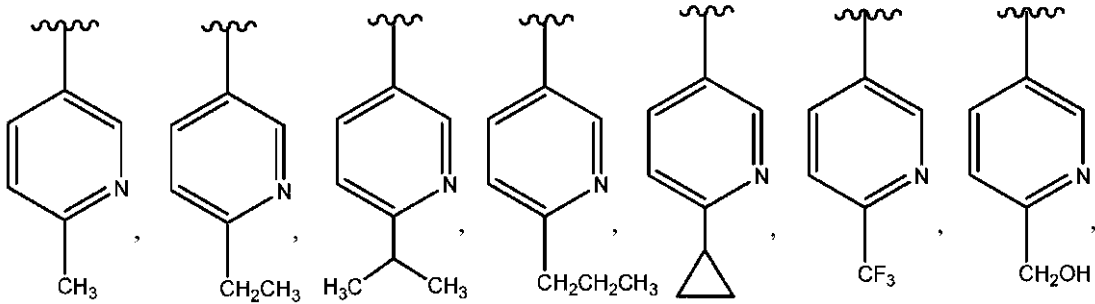
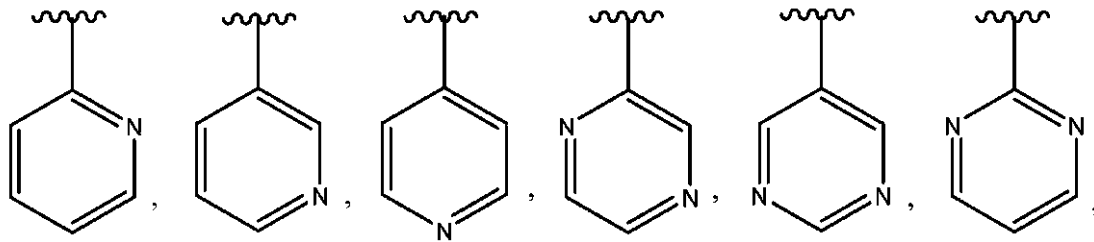
50



前記の任意の変形形態または式 ( I I a ) ~ ( I I n )、( I I I a ) ~ ( I I I x )、  
 ( I V a ) ~ ( I V f ) もしくは ( V a ) ~ ( V u ) のいずれか 1 つによる化合物である  
 :

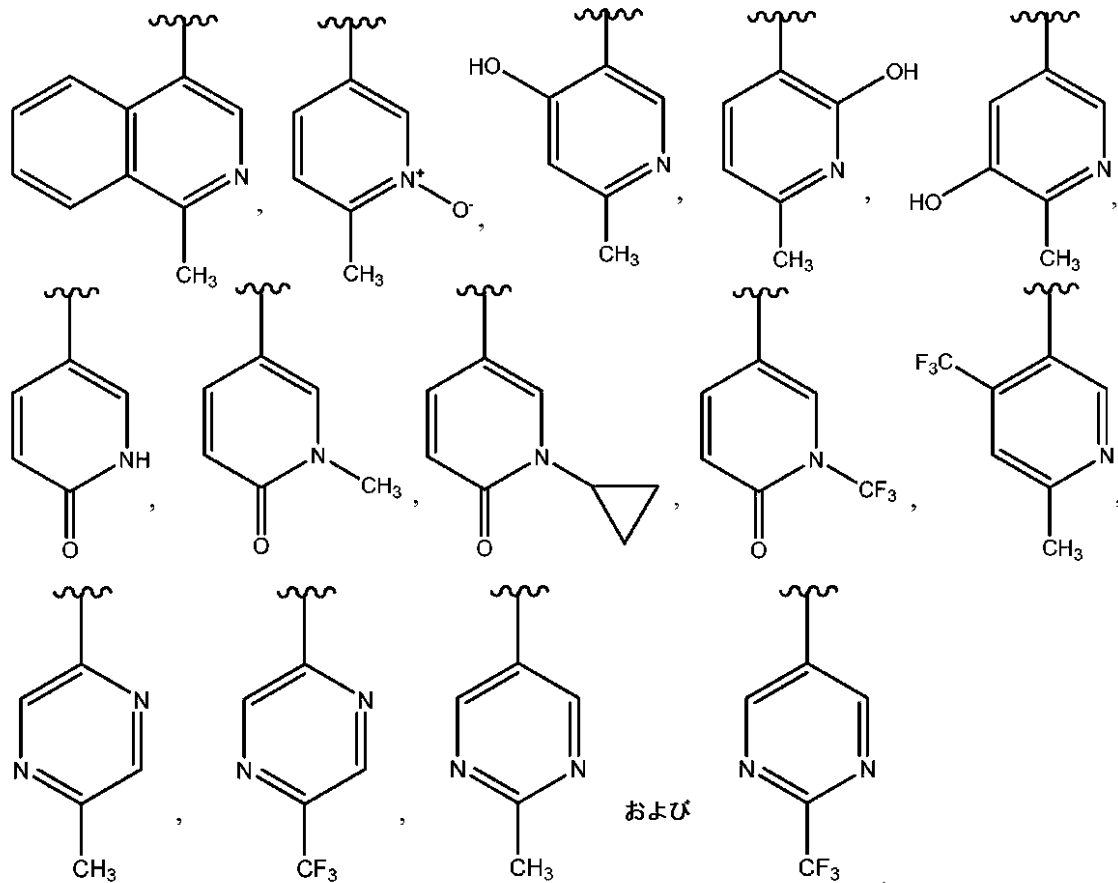
【 0 2 3 8 】

【 化 6 2 】



【 0 2 3 9 】

## 【化63】



10

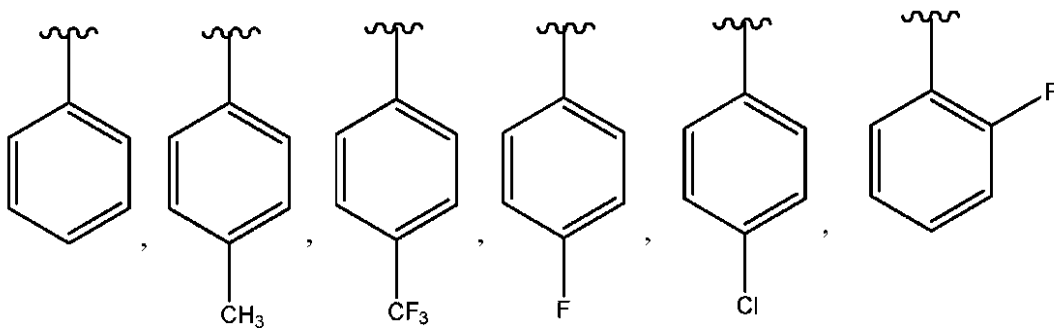
20

他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが下式の構造から選択されるフェニルまたは置換フェニルである本明細書で詳述された式、例えば、式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa)~(IIn)、(IIIA)~(IIIX)、(IVa)~(IVf)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である：

30

## 【0240】

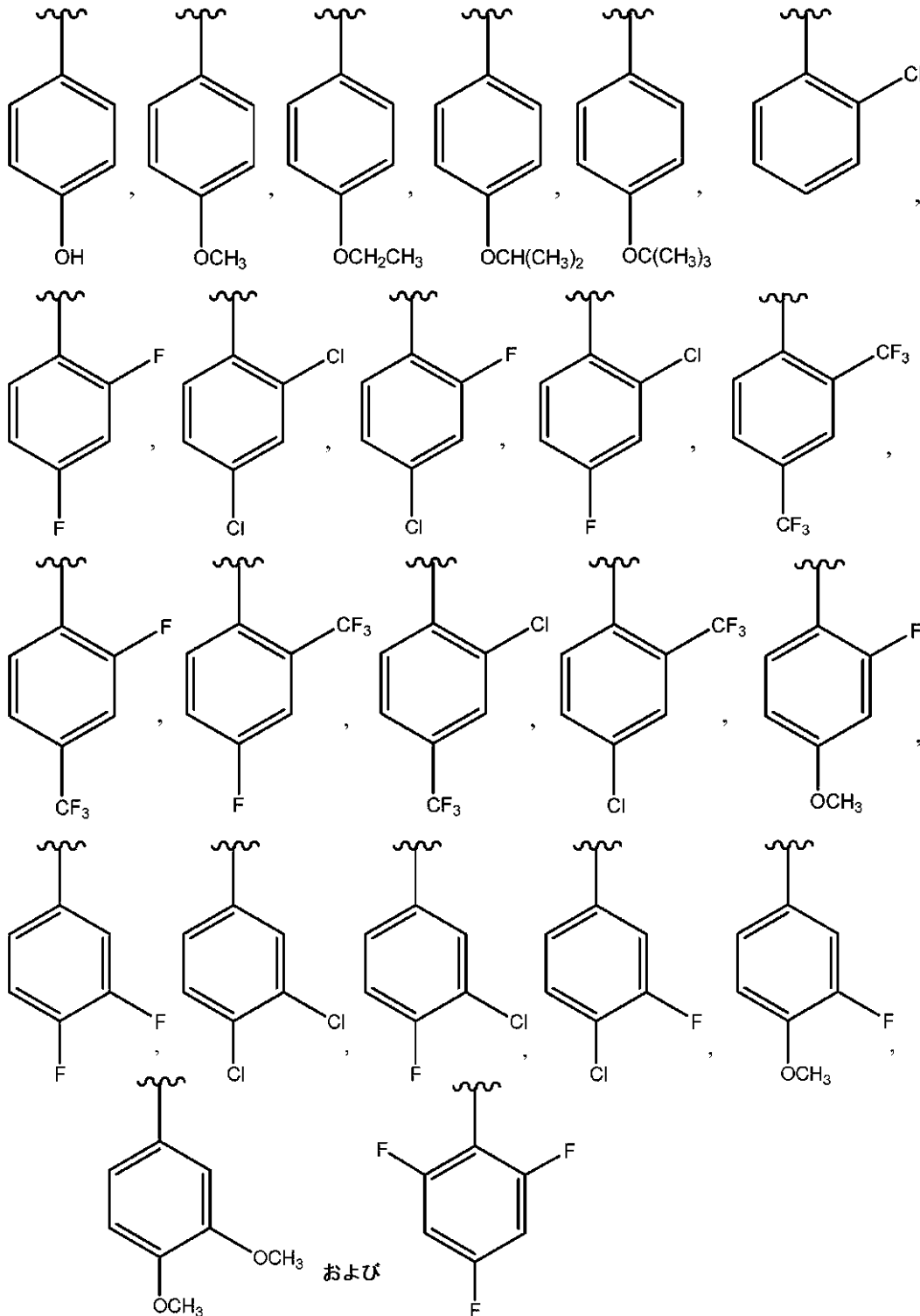
## 【化64】



40

## 【0241】

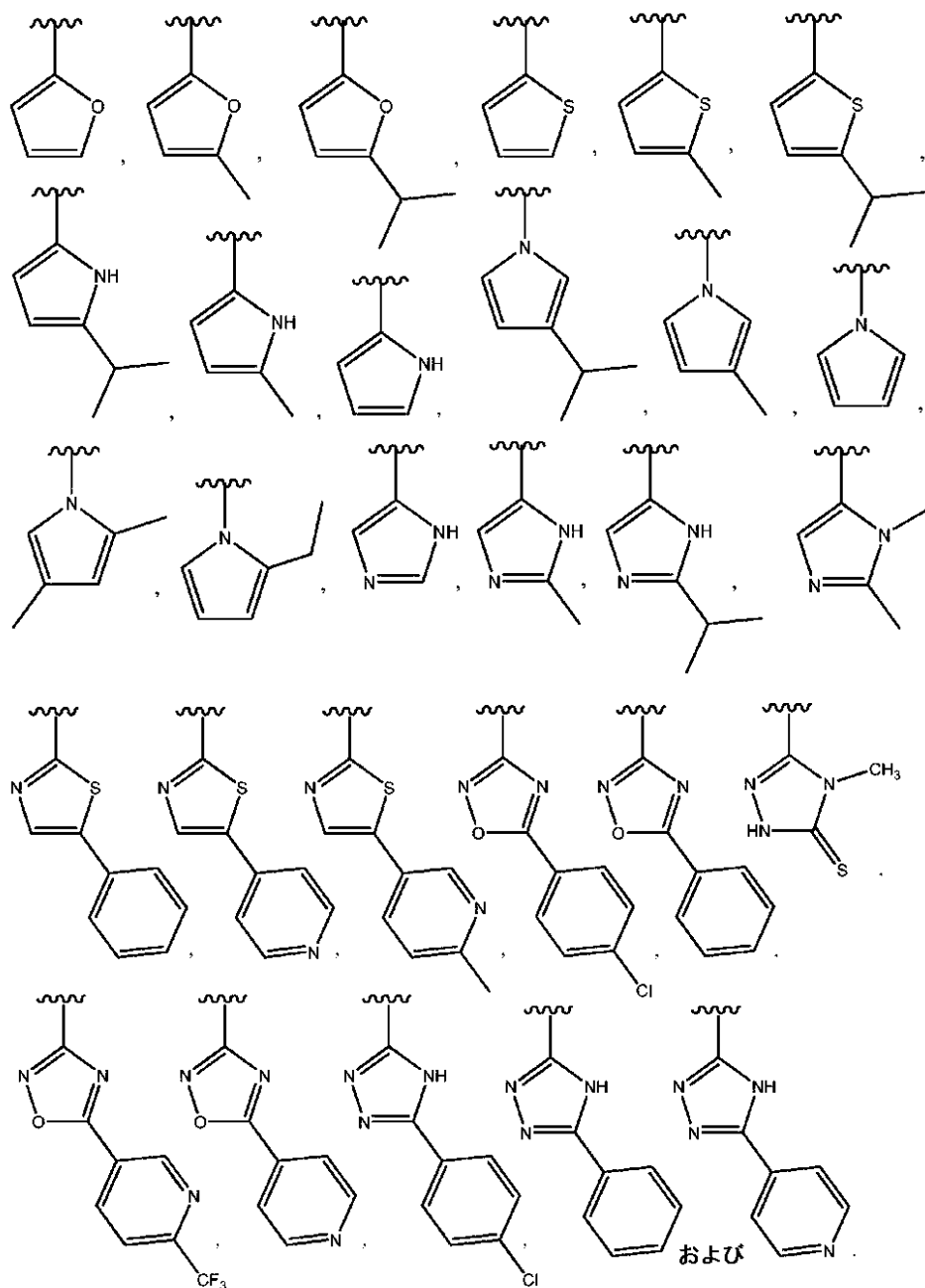
## 【化 6 5】



他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが下式の構造から選択される5員環のヘテロアリアルまたは置換ヘテロアリアルである本明細書で詳述された式、例えば、式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa)~(II n)、(IIIa)~(III x)、(IVa)~(IV f)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である：

## 【0242】

## 【化 6 6】



10

20

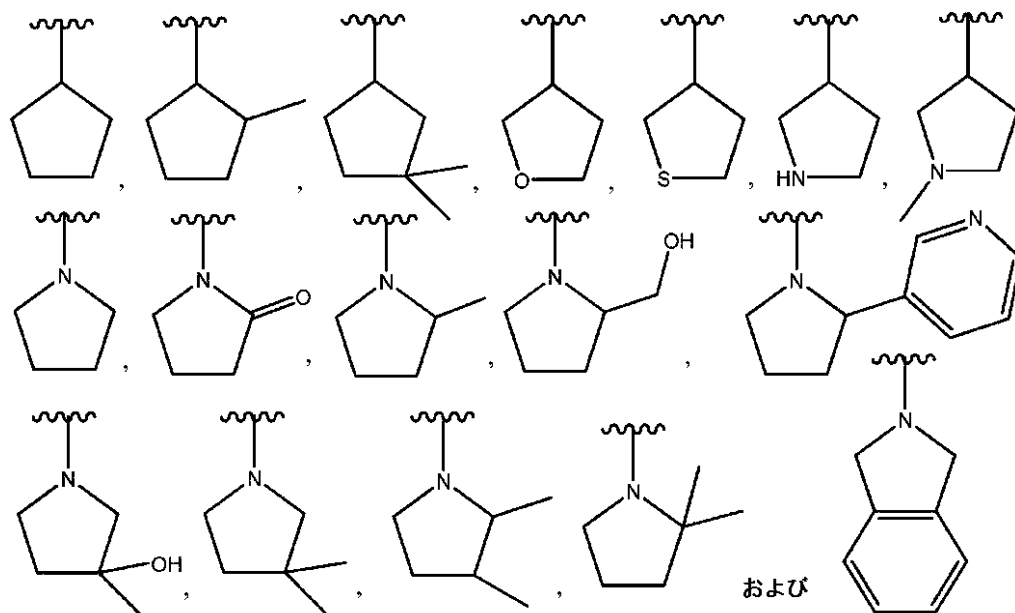
30

他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが、下式の構造から選択される5員環の置換または非置換シクロアルキルまたはヘテロシクリルである本明細書で詳述された式、例えば、式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である：

40

## 【0243】

## 【化67】



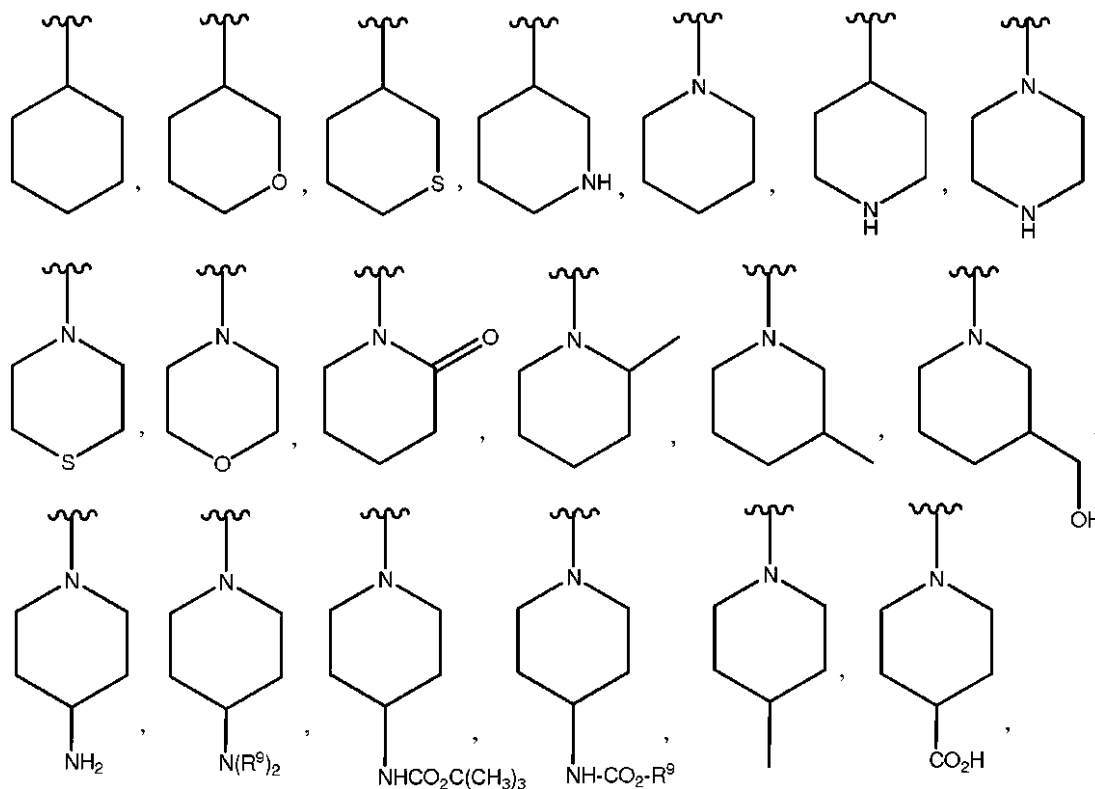
10

他の変形態態では、本発明の化合物は、Qが下式の構造から選択される6員環の置換または非置換シクロアルキルまたはヘテロシクリルである本明細書で詳述された式、例えば、式(I)、(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形態態または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である：

20

## 【0244】

## 【化68】

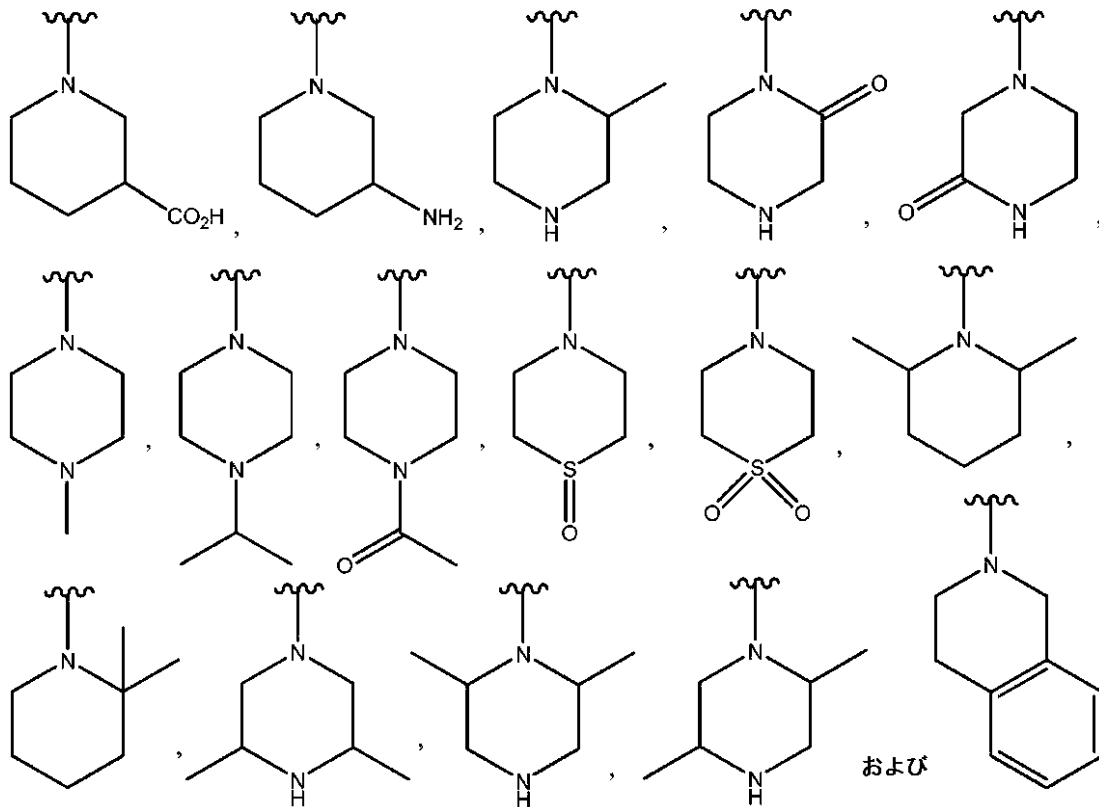


30

40

## 【0245】

【化69】



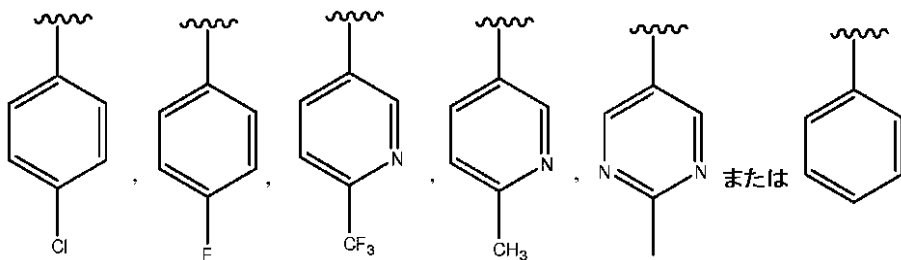
10

20

また他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが下式の構造の部分である式(I)もしくは(Ia)または本明細書で詳述された前記の任意の変形形態の化合物、または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)または(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である：

【0246】

【化70】



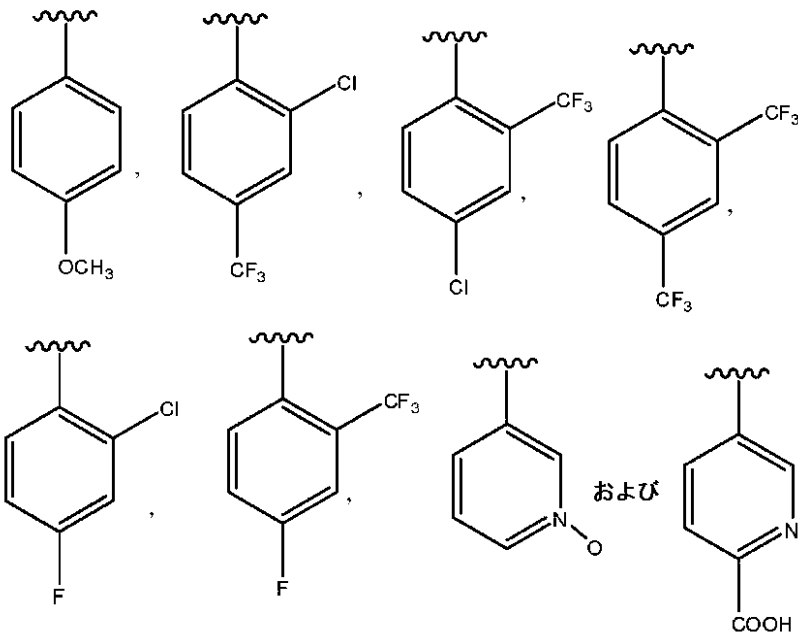
30

他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが下式の構造から選択される部分である式(I)もしくは(Ia)または本明細書で詳述された前記の任意の変形形態の化合物、または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVk)または(Va)~(Vzv)のいずれか1つによる化合物である：

【0247】

40

## 【化 7 1】



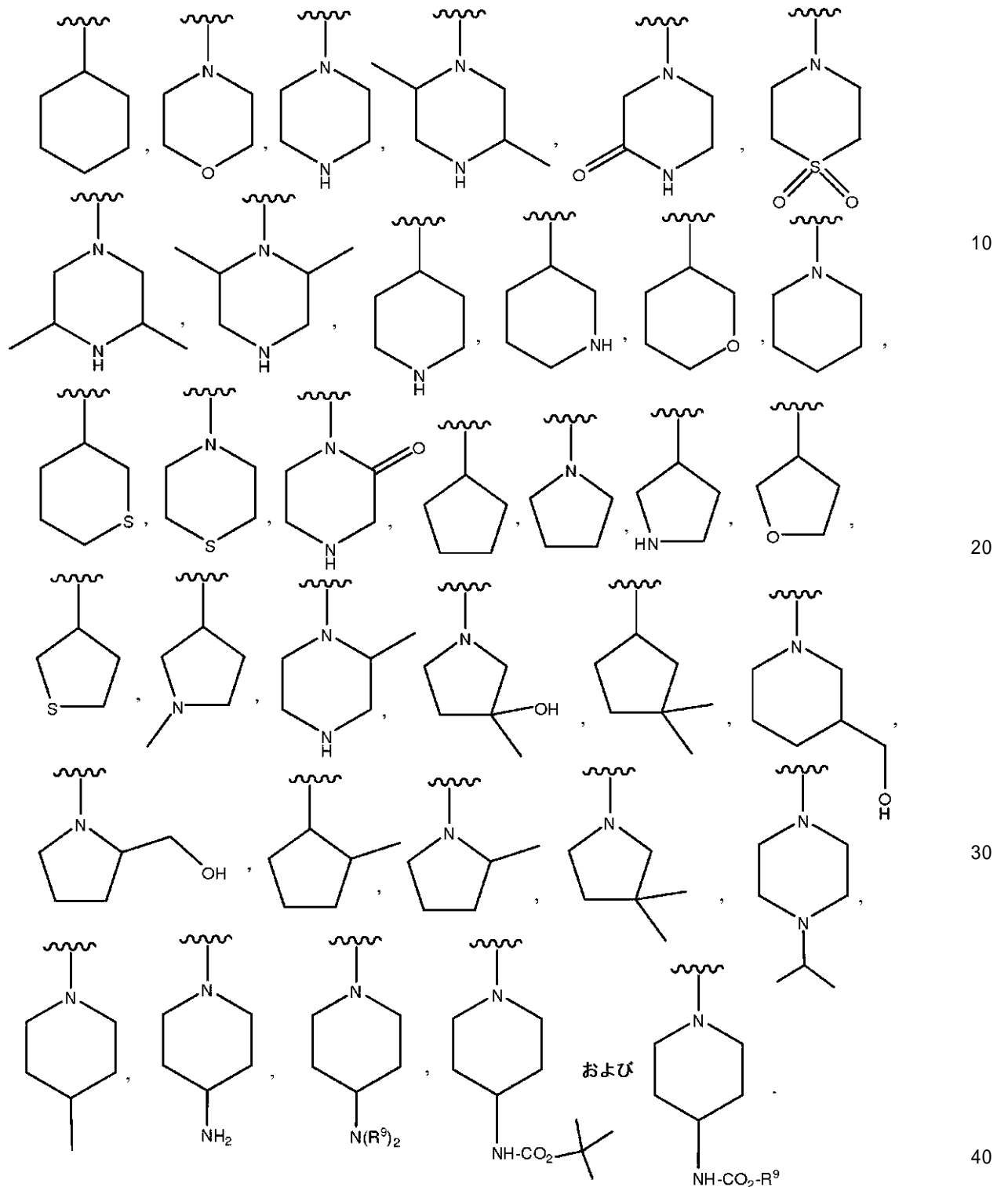
10

また他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが下式の構造から選択される部分である  
 式(I)もしくは(Ia)または本明細書で詳述された前記の任意の変形形態の化合物、  
 または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)  
 )または(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である：

20

## 【0248】

## 【化72】

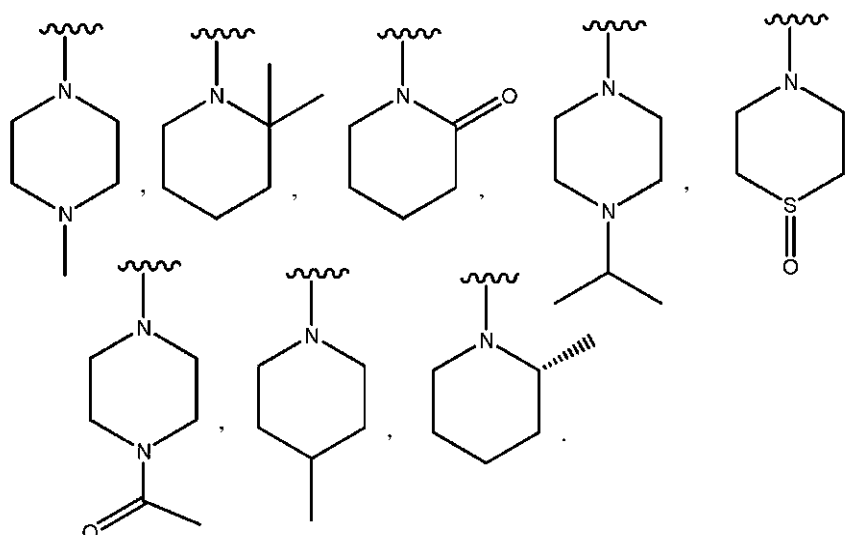


また他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが下式の構造から選択される部分である式(I)もしくは(Ia)または本明細書で詳述された前記の任意の変形形態の化合物、または式(IIa)~(II n)、(IIIa)~(III x)、(IVa)~(IV f)または(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である:

【0249】



## 【化73】

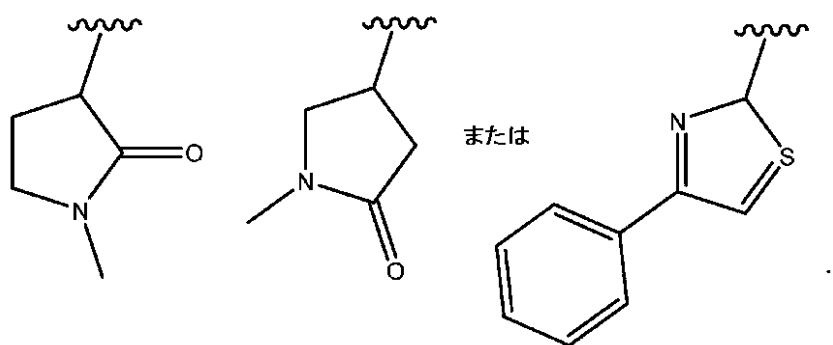


10

本明細書で詳述された式のさらなる変形形態では、Qは、下式の部分である：

## 【0250】

## 【化74】



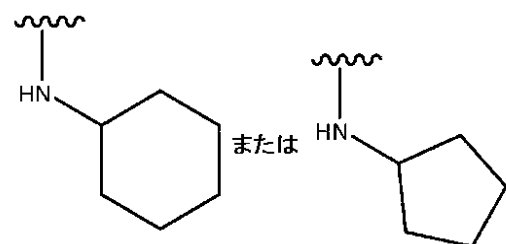
20

他の変形形態では、本発明の化合物は、Qが非置換アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アミノアシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノ部分である式(I)もしくは(Ia)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(IVa)~(IVf)もしくは(Va)~(Vu)のいずれか1つによる化合物である。特定の変形形態では、Qは非置換アミノである。他の変形形態では、Qは、部分-N(Me)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)などの式-N(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル)<sub>2</sub>の置換アミノである。他の変形形態では、Qは、式：

30

## 【0251】

## 【化75】



40

の部分などの式-N(H)(シクロアルキルまたは置換シクロアルキル)の置換アミノである。

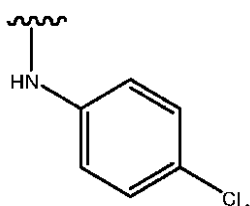
## 【0252】

50

他の変形形態では、Qは、式：

【0253】

【化76】



の部分などの式 - N(H) (アリールまたは置換アリール) の置換アミノである。

10

【0254】

特定の変形形態では、Qは、アミノまたは置換アミノであり、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は一緒になって、カルボニル部分を形成している。また他の変形形態では、Qはアシルアミノ部分である。いっそう他の変形形態では、Qはアシルアミノ部分であり、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は両方とも水素である。

【0255】

他の変形形態では、Qは、部分 - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> などの式 - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキルのアルコキシ基である。また他の変形形態では、Qは、アルコキシ基であり、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は一緒になって、カルボニル部分を形成している。いっそうさらなる変形形態では、Qは、カルボニルアルコキシ部分である。また他の変形形態では、Qは、カルボニルアルコキシ部分であり、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は、両方とも水素である。

20

【0256】

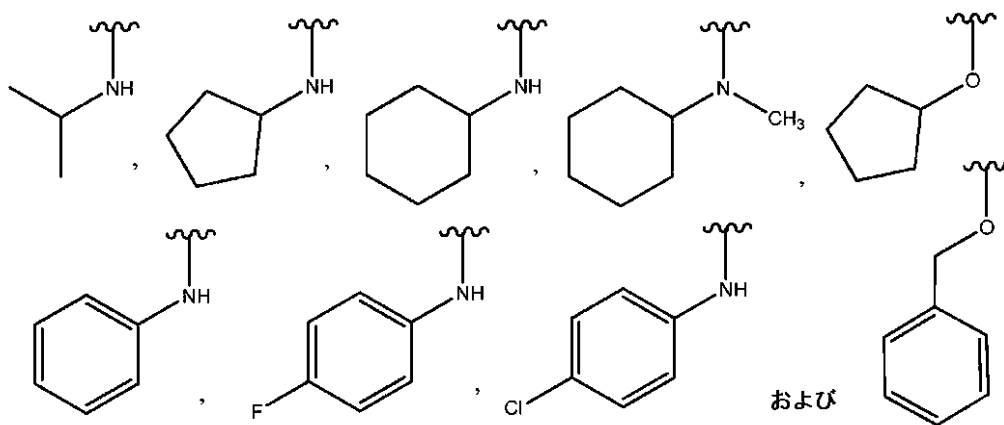
いっそう他の変形形態では、Qは、アシルオキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノ部分である。一変形形態では、Qは、アシルオキシ、アミノカルボニルアルコキシまたはアシルアミノ部分であり、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は両方とも、水素である。

【0257】

一変形形態では、Qは、下式の構造から選択される部分である：

【0258】

【化77】



30

40

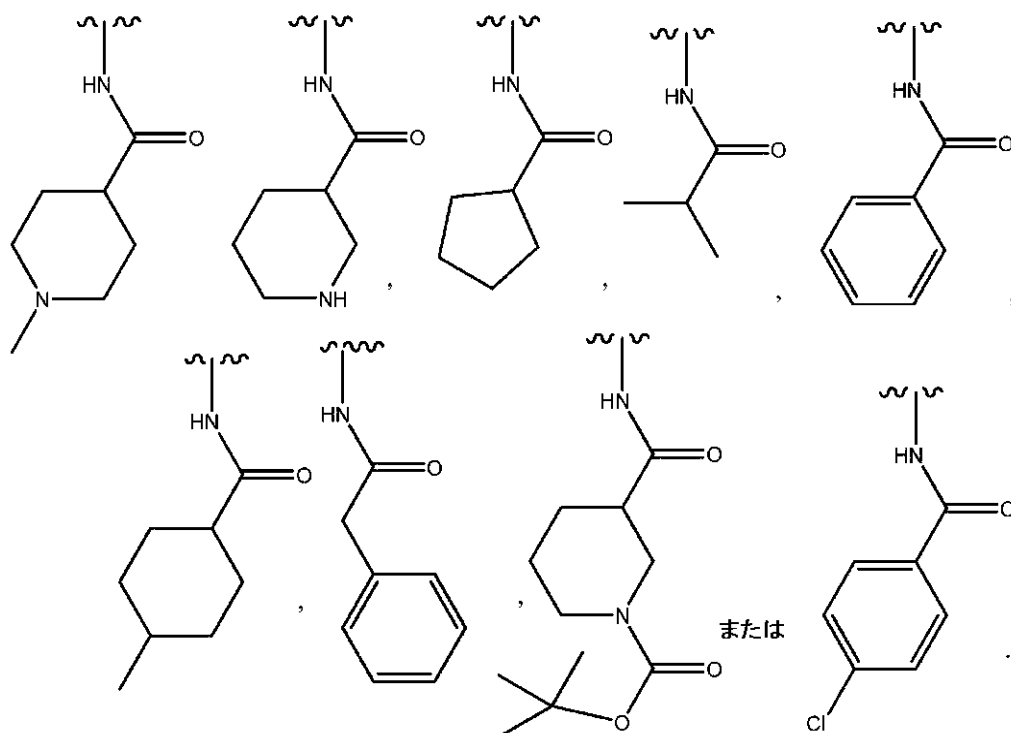
本発明は、Qがアミノアシル部分である式 (I) もしくは (Ia) の化合物または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式 (IIa) ~ (II n)、(III a) ~ (III x)、(IV a) ~ (IV k) もしくは (V a) ~ (V z v) のいずれか1つによる化合物を包含する。一変形形態では、Qは、Qが式 - NHC(O)R<sub>b</sub> である場合など、R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> の少なくとも1個がHであるアミノアシル基である。一変形形態では、Qは、- NHC(O) - ヘテロシクリル、- NHC(O) - 置換ヘテロシクリル、- NHC(O) - アルキル、- NHC(O) - シクロアルキル、- NHC(O) - アルカリールおよび - NHC(O) - 置換アリールからなる群から選択されるアミノアシル部分である。他の変形形態では、Qは、- NHC(O) - C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub> ヘテロシクリル、- NH

50

C(O) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、-NHC(O) - C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、-NHC(O) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルカリールおよび -NHC(O) - 置換フェニルからなる群から選択されるアミノアシル部分である。特定の変形形態では、Qは、下式の部分である：

【0259】

【化78】



10

20

一変形形態では、本発明の化合物は、Qがアシルオキシである式(I)もしくは(Ia)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa) ~ (IIn)、(IIIa) ~ (IIIx)、(Iva) ~ (IVk)もしくは(Va) ~ (Vzv)のいずれか1つによる化合物である。

【0260】

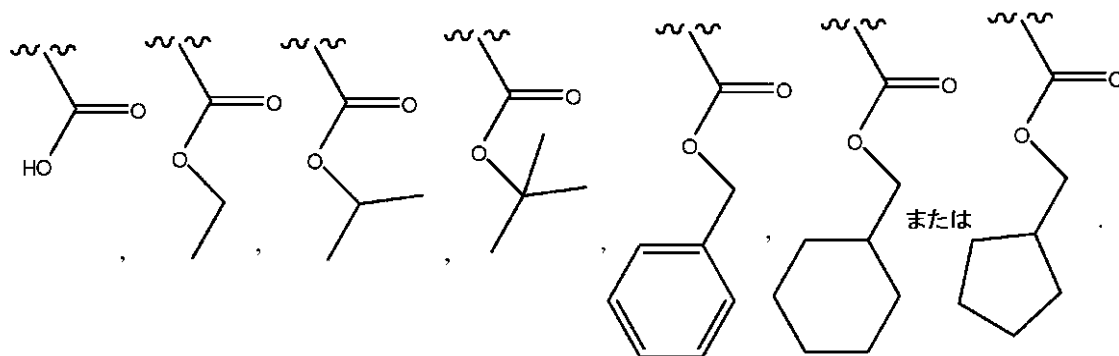
一変形形態では、本発明の化合物は、Qがカルボニルアルコキシ部分である式(I)もしくは(Ia)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa) ~ (IIn)、(IIIa) ~ (IIIx)、(Iva) ~ (IVk)もしくは(Va) ~ (Vzv)のいずれか1つによる化合物である。一変形形態では、Qは、式 - C(O) - O - R (式中、RはH、アルキル、置換アルキルまたはアルカリールである)のカルボニルアルコキシ部分である。一変形形態では、Qは、式 - C(O) - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルのカルボニルアルコキシ部分である。特定の変形形態では、Qは、式 - C(O) - O - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>のカルボニルアルコキシ部分である。一変形形態では、Qは、- C(O) - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、- C(O) - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルカリール、- C(O) - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> 置換アルキルおよび - C(O) - OHからなる群から選択されるカルボニルアルコキシ部分である。他の変形形態では、Qは、- C(O) - O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである。特定の変形形態では、Qは、下式の部分である：

【0261】

30

40

## 【化79】



10

他の変形形態では、本発明の化合物は、Qがアミノカルボニルアルコキシ部分である式(I)もしくは(Ia)または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(Iva)~(IVk)もしくは(Va)~(Zv)のいずれか1つによる化合物である。一変形形態では、Qは、式-NHC(O)-O-R<sub>b</sub>のアミノカルボニルアルコキシ部分である。他の変形形態では、Qは、式-NHC(O)-O-R<sub>b</sub>(式中、R<sub>b</sub>は、置換アルキル基である)のアミノカルボニルアルコキシ部分である。特定の変形形態では、Qは、式-NH-C(O)-O-CH<sub>2</sub>-C(Cl)<sub>3</sub>の部分である。

## 【0262】

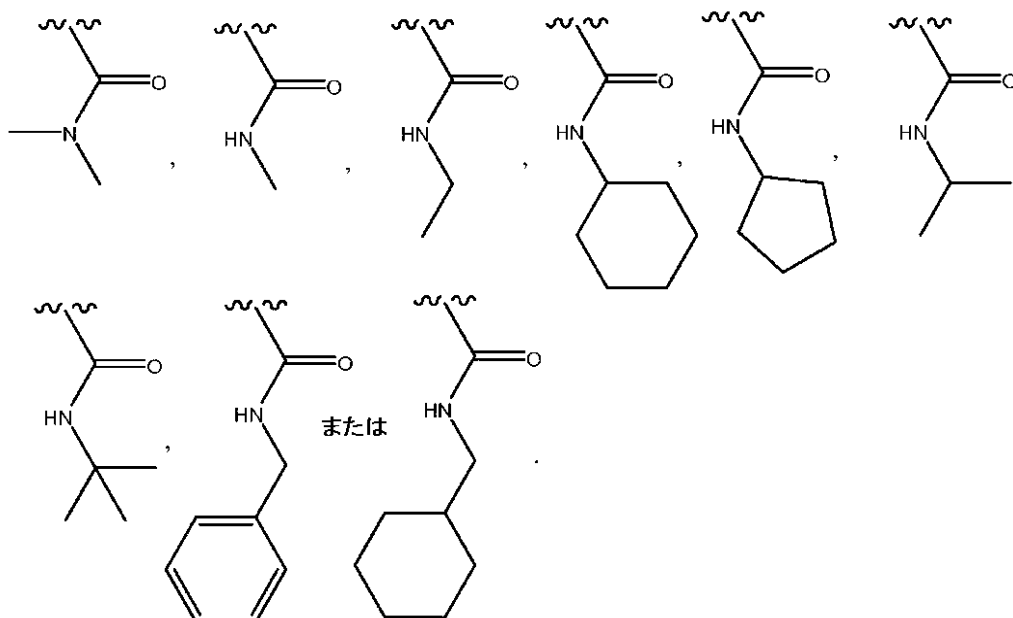
20

本発明はまた、Qがアシルアミノ部分である式(I)もしくは(Ia)の化合物または本明細書中で詳述された前記の任意の変形形態または式(IIa)~(IIn)、(IIIa)~(IIIx)、(Iva)~(IVk)もしくは(Va)~(Zv)のいずれか1つによる化合物を包含する。一変形形態では、Qは、Qが式-C(O)N(H)(R<sub>b</sub>)である場合のようなR<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>の少なくとも1個がHであるアシルアミノ基である。他の変形形態では、Qは、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>の両方がアルキルであるアシルアミノ基である。一変形形態では、Qは、-C(O)-N(H)(アルキル)、-C(O)-N(アルキル)<sub>2</sub>、-C(O)-N(H)(アルカール)および-C(O)-N(H)(アール)からなる群から選択されるアシルアミノ部分である。他の変形形態では、Qは、-C(O)-N(H)<sub>2</sub>、-C(O)-N(H)(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル)、-C(O)-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>および-C(O)-N(H)(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルカール)からなる群から選択されるアシルアミノ部分である。特定の変形形態では、Qは、下式の部分である：

30

## 【0263】

## 【化80】



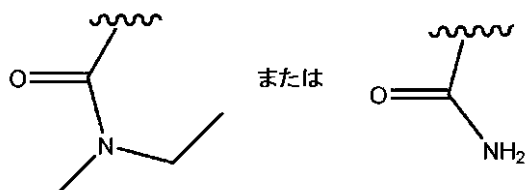
10

本明細書で詳述された式のさらなる変形形態では、Qは、下式の部分である：

## 【0264】

20

## 【化81】



本明細書で詳述された式のいっそうさらなる変形形態では、Qは、シアノである。式(E)の一変形形態または本明細書で詳述された任意の変形形態では、Qは、カルボキシまたはアルキニル以外である。

30

## 【0265】

本明細書で詳述された任意の式は、適用可能な場合、一変形形態では、上記本明細書で詳述された部分をQとして有する。「適用可能な場合」とは、このようなQ部分が、式がそのような構造を包含する場合の変形形態であることが意図されていると理解される。例えば、所定の式が、Qがフェニル部分である構造を包含しない場合、フェニル部分は、その特定の式には適用できないが、Qがフェニル部分である構造をまさに包含する式には適用可能なままである。

## 【0266】

さらなる変形形態では、本発明の化合物は、 $R^1$ が非置換アルキルであり、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10}$ がHであり、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ および $X^{10}$ がそれぞれ独立に、NまたはCHであり、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ および $R^{8f}$ がそれぞれ独立に、Hまたはヒドロキシルであり、Qが、これらに限られないが、置換もしくは非置換フェニルまたはピリジル基を包含する置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールである式(I)の化合物である。Qが置換フェニルまたはピリジル基である場合、一変形形態では、これは、少なくとも1個のメチル基で置換されている。

40

## 【0267】

まださらなる変形形態では、本発明の化合物は、 $R^1$ が置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールであり； $R^2$ がH、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロゲンであり； $R^{3a}$ および $R^{3b}$ がそれぞれ独立に、Hまたはハロゲンであり； $X^7$ 、 $X^8$

50

、 $X^9$  および  $X^{10}$  がそれぞれ  $CR^4$  であり、ここで、 $R^4$  は、式 (I) で定義された通りであるか、または特定の變形形態では、 $R^4$  は H、ハロ、ピリジル、メチルまたはトリフルオロメチルであり； $R^{10}$  が H であり、Q が、これらに限られないが、置換もしくは非置換ピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、フラニル、ピロリルまたはチオフェニル基を包含する置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールである式 (I) の化合物である。特定の變形形態では、Q は、少なくとも 1 個の置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロまたはベルハロアルキル部分で置換されているピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、フラニル、ピロリルまたはチオフェニル基である。一變形形態では、 $R^1$  が、プロピレート、メチル、エチル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、2-メチルブチル、プロパナール、1-メチル-2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエタナール、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換フェニル、ペラジニル-4-イル、ヒドロキシシクロペンタ-3-イル、ヒドロキシシクロペンタ-2-イル、ヒドロキシシクロプロパ-2-イル、1-ヒドロキシ-1-メチルシクロプロパ-2-イルまたは 1-ヒドロキシ-1,2,2-トリメチル-シクロプロパ-3-イルである本明細書に詳述された變形形態の化合物を提供する。

## 【0268】

いっそうさらなる變形形態では、本発明の化合物は、 $R^1$  が置換または非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり； $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  がそれぞれ独立に、H またはハロであり； $X^1$  が N であり； $R^4$  がそれぞれ独立に、H、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ベルハロアルキル、置換または非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり； $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  がそれぞれ H であり；Q が置換もしくは非置換シクロヘキシル、モルホリニル、ペラジニル、チオモルホリニル、シクロペンチルまたはピロリジニル部分である式 (I) の化合物である。本発明はまた、 $R^1$  がメチルであり；少なくとも 1 個の  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  が  $CR^4$  であり、 $R^4$  がそれぞれ独立に、H、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチルである式 (I) の化合物を包含する。本発明は、詳述された任意の變形形態において、Q が少なくとも 1 個のカルボニル、ヒドロキシメチル、メチルまたはヒドロキシ基で置換されている化合物を包含する。

## 【0269】

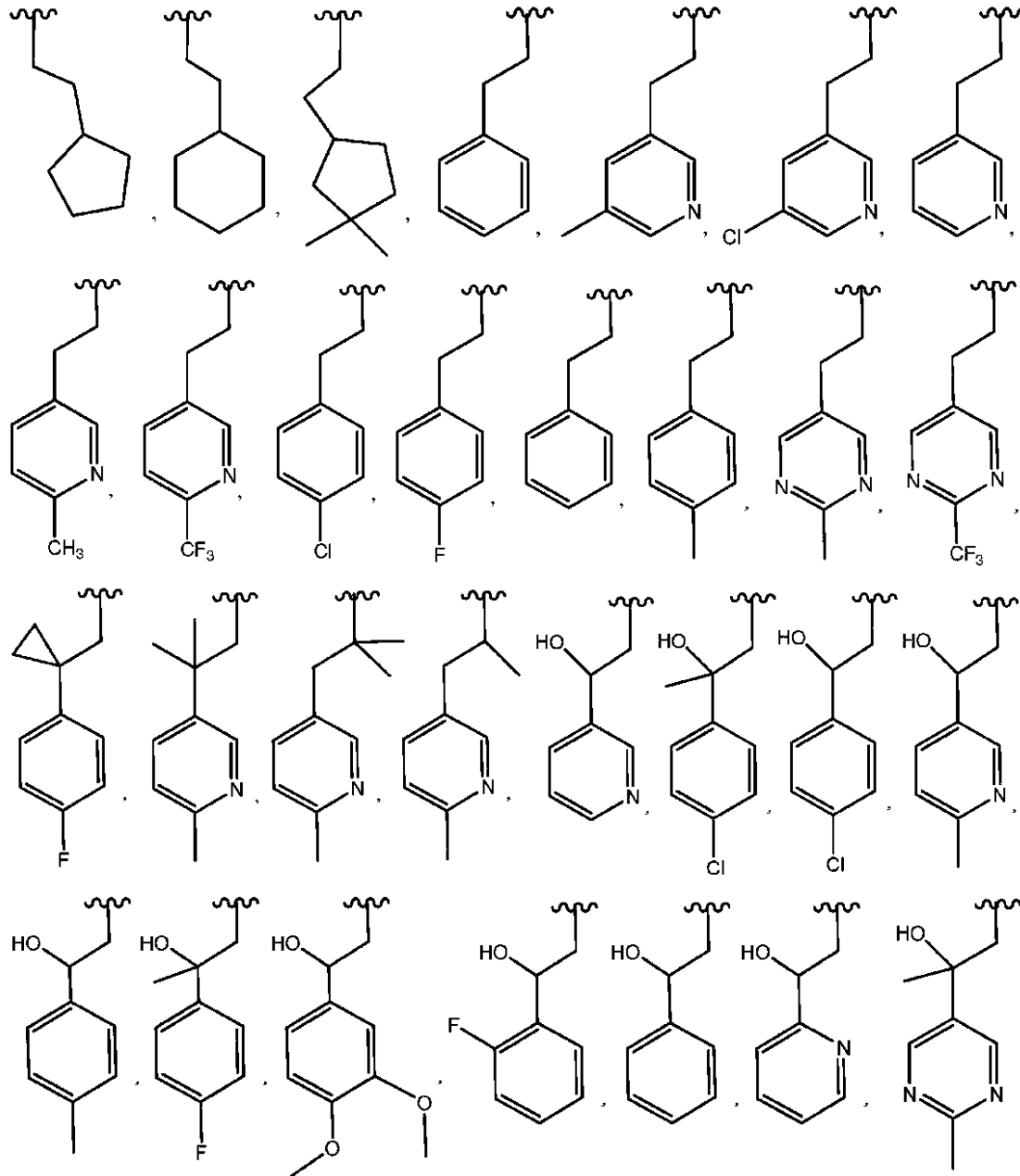
特定の變形形態では、化合物は、 $R^1$  が置換または非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり； $R^2$  が H、置換または非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり； $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が両方とも H であり； $X^1$  が N であり； $R^4$  がそれぞれ独立に、H、ハロまたは置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり； $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  がそれぞれ H であり； $R^{10}$  が H、ハロ、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシル、アルコキシルである式 (I) の化合物である。この變形形態の一態様では、Q は、置換もしくは非置換ピリジル、フェニル、ピラジニル、ペラジニル、ピロリジニルまたはチオモルホリニル基であってよい。この變形形態の他の態様では、Q は、少なくとも 1 個のメチルまたはハロ基で置換されたピリジル、フェニル、ピラジニル、ペラジニル、ピロリジニルまたはチオモルホリニル基である。この變形形態のまだ他の態様では、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、 $CR^4$  であり、 $R^4$  はそれぞれ独立に、H、ハロまたはメチルである。

## 【0270】

他の變形形態では、本発明の化合物は、q、m、Q および  $R^{8a} \sim R^{8f}$  が一緒になって、下式の構造の部分形成している式 (I)、(E) もしくは (Ia) または本明細書で詳述された前記の任意の變形形態または式 (IIa) ~ (II n)、(II Ia) ~ (II Ix)、(IV a) ~ (IV f) もしくは (Va) ~ (Vu) のいずれか 1 つによる化合物である：

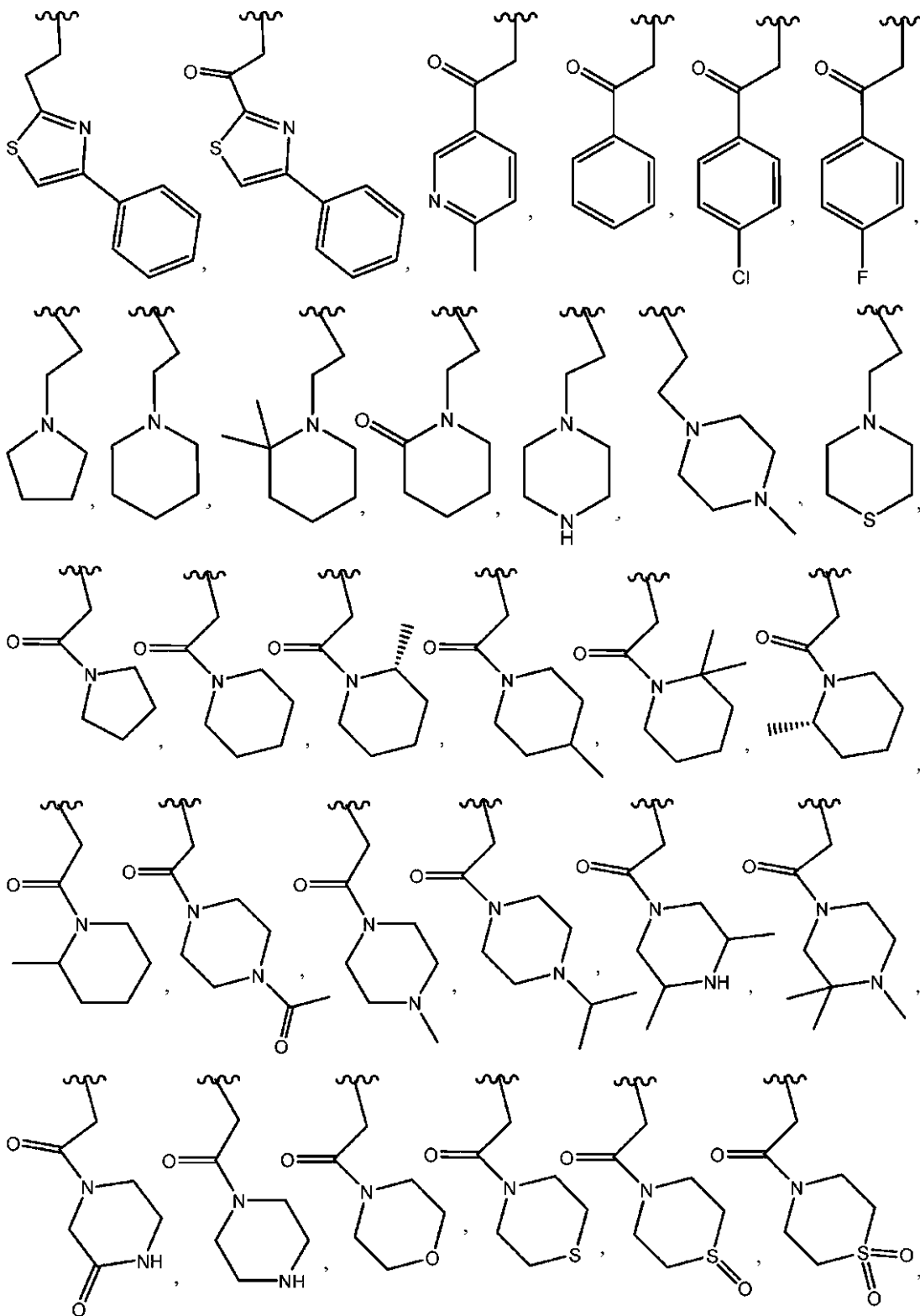
## 【0271】

【化 8 2】



【 0 2 7 2 】

【化 8 3】



10

20

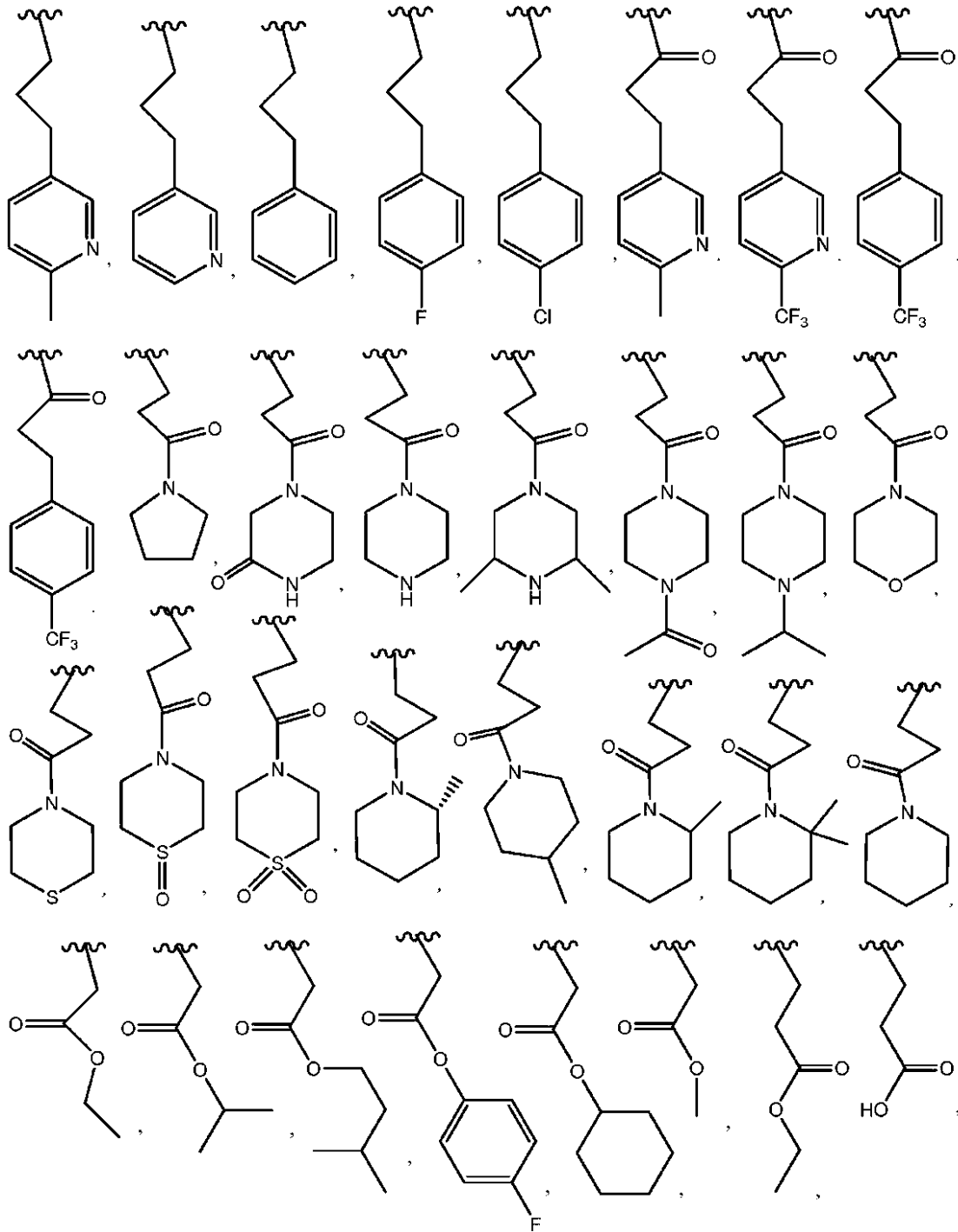
30

40

【 0 2 7 3】

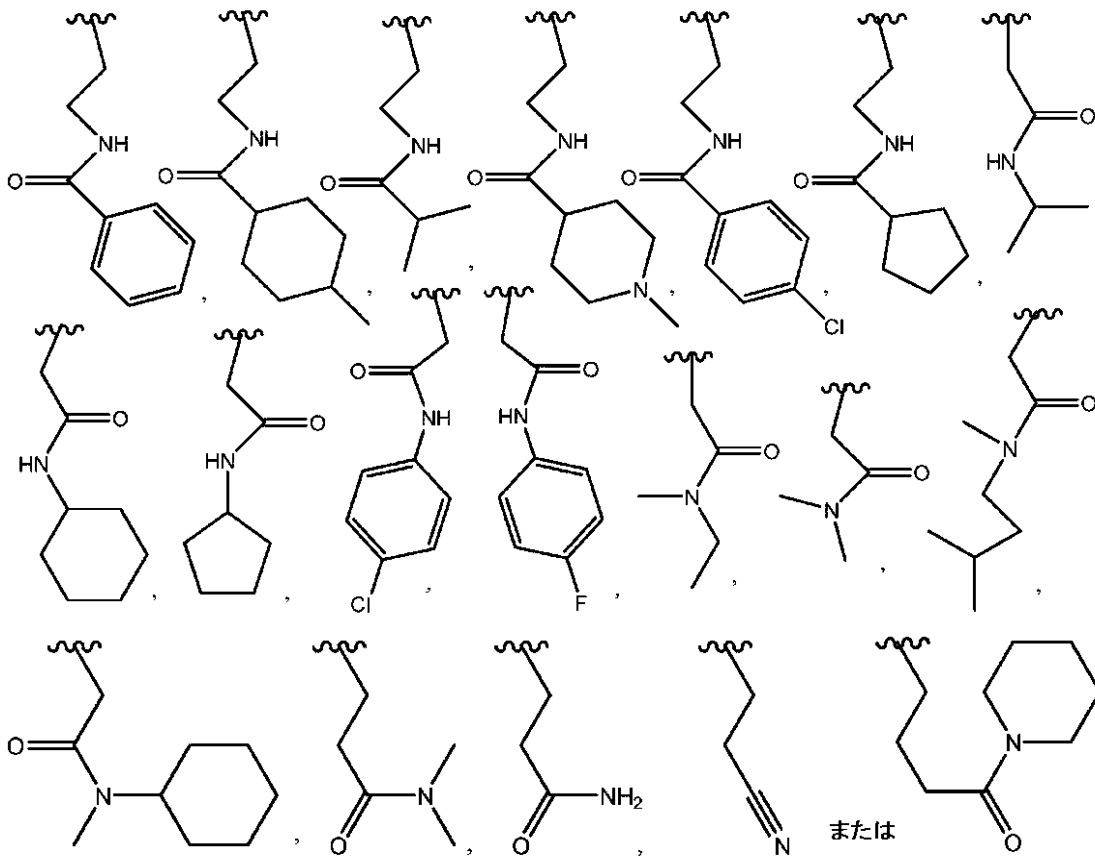


【化 8 4】



【 0 2 7 4】

## 【化85】



10

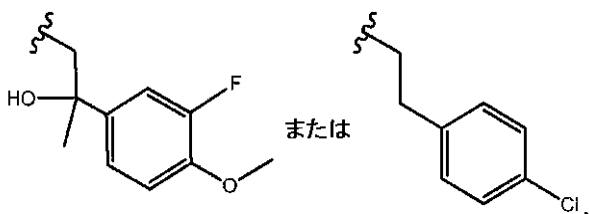
20

他の変形形態では、本発明の化合物は、q、m、QおよびR<sup>8a</sup> ~ R<sup>8f</sup> が一緒になって、ここに列挙されている部分または下式の構造の部分のいずれかを形成している式 (I)、(E) もしくは (Ia) または本明細書で詳述された前記の任意の変形形態または式 (IIa) ~ (II n)、(IIIa) ~ (III x)、(IVa) ~ (IV f) もしくは (Va) ~ (Vu) のいずれか1つによる化合物である：

【0275】

30

## 【化86】

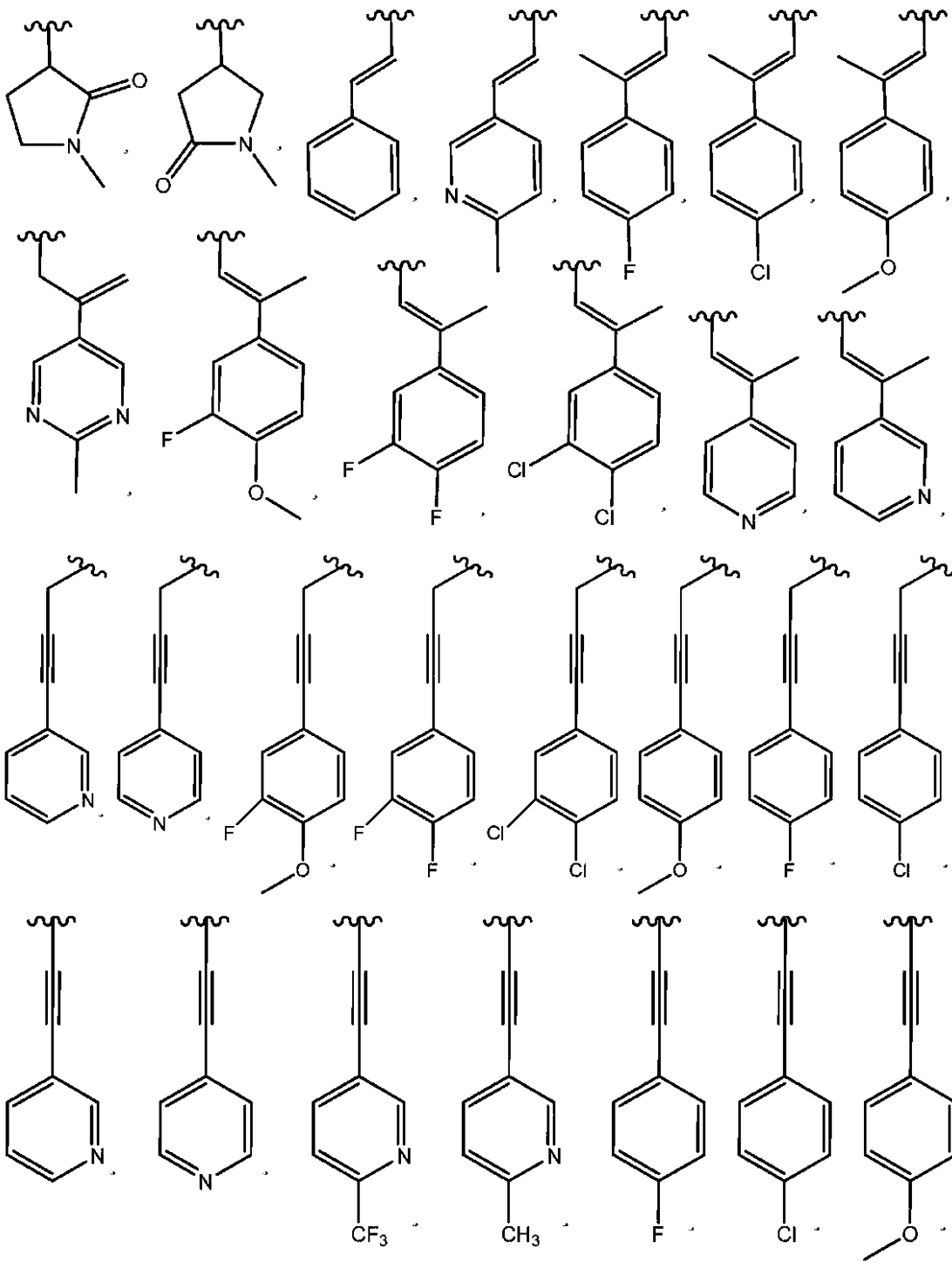


他の変形形態では、本発明の化合物は、q、m、n、Q、R<sup>8a</sup> ~ R<sup>8f</sup>、R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> が、適用可能な場合に一緒になって、下式の構造の部分形成している式 (E) もしくは (F) または本明細書で詳述された前記の任意の適用可能な変形形態である：

【0276】

40

【化 8 7】



10

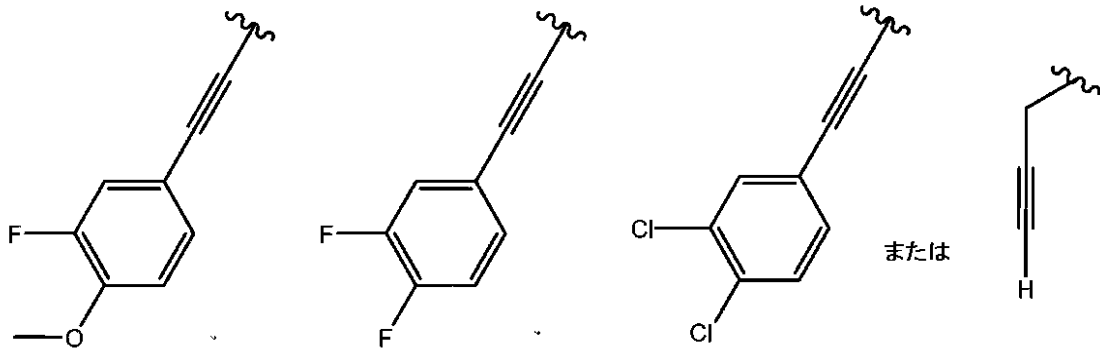
20

30

40

【 0 2 7 7 】

## 【化 8 8】



10

他の変形形態では、本発明の化合物は、 $q$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $Q$ 、 $R^{8a} \sim R^{8f}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が適用可能な場合に一緒になって、ここに列挙されている部分または下式の構造の部分のいずれかを形成している式 (E) もしくは (F) の化合物または本明細書で詳述された前記の任意の適用可能な変形形態である：

## 【 0 2 7 8】

## 【化 8 9】



20

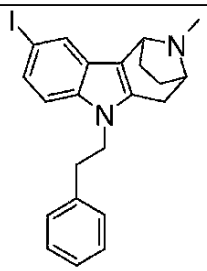
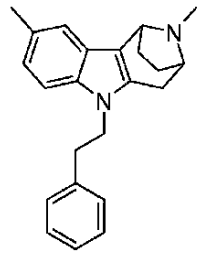
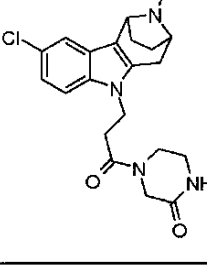
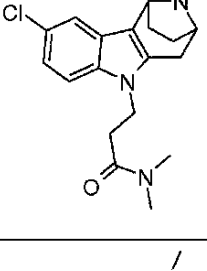
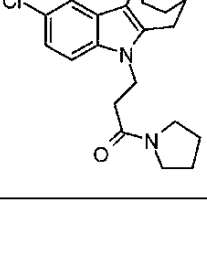
本発明による化合物の例を、表 1 に示す。示されている化合物は、塩が示されていないとしても、塩として存在してもよく、本発明は、当業者にはよく理解されるように、本明細書に示されている化合物の塩および溶媒和物、さらに、化合物の非塩形態および非溶媒和物形態のすべてを包含すると理解される。

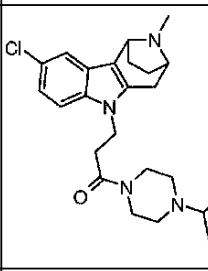
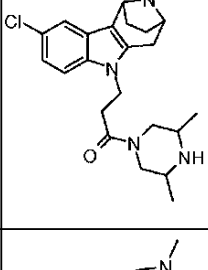
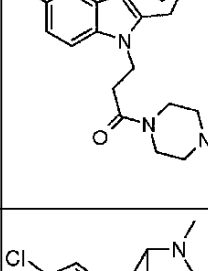
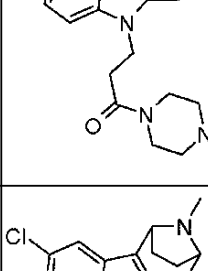
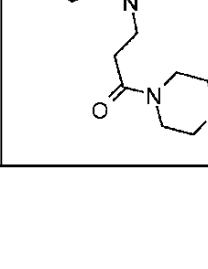
## 【 0 2 7 9】

30

【表 1 - 1】

表1 本発明による代表的な化合物

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     |    |
| 2     |    |
| 3     |   |
| 4     |  |
| 5     |  |

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 6     |    |
| 7     |    |
| 8     |   |
| 9     |  |
| 10    |  |

10

20

30

40

【 0 2 8 0 】

【表 1 - 2】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 11    |    |
| 12    |    |
| 13    |    |
| 14    |    |
| 15    |    |

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 16    |    |
| 17    |    |
| 18    |    |
| 19    |    |
| 20    |    |

10

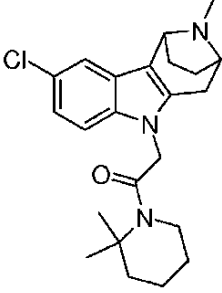
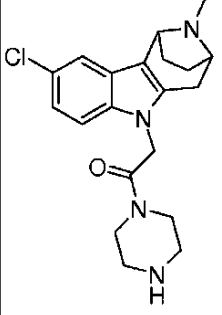
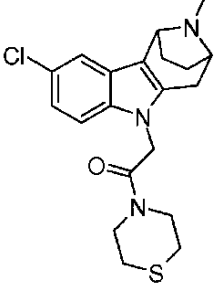
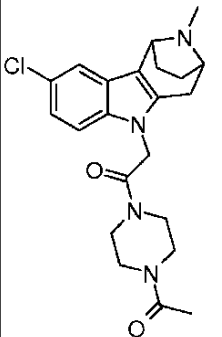
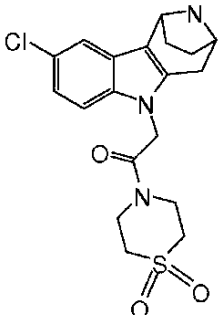
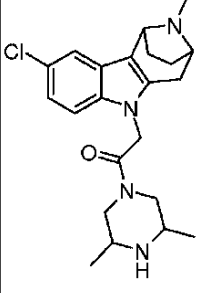
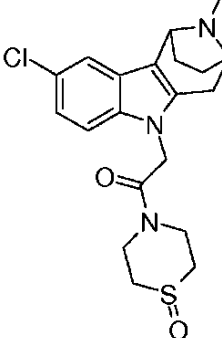
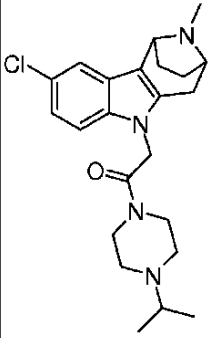
20

30

40

【 0 2 8 1 】

【表 1 - 3】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  | 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 21    |    | 25    |    |
| 22    |    | 26    |    |
| 23    |   | 27    |   |
| 24    |  | 28    |  |

10

20

30

40

【 0 2 8 2 】

【表 1 - 4】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 29    |    |
| 30    |    |
| 31    |    |
| 32    |    |
| 33    |    |
| 34    |    |

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 35    |    |
| 36    |    |
| 37    |    |
| 38    |    |
| 39    |    |

10

20

30

40

【 0 2 8 3 】



【表 1 - 5】

| 化合物番号 | 構造 | 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|-------|----|
| 40    |    | 45    |    |
| 41    |    | 46    |    |
| 42    |    | 47    |    |
| 43    |    | 48    |    |
| 44    |    | 49    |    |
|       |    | 50    |    |

【 0 2 8 4 】

【表 1 - 6】

| 化合物番号 | 構造 | 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|-------|----|
| 51    |    | 56    |    |
| 52    |    | 57    |    |
| 53    |    | 58    |    |
| 54    |    | 59    |    |
| 55    |    | 60    |    |

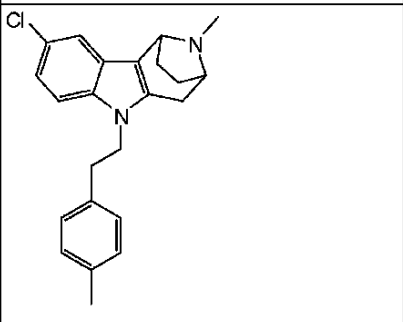
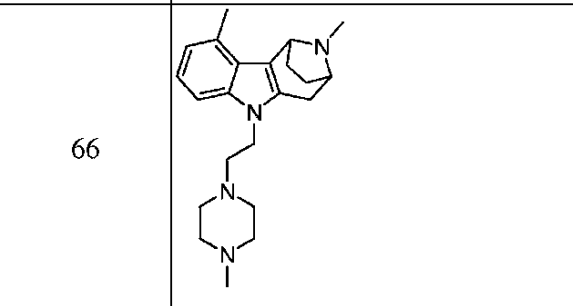
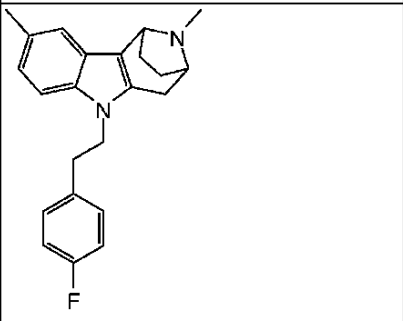
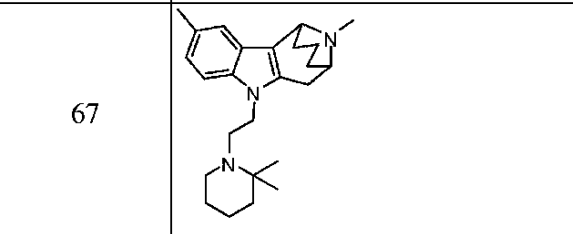
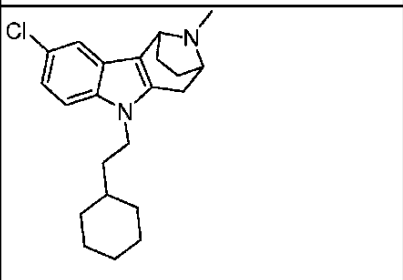
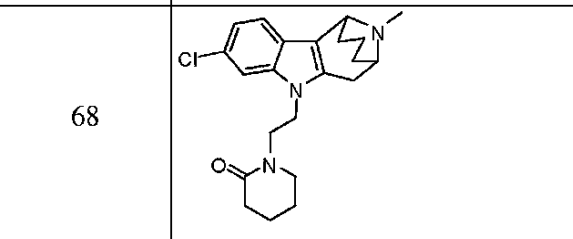
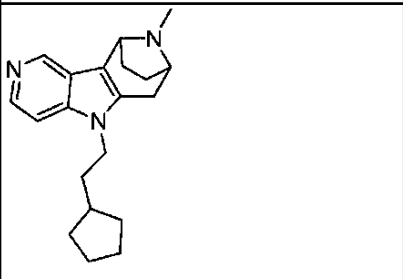
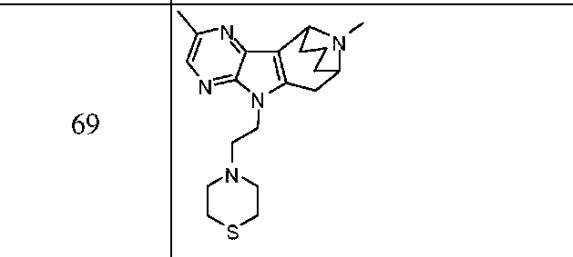
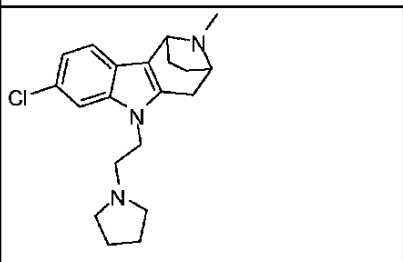
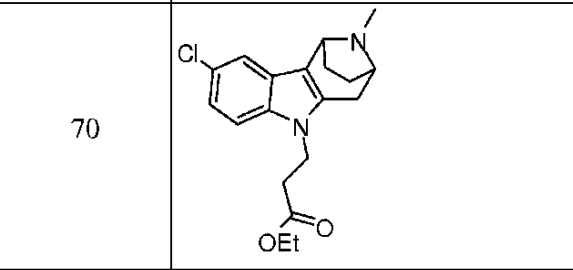
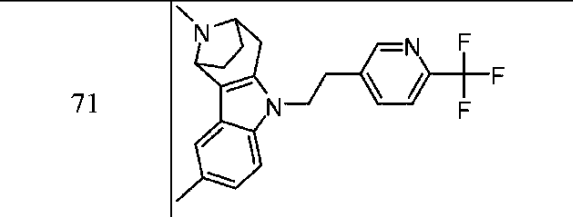
10

20

30

40

【表 1 - 7】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  | 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 61    |    | 66    |    |
| 62    |    | 67    |    |
| 63    |   | 68    |   |
| 64    |  | 69    |  |
| 65    |  | 70    |  |
|       |                                                                                     | 71    |  |

10

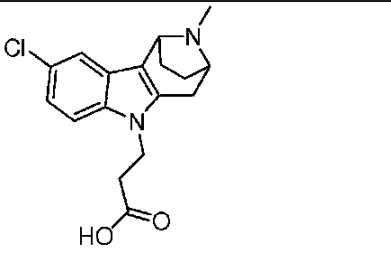
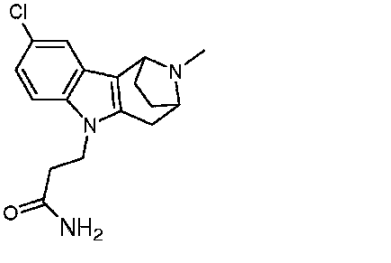
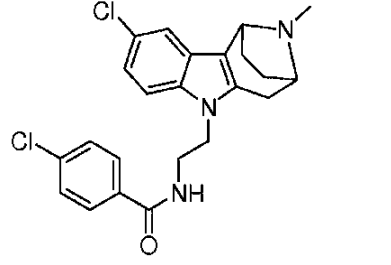
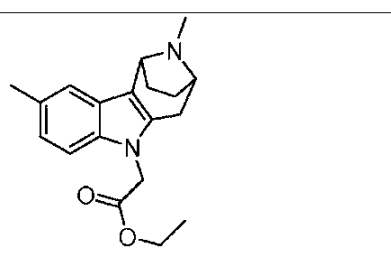
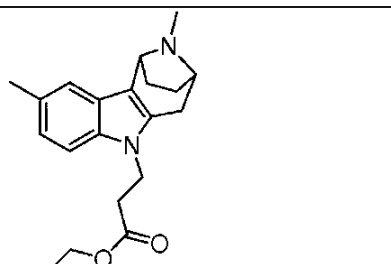
20

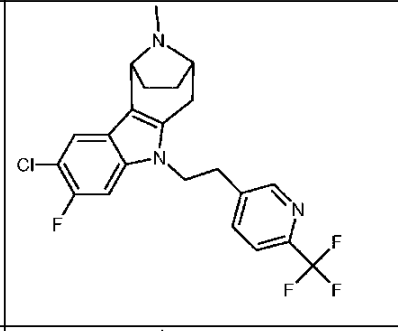
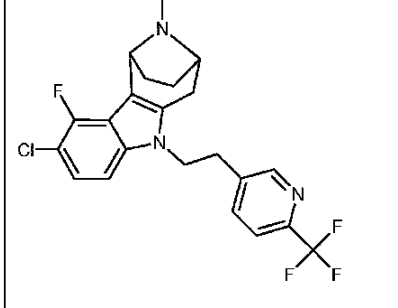
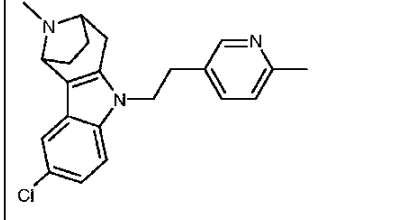
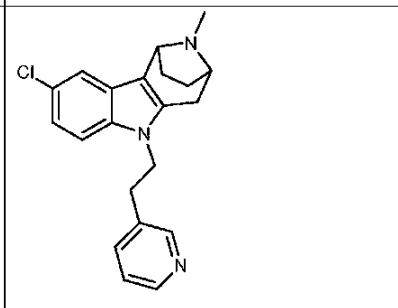
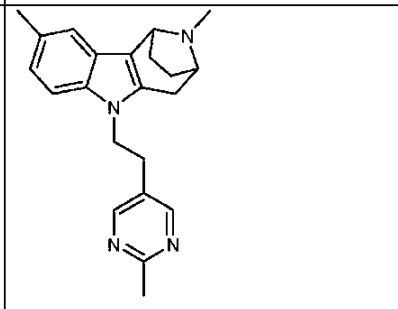
30

40

【 0 2 8 6 】

【表 1 - 8】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 72    |    |
| 73    |    |
| 74    |   |
| 75    |  |
| 76    |  |

| 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 77    |    |
| 78    |    |
| 79    |   |
| 80    |  |
| 81    |  |

10

20

30

40

【 0 2 8 7 】

【表 1 - 9】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 82    |    |
| 83    |    |
| 84    |    |
| 85    |    |

【 0 2 8 8 】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 86    |    |
| 87    |    |
| 88    |    |
| 89    |    |

10

20

30

40

【表 1 - 10】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 90    |    |
| 91    |    |
| 92    |    |
| 93    |    |

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 94    |    |
| 95    |    |
| 96    |    |
| 97    |    |

10

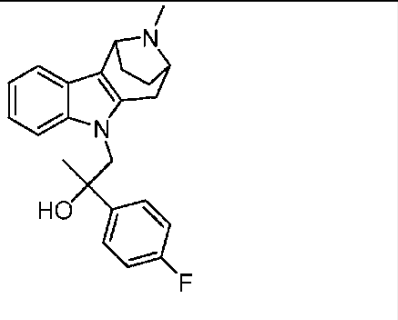
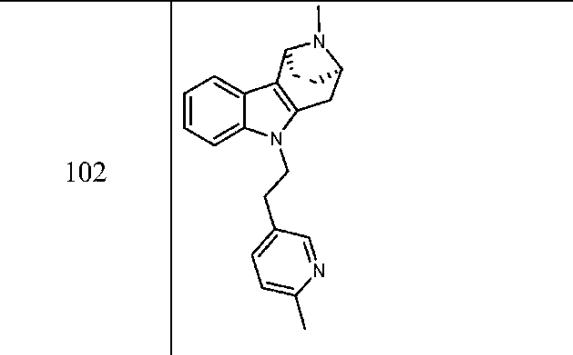
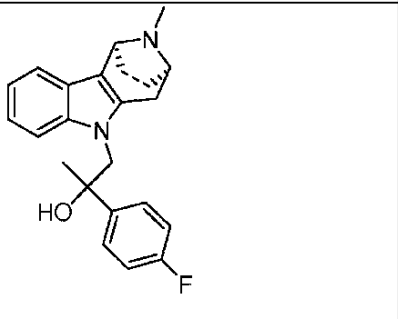
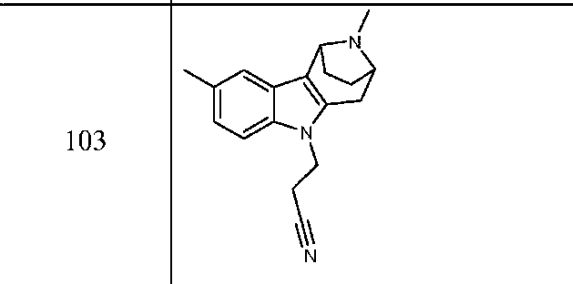
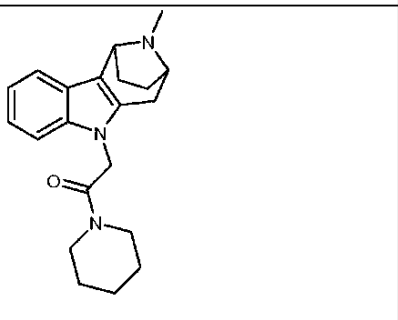
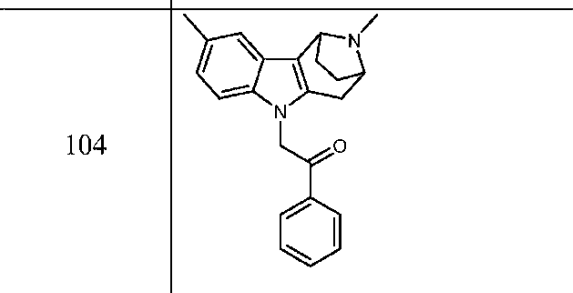
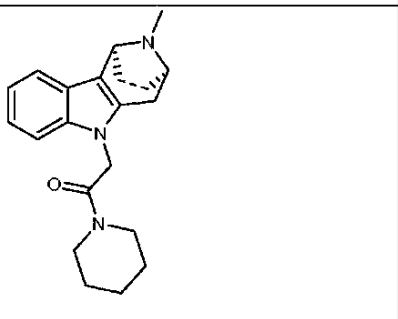
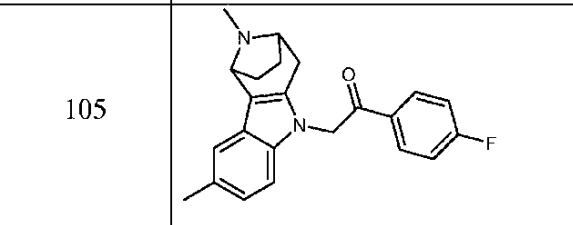
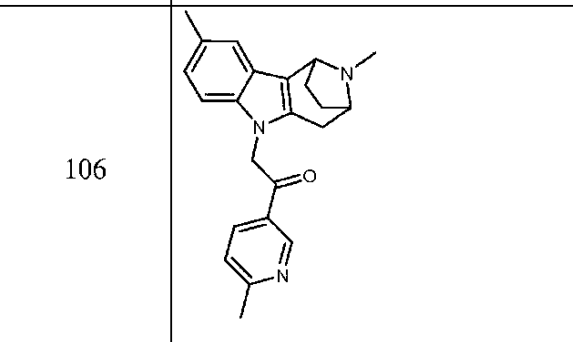
20

30

40

【 0 2 8 9 】

【表 1 - 1 1】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  | 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 98    |    | 102   |    |
| 99    |    | 103   |    |
| 100   |   | 104   |   |
| 101   |  | 105   |  |
|       |                                                                                     | 106   |  |

10

20

30

40

【 0 2 9 0 】

【表 1 - 1 2】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 107   |    |
| 108   |    |
| 109   |    |
| 110   |    |
| 111   |    |

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 112   |    |
| 113   |    |
| 114   |    |
| 115   |    |
| 116   |    |

10

20

30

【 0 2 9 1 】

40



【表 1 - 1 3】

| 化合物番号 | 構造 | 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|-------|----|
| 117   |    | 121   |    |
| 118   |    | 122   |    |
| 119   |    | 123   |    |
| 120   |    | 124   |    |

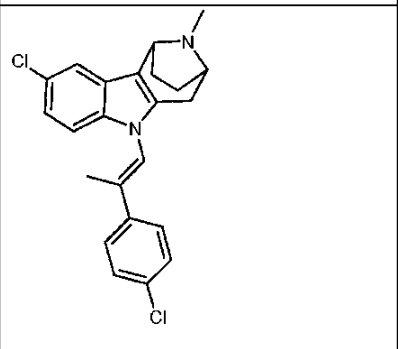
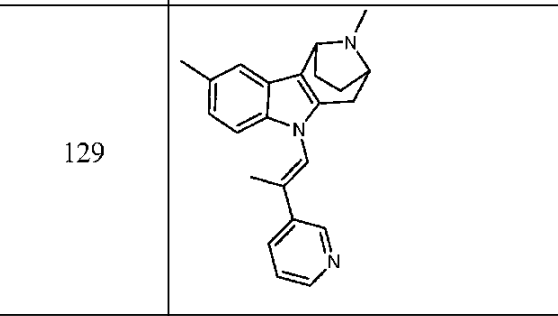
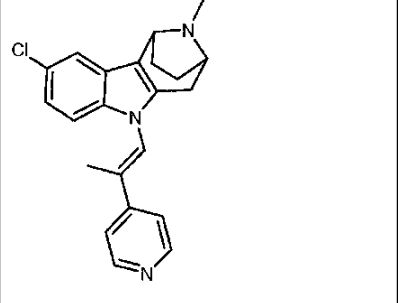
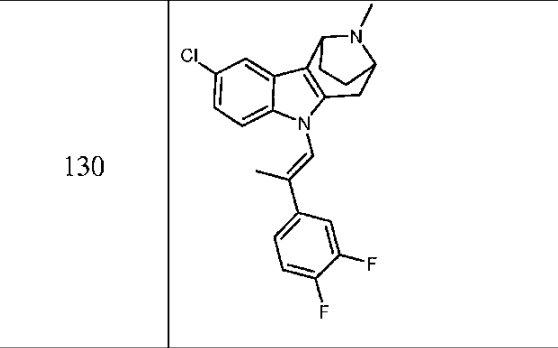
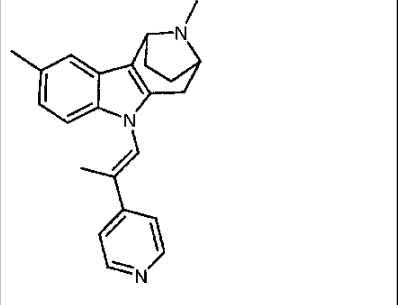
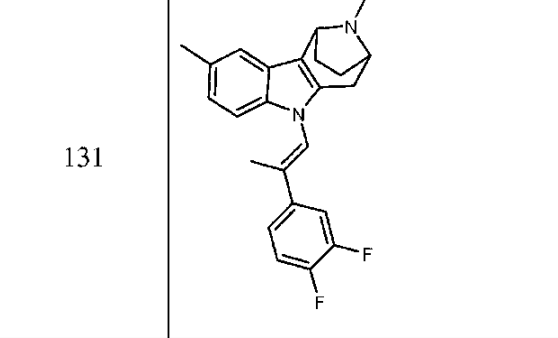
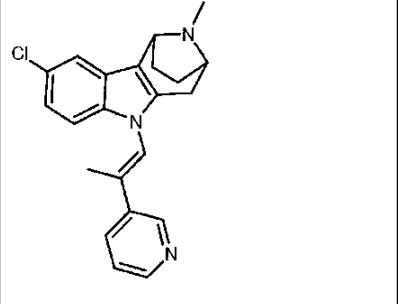
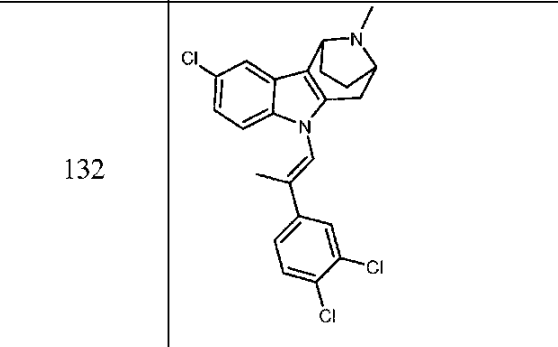
10

20

30

【 0 2 9 2 】

【表 1 - 1 4】

| 化合物番号 | 構造                                                                                  | 化合物番号 | 構造                                                                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 125   |    | 129   |    |
| 126   |    | 130   |    |
| 127   |   | 131   |   |
| 128   |  | 132   |  |

10

20

30

【 0 2 9 3 】

【表 1 - 15】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 133   |    |
| 134   |    |
| 135   |    |
| 136   |    |

【 0 2 9 4 】

| 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|
| 137   |    |
| 138   |    |
| 139   |    |
| 140   |    |
| 141   |    |

10

20

30

40

【表 1 - 16】

| 化合物番号 | 構造 | 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|-------|----|
| 142   |    | 146   |    |
| 143   |    | 147   |    |
| 144   |    | 148   |    |
| 145   |    | 149   |    |

【 0 2 9 5 】

10

20

30

40

【表 1 - 17】

| 化合物番号 | 構造 | 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|-------|----|
| 150   |    | 154   |    |
| 151   |    | 155   |    |
| 152   |    | 156   |    |
| 153   |    | 157   |    |

10

20

30

40

【 0 2 9 6 】

【表 1 - 18】

| 化合物番号 | 構造 | 化合物番号 | 構造 |
|-------|----|-------|----|
| 158   |    | 163   |    |
| 159   |    | 164   |    |
| 160   |    | 165   |    |
| 161   |    |       |    |
| 162   |    |       |    |

本明細書で詳述された任意の化合物の医薬組成物が、本発明には包含される。したがって、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる担体または賦形剤とを含む医薬組成物を包含する。本発明による医薬組成物は、経口、頬、非経口、鼻、局所または直腸投与に適した形態または吸入による投与に適した形態を取ることができる。

## 【0297】

一変形態では、本明細書の化合物は、個体に投与するために調製された合成化合物である。他の変形態では、実質的に純粋な形態で化合物を含有する組成物を提供する。他の変形態では、本発明は、本明細書で詳述された化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物を包含する。他の変形態では、化合物を投与する方法を提供する。精製された形態、医薬組成物および化合物を投与する方法は、本明細書で詳述された任意の

10

20

30

40

50

化合物またはその形態に適している。

【0298】

生物学的アッセイの一般的な記載

本明細書に開示された化合物と、アドレナリン作動性受容体、ドーパミン受容体、セロトニン受容体、ヒスタミン受容体およびイミダゾリン受容体を包含するアミン作動性Gタンパク質共役受容体のパネルとの結合特性を決定することができる。結合特性は、競合結合アッセイなどの当分野で公知の方法により評価することができる。一変形形態では、化合物を、本明細書に詳述されている結合アッセイにより評価する。本明細書に開示されている化合物はまた、細胞ベースのアッセイで、またはさらなる特性決定のために *in vivo* モデルで検査することができる。一態様では、本明細書に開示されている化合物は、本明細書に詳述されている任意の式のものであり、下記の特性の1つまたは複数をさらに示す：リガンドとアドレナリン作動性受容体（例えば、1D、2Aおよび2B）との結合の阻害、リガンドとセロトニン受容体（例えば、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6および5-HT7）との結合の阻害、リガンドとドーパミン受容体（例えば、D2L）との結合の阻害およびリガンドとヒスタミン受容体（例えば、H1、H2およびH3）との結合の阻害；セロトニン受容体（例えば、5-HT2A、5-HT6）に対するアゴニスト/アンタゴニスト活性；ドーパミン受容体（例えば、D2L、D2S）に対するアゴニスト/アンタゴニスト活性；ヒスタミン受容体（例えば、H1）に対するアゴニスト/アンタゴニスト活性；神経突起伸長アッセイでの活性；コリン作動性機能不全/機能低下に関係した記憶機能不全の前臨床モデルでの有効性；および統合失調症の前臨床モデルでの有効性。

10

20

【0299】

一変形形態では、リガンドと受容体との結合の阻害を、本明細書に記載のアッセイで測定する。他の変形形態では、リガンドの結合の阻害を当分野で公知のアッセイで測定する。一変形形態では、リガンドと受容体との結合は、本明細書に記載されているアッセイなどの当分野で公知の適切なアッセイで決定して、少なくとも約80%阻害される。一変形形態では、リガンドと受容体の結合は、本明細書に記載されているアッセイなどの当分野で公知の適切なアッセイで決定して、80%、85%、90%、95%、100%のいずれか1つの概数よりも高く、または約85~95%もしくは約90~100%阻害される。一変形形態では、リガンドと受容体の結合は、当分野で公知のアッセイで決定して少なくとも約80%±20%阻害される。

30

【0300】

一変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種の受容体および多くとも本明細書に詳述されている11種（例えば、a1D、a2A、a2B、5-HT2A、5-HT2C、5-HT6、5-HT7、D2L、H1、H2、H3）との結合を阻害する。一変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種、多くとも本明細書に詳述された11種の受容体との結合を阻害し、さらに、本明細書に記載されているアッセイで測定される通り、本明細書に詳述されている1種または複数の受容体（例えば、セロトニン受容体5-HT2A、セロトニン受容体5-HT6、ドーパミン受容体D2Lおよびドーパミン受容体D2S、ヒスタミン受容体H1）に対してアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示す。一変形形態では、セロトニン受容体5-HT2Aのアゴニスト応答は、本発明の化合物により本明細書に記載されているアッセイなどの適切なアッセイで決定される通り、少なくとも50%、50%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%のいずれか1つの概数だけ阻害される。

40

【0301】

一変形形態では、本発明の化合物は、上記神経伝達物質受容体結合プロファイルを示す。即ち、リガンドと少なくとも1種の受容体および多くは、本明細書に詳述されている通りの11種との結合を阻害し、さらに、例えば、本明細書に記載のアッセイにより測定される通り、神経突起伸長を刺激する。ある種の本発明の化合物は、培養中の一次ニューロンを使用する神経突起伸長アッセイにおいて、活性を示した（実施例11B参照）。本発

50

明の化合物が、脳由来神経栄養因子 (BDNF) および神経成長因子 (NGF) などの天然に生じるプロトタイプ神経栄養性タンパク質の活性に規模的に匹敵する活性を有することを示すデータが示されている。特に、神経突起伸長は、新規のシナプス発生の重要な部分を果たしており、これは、神経障害の治療に有益である。一変形形態では、本明細書に記載のアッセイなどの当分野で公知の適切なアッセイで測定して、約  $1 \mu\text{M}$  の力価で、神経突起伸長が観察される。他の変形形態では、約  $500 \text{ nM}$  の力価で、神経突起伸長が観察される。さらなる変形形態では、約  $50 \text{ nM}$  の力価で、神経突起伸長が観察される。他の変形形態では、約  $5 \text{ nM}$  の力価で、神経突起伸長が観察される。

**【0302】**

他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種および多くとも本明細書に詳述の11種の受容体との結合を阻害し、さらに、本明細書に詳述されている1種または複数の受容体に対してアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示し、さらに、神経突起伸長を刺激する。

10

**【0303】**

さらなる変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種のおよび多くとも本明細書に詳述されている通りの11種の受容体との結合を阻害し、および/または上記の神経伝達物質受容体結合プロファイルを示し、さらに、コリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて効果を示し、即ち、記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、認識促進作用を示す。H1アンタゴニズムは鎮静、体重増加および認識低下に寄与し得るので、この受容体での低い親和性(本明細書に記載のアッセイにおいて  $1 \mu\text{M}$  で、ピラミンの結合の約80%未満の阻害)は、認識促進作用およびより望ましい副作用プロファイルに関連し得る。さらに、この受容体を介してのセロトニン作用が記憶を損ない得るので、5-HT6アンタゴニストとして高い効力を有する本発明の化合物は、認識増強作用を有し得る。

20

**【0304】**

他の変形形態では、本発明の化合物は、少なくとも1種および多くとも本明細書に詳述されている通りの11種の受容体を阻害し、さらに、コリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて効果を示し、即ち、記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、認識促進作用を示し、さらに、本明細書に詳述された1種または複数の受容体に対してアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示す。

30

**【0305】**

さらなる変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと、少なくとも1種および多くとも本明細書に詳述されている通りの11種の受容体との結合を阻害し、さらに、コリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて効果を示し、即ち、記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、認識促進作用を示し、さらに、神経突起伸長を刺激する。

**【0306】**

他の変形形態では、本発明の化合物は、少なくとも1種および多くとも本明細書に詳述されている通りの11種の受容体を阻害し、さらに、コリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて効果を示し、即ち、記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、認識促進作用を示し、さらに、本明細書に詳述された1種または複数の受容体に対してアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示し、さらに、神経突起伸長を刺激する。

40

**【0307】**

さらなる変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種および多くとも11種の受容体との結合を阻害し、さらに、統合失調症の前臨床モデルにおいて測定される通り、抗精神病作用を有し、即ち、統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示す。

**【0308】**

他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種および多くとも11種の受容体との結合を阻害し、さらに、統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示し、

50



さらに、本明細書に詳述された1種または複数の受容体に対してアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示す。

【0309】

さらなる変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種および多くとも11種の受容体との結合を阻害し、統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示し、さらに、神経突起伸長を刺激する。

【0310】

さらなる変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種および多くとも11種の受容体との結合を阻害し、さらに、コリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、記憶保持の増強および記憶障害の低減などの効力を示し、統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示す。

10

【0311】

他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種および多くとも11種の受容体との結合を阻害し、統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示し、さらに、本明細書に詳述された1種または複数の受容体に対してアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示し、さらに、コリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、記憶保持の増強および記憶障害の低減などの効力を示す。

【0312】

他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種および多くとも11種の受容体との結合を阻害し、統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示し、さらに、神経突起伸長を刺激し、さらに、コリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、記憶保持の増強および記憶障害の低減などの効力を示す。

20

【0313】

さらなる変形形態では、本発明の化合物は、少なくとも1種および多くとも本明細書に詳述された11種の受容体との結合を阻害し、さらに、本明細書に詳述されている1種または複数の受容体に対してアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示し、さらに神経突起伸長を刺激し、さらに統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示す。

【0314】

他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドと少なくとも1種および多くとも11種の受容体との結合を阻害し、さらに、統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示し、さらに、本明細書に詳述されている1種または複数の受容体に対してアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示し、さらに、神経突起伸長を刺激し、さらに、コリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、記憶保持の増強および記憶障害の低減などの効果を示す。

30

【0315】

他の変形形態では、本発明の化合物は神経突起伸長を刺激する。他の変形形態では、本発明の化合物は、統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示し、さらに神経突起伸長を刺激する。他の変形形態では、本発明の化合物は神経突起伸長を刺激し、コリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、記憶保持の増強および記憶障害の低減などの効果を示す。他の変形形態では、本発明の化合物は、統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示し、さらに神経突起伸長を刺激し、さらにコリン作動性機能不全/機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、記憶保持の増強および記憶障害の低減などの効果を示す。

40

【0316】

一態様では、本発明の化合物は、リガンドとアドレナリン作動性受容体 1D、2A、2Bとの結合を阻害し、リガンドとセロトニン受容体 5-HT6との結合を阻害する。他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドとアドレナリン作動性受容体 1D、2A、2Bとの、セロトニン受容体 5-HT6との、ならびに次の受容体のいずれか1種または複数：セロトニン受容体 5-HT7、5-HT2Aおよび5-HT2Cとの結合を阻害する。他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドとアドレナリン作動性受

50

容体 1 D、 2 A、 2 Bとの、セロトニン受容体 5 - H T 6 との、ならびに次の受容体のいずれか 1 種または複数：セロトニン受容体 5 - H T 7、 5 - H T 2 A および 5 - H T 2 C との結合を阻害し、さらに、リガンドとヒスタミン受容体 H 1 および / または H 2 との結合の弱い阻害を示す。一変形形態では、リガンドとセロトニン受容体 5 - H T 7 との結合の強い阻害をも示す本発明の化合物が、特に望ましい。他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドとアドレナリン作動性受容体 1 D、 2 A、 2 B との、セロトニン受容体 5 - H T 6 との結合を阻害し、さらに、リガンドとヒスタミン受容体 H 1 および / または H 2 との結合の弱い阻害を示す。この受容体のアゴニストは、記憶の刺激に、さらに体重増加に関与しているので、リガンドとヒスタミン H 1 受容体との結合の弱い阻害が許される。一変形形態では、ヒスタミン受容体 H 1 への結合は、約 8 0 % 未満阻害される。他の変形形態では、リガンドとヒスタミン受容体 H 1 との結合は、本明細書に記載されているアッセイなどの当分野で公知の適切なアッセイにより決定して、7 5 %、7 0 %、6 5 %、6 0 %、5 5 % または 5 0 % のいずれかの概数未満で阻害される。

10

## 【 0 3 1 7 】

他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドとドーパミン受容体 D 2 L との結合を阻害する。他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドとドーパミン受容体 D 2 L との、ならびにセロトニン受容体 5 - H T 2 A との結合を阻害する。他の変形形態では、本発明の化合物は、リガンドとヒスタミン受容体 H 1 との結合を阻害する。ある種の態様では、本発明の化合物はさらに、次の特性の 1 つまたは複数：リガンドとセロトニン 5 - H T 7 受容体との結合の強い阻害、リガンドとセロトニン 5 - H T 2 A 受容体との結合の強い阻害、リガンドとセロトニン 5 - H T 2 C 受容体との結合の強い阻害、リガンドとヒスタミン H 1 受容体との結合の弱い阻害、リガンドとヒスタミン H 2 受容体との結合の弱い阻害およびセロトニン受容体 5 - H T 2 A に対するアンタゴニスト活性を示す。

20

## 【 0 3 1 8 】

一変形形態では、本発明の化合物は、本明細書で詳述された任意の受容体結合態様を示し、さらに、1 種または複数の次の受容体：セロトニン受容体 5 - H T 2 A、セロトニン受容体 5 - H T 6、ドーパミン受容体 D 2 L、ドーパミン受容体 D 2 S およびヒスタミン受容体 H 1 に対してアゴニスト / アンタゴニスト活性を示す。一変形形態では、本発明の化合物は、本明細書で詳述された任意の受容体結合態様を示し、さらに神経突起伸長を刺激する。一変形形態では、本発明の化合物は、本明細書で詳述された任意の受容体結合態様を示し、さらに、コリン作動性機能不全 / 機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルにおいて効果を示す。一変形形態では、本発明の化合物は、本明細書で詳述された任意の受容体結合態様を示し、さらに統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示す。一変形形態では、本発明の化合物は、本明細書で詳述された任意の受容体結合態様を示し、さらに任意の 1 種または複数のアゴニスト / アンタゴニストアッセイ（例えば、セロトニン受容体 5 - H T 2 A、5 - H T 6、ドーパミン受容体 D 2 L、ドーパミン受容体 D 2 S およびヒスタミン受容体 H 1 に対する）、神経突起伸長、コリン作動性機能不全 / 機能低下に関連した記憶機能不全の前臨床モデルおよび統合失調症の前臨床モデルにおいて効力を示す。

30

## 【 0 3 1 9 】

一部の態様では、本発明の化合物は、リガンドとアドレナリン作動性受容体 a 1 D、 a 2 A、 a 2 B、セロトニン受容体 5 - H T 6 およびドーパミン受容体 D 2 L との結合を、本明細書に記載されているアッセイなどの当分野で公知の適切なアッセイで決定して少なくとも約 8 0 % 阻害する。一変形形態では、結合は、本明細書に記載されているアッセイなどの適切なアッセイで決定して、少なくとも約 8 0 % 阻害される。一変形形態では、リガンドと受容体との結合は、本明細書に記載されているアッセイなどの当分野で公知の適切なアッセイで決定して、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、1 0 0 % のいずれか 1 つの概数より高く、または約 8 5 % から約 9 5 % または約 9 0 % から約 1 0 0 % 阻害される。

40

## 【 0 3 2 0 】

一部の態様では、本発明の化合物は、上記の神経伝達物質受容体結合プロファイルを示

50

し、さらに、抗精神病作用を示す。本発明の化合物は、抗精神病活性を有する化合物と同様の結合プロファイルを有すると認識される。加えて、本発明の化合物は、ジメボンの認識増強特性を有する可能性があり、したがって、これらの抗精神病分子の有益な薬理的プロファイルに加えらる。一変形形態では、本発明の化合物は、上記の神経伝達物質受容体結合プロファイルを示し、さらに、前臨床動物モデルでのコリン作動性機能低下により、記憶保持の増強および記憶障害の低減など、記憶機能不全の前臨床モデルにおいて、認識促進作用を示す。他の変形形態では、本発明の化合物は、上記の神経伝達物質受容体結合プロファイルを示し、さらに、記憶機能不全、学習および記憶の前臨床モデルにおいて、認識促進作用を示さない。

#### 【0321】

一変形形態では、本発明の化合物は、記憶機能不全、学習および記憶の前臨床モデルにおいて、認識促進作用を示す。さらなる変形形態では、本発明の化合物は、統合失調症の前臨床モデルにおいて抗精神病作用を有する。さらなる変形形態では、本発明の化合物は、記憶機能不全、学習および記憶の前臨床モデルにおいて、認識促進作用を示し、さらに、統合失調症の前臨床モデルにおいて抗精神病作用を有する。

#### 【0322】

##### 方法の概要

本明細書に記載の化合物は、ヒトなどの個体における認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用することができる。一態様では、本明細書に記載の化合物は、認識障害を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用することができる。他の態様では、本明細書に記載の化合物は、精神障害を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用することができる。また他の態様では、本明細書に記載の化合物は、神経伝達物質媒介障害を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用することができる。一実施形態では、神経伝達物質媒介障害には、脊髄損傷、糖尿病性神経障害、アレルギー性疾患（食物アレルギーを包含）および加齢性毛髪喪失（脱毛症）、加齢性体重低下および加齢性視覚障害（白内障）などの老化保護活性が関与している疾患が包含される。他の変形形態では、神経伝達物質媒介障害には、脊髄損傷、糖尿病性神経障害、線維筋痛症およびアレルギー性疾患（食物アレルギーを包含）が包含される。他の実施形態では、神経伝達物質媒介障害には、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉症、ギラン - バレー症候群、軽度認識障害、多発性硬化症、卒中および外傷性脳損傷が包含される。また他の実施形態では、神経伝達物質媒介障害には、統合失調症、不安、双極性障害、精神病および鬱病が包含される。他の態様では、本明細書に記載の化合物は、神経障害を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用することができる。一態様では、本明細書に記載の化合物はまた、アミン作動性Gタンパク質共役受容体の調節が有益であると考えられるか、または有益である認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延するために使用することができる。

#### 【0323】

本発明はまた、認識機能を改善し、および/または精神病作用を低減する方法を提供し、これは、それを必要とする個体に、認識機能を改善し、および/または精神病作用を低減するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与することを含む。

#### 【0324】

本発明はまた、個体において神経突起伸長を刺激し、および/または神経形成を促進し、および/または神経栄養性作用を増強する方法を提供し、これは、それを必要とする個体に、神経突起伸長を刺激し、および/または神経形成を促進し、および/または神経栄養性作用を増強するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与することを含む。

10

20

30

40

50

## 【0325】

本発明はさらに、アミン作動性Gタンパク質共役受容体を調節する方法を包含し、これは、それを必要とする個体に、アミン作動性Gタンパク質共役受容体を調節するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与することを含む。

## 【0326】

本明細書に記載されている方法はまた、本発明の化合物を含む組成物を投与する方法も包含することを理解されたい。

## 【0327】

認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延させる方法

一態様では、本発明は、アミン作動性Gタンパク質共役受容体の調節が有益と考えられるか、または有益である認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害を治療、予防、その発症を遅延および/またはその進行を遅延させる方法を提供し、この方法は、それを必要とする個体に本発明の化合物を投与することを含む。一部の變形形態では、アドレナリン作動性受容体 1D、2A、2B、セロトニン受容体5-HT2A、5-HT6、5HT7、ヒスタミン受容体H1および/またはH2の調節は、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害に有益であると予測されるか、または有益である。一部の變形形態では、アドレナリン作動性受容体 1D、2A、2Bおよびセロトニン受容体5-HT6受容体の調節は、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害に有益と期待されるか、または有益である。一部の變形形態では、アドレナリン作動性受容体 1D、2A、2B、およびセロトニン受容体5-HT6受容体の調節および1種または複数の次の受容体：セロトニン5-HT7、5-HT2A、5-HT2CおよびヒスタミンH1およびH2の調節は、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害に有益であると予測されるか、または有益である。一部の變形形態では、ドーパミン受容体D2Lの調節は認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害に有益であると予測されるか、または有益である。ある種の変形形態では、ドーパミンD2L受容体およびセロトニン受容体5-HT2Aの調節は認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害に有益であると予測されるか、または有益である。一部の變形形態では、認識障害、精神障害、神経伝達物質媒介障害および/または神経障害は、本発明の化合物の投与により、治療、予防され、および/または、その発症または進行は遅延される。

## 【0328】

認識機能を改善および/または精神病作用を低減する方法

本発明は、本発明の化合物をそれを必要とする個体に投与することにより、認識機能を改善する方法を提供する。一部の變形形態では、1種または複数のアドレナリン作動性受容体 1D、2A、2B、セロトニン受容体5-HT2A、5-HT6、5HT7、ヒスタミン受容体H1および/またはH2の調節は、認識機能を改善するために望ましいか、または望ましいと予測される。一部の變形形態では 1D、2A、2Bアドレナリン作動性受容体およびセロトニン5-HT6受容体の調節は、認識機能を改善するために望ましいか、または望ましいと予測される。一部の變形形態では、1D、2A、2Bアドレナリン作動性受容体およびセロトニン受容体5-HT6の調節ならびに1種または複数の次の受容体：セロトニン受容体5-HT7、5-HT2A、5-HT2Cおよびヒスタミン受容体H1およびH2の調節は、認識機能を改善するために望ましいか、または望ましいと予測される。他の態様では、本発明は、本発明の化合物をそれを必要とする個体に投与することにより、精神病作用を低減する方法を包含する。一部の実施形態では、ドーパミンD2L受容体の調節は、精神病作用を低減するために望ましいと期待されるか、または望ましい。一部の実施形態では、ドーパミンD2L受容体およびセロトニン5-HT2A受容体の調節は、精神病作用を低減するために望ましいと予測されるか、または望ましい。一部の變形形態では、本発明の化合物を、それを必要とする個体に投与する。

## 【0329】

神経突起伸長を刺激し、神経形成を促進し、および/または神経栄養性作用を増強する方法

さらなる態様では、本発明は、神経突起伸長を刺激し、および/または神経形成を促進し、および/または神経栄養性作用を増強する方法を提供し、これは、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を、神経突起伸長を刺激し、および/または神経形成を促進し、および/または神経栄養性作用を増強するのに十分な条件下で、それを必要とする個体に投与することを含む。一部の變形形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載のアッセイなどの適切なアッセイで測定して、約1  $\mu$ Mの力価で神経突起伸長を刺激する。一部の變形形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載のアッセイなどの適切なアッセイで測定して、約500 nMの力価で神経突起伸長を刺激する。一部の變形形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載のアッセイなどの適切なアッセイで測定して、約50 nMの力価で神経突起伸長を刺激する。一部の變形形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載のアッセイなどの適切なアッセイで測定して、約5 nMの力価で神経突起伸長を刺激する。

10

## 【0330】

アミン作動性Gタンパク質共役受容体を調節する方法

本発明はさらに、アミン作動性Gタンパク質共役受容体の活性を調節する方法を企図し、これは、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩を、アミン作動性Gタンパク質共役受容体の活性を調節するのに十分な条件下で投与することを含む。一部の變形形態では、アミン作動性Gタンパク質共役受容体は、1D、2A、2Bアドレナリン作動性受容体およびセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体である。一部の變形形態では、アミン作動性Gタンパク質共役受容体は、1D、2A、2Bアドレナリン作動性受容体およびセロトニン5-HT<sub>6</sub>および5-HT<sub>7</sub>受容体である。一部の變形形態では、アミン作動性Gタンパク質共役受容体は、1D、2A、2Bアドレナリン作動性受容体、セロトニン5-HT<sub>6</sub>および1種または複数の次の受容体：セロトニン5-HT<sub>7</sub>、5-HT<sub>2A</sub>および5-HT<sub>2C</sub>およびヒスタミンH<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>受容体である。一部の變形形態では、アミン作動性Gタンパク質共役受容体は、ドーパミンD<sub>2L</sub>受容体である。一部の變形形態では、アミン作動性Gタンパク質共役受容体は、ドーパミンD<sub>2L</sub>受容体およびセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体である。一部の變形形態では、アミン作動性Gタンパク質共役受容体は、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体である。

20

30

## 【0331】

一般的な合成方法

本発明の化合物は、下記に一般的に、より具体的には後記の実施例に記載されているいくつかの方法により調製することができる。下記のプロセスの記載において、示されている式で記号が使用されている場合、その記号は、別段に示されていない限り、式(I)またはその變形形態に関して前記された基を示すと理解されたい。

## 【0332】

化合物の特定の鏡像異性体を得ることが望ましい場合には、これを、鏡像異性体の対応する混合物から、鏡像異性体を分離または分割するための任意の適切な慣用の手順を使用して達成することができる。したがって、例えば、ジアステレオ異性体誘導体は、鏡像異性体の混合物、例えばラセミ化合物と適切なキラル化合物とを反応させることにより生じさせることができる。次いで、そのジアステレオ異性体を、任意の簡便な手段、例えば結晶化により分離すると、その所望の鏡像異性体を回収することができる。他の分割プロセスでは、ラセミ化合物を、キラル高速液体クロマトグラフィーを使用して分離することができる。別法では、望ましい場合には、上記のプロセスのいずれかで適切なキラル中間体を使用することにより、特定の鏡像異性体を得ることができる。

40

## 【0333】

化合物の特定の異性体を得ることまたは反応生成物を別段に精製することが望ましい場合には、クロマトグラフィー、再結晶化および他の慣用の分離手順もまた、中間体または

50

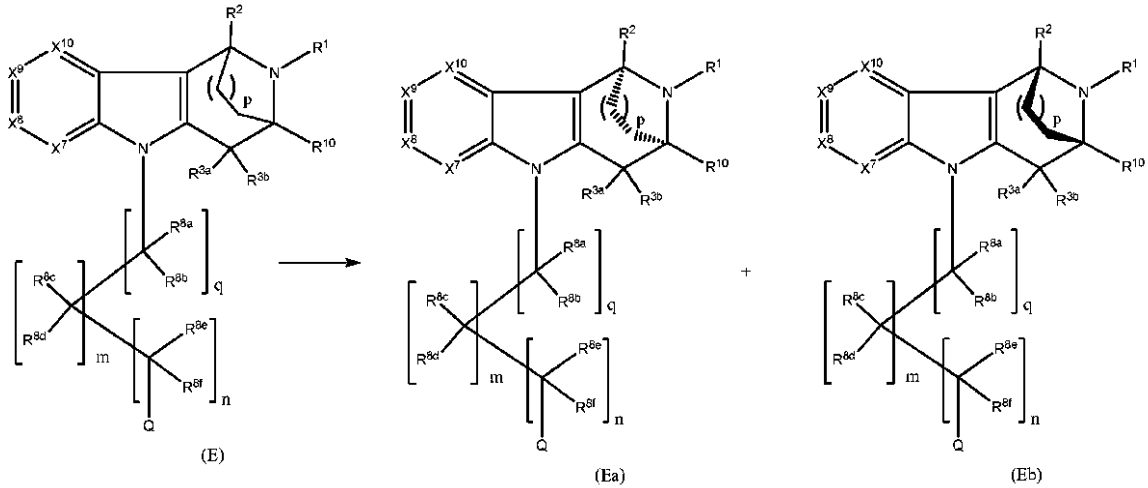
最終生成物で使用することができる。

【 0 3 3 4 】

例に過ぎないが、本明細書で詳述された方法などの適切な方法を使用すると、式 ( E ) の化合物を分割して、式 ( E a ) および ( E b ) の化合物を得ることができる：

【 0 3 3 5 】

【 化 9 0 】



10

20

本明細書では、次の略語を使用する：薄層クロマトグラフィー ( T L C ) ; 時間 ( h ) ; エタノール ( E t O H ) ; ジメチルスルホキシド ( D M S O ) ; N , N - ジメチルホルムアミド ( D M F ) ; トリフルオロ酢酸 ( T F A ) ; テトラヒドロフラン ( T H F ) ; 規定 ( N ) ; 水性 ( a q . ) ; メタノール ( M e O H ) ; ジクロロメタン ( D C M ) ; 保持係数 ( R f ) 。

【 0 3 3 6 】

本発明の化合物の合成で使用される中間体の合成方法を一般方法 1 ~ 1 2 として示す。一般方法 2 および 1 2 より製造される化合物はまた、本発明の他の化合物を合成するための中間体として使用することもできる。

【 0 3 3 7 】

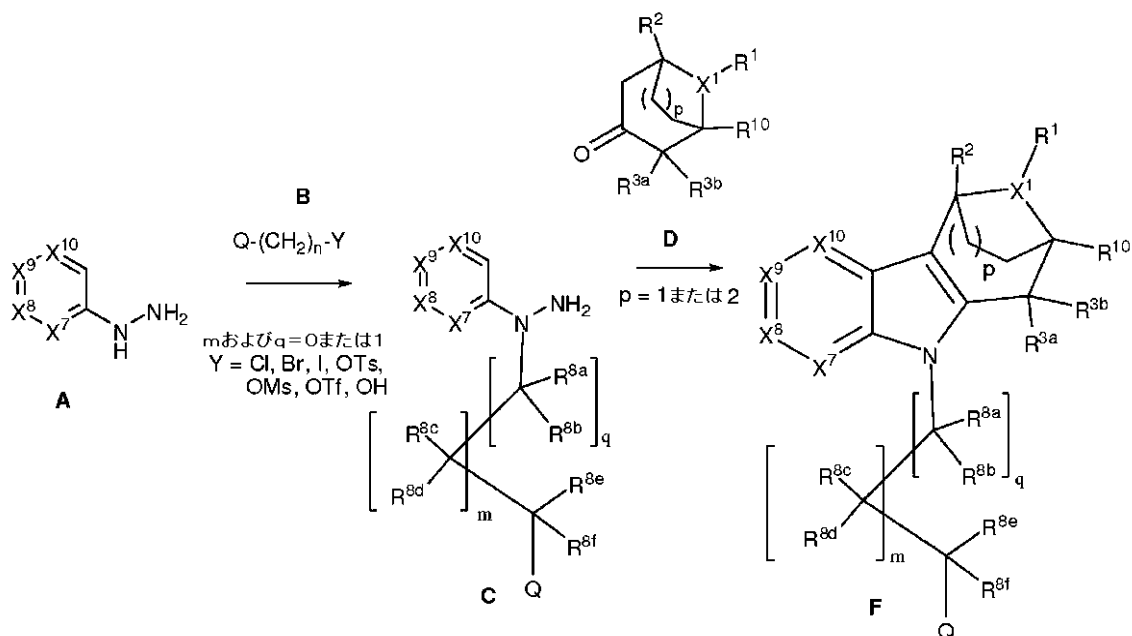
一般合成方法 1

スキーム 1 - A

【 0 3 3 8 】

30

## 【化91】



10

一般に、適切に置換されたヒドラジン A を適切に置換された試薬 B と反応させると、上記で示されている通りヒドラジン上の内部窒素が置換されている置換ヒドラジン C を生じさせることができる。中間体 C と適切に置換されている 4 - ジアルキルアミノシクロヘキサノン D との反応により、構造 F により一般的には記載されるタイプの構造がもたらされるはずである。

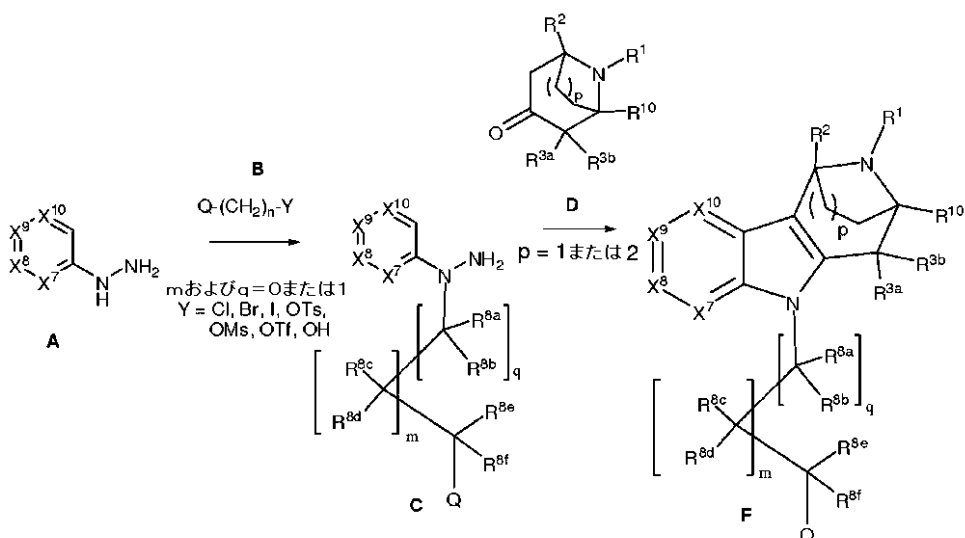
20

【0339】

スキーム 1 - B

【0340】

【化92】



30

40

同様の合成の詳細を、スキーム 1 - A に従って製造される化合物に対して使用することができる。

【0341】

スキーム 1 - C

Q がアリール、置換アリール、ヘテロアリール (5 員および 6 員) および置換ヘテロアリール (5 員および 6 員) である構造 F により一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム 1 - A に従って製造される化合物に対して、同

50

様の合成の詳細を使用することができる。

【0342】

スキーム1 - D

Qがアルキル、置換アルキル、アミノ、置換アミノ、チオ、置換チオ、アルコキシ、シクロアルキルおよび複素環（4員、5員、6員および7員の環を包含）である構造Fにより一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム1 - Aにより製造される化合物に対して、同様の合成の詳細を使用することができる。

【0343】

スキーム1 - E

qおよびm = 0であり、Qがアルキル、置換アルキル、アミノ、置換アミノ、チオ、置換チオ、アルコキシ、シクロアルキルおよび複素環（4員、5員、6員および7員の環を包含）である構造Fにより一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム1 - Aに従って製造される化合物に対して、同様の合成の詳細を使用することができる。

10

【0344】

スキーム1 - F

m = 0、q = 1であり、R<sup>8 a</sup>およびR<sup>8 b</sup>が、それが結合している炭素と一緒にあって、カルボニル部分を形成しており、R<sup>8 e</sup>およびR<sup>8 f</sup>が独立に、H、ヒドロキシルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>アルキルであり；Qがアルキル、置換アルキル、アミノ、置換アミノ、チオ、置換チオ、アルコキシ、シクロアルキルおよび複素環（4員、5員、6員および7員の環を包含）である構造Fにより一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム1 - Aに従って製造される化合物に対して、同様の合成の詳細を使用することができる。

20

【0345】

スキーム1 - G

m = 0、q = 1であり、R<sup>8 e</sup>およびR<sup>8 f</sup>が、それが結合している炭素と一緒にあってカルボニル部分を形成しており、R<sup>8 a</sup>およびR<sup>8 b</sup>が独立に、H、ヒドロキシルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>アルキルであり；Qがアルキル、置換アルキル、アミノ、置換アミノ、チオ、置換チオ、アルコキシ、シクロアルキルおよび複素環（4員、5員、6員および7員の環を包含）である構造Fにより一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム1 - Aに従って製造される化合物に対して、同様の合成の詳細を使用することができる。

30

【0346】

スキーム1 - H

mおよびq = 1であり、R<sup>8 a</sup>およびR<sup>8 b</sup>が、それが結合している炭素と一緒にあって、カルボニル部分を形成しており、R<sup>8 c</sup>、R<sup>8 d</sup>、R<sup>8 e</sup>およびR<sup>8 f</sup>が独立に、H、ヒドロキシルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>アルキルであり；Qがアルキル、置換アルキル、アミノ、置換アミノ、チオ、置換チオ、アルコキシ、シクロアルキルおよび複素環（4員、5員、6員および7員の環を包含）である構造Fにより一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム1 - Aに従って製造される化合物に対して、同様の合成の詳細を使用することができる。

40

【0347】

スキーム1 - I

mおよびq = 1であり、R<sup>8 e</sup>およびR<sup>8 f</sup>が、それが結合している炭素と一緒にあって、カルボニル部分を形成しており、R<sup>8 a</sup>、R<sup>8 b</sup>、R<sup>8 c</sup>およびR<sup>8 d</sup>が独立に、H、ヒドロキシルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>アルキルであり；Qがアルキル、置換アルキル、アミノ、置換アミノ、チオ、置換チオ、アルコキシ、シクロアルキルおよび複素環（4員、5員、6員および7員の環を包含）である構造Fにより一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム1 - Aに従って製造される化合物に対して、同様の合成の詳細を使用することができる。

50



## 【0348】

## スキーム1-J

qおよびm = 0であり、QがCOORである構造Fにより一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム1-Aに従って製造される化合物に対して、同様の合成の詳細を使用することができる。

## 【0349】

## スキーム1-K

m = 0、q = 1であり、QがCOORである構造Fにより一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム1-Aに従って製造される化合物に対して、同様の合成の詳細を使用することができる。

10

## 【0350】

## スキーム1-L

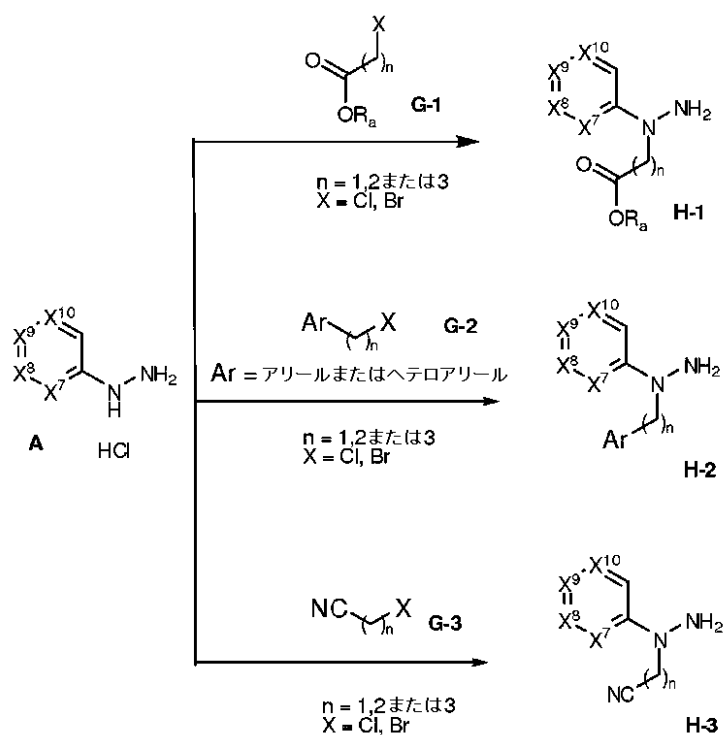
mおよびq = 1であり、QがCOORである構造Fにより一般的には記載されるタイプの構造を合成するために、一般方法において、スキーム1-Aに従って製造される化合物に対して、同様の合成の詳細を使用することができる。

## 【0351】

## 一般方法2

## 【0352】

## 【化93】



20

30

アリールヒドラジン塩酸塩（1当量）をトリエチルアミン（3当量）およびアルキルハロゲン化物（1当量）と25で混合する。反応混合物を室温で1時間攪拌し、続いて、90で16時間加熱すると、この時点で、反応は、TLCおよびLC-MSにより完了していると分かる。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮すると、粗製生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100~200メッシュ、溶離剤：酢酸エチル-ヘキサン勾配）により精製する。

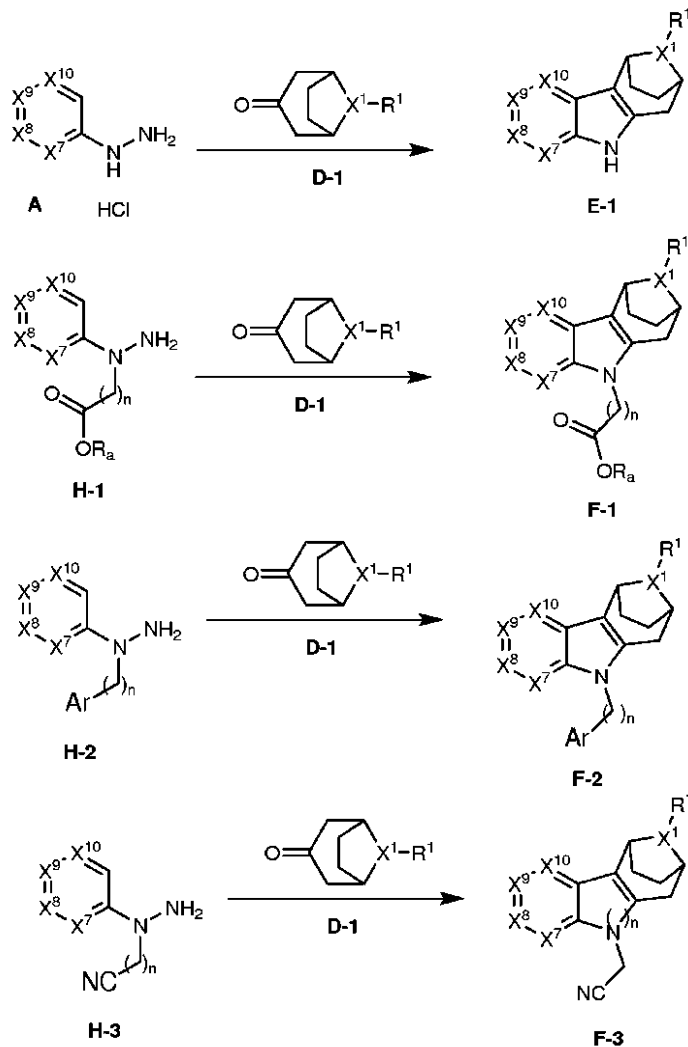
40

## 【0353】

## 一般方法3

## 【0354】

## 【化 9 4】



10

20

アリールヒドラジンまたは置換アリールヒドラジン塩酸塩（1当量）および適切なトロピノンの塩酸塩（1当量）をEtOHなどの適切な溶媒中で混合し、80～100℃で16時間（一晚）加熱し、その後、溶媒を真空除去する。残りの残渣を例えば、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性にする。水性層をジクロロメタンまたは酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空濃縮する。生じた粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュまたは230～400メッシュ）によりメタノール-ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル-ヘキサン勾配を使用して、かつ/または逆相クロマトグラフィー（C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05%のTFA、B=アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配：30分で10%Bから80%B、注入体積5mL）により精製する。

30

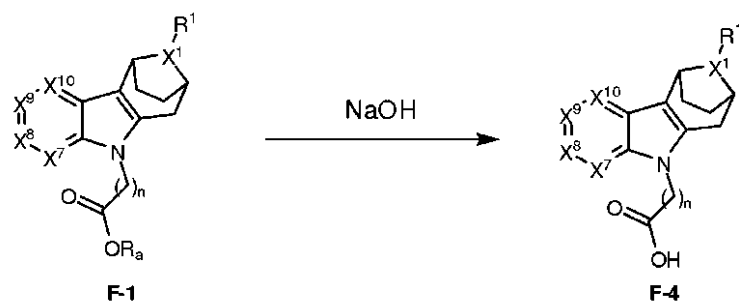
## 【0355】

一般方法4

## 【0356】

40

## 【化95】



10

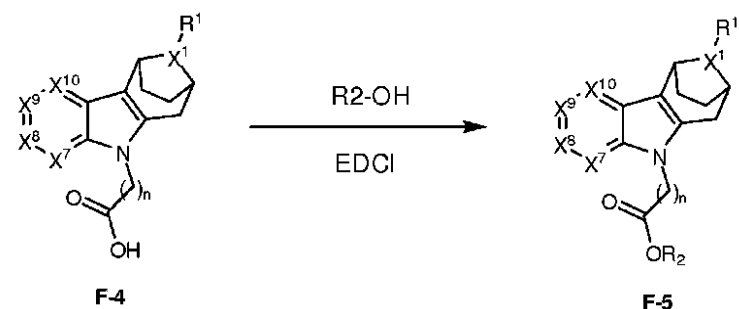
側鎖カルボキシレートエステルを有する適切なカルボリン誘導体（1当量）およびNaOH（3N、5倍w/v）のエタノール（5倍w/v）中の混合物を50℃で3時間攪拌し、その後、室温に冷却し、濃HClで中和した。溶媒を減圧下で除去すると、対応する粗製カルボン酸が得られる。生じた粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュまたは230～400メッシュ）によりメタノール-ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル-ヘキサン勾配を使用して、および/または逆相クロマトグラフィー（C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05% TFA、B=アセトニトリル中0.05% TFA、勾配：30分で10% Bから80% B、注入体積5mL）により精製する。

## 【0357】

一般方法5

## 【0358】

## 【化96】



30

側鎖カルボン酸を有する適切なカルボリン誘導体（1当量）の混合物を適切なアルコール（1当量）、EDCI-HCl（1当量）およびトリエチルアミン（1当量）と共にジクロロメタン中で12～16時間攪拌する。反応混合物を真空下で蒸発させると、粗製エステルが得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュまたは230～400メッシュ）によりメタノール-ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル-ヘキサン勾配を使用して、および/または逆相クロマトグラフィー（C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05% TFA、B=アセトニトリル中0.05% TFA、勾配：30分で10% Bから80% B、注入体積5mL）により精製する。

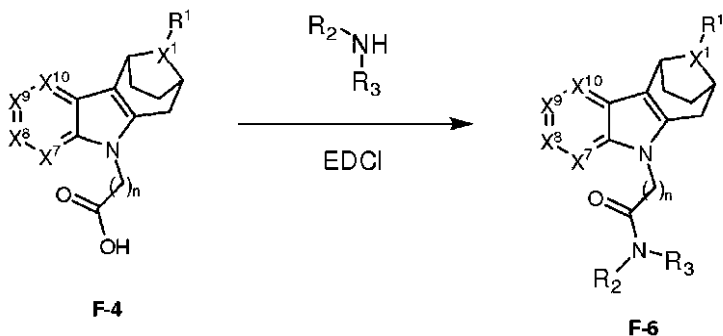
40

## 【0359】

一般方法6A

## 【0360】

## 【化97】



10

側鎖カルボン酸を有する適切なカルボリン誘導体の混合物（1当量）を適切なアミン（1当量）、EDCI（1当量）およびトリエチルアミン（1当量）とジクロロメタン中で12～16時間攪拌する。反応混合物を真空中で蒸発させると、粗製アミドが得られ、これを、シリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュまたは230～400メッシュ）によりメタノール-ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル-ヘキサン勾配を使用して、および/または逆相クロマトグラフィー（C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05% TFA、B=アセトニトリル中0.05% TFA、勾配：30分で10% Bから80% B、注入体積5mL）により精製する。

## 【0361】

20

## 一般方法6B

適切なカルボン酸（1当量0.150g、0.472mmol）をジクロロメタンに溶かし、0℃に冷却する。塩化オキサリル（1.5当量）を滴加し、続いて、触媒量のジメチル-ホルムアミドを加え、反応混合物を室温で1時間攪拌する。過剰の塩化オキサリルを減圧下で留去し；適切なアミン（1.1当量）のジクロロメタン溶液および4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン（1.2当量）をこの残渣に窒素下、室温に加え、反応混合物を室温で30分間攪拌する。反応混合物を水でクエンチし、10% NaHCO<sub>3</sub>で中和し、酢酸エチル（2×10mL）で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製生成物が得られ、これを、シリカゲルクロマトグラフィーおよび/または逆相HPLCにより精製する。

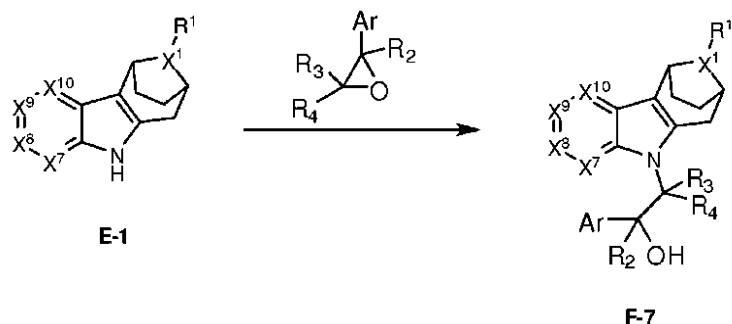
30

## 【0362】

## 一般方法7

## 【0363】

## 【化98】



40

カルボリン誘導体（1当量）、エポキシド誘導体（4～7.5当量）およびNaH（3当量）をDMF（3mL/mmol）中、120℃で16時間加熱する。内容物をメタノールによりクエンチし、乾燥するまで蒸発させる。生じた粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュまたは230～400メッシュ）によりメタノール-ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル-ヘキサン勾配を使用して、および/または逆相クロマトグラフィー（C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05% TFA、B=アセトニトリル中0.05% TFA、勾配：30分

50

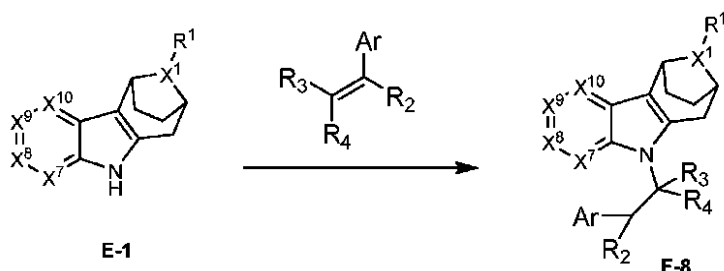
で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製する。

【0364】

一般方法 8

【0365】

【化99】



10

適切なカルボリン (1 当量) を NMP (0.6 mL / mmol) に溶かす。粉末化 KOH (3.5 当量) をこの溶液に加え、反応混合物を 25 °C で 10 分間攪拌する。適切なピニルピリジン誘導体 (1.1 当量) を加え、反応混合物を密閉管中、45 °C で 30 分間加熱する。反応を LCMS により監視する。この期間の後に、反応混合物を 25 °C に冷却し、飽和 NaCl 水溶液 (5 mL) で希釈する。生成物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させる。生じた粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュまたは 230 ~ 400 メッシュ) によりメタノール - ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル - ヘキサン勾配を使用して、および / または逆相クロマトグラフィー (C-18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% TFA、B = アセトニトリル中 0.05% TFA、勾配: 30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製する。

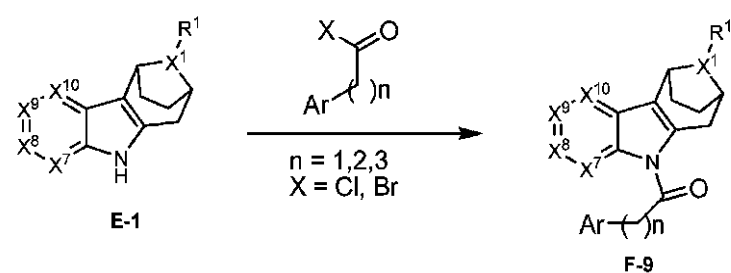
20

【0366】

一般方法 9

【0367】

【化100】



30

適切なカルボリン (1 当量) をジクロロメタン (3 mL / mmol) に溶かし、0 °C に冷却する。トリエチルアミン (1 当量) を、続いて、適切な酸塩化物を加える。反応混合物を 25 °C に徐々に加温し、25 °C で 24 時間攪拌する。反応混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えることによりクエンチし、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させる。生じた粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュまたは 230 ~ 400 メッシュ) によりメタノール - ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル - ヘキサン勾配を使用して、かつ / または逆相クロマトグラフィー (C-18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配: 30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製する。

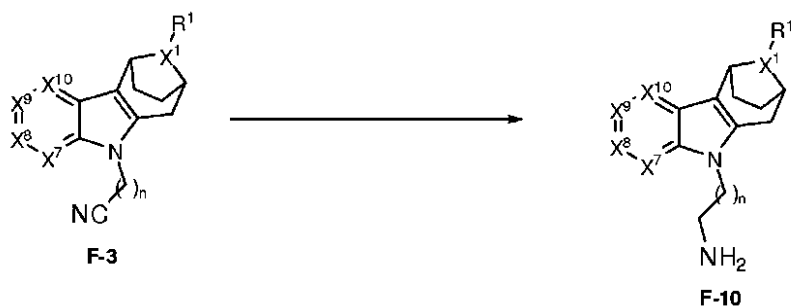
40

【0368】

一般方法 10

【0369】

## 【化101】



10

側鎖ニトリルを有する適切なカルボリン誘導体（1当量）を水素化ジイソブチルアルミニウム（3当量）でトルエン（5 ml / mmol）中、80℃で1～2時間処理する。反応混合物を25℃に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させる。生じた粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュまたは230～400メッシュ）によりメタノール-ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル-ヘキサン勾配を使用して、かつ/または逆相クロマトグラフィー（C-18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中0.05%のTFA、B = アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配：30分で10% B から80% B、注入体積5 mL）により精製する。

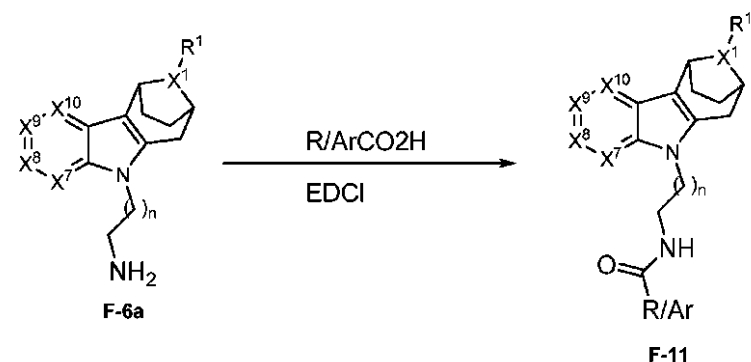
## 【0370】

20

一般方法11

## 【0371】

## 【化102】



30

側鎖アミンを有する適切なカルボリン誘導体の混合物（1当量）を適切なカルボン酸（1当量）、EDCI（1当量）およびトリエチルアミン（1当量）と共にジクロロメタン中、12～16時間撹拌する。反応混合物を真空蒸発させると、粗製アミドが得られ、これを、シリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュまたは230～400メッシュ）によりメタノール-ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル-ヘキサン勾配を使用して、かつ/または逆相クロマトグラフィー（C-18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中0.05%のTFA、B = アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配：30分で10% B から80% B、注入体積5 mL）により精製する。

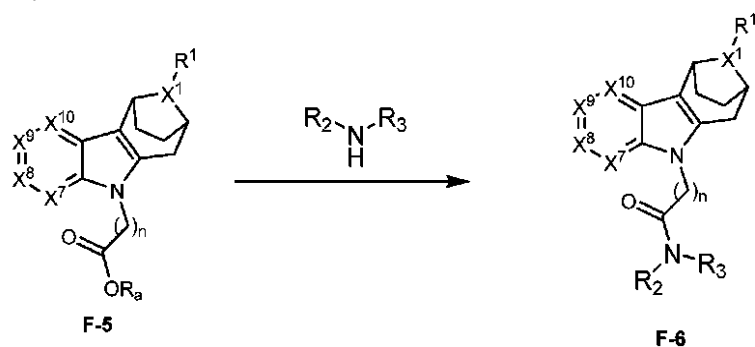
40

## 【0372】

一般方法12

## 【0373】

## 【化103】



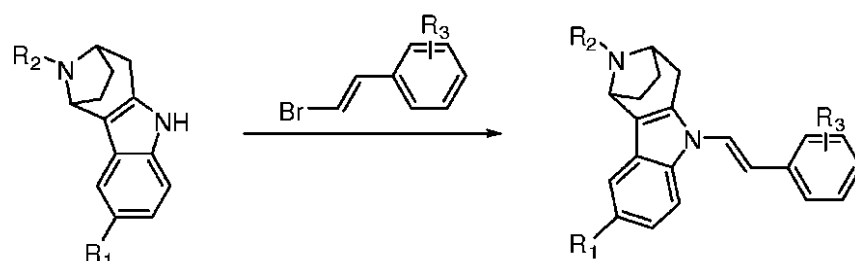
側鎖カルボキシレートエステルを有する適切なカルボリン誘導体（1当量）および適切なアミン（10倍w/v）の混合物を120で12～18時間加熱し、その後、反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、生じた粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュまたは230～400メッシュ）によりメタノール-ジクロロメタン勾配を使用して、中性アルミナにより酢酸エチル-ヘキサン勾配を使用して、かつ/または逆相クロマトグラフィー（C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05%のTFA、B=アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配：30分で10%Bから80%B、注入体積5mL）により精製した。

## 【0374】

一般方法13

## 【0375】

## 【化104】



適切に置換された5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール（0.36mmol）をDMFに溶かす。この溶液に、CuI（1当量）、L-プロリン（0.02当量）、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ （2当量）を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌する。これに続いて、（2-ブロモビニル）アレーン（100mg、1.2当量）を滴加する。反応混合物を80で一晩加熱する。DMFを減圧下で蒸発させ、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄する。有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。こうして得られた粗製化合物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製すると、生成物が得られる。同様の生成物を得るために、例えば、（2-ブロモビニル）アレーンを同様の化合物に置き換えることにより、この一般方法を変更することができる。

## 【0376】

一般方法14

## 【0377】

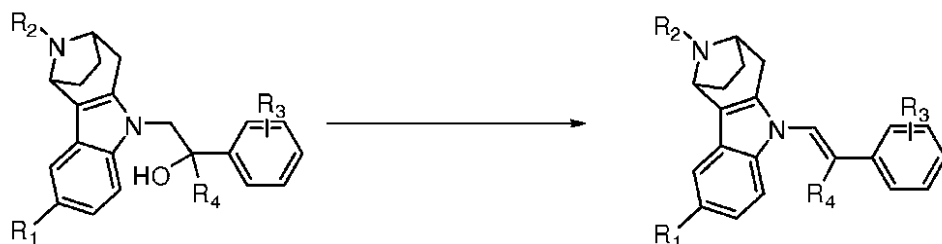
10

20

30

40

## 【化105】



適切に置換された(5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)エタノール誘導体(1当量)を25%硫酸水溶液と2時間還流させる。反応混合物を5 に、氷水浴を用いて冷却する。KOH(15%水溶液)を、9~10のpHになるまで反応混合物に滴加する。反応混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を水(10ml)で、続いて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させる。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル(100~200メッシュ)で精製する。

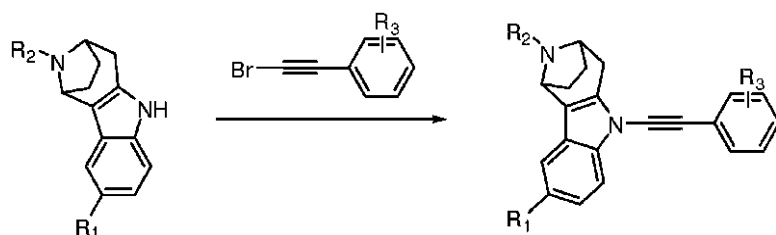
10

## 【0378】

一般方法15A

## 【0379】

## 【化106】



20

攪拌されている適切に置換された5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(1当量)および硫酸銅(0.01当量)のトルエン溶液に、炭酸カリウム(2当量)および1, 10フェントロリン(0.05当量)を加え、反応混合物を室温で5分間攪拌する。1-ブロモエチルアレーン(1当量)のトルエン溶液を反応混合物に加える。反応混合物を80 で2時間攪拌する。溶媒を圧力下で除去し、生じた粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製する。同様の生成物を得るために、例えば、1-ブロモエチルアレーンを同様の化合物に置き換えることにより、この一般方法を変更することができる。

30

## 【0380】

一般方法15B

適切に置換された5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(1当量)を、水素化ナトリウム(5当量)のTHF溶液に0 で加え、内容物を0 で30分間攪拌する。適切に置換されたアルキルハロゲン化物(2当量)のTHF溶液を反応混合物に滴加し、これを、室温で3時間攪拌する。反応が完了した後に、反応混合物を氷冷水でクエンチし、生成物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られる。粗製生成物を精製すると、所望の生成物を得られる。同様の生成物を得るために、例えば、クロロアセトアミドを同様の化合物に置き換えることにより、この一般方法を変更することができる。

40

## 【0381】

一般方法15C

I. 塩化テトラブチルアンモニウム(0.5当量)を50%NaOHに溶かし、続いて、適切に置換された5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(1当量)を加える。反応混合物を室温で5分間攪拌し、適切な

50



アルキルハロゲン化物(1当量)を加え、100 で12時間攪拌する。反応を水でクエンチし、ジクロロメタンに抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下に濃縮すると、粗製生成物が得られ、これを、逆相クロマトグラフィーにより精製する。

## 【0382】

II. 適切に置換された5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(1当量)および適切なアルキルハロゲン化物(1当量)を激しく攪拌されている塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム(0.5当量)の50% NaOH水溶液中の混合物に加え、生じた混合物を60 に6時間加熱する。完了したら(反応をLCMSにより監視する)、反応をジクロロメタンでクエンチし、抽出し、合わせた有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し、生じた粗製物を逆相クロマトグラフィーにより精製する。

10

## 【0383】

III. 適切に置換された5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(1当量)を塩化テトラn-ブチルアンモニウム(0.5当量)の50% NaOH水溶液中の溶液に加え、30分間攪拌する。適切なアルキルハロゲン化物(1当量)を加え、反応混合物を60 で15時間加熱する。反応の進行をLCMS、TLCにより監視する。反応が完了した後に、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。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、生じた粗製生成物をクロマトグラフィーにより精製する。

20

## 【0384】

HPLC分析のための一般方法

方法 - 1

カラム: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ、ID: E-AC-1/06/COL/013。

## 【0385】

移動相: A: 水中0.05%のTFA / B: アセトニトリル中0.05%のTFA。

## 【0386】

注入体積: 10 μL、カラム温度: 30、流速: 1.2 mL/分。

## 【0387】

勾配: 5分で10%Bから80%Bへ、2分間保持、10%Bを7.01~10分。

30

## 【0388】

方法 - 2

カラム: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ、ID: E-AC-1/06/COL/013。

## 【0389】

移動相: A: 水中0.05%のTFA / B: アセトニトリル中0.05%のTFA。

## 【0390】

注入体積: 10 μL、カラム温度: 30、流速: 1.2 mL/分。

## 【0391】

勾配: 5分で50%Bから100%Bへ、2分間保持、50%Bを7.01~10分。

40

## 【0392】

方法 - 3

カラム: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ、ID: E-AC-1/06/COL/013。

## 【0393】

移動相: A: 水中0.05%のTFA / B: アセトニトリル中0.05%のTFA。

## 【0394】

注入体積: 10 μL、カラム温度: 30、流速: 1.4 mL/分。

## 【0395】

50

勾配：8分で5% B から95% B へ、1.5分間保持、5% B を9.51～12分。

【0396】

上記で詳述された方法は、当業者に公知の通りに適合させることができる。各一般方法の特定の実施例を下記の実施例において提供する。

【0397】

下記の実施例は説明のために提供されており、本発明を制限するものではない。

【0398】

本明細書に開示されている参考文献はすべて、その全体が参照により援用される。

【実施例】

【0399】

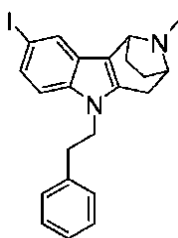
10

(実施例1)

化合物1の調製

【0400】

【化107】



20

表題化合物を一般方法2および3に従って、4-ヨードフェニルヒドラジンを経臭化または塩化フェネチルと反応させ(一般方法2)、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させる(一般方法3)ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

【0401】

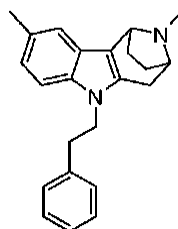
(実施例2A)

化合物2の調製

【0402】

【化108】

30



表題化合物を一般方法2および3に従って、4-メチルフェニルヒドラジンを経臭化フェネチルと反応させ(一般方法2)、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させる(一般方法3)ことにより調製した。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

40

【0403】

p-トリルヒドラジン塩酸塩(10g)をトリエチルアミン(28mL)と混合し、反応混合物を25℃で10分間攪拌し、その後、臭化2-フェネチル(18.6mL)を滴加した。反応混合物を80℃で3時間加熱し、その後、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させると、粗製生成物が得られた。シリカゲルクロマトグラフィーでヘキサン-酢酸エチル溶離剤を使用して精製すると、1-フェネチル-1-p-トリルヒドラジン3gが生じた。

【0404】

50

1 - フェネチル - 1 - p - トリルヒドラジン ( 0 . 4 g ) およびトロピノン ( 0 . 2 5 g ) をエタノール - H C l 1 0 m L と混合し、9 0 ° で 1 時間加熱し、その後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させると、粗製生成物が得られた。シリカゲルクロマトグラフィーでヘキサン - アセトン溶離剤を使用して精製すると、生成物 4 0 m g が生じた。遊離塩基を、無水 T H F 中のシュウ酸 ( 1 当量 ) の処理により、そのシュウ酸塩に変換した。

【 0 4 0 5 】

( 実施例 2 B )

化合物 2 の調製

8 - メチル - 8 - アザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - オン . H C l を 1 - フェネチル - 1 - p - トリルヒドラジン ( 1 . 5 g , 6 . 6 2 7 m m o l ) の H C l エタノール溶液 ( 1 0 m L ) 中の溶液に室温に加え、2 0 分間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、エタノールを加え、反応混合物を 9 0 ° で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を粗製生成物に 0 ° で加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、シリカカラムで精製した。遊離塩基 ( 1 g , 3 . 0 2 6 m m o l ) を T H F ( 5 . 0 m L ) に溶かし、T H F ( 3 . 0 m L ) 中のシュウ酸 ( 3 8 1 m g , 3 . 0 2 6 m m o l ) を徐々に加え、混合物を室温で 2 0 分間撹拌し、固体を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させると、生成物がシュウ酸塩として得られた。

【 0 4 0 6 】

【 化 1 0 9 】

<sup>1</sup>H NMR ( シュウ酸塩 , DMSO ) d 7.50-

7.40 (d, 1H), 7.38-7.30 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20-7.19 (t, 1H), 7.15-6.90 (m, 2H), 6.85-6.70 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.4-4.0 (m, 3H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.1 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.7-2.6 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.5-2.4 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.5-1.35 (m, 1H).

M S m / z 実測値 3 3 1 。 H P L C ( 方法 3 ) R T 6 . 6 5 分。

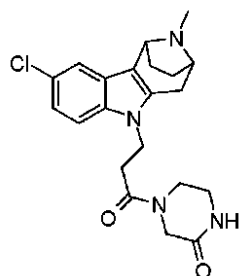
【 0 4 0 7 】

( 実施例 3 A )

化合物 3 の調製

【 0 4 0 8 】

【 化 1 1 0 】



化合物 3 を、本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。

【 0 4 0 9 】

一方法では、表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ ( 一般方法 2 )、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ ( 一般方法 3 )、さらに続いて、エステルを加水分解し ( 一般方法 4 )、標準的な条件下でピペラジノンとアミド結合を形成させる ( 一般方法 6 ) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、H P L C、L C M S および <sup>1</sup>H N M R により特性決定する。

10

20

30

40

50

## 【0410】

(実施例3B)

化合物3の調製

3-(2-クロロ-, 11-メチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)プロパン酸(0.150g、0.472mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶かし、0°Cに冷却した。塩化オキサリル(0.061mL、0.708mmol)を滴加し、続いて、触媒量(1滴)のジメチル-ホルムアミドを滴加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。過剰の塩化オキサリルを減圧下で留去した。この残渣に、2-オキソピペラジン(0.052mL、0.519mmol)のジクロロメタン(2mL)および4-N,N-ジメチルアミノピリジン(0.069g、0.566mmol)中の溶液を窒素下、室温で加え、反応物質を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、10%NaHCO<sub>3</sub>で中和し、酢酸エチル(2×10mL)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、減圧下で濃縮すると、生成物がTFA塩(9mg)として、逆相クロマトグラフィー(C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05%のTFA、B=アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配:30分で10%Bから80%B、注入体積5mL)による精製の後に得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである:

10

## 【0411】

【化111】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 10.1 (bs, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.4-3.8 (m, 3H), 4.3 (bs, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 2H), 3.2-3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.6 (bs, 2H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H).

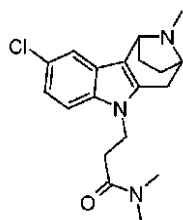
20

(実施例4)

化合物4の調製

## 【0412】

【化112】



30

表題化合物を一般方法2、3、4および6に従って、4-クロロフェニルヒドラジンを3-クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ(一般方法2)、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させ(一般方法3)、さらに続いて、エステルを加水分解し(一般方法4)、標準的な条件下でジメチルアミンとアミド結合を形成させる(一般方法6)ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

40

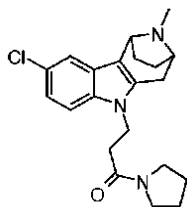
## 【0413】

(実施例5A)

化合物5の調製

## 【0414】

## 【化 1 1 3】



表題化合物を、一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジン  
を 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、ト  
ロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステル  
を加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でピロリジンとアミド結合を形成させる（  
一般方法 6）ことにより調製した。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精  
製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

10

## 【0 4 1 5】

(実施例 5 B)

化合物 5 の調製

3 - (2 - クロロ - 11 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 1  
0 - イミノシクロヘプタ [b] インドール - 5 - イル) プロパン酸 (100 mg、0.3  
mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、ピロリジン (0.08 mL、0.3 mm  
ol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0  
12 mg、0.6 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.085 mg、  
0.6 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 mL、0.7 mmol) を加え、25  
で 16 時間撹拌した。反応が完了した後に（反応の進行を LCMS により監視した）、  
反応混合物を乾燥するまで濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィー (C - 18、  
500 mm x 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.  
05% の TFA、勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製す  
ると、生成物が TFA 塩 (100 mg、収率 90%) として得られた。

20

## 【0 4 1 6】

## 【化 1 1 4】

$^1\text{H}$  NMR (TFA 塩,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.20-  
7.16 (m, 1H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 3H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.4-3.1 (m,  
4H), 2.9 (s, 3H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.6-2.4 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 1H), 2.1- 1.9 (m, 1H), 1.8-1.6 (m,  
4H).

30

MS  $m/z$  実測値 372。HPLC (方法 3) RT 5.49 分。

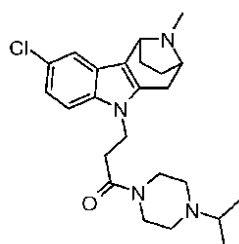
## 【0 4 1 7】

(実施例 6)

化合物 6 の調製

## 【0 4 1 8】

## 【化 1 1 5】



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジン  
を 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロ  
ピ

50

ピノンとFischerインドール環化させ（一般方法3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法4）、標準的な条件下で1-イソプロピルピペラジンとアミド結合を形成させる（一般方法6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

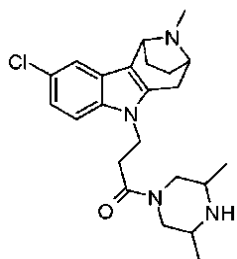
【0419】

（実施例7）

化合物7の調製

【0420】

【化116】



10

表題化合物を一般方法2、3、4および6に従って、4-クロロフェニルヒドラジンを3-クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法2）、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させ（一般方法3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法4）、標準的な条件下で2,6-ジメチルピペラジンとアミド結合を形成させる（一般方法6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

20

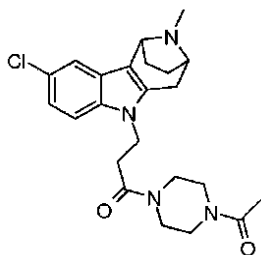
【0421】

（実施例8A）

化合物8の調製

【0422】

【化117】



30

化合物8を本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。

【0423】

一方法では、表題化合物を一般方法2、3、4および6に従って、4-クロロフェニルヒドラジンを3-クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法2）、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させ（一般方法3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法4）、標準的な条件下で1-アセチルピペラジンとアミド結合を形成させる（一般方法6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

40

【0424】

（実施例8B）

化合物8の調製

3-(2-クロロ, 11-メチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-7, 10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)プロパン酸(0.150g, 0.

50

472 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶かし、0 °C に冷却した。塩化オキサリル (0.061 mL, 0.708 mmol) を反応混合物に滴加した。触媒量 (1 滴) のジメチルホルムアミドを加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。過剰の塩化オキサリルを減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン (2 mL) に溶かし、1 - アセチルピペラジン (0.067 mL, 0.519 mmol) のジクロロメタン 2 mL および 4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (0.069 g, 0.566 mmol) 中の溶液を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、水でクエンチし、10% NaHCO<sub>3</sub> で塩基性にした。生成物を酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、生成物が TFA 塩 (17 mg) として、逆相クロマトグラフィー (C - 18, 500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配: 30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) による精製の後に得られた。化合物での NMR データは次の通りである:

【0425】

【化118】

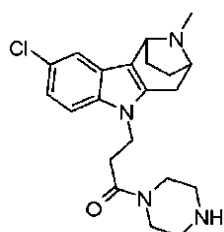
<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 10.05 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.5-7.58 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.02-5.18 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 3H), 3.5-3.1 (m, 8H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.9-1.8 (m, 1H).

(実施例 9 A)

化合物 9 の調製

【0426】

【化119】



化合物 9 を、本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。

【0427】

一方法では、表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ (一般方法 2)、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ (一般方法 3)、さらに続いて、エステルを加水分解し (一般方法 4)、標準的な条件下でピペラジンとアミド結合を形成させる (一般方法 6) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および <sup>1</sup>H NMR により特性決定する。

【0428】

(実施例 9 B)

化合物 9 の調製

3 - (2 - クロロ - 11 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドール - 5 - イル) プロパン酸 (0.1 g, 0.31 mmol)、ピペラジン (0.026 g, 0.302 mmol)、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.078 g, 0.37 mmol) および 4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (0.058 g, 0.47 mmol) の無水ジクロロメタン (2.5 mL) 中の混合物を室温で 3 時間攪拌した。水 (10 mL) を反応混合物に加え、ジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、生成物が TFA 塩 (15 mg) として、逆相クロマトグラフィー (C - 18

、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL ) による精製の後には得られた。化合物での NMR データは次の通りである：

【0429】

【化120】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 10.14 (bs, 1H), 8.88 (bs, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.0-5.11 (m, 1H), 4.4-4.22 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.7-3.6 (m, 4H), 3.6-3.43 (m, 4H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H).

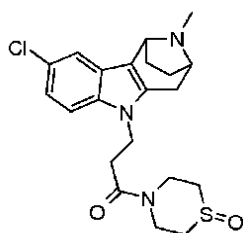
10

(実施例 10A)

化合物 10 の調製

【0430】

【化121】



20

化合物 10 を本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。

【0431】

一方法では、表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でチオ - モルホリンスルホキシドとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および <sup>1</sup>H NMR により特性

30

【0432】

(実施例 10B)

化合物 10 の調製

3 - (2 - クロロ - 11 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドール - 5 - イル) プロパン酸 (0.1 g, 0.31 mmol)、チオモルホリンスルホキシド (0.041 g, 0.31 mmol)、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.078 g, 0.37 mmol) および 4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (0.058 g, 0.47 mmol) の混合物を無水ジクロロメタン (2.5 mL) と混合し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、生成物が TFA 塩 (15 mg) として、逆相クロマトグラフィー (C - 18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) による精製の後には得られた。化合物での NMR データは次の通りである：

40

【0433】



【化 1 2 2】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) -

10.05 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 3H), 3.7-3.6 (m, 4H), 3.6-3.4 (m, 4H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (bs, 2H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H).

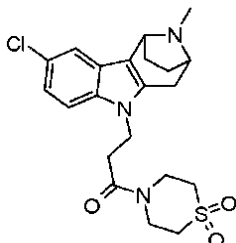
(実施例 1 1 A)

化合物 1 1 の調製

【0 4 3 4】

10

【化 1 2 3】



化合物 1 1 を本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。

【0 4 3 5】

20

一方法では、表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でチオモルホリンスルホンとアミド結合を形成させる（一般方法 5）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および <sup>1</sup>H NMR により特性決定する。

【0 4 3 6】

(実施例 1 1 B)

化合物 1 1 の調製

30

3 - (2 - クロロ - 1 1 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドール - 5 - イル) プロパン酸 (0.1 g, 0.31 mmol)、チオモルホリンスルホン (0.046 g, 0.35 mmol)、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.078 g, 0.37 mmol) および 4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (0.058 g, 0.47 mmol) の混合物を無水ジクロロメタン (2.5 mL) 中で混合し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、生成物が TFA 塩 (20 mg) として、逆相クロマトグラフィー (C - 18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) による精製の後に得られた。化合物での NMR データは次の通りである：

40

【0 4 3 7】

【化 1 2 4】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) -

10.2 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.4-3.8 (m, 3H), 3.9-3.8 (m, 4H), 3.8-3.6 (m, 4H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.85 (bs, 2H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H).

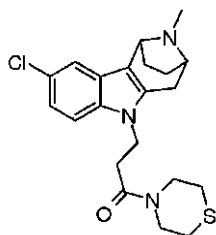
(実施例 1 2 A)

50

## 化合物 12 の調製

【0438】

【化125】



10

化合物 12 を、本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。

【0439】

一方法では、表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でチオ - モルホリンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製した。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

【0440】

(実施例 12B)

20

## 化合物 12 の調製

3 - (2 - クロロ, 11 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドール - 5 - イル) プロパン酸 (0.1 g, 0.31 mmol)、チオモルホリン (0.032 g, 0.314 mmol)、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.078 g, 0.37 mmol) および 4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (0.058 g, 0.47 mmol) の混合物を無水ジクロロメタン (2.5 mL) 中で混合し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、生成物が TFA 塩 (30 mg) として、逆相クロマトグラフィー (C - 18, 500 mm x 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配: 30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) による精製の後に得られた。化合物での NMR データは次の通りである:

30

【0441】

【化126】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) - 10.2 (bs, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.1-5.05 (m, 1H), 4.4-3.6 (m, 3H), 3.7-3.6 (m, 4H), 3.6-3.4 (m, 4H), 3.2-3.1 (m, 1H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.5 (bs, 2H), 2.4-2.2 (m, 3H), 1.9-1.8 (m, 1H).

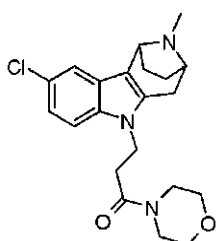
(実施例 13A)

40

## 化合物 13 の調製

【0442】

【化127】



50

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でモルホリンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製した。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

## 【0443】

(実施例 13B)

化合物 13 の調製

3 - (2 - クロロ - 11 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドール - 5 - イル) プロパン酸 (100 mg, 0.3 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、モルホリン (0.03 mL, 0.3 mmol)、DMF (5 mL)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.12 mg, 0.6 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.085 mg, 0.6 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 mL, 0.7 mmol) を加え、25 で 16 時間攪拌した。反応が完了した後に（反応の進行を LCMS により監視した）、反応混合物を乾燥するまで濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィー (C - 18、500 mm x 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製すると、生成物が TFA 塩 (100 mg、収率 83%) として得られた。

## 【0444】

【化 128】

$^1\text{H}$  NMR (TFA 塩,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) d 7.55 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.2-5.0 (m, 1H), 4.6-4.3 (m, 3H), 3.5-3.2 (m, 8H), 3.4-3.1 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (bs, 2H), 2.6-2.4 (m, 2H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 1H).

MS m/z 実測値 388。HPLC (方法 3) RT 5.17 分。

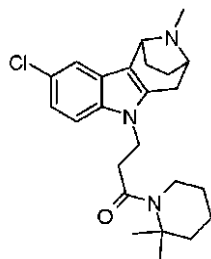
## 【0445】

(実施例 14)

化合物 14 の調製

## 【0446】

【化 129】



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下で 2,2 - ジメチルピペリジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

## 【0447】

(実施例 15)

10

20

30

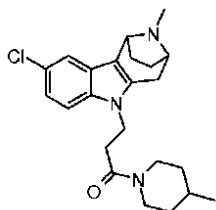
40

50

## 化合物 15 の調製

【0448】

【化130】



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下で 4 - メチルピペリジンとアミド結合を形成させる（一般方法 5）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

10

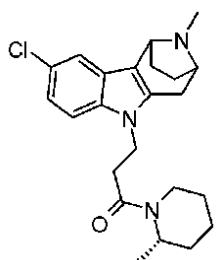
【0449】

(実施例 16)

## 化合物 16 の調製

【0450】

【化131】



20

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下で (S) - 2 - メチルピペリジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

30

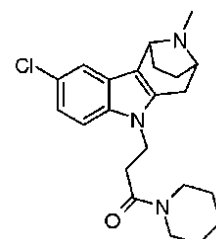
【0451】

(実施例 17)

## 化合物 17 の調製

【0452】

【化132】



40

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 3 - クロロまたはプロモエチルプロピオネートと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でピペリジンとアミド結合を形成させる（一

50

般方法 6) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

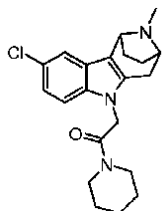
【0453】

(実施例 18)

化合物 18 の調製

【0454】

【化 133】



10

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）およびさらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でピペリジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

【0455】

水素化ナトリウム (100 mg、4.0 mmol) を、油状物を除去するためにヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させ、THF (5 mL) に 0 で加えた。THF (5 mL) 中の 2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ [b] インドール (200 mg、0.813 mmol) を反応混合物に 0 で滴加し、0.5 時間攪拌した。THF (5 mL) 中の 2-クロロ-1-(ピペリジン-1-イル)エタノン (157 mg、0.975 mmol) を 0 で滴加し、反応物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、生成物を酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空下で濃縮すると、粗製生成物が得られ、これを、ヘキサンで、続いて、ジエチルエーテルで洗浄すると、所望の生成物 (30 mg) が得られた。

20

30

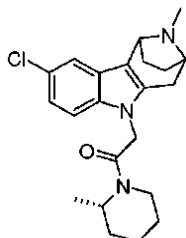
【0456】

(実施例 19)

化合物 19 の調製

【0457】

【化 134】



40

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下で (S)-2-メチルピペリジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

【0458】

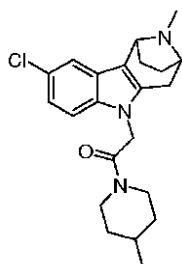
(実施例 20)

50

## 化合物 20 の調製

【0459】

【化135】



10

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下で 4 - メチルピペリジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

【0460】

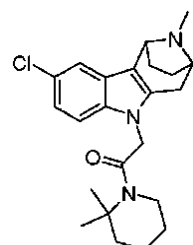
（実施例 21）

## 化合物 21 の調製

20

【0461】

【化136】



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下で 2, 2 - ジメチルピペリジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

30

【0462】

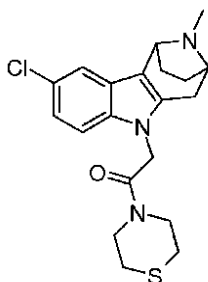
（実施例 22）

## 化合物 22 の調製

【0463】

【化137】

40



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと F

50

i s c h e r インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でチオモルホリンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

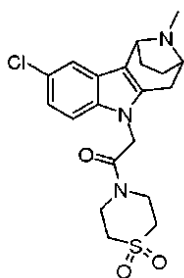
【0464】

（実施例 23）

化合物 23 の調製

【0465】

【化 138】



10

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でチオモルホリンスルホンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

20

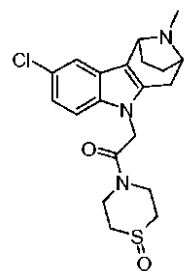
【0466】

（実施例 24）

化合物 24 の調製

【0467】

【化 139】



30

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でチオモルホリンスルホキシドとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

40

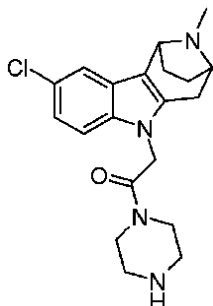
【0468】

（実施例 25）

化合物 25 の調製

【0469】

## 【化140】



10

表題化合物を一般方法2、3、4および6に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法2）、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させ（一般方法3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法4）、標準的な条件下でピペラジンとアミド結合を形成させる（一般方法6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

## 【0470】

## 【化141】

<sup>1</sup>H NMR (TFA塩, CD<sub>3</sub>OD) d 1H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8.25-8.20 (d, 1H), 8.10-7.90 (m, 1H), 7.70-7.60 (d, 1H), 7.60-7.50 (t, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.50-2.40 (t, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H).

20

MS m/z 実測値 349。HPLC (方法3) RT 6.74分。

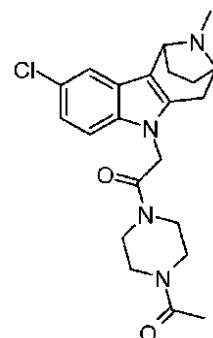
## 【0471】

(実施例26)

化合物26の調製

## 【0472】

## 【化142】



30

表題化合物を一般方法2、3、4および6に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法2）、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させ（一般方法3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法4）、標準的な条件下で1-アセチルピペラジンとアミド結合を形成させる（一般方法6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

40

## 【0473】

(実施例27)

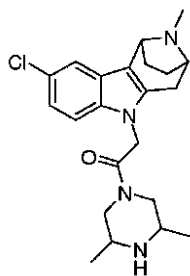
化合物27の調製

## 【0474】

50



## 【化 1 4 3】



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下で 2, 6 - ジメチルピペラジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

10

## 【0 4 7 5】

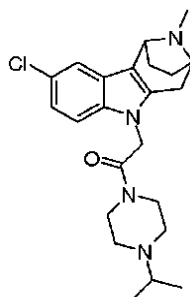
(実施例 28)

化合物 28 の調製

## 【0 4 7 6】

## 【化 1 4 4】

20



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下で 1 - イソプロピルピペラジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

30

## 【0 4 7 7】

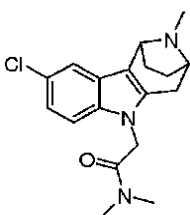
(実施例 29)

化合物 29 の調製

## 【0 4 7 8】

## 【化 1 4 5】

40



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンをプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下で N, N - ジメチルアミンとアミド結合を形成させる（

50

一般方法 6) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

## 【0479】

ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させた水素化ナトリウム(50 mg、2.08 mmol)をTHF(5 mL)に入れた。THF(3 mL)中の2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(100 mg、0.40 mmol)を反応混合物に0 で滴加し、0 で30分間撹拌した。THF(3 mL)中のN,N-ジメチルクロロアセトアミド(100 mg、0.80 mmol)を反応混合物に滴加し、室温で3時間撹拌した。反応が完了した後に、反応混合物を氷冷水でクエンチし、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これを、着色不純物を除去するためにエーテルおよびヘキサンで洗浄すると、所望の生成物(70 mg)が得られた。

10

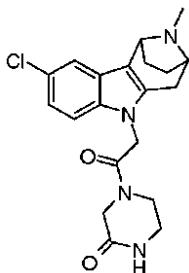
## 【0480】

(実施例 30)

化合物 30 の調製

## 【0481】

## 【化 146】



20

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをプロモ(またはクロロ)酢酸エチルと反応させ(一般方法 2)、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ(一般方法 3)、さらに続いて、エステルを加水分解し(一般方法 4)、標準的な条件下で 2-オキソピペラジンとアミド結合を形成させる(一般方法 6)ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

30

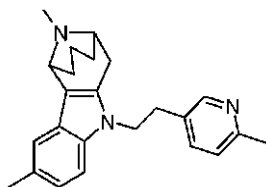
## 【0482】

(実施例 31)

化合物 31 の調製

## 【0483】

## 【化 147】



40

表題化合物を一般方法 2 および 3 に従って、p-トリルヒドラジンを 5-(2-ブロモエチル)-2-メチルピリジン(一般方法 2)と反応させ、続いて、擬ペレチエリンと Fischer インドール環化させる(一般方法 3)ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

## 【0484】

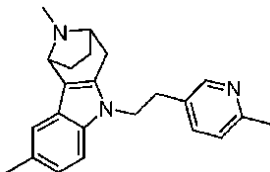
(実施例 32A)

50

## 化合物 32 の調製

【0485】

【化148】



表題化合物を一般方法3および8に従って、4-メチルフェニルヒドラジンとトロピノンと共に Fischer インドール環化させ（一般方法3）、続いて、2-メチル-5-ビニルピリジンと反応させる（一般方法8）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

10

【0486】

(実施例32B)

## 化合物 32 の調製

2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(150mg、0.6mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(1.5mL)溶液に、粉末化KOH(372mg、5.0mmol)を加え、25度で10分間撹拌した。2-メチル-5-ビニルピリジン(157mg、1.32mmol)を上記溶液に徐々に加え、45度で16時間加熱した。反応が完了した後に(反応の進行をLCMSにより監視した)、反応混合物を乾燥するまで濃縮し、生じた粗製物を逆相クロマトグラフィー(C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05%のTFA、B=アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配:30分で10%Bから80%B、注入体積5mL)により精製すると、生成物がTFA塩(12mg、収率13.0%)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである:

20

【0487】

【化149】

<sup>1</sup>H

NMR(CD<sub>3</sub>OD) -8.3および8.2 (s, 1H), 8.1および8.0 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.3 (m, 1H, ), 7.2-7.1 (d, 1H), 7.0および6.9 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 3H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.95 および2.75 (s, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.6および2.55 (s, 3H), 2.61および2.60 (s, 3H), 2.6-2.4 (m, 2H), 2.3-2.2 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H).

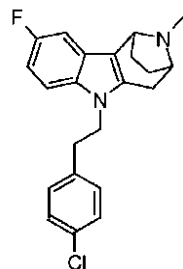
30

(実施例33A)

## 化合物 33 の調製

【0488】

【化150】



表題化合物を一般方法2および3に従って、4-フルオロフェニルヒドラジンを臭化4-クロロフェネチルと反応させ（一般方法2）、続いて、トロピノンとFischerイ

40

50

ンドール環化させる（一般方法3）ことにより調製した。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

## 【0489】

（実施例33B）

化合物33の調製

1-(4-クロロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ヒドラジン(7.9 mmol)を7% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-ジオキサンに溶かし、8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン(7.9 mmol)を溶液に加えた。反応混合物を120で15時間加熱した。NaHCO<sub>3</sub>を反応混合物に加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下に濃縮すると、粗製生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィーにより、続いて、分取HPLCにより精製すると、生成物がTFA塩として得られた。

10

## 【0490】

【化151】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) d 10.1-9.9 (bs, 1H), 7.65-7.40 (m, 1H), 7.40-7.15 (m, 3H), 7.10-6.80 (m, 3H), 5.30および5.0 (m, 1H), 4.4-4.0 (m, 3H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2および2.90 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.75-2.6 (m, 1H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 1H).

MS m/z 実測値 369。HPLC (方法3) RT 6.76分。

20

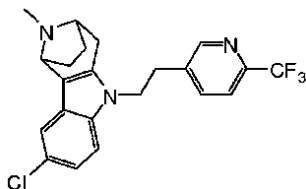
## 【0491】

（実施例34A）

化合物34の調製

## 【0492】

【化152】



30

化合物34を本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。

## 【0493】

一方法により、表題化合物を一般方法3および8に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをトロピノンとFischerインドール環化させ（一般方法3）、続いて、2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジンと反応させる（一般方法8）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

## 【0494】

（実施例34B）

化合物34の調製

2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(0.2g、0.81 mmol)および粉末化KOH(0.460g)をN-メチル-2-ピロリドン(2.5 mL)中で混合し、25で10分間攪拌した。2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン(0.280g、1.61 mmol)を反応混合物に徐々に加え、25で4時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、粗製生成物が得られ、これを、逆相クロマトグラフィーにより精製すると、生成物がTFA塩(5 mg)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

40

## 【0495】

50

【化 1 5 3】

<sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>OD) - 8.20-8.0 (m, 2H), 7.70-7.10 (m, 4H), 5.0-4.9 (m, 1H), 4.6-4.3 (m, 2H), 4.3-4.1 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.0 -2.9 (m, 2H), 2.9および2.6(s, 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.4-2.2 (m, 2H), 1.7-1.4 (m, 2H).

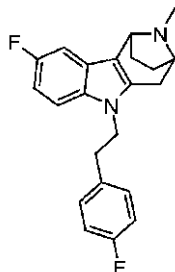
(実施例 3 5 A)

化合物 3 5 の調製

【0 4 9 6】

10

【化 1 5 4】



表題化合物を、下記の一般方法 2 および 3 に従って、4 -フルオロフェニルヒドラジンを臭化 4 -フルオロフェネチルと反応させ(一般方法 2)、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させる(一般方法 3)ことにより調製した。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、H P L C、L C M S および <sup>1</sup>H N M R により特性決定する。化合物での N M R データは次の通りである：

20

【0 4 9 7】

【化 1 5 5】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 7.60-

7.50 (dd, 1H), 7.50-7.45 (dd, 1H), 7.40-7.30 (t, 1H), 7.15-6.90 (m, 4H), 5.15-4.90 (t, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.30-4.15 (t, 2H), 3.40-3.30 (d, 2H), 3.10-2.90 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H).

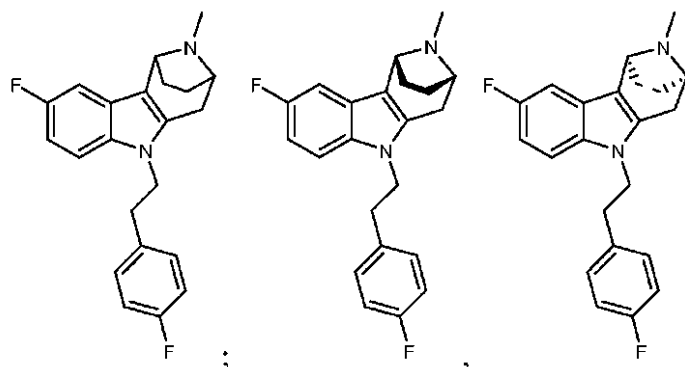
30

(実施例 3 5 A)

化合物 3 5 の調製。化合物 9 4 および 9 5 を得るための化合物 3 5 の分割

【0 4 9 8】

【化 1 5 6】



40

1 - (4 - フルオロフェネチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラジン (3 0 . 8 6 m m o l) および 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - オン (4 . 3 g、3 0 . 8 6 m m o l) を 7 % H<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> - ジオキサン (2 5 0 m L) と混合し、室温で 1 5 分間、続いて、8 0 °C で 1 4 時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃

50

縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出し；有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。生じた粗製生成物を逆相クロマトグラフィー（C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05%のTFA、B=アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配：30分で10%Bから80%B、注入体積5mL）により精製すると、表題化合物がTFA塩（1.05g、収率50%）として得られた。生成物をキラル分離により分取HPLC（Chiralpak AD、ヘプタン中10%のイソプロパノール、0.1%ジエチルアミン、流速1mL/分、濃度10mg/mL）で分割すると、(+)-(7S,10R)-2-フルオロ-5-(4-フルオロフェネチル)-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ

【0499】

【化157】

化合物94のシュウ酸塩の<sup>1</sup>H NMR (DMSO)- 7.60-7.50 (dd,

1H), 7.50-7.45 (dd, 1H), 7.40-7.30 (t, 1H), 7.15-6.90 (m, 4H), 5.15-4.90 (t, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.30-4.15 (t, 2H), 3.40-3.30 (d, 2H), 3.10-2.90 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H). (M+1) 353.

化合物95のシュウ酸塩の<sup>1</sup>H NMR (DMSO)- 7.60-

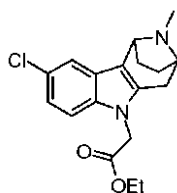
7.50 (dd, 1H), 7.50-7.45 (dd, 1H), 7.40-7.30 (t, 1H), 7.15-6.90 (m, 4H), 5.15-4.90 (t, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.30-4.15 (t, 2H), 3.40-3.30 (d, 2H), 3.10-2.90 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H). (M+1) 353.

(実施例36)

化合物36の調製

【0500】

【化158】



表題化合物を一般方法2および3に従って、4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩（10g、55mmol）をプロモ酢酸エチル（7.2mL、55mmol）およびトリエチルアミン（23mL、165mmol）と反応させ（一般方法2）、続いて、トロピノン（7.8g、55.7mmol）とエタノール（100mL）中でFischerインドール環化させることにより調製すると、生成物が、中性アルミナクロマトグラフィーでジクロロメタン-ヘキサン勾配で溶離して精製した後に得られる。

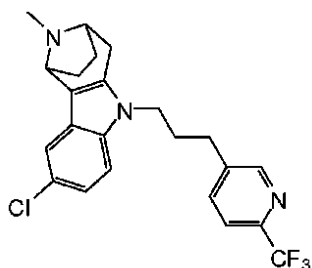
【0501】

(実施例37A)

化合物37の調製

【0502】

## 【化159】



表題化合物を一般方法2および3に従って、4-クロロフェニルヒドラジンと5-(3-プロモプロピル)-2-トリフルオロメチルピリジンと反応させ(一般方法2)、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させる(一般方法3)ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

10

## 【0503】

(実施例37B)

化合物37の調製

塩化テトラブチルアンモニウム(56mg、0.2026mmol)を50%NaOH(20mL)に溶かし、続いて、2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(100mg、0.4052mmol)を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、5-(2-プロモエチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(108mg、0.4052mmol)を加え、100で12時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、生成物をジクロロメタンに抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。生じた粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製した。化合物でのNMRデータは次の通りである：

20

## 【0504】

## 【化160】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) - 8.50 (s,

30

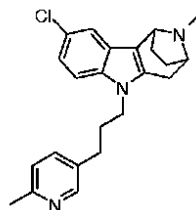
1H), 7.90-7.80 (d, 1H), 7.70-7.60(d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.20-7.10 (d, 1H), 4.20-4.10 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 4H), 2.60-2.50 (t, 2H), 2.40-2.10 (m, 6H).

(実施例38A)

化合物38の調製

## 【0505】

## 【化161】



40

表題化合物を一般方法2および3に従って、4-クロロフェニルヒドラジンと5-(3-プロモプロピル)-2-メチルピリジンと反応させ(一般方法2)、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させる(一般方法3)ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

## 【0506】

(実施例38B)

50

## 化合物 38 の調製

2 - クロロ - 11 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 100 mg、. 4 mmol )、5 - ( 3 - プロモプロピル ) - 2 - メチルピリジン ( 95 mg、0 . 4 mmol ) を、激しく攪拌されている塩化テトラ - n - ブチルアンモニウム ( 5 mg、0 . 2 mmol ) の 50 % NaOH 水溶液 ( 2 mL ) 中の混合物に加え、生じた混合物を 60 に 6 時間加熱した。完了したら ( 反応を LCMS により監視した )、水を加え、ジクロロメタンで抽出し ; 合わせた有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗製物を逆相クロマトグラフィー ( C - 18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0 . 05 % の TFA、B = アセトニトリル中 0 . 05 % の TFA、勾配 : 30 分で 10 % B から 80 % B、注入体積 5 mL ) により精製すると、生成物が TFA 塩 ( 15 mg、収率 9 . 7 % ) として得られた。化合物での NMR データは次の通りである :

【 0507 】

【 化 162 】

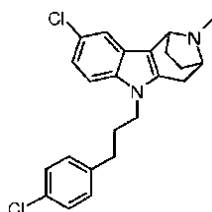
<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 10.2 および 10.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.4- 7.8 (m, 3H, ), 7.2 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.4-4.0 (m, 3H), 3.6-3.3 (m, 1H), 3.2-3.0 (t, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 4H), 1.9-1.8 (m, 1H).

( 実施例 39 A )

化合物 39 の調製

【 0508 】

【 化 163 】



表題化合物を一般方法 2 および 3 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンを 1 - ( 3 - プロモプロピル ) - 4 - クロロベンゼンと反応させ ( 一般方法 2 )、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させる ( 一般方法 3 ) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および <sup>1</sup>H NMR により特性決定する。

【 0509 】

( 実施例 39 B )

化合物 39 の調製

2 - クロロ - 11 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 0 . 05 g、0 . 2 mmol ) を、塩化テトラ n - ブチルアンモニウム ( 0 . 002 g、0 . 01 mmol e ) の 50 % NaOH 水溶液 ( 1 mL ) 中の溶液に加え、30 分間攪拌した。1 - ( 3 - プロモプロピル ) - 4 - クロロベンゼン ( 0 . 047 g、0 . 2 mmol ) を加え、反応混合物を 60 で 15 時間加熱した。反応の進行を LCMS、TLC により監視した。反応が完了した後に、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製生成物を初めにカラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub> - 100 ~ 200 メッシュ ) により、続いて、逆相クロマトグラフィー ( C - 18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0 . 05 % の TFA、B = アセトニトリル中 0 . 05 % の TFA、勾配 : 30 分で 10 % B から 80 % B、注入体積 5 mL ) により精製すると、生成物が TFA 塩 ( 50 mg ) として精製の後得られた。化合物での NMR データは次の通りである :

10

20

30

40

50



【 0 5 1 0 】

【 化 1 6 4 】

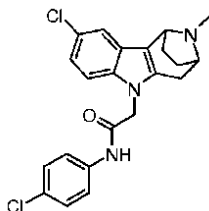
$^1\text{H NMR}$  (DMSO) -10.1 および 9.9(bs, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 2H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.5-4.2 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.2-1.8 (m, 4H).

( 実施例 4 0 )

化合物 4 0 の調製

【 0 5 1 1 】

【 化 1 6 5 】



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンをプロモ (またはクロロ) 酢酸エチルと反応させ (一般方法 2)、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ (一般方法 3)、さらに続いて、エステルを加水分解し (一般方法 4)、標準的な条件下で 4 - クロロアニリンとアミド結合を形成させる (一般方法 6) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H NMR}$  により特性決定する。

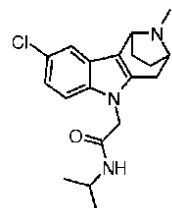
【 0 5 1 2 】

( 実施例 4 1 )

化合物 4 1 の調製

【 0 5 1 3 】

【 化 1 6 6 】



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジンをプロモ (またはクロロ) 酢酸エチルと反応させ (一般方法 2)、続いて、トロピノンと F i s c h e r インドール環化させ (一般方法 3)、さらに続いて、エステルを加水分解し (一般方法 4)、標準的な条件下でイソプロピルアミンとアミド結合を形成させる (一般方法 6) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H NMR}$  により特性決定する。

【 0 5 1 4 】

( 実施例 4 2 )

化合物 4 2 の調製

【 0 5 1 5 】

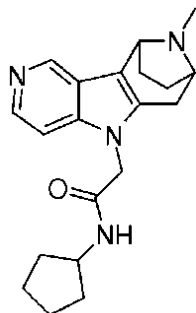
10

20

30

40

## 【化 1 6 7】



10

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - ピリジルヒドラジンを経由してプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でピロリジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

## 【0 5 1 6】

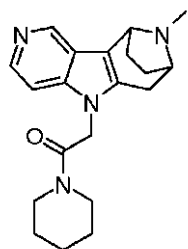
(実施例 4 3)

化合物 4 3 の調製

## 【0 5 1 7】

20

## 【化 1 6 8】



30

表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - ピリジルヒドラジンを経由してプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法 4）、標準的な条件下でピペリジンとアミド結合を形成させる（一般方法 6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

## 【0 5 1 8】

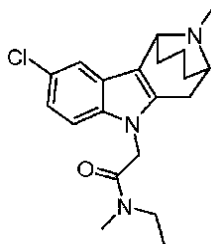
(実施例 4 4)

化合物 4 4 の調製

## 【0 5 1 9】

## 【化 1 6 9】

40



表題化合物を一般方法 2、3、4 および 6 に従って、4 - ピリジルヒドラジンを経由してプロモ（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法 2）、続いて、擬ペレチエリンと Fischer

50

scherインドル環化させ（一般方法3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法4）、標準的な条件下でエチルメチルアミンとアミド結合を形成させる（一般方法6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

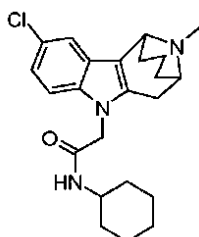
【0520】

（実施例45）

化合物45の調製

【0521】

【化170】



10

表題化合物を一般方法2、3、4および6に従って、4-ピリジルヒドラジンを経由して（またはクロロ）酢酸エチルと反応させ（一般方法2）、続いて、擬ペレチエリンとFischerインドル環化させ（一般方法3）、さらに続いて、エステルを加水分解し（一般方法4）、標準的な条件下でシクロヘキシルアミンとアミド結合を形成させる（一般方法6）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

20

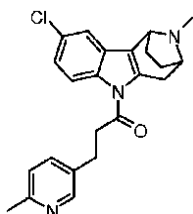
【0522】

（実施例46）

化合物46の調製

【0523】

【化171】



30

表題化合物を一般方法3および9に従って、4-クロロフェニルヒドラジンを経由してトロピノンと典型的なFischerインドル条件下で反応させる（一般方法3）ことにより調製すると、非置換カルボリンが得られる。このカルボリンを3-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパン酸の酸塩化物と反応させると（一般方法9）、粗製生成物が得られる。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

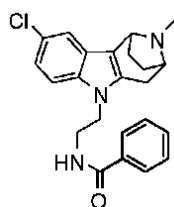
【0524】

（実施例47）

化合物47の調製

【0525】

【化172】



50

表題化合物を一般方法 2、3、10 および 11 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジン  
 をプロモ（ヨードまたはクロロ）アセトニトリルと反応させ（一般方法 2）、続いて、  
 トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、ニトリ  
 ルを還元し（一般方法 10）、標準的な条件下で安息香酸とアミド結合を形成させる（一  
 般方法 11）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精  
 製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

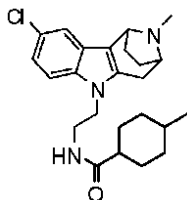
【0526】

（実施例 48）

化合物 48 の調製

【0527】

【化 173】



表題化合物を一般方法 2、3、10 および 11 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジン  
 をプロモ（ヨードまたはクロロ）アセトニトリルと反応させ（一般方法 2）、続いて、  
 トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、ニトリ  
 ルを還元し（一般方法 10）、標準的な条件下で 4 - メチルシクロヘキサンカルボン酸と  
 アミド結合を形成させる（一般方法 11）ことにより調製する。化合物を順相または逆相  
 クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決  
 定する。

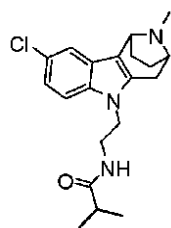
【0528】

（実施例 49）

化合物 49 の調製

【0529】

【化 174】



表題化合物を一般方法 2、3、10 および 11 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジン  
 をプロモ（ヨードまたはクロロ）アセトニトリルと反応させ（一般方法 2）、続いて、  
 トロピノンと Fischer インドール環化させ（一般方法 3）、さらに続いて、ニトリ  
 ルを還元し（一般方法 10）、標準的な条件下でイソ酪酸とアミド結合を形成させる（一  
 般方法 11）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精  
 製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

【0530】

（実施例 50）

化合物 50 の調製

【0531】

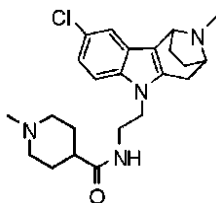
10

20

30

40

## 【化175】



表題化合物を一般方法2、3、10および11に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをプロモ（ヨードまたはクロロ）アセトニトリルと反応させ（一般方法2）、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させ（一般方法3）、さらに続いて、ニトリルを還元し（一般方法10）、標準的な条件下で1-メチルピペリジン-4-カルボン酸とアミド結合を形成させる（一般方法11）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

10

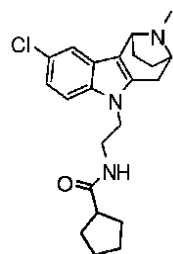
## 【0532】

(実施例51)

化合物51の調製

## 【0533】

## 【化176】



20

表題化合物を一般方法2、3、10および11に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをプロモ（ヨードまたはクロロ）アセトニトリルと反応させ（一般方法2）、続いて、トロピノンとFischerインドール環化させ（一般方法3）、さらに続いて、ニトリルを還元し（一般方法10）、標準的な条件下でシクロペンタンカルボン酸とアミド結合を形成させる（一般方法11）ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

30

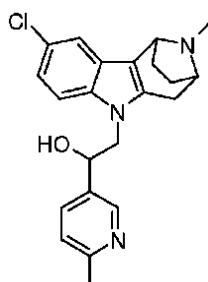
## 【0534】

(実施例52A)

化合物52の調製

## 【0535】

## 【化177】



40

表題化合物を一般方法3および7に従って、4-クロロフェニルヒドラジンをトロピノンと典型的なFischerインドール条件下で反応させて（一般方法3）、非置換カルボリンを得ることにより調製する。このカルボリンを2-メチル-5-(オキシラン-2-イル)ピリジンと反応させる（一般方法7）と、粗製生成物が得られる。化合物を順相

50

または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

【0536】

(実施例52B)

化合物52の調製

2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(246mg、1mmol)をDMF(2mL)に溶かし、水素化ナトリウム溶液(50%、100mg、2.2mmol)に少量ずつ室温に加え、10分間撹拌した。2-メチル-5-(オキシラン-2-イル)ピリジン(270mg、2mmol)のDMF(1mL)溶液を10分間滴加し、室温で一晩撹拌した。反応物をLCMSにより監視した。反応混合物をメタノールでクエンチし、乾燥するまで濃縮した。水を残渣に加え、酢酸エチル(3×50mL)に抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製すると、純粋な生成物がTFA塩(122mg、24.64%)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

【0537】

【化178】

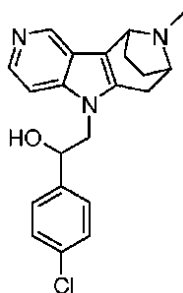
<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 9.95 (bm, 1H), 8.66-8.56 (m, 1H), 8.0-7.78 (m, 1H), 7.70-7.40 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.05.85 (m, 1H), 5.10-5-4.96 (m, 1H), 4.40-4.10 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 3H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H).

(実施例53)

化合物53の調製

【0538】

【化179】



表題化合物を一般方法3および7に従って、4-ピリジルヒドラジンをトロピノンと典型的なFischerインドール条件下で反応させて(一般方法3)、非置換カルボリンを得ることにより調製する。このカルボリンを酸化4-クロロスチレンと反応させると(一般方法7)、粗製生成物が得られる。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

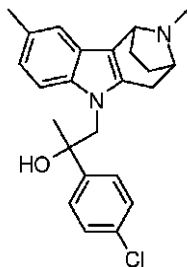
【0539】

(実施例54A)

化合物54の調製

【0540】

## 【化180】



表題化合物を一般方法3および7に従って、p-トリルヒドラジンをトロピノンと典型的なFischerインドール条件下で反応させて(一般方法3)、非置換カルボリンを得ることにより調製する。このカルボリンを2-(4-クロロフェニル)-2-メチルオキシランと反応させると(一般方法7)、粗製生成物が得られる。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

10

## 【0541】

## 【化181】

シュウ酸塩の<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 3H). (M+1) 395.

20

## (実施例54B)

## 化合物54の調製

水素化ナトリウム(38 mg、1.6 mmol、1.45当量)を3-クロロ-11-メチル-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-7,11-イミノシクロオクト[b]インドール(290 mg、1.11 mmol、1.0当量)のDMF(6 mL)溶液に加え、攪拌しながら120 に1時間加熱した。反応混合物を0 に冷却し、2-メチル-5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリミジン(400 mg、2.66 mmol、2.4当量)を5分にわたって滴加した。温度を120 に上げ、2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(60 mL)および水(15 mL)に分配した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル(1×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水で、続いて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると、粗製生成物が得られた。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル(230~400メッシュ、1%トリエチルアミン/ヘキサンで非活性化)で、5から15%のメタノール/酢酸エチルの勾配を使用して精製すると、遊離塩基が得られた。純粋な化合物をそのシュウ酸塩に変換した。分析試料を、遊離塩基をTHF(10 mL)に溶かし、1当量のシュウ酸二水和物で処理することにより調製した。

30

## 【0542】

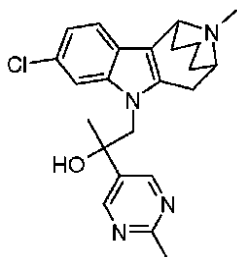
## (実施例55)

## 化合物55の調製

## 【0543】

40

## 【化182】



表題化合物を一般方法3および7に従って、p-トリルヒドラジンを擬ペレチエリンと典型的なFischerインドール条件下で反応させて(一般方法3)、非置換カルボリンを得ることにより調製する。このカルボリンを2-メチル-5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリミジンと反応させると(一般方法7)、粗製生成物が得られる。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

10

## 【0544】

水素化ナトリウム(38mg、1.6mmol、1.45当量)を3-クロロ-11-メチル-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-7,11-イミノシクロオクト[b]インドール(290mg、1.11mmol、1.0当量)のDMF(6mL)溶液に加え、生じた混合物を120℃で1時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、2-メチル-5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリミジン(400mg、2.66mmol、2.4当量)を5分で滴加した。温度を120℃に上げ、反応混合物をさらに2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(60mL)および水(15mL)に分配した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル(1×20mL)で抽出した。合わせた有機層を水で、続いて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると、粗製生成物が得られ、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル(230~400メッシュ、1%トリエチルアミン/ヘキサンで非活性化)で、5から15%メタノール/酢酸エチルの勾配を使用して精製すると、遊離塩基が得られ、これを、そのシュウ酸塩に変換した。分析試料を、遊離塩基をTHF(10mL)に溶かし、シュウ酸脱水物(1当量)で処理することにより調製した。

20

30

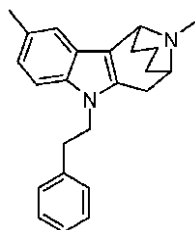
## 【0545】

(実施例56A)

化合物56の調製

## 【0546】

## 【化183】



表題化合物を一般方法2および3に従って、p-トリルヒドラジン塩酸塩(10g、63mmol)と臭化フェネチル(11.6g、63mmol)およびトリエチルアミン(19.4g、189mmol)と反応させ(一般方法2)、続いて、擬ペレチエリン(338mg、2.2mmol)とエタノール(100mL)中でFischerインドール環化させる(一般方法3)ことにより調製して、シリカゲル(230~400メッシュ)クロマトグラフィーで、メタノール-ジクロロメタン勾配で溶離し、続いて、逆相クロマトグラフィー(C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05%のTFA、B=アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配:30分で10%Bから80%B、注入

40

50



体積 5 mL) により精製した後の生成物を得た。

【0547】

(実施例 56B)

化合物 56 の調製

1-フェネチル-1-p-トリルヒドラジン (500 mg、2.21 mmol) および擬ペレチエリン (238 mg、2.21 mmol) を HCl エタノール溶液 (10 mL) 中、120 で 16 時間攪拌した (反応の進行を LCMS により監視した)。反応が完了した後に、反応混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で塩基性にし、酢酸エチルに抽出し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィー (C-18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配: 30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製すると、生成物が TFA 塩 (5 mg) として得られた。

10

【0548】

【化184】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.0 (bs, 1H), 7.40-7.30 (d,

1H), 7.20 (s, 2H), 7.15-7.10 (d, 2H), 6.90-6.80 (t, 3H), 4.80 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 2H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.1 (m, 1H).

20

MS m/z 実測値 345。HPLC (方法 3) RT 6.85 分。

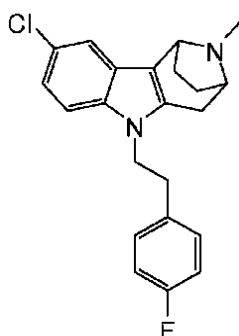
【0549】

(実施例 57A)

化合物 57 の調製

【0550】

【化185】



30

表題化合物を一般方法 2 および 3 に従って、4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (500 mg、3.1 mmol) を臭化 4-フルオロフェネチル (639 mg、3.1 mmol) およびトリエチルアミン (1.3 mL、9.4 mmol) と反応させ (一般方法 2)、続いて、トロピノン (105 mg、0.7 mmol) とエタノール (10 mL) 中で Fischer インドール環化させる (一般方法 2) ことにより調製すると、生成物 10 mg が、逆相クロマトグラフィー (C-18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配: 30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製し、続いて、中性アルミナクロマトグラフィーでメタノール-ジクロロメタン勾配で溶離して精製した後に得られた。

40

【0551】

(実施例 57B)

化合物 57 の調製

1-(4-フルオロフェネチル)-1-(4-クロロフェニル)ヒドラジン (200 mg、0.75 mmol) および 8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン塩酸塩 (105 mg、0.75 mmol) を HCl エタノール溶液 (10 mL

50

) に入れ、室温で15分間攪拌し、その後、溶媒を真空除去した。反応混合物をエタノール(10 mL)に入れ、120 で2時間加熱した。反応が完了した後に(反応の進行をLCMSにより監視した)、反応混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性にし、酢酸エチルに抽出し、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィー(C-18、500 mm×50 mm、移動相A = 水中0.05%のTFA、B = アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配: 30分で10% Bから80% B、注入体積0.5 mL)により精製すると、生成物がTFA塩(10 mg、収率3.5%)として得られた。

【0552】

【化186】

10

<sup>1</sup>H NMR (HCl

塩, DMSO) d 7.55-7.50 (d, 1H), 7.45-7.40 (d, 1H), 7.25-7.20 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 5.2-4.8 (mm, 1H), 4.40-4.0 (m, 3H), 3.3-3.25 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.7-2.6 (m, 1H), 2.3- 2.2 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 1H).

MS m/z 実測値 369。HPLC(方法3) RT 6.77分。

【0553】

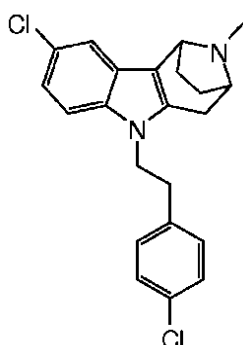
(実施例58A)

化合物58の調製

20

【0554】

【化187】



30

表題化合物を一般方法2および3に従って、4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(500 mg、3.1 mmol)を臭化4-クロロフェネチル(691 mg、3.1 mmol)およびトリエチルアミン(1.3 mL、9.4 mmol)と反応させ(一般方法2)、続いて、トロピノン(198 mg、1.4 mmol)とエタノール(20 mL)中でFischerインドール環化させる(一般方法3)ことにより調製すると、生成物が、逆相クロマトグラフィー(C-18、500 mm×50 mm、移動相A = 水中0.05%のTFA、B = アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配: 30分で10% Bから80% B、注入体積5 mL)により精製した後に得られた。

40

【0555】

(実施例58B)

化合物58の調製

1-(4-クロロフェネチル)-1-(4-クロロフェニル)ヒドラジン(400 mg、1.42 mmol)および8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン塩酸塩(198 mg、1.42 mmol)をHClエタノール溶液(20 mL)中、室温で15分間攪拌した。溶媒を真空除去し、反応混合物をエタノール(20 mL)に溶かし、120 で3時間加熱した(反応の進行をLCMSにより監視した)。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性にし、酢酸エチルに抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィー(

50

C - 18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製すると、生成物が TFA 塩 (47 mg、収率 = 8.5%) として得られた。

【0556】

【化188】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.26-7.25 (d, 2H), 7.05-7.00 (d, 2H), 6.80-6.60 (d, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.30-4.20 (bs, 2H), 4.10 (bs, 1H), 3.1-3.0 (bs, 3H), 2.7-2.4 (m, 4H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 1H).

10

MS  $m/z$  実測値 385。HPLC (方法3) RT 6.98分。

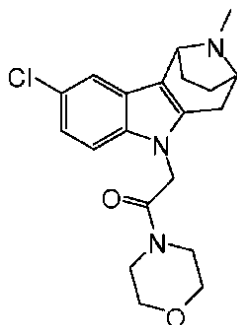
【0557】

(実施例59A)

化合物59の調製

【0558】

【化189】



20

化合物59を調製した。一般方法2および3に従って得られた化合物36 (200 mg) およびモルホリン (2 mL) の混合物を 120 で 15 時間加熱すると (一般方法12に従って)、2-(2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)-1-モルホリノエタノンが、中性アルミナクロマトグラフィーで、メタノール-ジクロロメタン勾配で溶離して精製した後に得られた。遊離塩基を、エタノール-HClの処理によりそのHCl塩に変換した。

30

【0559】

(実施例59B)

化合物59の調製

2-(2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)アセテート (400 mg、1.0 mmol) をモルホリン (4.0 mL、45.0 mmol) に加え、混合物を 120 で 15 時間加熱した。反応が完了した後に (反応の完了をLCMSにより監視した)、反応混合物を乾燥するまで濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィー (C-18、500 mm × 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製すると、生成物が TFA 塩 (9 mg、収率 1.62%) として得られた。

40

【0560】

【化190】

<sup>1</sup>H NMR (HCl塩 ,

DMSO) d 7.80-7.70 (d, 1H), 7.60-7.40 (dd, 1H), 7.20-7.15 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.7-3.5 (m, 8H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H).

MS m/z 実測値 374。HPLC (方法3) RT 10.18分。

【0561】

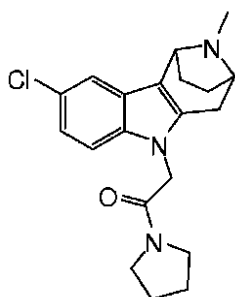
(実施例60A)

化合物60の調製

10

【0562】

【化191】



20

化合物60を調製した。一般方法2および3に従って得られた化合物36 (100mg) およびピロリジン (1ml) の混合物を120 で12時間加熱すると (一般方法12に従って)、生成物がTFA塩として、逆相クロマトグラフィー (C-18、500mm x 50mm、移動相A = 水中0.05%のTFA、B = アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配: 30分で10% Bから80% B、注入体積5mL) による精製の後に得られた。

【0563】

(実施例60B)

化合物60の調製

30

2-(2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)アセテート (100mg、0.3mmol) をピロリジン (4.0mL、4.7mmol) に加え、反応混合物を120 で12時間加熱した。反応が完了した後に (反応の進行をLCMSにより監視した)、反応混合物を乾燥するまで濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィー (C-18、500mm x 50mm、移動相A = 水中0.05%のTFA、B = アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配: 30分で10% Bから80% B、注入体積5mL) により精製すると、生成物がTFA塩 (10mg、収率9.3%) として得られた。

【0564】

【化192】

40

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) d 13.3 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 7.16-7.14 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.3 (bs, 1H), 3.7-3.6 (t, 2H), 3.5-3.4 (t, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.6-2.5 (m, 1H), 2.3-2.0 (m, 3H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.4-1.2 (m, 4H).

MS m/z 実測値 358。HPLC (方法3) RT 5.50分。

【0565】

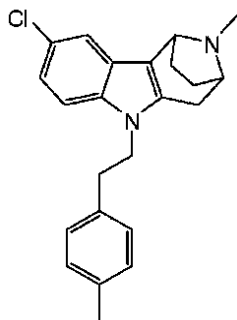
(実施例61A)

50

## 化合物 6 1 の調製

【 0 5 6 6 】

【 化 1 9 3 】



10

表題化合物を一般方法 2 および 3 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 0 . 5 g、臭化 4 - メチルフェネチル 0 . 4 2 mL およびトリエチルアミン 1 . 1 6 mL を使用し（一般方法 2）、トロピノン（0 . 2 3 g）をエタノール - H C l 1 0 mL 中で（一般方法 3）、1 2 0 で 1 8 時間使用することにより調製すると、生成物が、逆相クロマトグラフィー（C - 1 8、5 0 0 mm x 5 0 mm、移動相 A = 水中 0 . 0 5 % の T F A、B = アセトニトリル中 0 . 0 5 % の T F A、勾配：3 0 分で 1 0 % B から 8 0 % B、注入体積 5 mL）、続いて、シリカゲルクロマトグラフィーによりメタノール - ジクロロメタン勾配で溶離して精製した後に得られた。遊離塩基をエタノール - H C l の処理によりその H C l 塩に変換した。

20

【 0 5 6 7 】

（実施例 6 1 B）

## 化合物 6 1 の調製

1 - ( 2 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) エチル ) - 1 - p - クロロフェニルヒドラジン ( 4 5 0 mg、1 . 7 mmol ) および 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - オン塩酸塩 ( 2 3 0 mg、1 . 7 mmol ) を H C l エタノール溶液 ( 1 0 mL ) に溶かし、室温で 1 5 分間攪拌した。溶媒を真空除去した。反応混合物をエタノール ( 1 0 mL ) に溶かし、1 2 0 で 1 6 時間加熱した。反応が完了した後に ( L C M S により監視して)、反応混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で塩基性にし、酢酸エチルに抽出した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィー ( C - 1 8、5 0 0 mm x 5 0 mm、移動相 A = 水中 0 . 0 5 % の T F A、B = アセトニトリル中 0 . 0 5 % の T F A、勾配：3 0 分で 1 0 % B から 8 0 % B、注入体積 5 mL ) により精製すると、生成物が T F A 塩 ( 7 mg ( 1 . 0 % ) ) として得られた。

30

【 0 5 6 8 】

【 化 1 9 4 】

<sup>1</sup>H NMR (HCl塩, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.35-7.15 (m, 1H), 7.15-6.90 (t, 2H), 6.90-6.60 (t, 2H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.10-3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.2-2.1 (m, 2H), 1.6-1.3 (m, 2H).

40

M S m / z 実測値 3 6 5。H P L C (方法 3) R T 6 . 8 9 分。

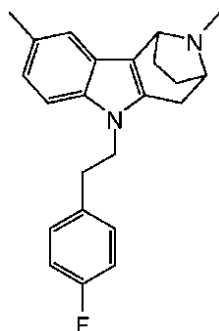
【 0 5 6 9 】

（実施例 6 2 A）

## 化合物 6 2 の調製

【 0 5 7 0 】

## 【化195】



表題化合物を一般方法2および3に従って、p-トリルヒドラジン塩酸塩(0.5g)、4-フルオロフェネチルブロミド(fluorophenethyl bromide)(0.7g)およびトリエチルアミン(0.44mL)を(一般方法2)、トロピノン(0.44g、55.7mmol)をエタノール-HCl(10mL)中で使用して(一般方法3)、生成物をTFA塩とし、中性アルミナクロマトグラフィーでジクロロメタン-ヘキサン勾配で溶離し、続いて、逆相クロマトグラフィー(C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05%のTFA、B=アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配:30分で10%Bから80%B、注入体積5mL)により精製した後に得ることにより調製した。

## 【0571】

(実施例62B)

化合物62の調製

1-(4-フルオロフェネチル)-1-p-トリルヒドラジン(4.0gm、16.3mmol)および8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン(2.2gm、16.3mmol)をHClエタノール溶液(40mL)に入れ、室温で15分間攪拌し、その後、溶媒を真空除去した。反応混合物をエタノール(40mL)に入れ、90で3時間加熱した。反応が完了した後に(反応進行をLCMSにより監視した)、反応混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性にし、酢酸エチルに抽出し、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。粗製生成物を逆相により精製すると、純粋な化合物(310mg)が得られた。1-(4-フルオロフェネチル)-1-p-トリルヒドラジン(0.7g)および8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン(0.438g)をエタノール-HCl(10mL)中で混合し、90で4時間加熱し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、粗製生成物が得られ、これを、中性アルミナでヘキサン-酢酸エチル溶離剤を使用して、続いて、逆相クロマトグラフィーにより精製すると、生成物がTFA塩(50mg)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

## 【0572】

## 【化196】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO) - 7.60-7.45 (d, 1H), 7.45-7.40 (d, 1H), 7.20-6.80 (m, 5H), 4.40-4.00 (m, 3H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.80-2.70 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.60-1.30 (m, 2H).

(実施例63)

化合物63の調製

## 【0573】

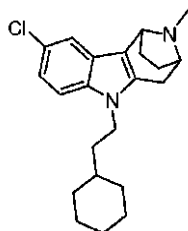
10

20

30

40

## 【化 1 9 7】



表題化合物を一般方法 2 および 3 に従って、4 - クロロフェニルヒドラジン を ( 2 - プロモエチル ) シクロヘキサン と反応させ ( 一般方法 2 ) 、続いて、トロピノンと F i s c h e r 10  
 インドール環化させる ( 一般方法 3 ) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

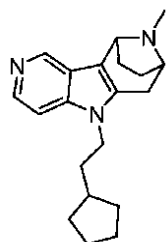
## 【 0 5 7 4】

( 実施例 6 4 )

化合物 6 4 の調製

## 【 0 5 7 5】

## 【化 1 9 8】



表題化合物を一般方法 2 および 3 に従って、4 - ピリジルヒドラジン を 2 - プロモエチル  
 シクロペンタン と反応させ ( 一般方法 2 ) 、続いて、トロピノンと F i s c h e r 20  
 インドール環化させる ( 一般方法 3 ) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

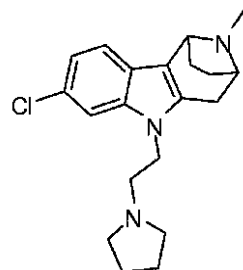
## 【 0 5 7 6】

( 実施例 6 5 )

化合物 6 5 の調製

## 【 0 5 7 7】

## 【化 1 9 9】



表題化合物を一般方法 2 および 3 に従って、3 - クロロフェニルヒドラジン を 1 - ( 2  
 - プロモエチル ) ピロリジン と反応させ ( 一般方法 2 ) 、続いて、トロピノンと F i s c h e r 40  
 インドール環化させる ( 一般方法 3 ) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

## 【 0 5 7 8】

( 実施例 6 6 )

10

20

30

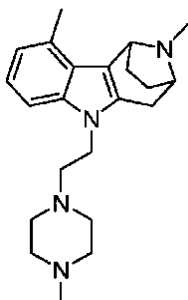
40

50

## 化合物 66 の調製

【0579】

【化200】



10

表題化合物を一般方法 2 および 3 により、*m*-トリルヒドラジンと 1-(2-プロモエチル)-4-メチルピペラジンと反応させ(一般方法 2)、続いて、トロピノンと Fischer インドール環化させる(一般方法 3) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

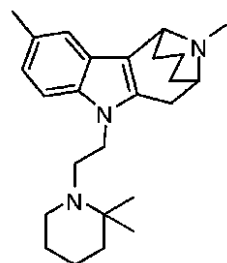
【0580】

(実施例 67)

## 化合物 67 の調製

【0581】

【化201】



20

表題化合物を一般方法 2 および 3 により、*p*-トリルヒドラジンと 1-(2-プロモエチル)-2,2-ジメチルピペリジンと反応させ(一般方法 2)、続いて、擬ペレチエリンと Fischer インドール環化させる(一般方法 3) ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMS および  $^1\text{H}$  NMR により特性決定する。

30

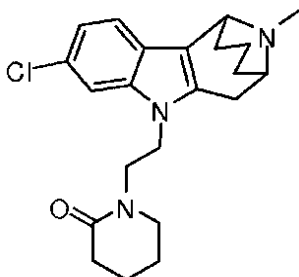
【0582】

(実施例 68)

## 化合物 68 の調製

【0583】

【化202】



40

表題化合物を一般方法 2 および 3 により、3-クロロフェニルヒドラジンと 1-(2-プロモエチル)ピペリジン-2-オンと反応させ(一般方法 2)、続いて、擬ペレチエリンと Fischer インドール環化させる(一般方法 3) ことにより調製する。化合物を

50



順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

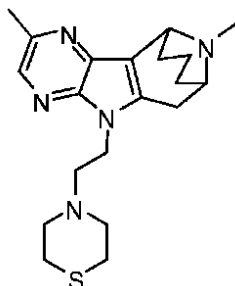
【0584】

(実施例69)

化合物69の調製

【0585】

【化203】



10

表題化合物を一般方法2および3により、2-ヒドラジニル-5-メチルピリミジンと4-(2-プロモエチル)チオモルホリンと反応させ(一般方法2)、続いて、擬ペレチエリンとFischerインドール環化させる(一般方法3)ことにより調製する。化合物を順相または逆相クロマトグラフィーにより精製し、HPLC、LCMSおよび<sup>1</sup>H NMRにより特性決定する。

20

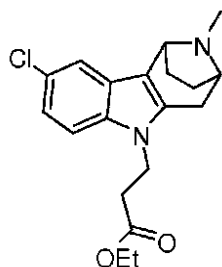
【0586】

(実施例70)

化合物70の調製

【0587】

【化204】



30

化合物70を本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(0.5g、2.03mmol)をDMSO(7mL)に溶かし; CuI(0.038g、0.020mmol)、L-プロリン(0.046g、0.041mmol)およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.865g、4.06mmol)を反応混合物に加え、室温で10分間撹拌した。3-プロモプロピオネート(0.31mL、2.44mmol)を滴加し、反応混合物を90℃に12時間加熱した。完了したら(反応の進行をTLCおよびLCMSにより監視した)、ブライン10mLを反応混合物に加え、続いて、ジイソプロピルエーテル(10mL×3)で抽出した。合わせたエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製の粘稠性生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィーにより10:90(メタノール/ジクロロメタン)を使用してさらに精製すると、3-(2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)プロパン酸エチル(0.4g)が得られた。生成物(0.01g、0.03mmol)をTHF(3mL)にさらに溶かし、シュウ酸(3.7mg、0.03mmol)を加え、生じた混合物を室温で10分間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮すると、生成物がシュウ酸塩(12mg)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである:

40

50

【 0 5 8 8 】

【 化 2 0 5 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO) - 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 5.15-4.90 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 3H), 3.5-3.4 (d, 1H), 3.1-3.0 (d, 1H), 4.0 (q, 2H), 2.9 (bs, 3H), 2.7-2.6 (bs, 2H), 2.4 (bs, 2H), 2.2-2.1 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.1 (t, 3H).

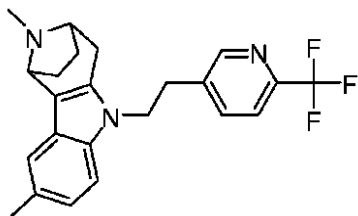
( 実施例 7 1 )

化合物 7 1 の調製

【 0 5 8 9 】

【 化 2 0 6 】

10



化合物 7 1 を本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。2, 11 - ジメチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 0.2 g, 0.81 mmol ) および粉末化 KOH ( 0.45 g ) を N - メチル - 2 - ピロリドン 2.5 mL 中で混合し、25 で 10 分間攪拌した。2 - ( トリフルオロメチル ) - 5 - ビニルピリジン ( 0.278 g, 1.61 mmol ) を反応混合物に徐々に加え、25 で 4 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し ; 合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、粗製生成物が得られた。逆相クロマトグラフィーによる精製により、生成物が TFA 塩 ( 10 mg ) として生じた。化合物での NMR データは次の通りである :

20

【 0 5 9 0 】

【 化 2 0 7 】

 $^1\text{H NMR}$ 

30

(CD<sub>3</sub>OD) - 8.10-8.0 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 2H), 7.10-7.0 (d, 1H), 5.0-4.95 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.9 および 2.7 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.5 および 2.1 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 1H).

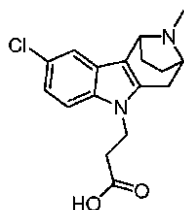
( 実施例 7 2 )

化合物 7 2 の調製

【 0 5 9 1 】

【 化 2 0 8 】

40



化合物 7 2 を本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。3 - ( 2 - クロロ - 11 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール - 5 - イル ) プロパン酸エチルエステル ( 0.225 g, 0.650 mmol ) をメタノール ( 20 mL ) に溶かし、KOH ( 0.110 g, 1.95 mmol )

50

)の水(1 mL)溶液を反応混合物に加え、30分間還流加熱した。反応をTLCおよびLCMSにより監視し、反応が完了した後に、反応混合物を減圧下で濃縮した。水(10 mL)を濃縮物に加え、pHを2に合わせ、反応混合物を酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、生成物(16 mg)が得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

【0592】  
【化209】

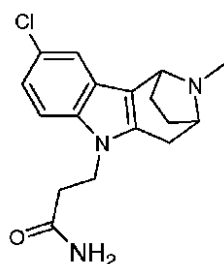
<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 11.46 および 10.6 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45- 7.48 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 3H), 3.4-3.3 (dd, 1H), 3.1 (t, 2H), 2.6-2.4 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.3-2.2 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.9-1.7 (m, 1H).

10

(実施例73)

化合物73の調製

【0593】  
【化210】



20

化合物73を本明細書で詳述された一般方法に従って調製した。3-(2-クロロ-1-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)プロパン酸(0.150 g、0.472 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶かし、0℃に冷却した。塩化オキサリル(0.061 mL、0.708 mmol)を滴加し、続いて、触媒量(1滴)のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。過剰の塩化オキサリルを減圧下で留去し、残渣をトルエンに溶かし、生じた溶液を、pHが塩基性になるまでアンモニアガスでパーズした。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応が完了した後に、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、生成物がTFA塩(8.1 mg)として、逆相クロマトグラフィー(C-18、500 mm×50 mm、移動相A=水中0.05%のTFA、B=アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配：30分で10%Bから80%B、注入体積5 mL)による精製の後に得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

30

【0594】  
【化211】

<sup>1</sup>H NMR

40

(DMSO) - 10.1 および 10.0 (s, 1H), 7.8- (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.6. (d, 1H, NH), 7.2. (d, 1H), 6.9. (d, 1H, NH), 5.15-5.1 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 3H), 3.5-3.3 (dd, 1H), 3.1-3.0 (t, 2H), 2.9 および 2.7 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H).

(実施例74)

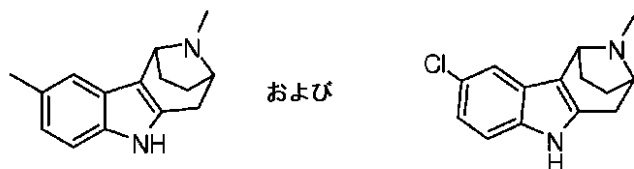
ある種の間体化合物の調製

次の化合物を、本明細書で詳述された一般方法(例えば一般方法3)に従って調製した

【0595】

50

## 【化 2 1 2】

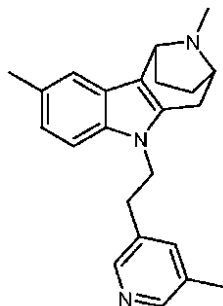


(実施例 7 5)

化合物 9 0 の調製

## 【 0 5 9 6】

## 【化 2 1 3】



塩化テトラブチルアンモニウム (0.012 g、0.044 mol) を 50% NaOH 水溶液 (5 mL) に加え、室温で 15 分間攪拌した。2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ [b] インドール (0.2 g、0.088 mmol) をこれに加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。これに続いて、3-メチル-5-ビニルピリジン (0.115 g、0.097 mmol) を加えた。反応混合物を 100 で 8 時間加熱した。反応混合物を室温で冷却し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮すると、粗製生成物が得られた。粗製物を逆相クロマトグラフィー (C-18、500 mm x 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入体積 5 mL) により精製すると、N-アルキル化生成物 (5 mg) が得られた。

## 【 0 5 9 7】

## 【化 2 1 4】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO) 1.65-1.8, 2H (m); 2.0-2.15, 2H (m); 2.25-2.4, 6H (s); 2.45-2.5, 2H (m); 2.6-2.65, 1H (m); 2.85-3.0, 3H (s); 3.05-3.2, 2H (m); 3.4-3.55, 1H (m); 4.2-4.4, 2H (m); 6.85-7.0, 1H (m), 7.25-7.45, 2H (m); 7.95, 1H (s); 8.4, 1H (m); 8.6, 1H (s); 10.4-10.85, 1H (m).

(実施例 7 6)

化合物 1 1 7 の調製

## 【 0 5 9 8】

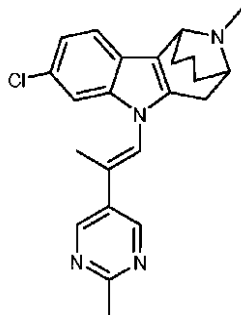
10

20

30

40

## 【化 2 1 5】



2 - ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 1 - [ ( 3 - クロロ - 1 1 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 - ヘプタヒドロ - 7 , 1 1 - イミノシクロオクト [ b ] インドール - 5 - イル ) ] プロパン - 2 - オール ( 1 g , 2 . 4 3 m m o l ) を 2 5 % 硫酸 ( 7 m L ) と共に 2 時間還流させる。反応混合物を、氷水浴で 5 に冷却する。KOH ( 1 5 % 水溶液 ) を、pH が 9 ~ 1 0 に達するまで、反応混合物に滴加する。反応混合物を酢酸エチルで抽出 ( 3 x 1 0 m L ) する。合わせた有機層を水 ( 1 0 m L ) 、続いて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させる。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) でメタノール - 酢酸エチル ( 0 ~ 1 0 % ) の勾配を使用して精製すると、異性体の混合物が得られ、これを、分取 HPLC により分離する。

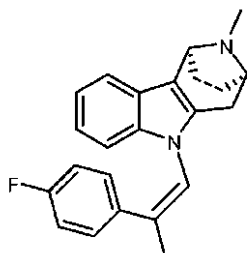
## 【 0 5 9 9 】

( 実施例 7 7 )

化合物 1 2 1 の調製

## 【 0 6 0 0 】

## 【化 2 1 6】



( - ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 1 1 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 , 1 0 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール - 5 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 6 0 m g , 0 . 1 6 m m o l ) を水中 2 5 % の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 1 0 m L ) に入れ、90 で 2 時間攪拌した。反応を TLC および LCMS により監視した。反応混合物を冷却し、KOH 水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーを使用して精製すると、表題化合物が TFA 塩 ( 6 m g ) として得られた。化合物での NMR データは次の通りである :

## 【 0 6 0 1 】

## 【化 2 1 7】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) - 7.75-7.60 (m, 1H), 7.60-7.50 (d, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 7.05-6.95 (d, 1H), 5.25-5.20 (d, 1H), 5.15-5.00 (t, 1H), 4.40-4.30 (t, 1H), 3.60-3.50 (t, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.95-2.90 (d, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95 (s, 3H).

( 実施例 7 8 )

化合物 1 1 9 の調製

10

20

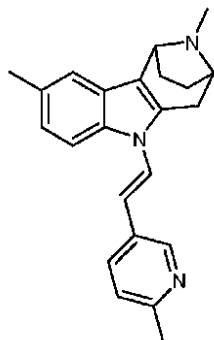
30

40

50

【 0 6 0 2 】

【 化 2 1 8 】



10

2 - ( 4 - メチルピリジル ) - 1 - ( 2 , 1 1 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ペンタヒドロ - 7 , 1 0 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール - 5 - イル ) エタノール ( 1 g、2 . 7 7 m m o l ) を 2 5 % 硫酸 ( 7 m L ) と 2 時間還流させる。反応混合物を、氷水浴で 5 に冷却する。K O H ( 1 5 % 水溶液 ) を、p H 9 ~ 1 0 が達成されるまで、反応混合物に滴加する。反応混合物を酢酸エチル ( 3 x 1 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 1 0 m L )、続いて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させる。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) で、メタノール - 酢酸エチル ( 0 ~ 1 0 % ) の勾配を使用して精製する。

20

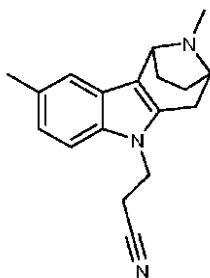
【 0 6 0 3 】

( 実施例 7 9 )

化合物 1 0 3 の調製

【 0 6 0 4 】

【 化 2 1 9 】



30

2 , 1 1 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 , 1 0 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 0 . 4 5 0 g、2 . 2 5 m m o l ) をベンゼン ( 4 m L ) およびトルエン ( 8 m L ) 中で撹拌した。アクリロニトリル ( 0 . 1 5 0 m L、2 . 2 5 m m o l ) を反応混合物に加え、0 で 1 0 分間撹拌し、続いて、T r i t o n - B ( M e O H 中 4 0 %、1 滴 ) を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応を T L C ( 移動相 1 0 % メタノール - ジクロロメタン ) により監視した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルに抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 ) で、0 ~ 1 0 % メタノール / ジクロロメタンを溶離剤として使用して精製した。

40

【 0 6 0 5 】

【 化 2 2 0 】

シュウ酸塩の  $^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) -

7.65 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (m, 2H). (M+1) 280.

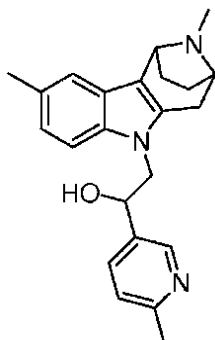
( 実施例 8 0 )

50

## 化合物 91 の調製

【0606】

【化221】



10

2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(225 mg、1 mmol)をDMF(2 mL)に入れ、水素化ナトリウム(50%)溶液(100 mg、2.2 mmol)を少量ずつ室温に加え、室温で10分間撹拌した。2-メチル-5-(オキシラン-2-イル)ピリジン(270 mg、2 mmol)のDMF(1 mL)溶液を10分間滴加し、室温で一晩撹拌した。反応の進行をLCMSにより監視した。完了したら、反応混合物をメタノールでクエンチし、乾燥するまで濃縮した。残渣に水を加え、生成物を酢酸エチル(3×50 mL)に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製すると、生成物がTFA塩(85 mg、17.89%)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

20

【0607】

【化222】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 10.12-9.90(bm,

1H) 8.70-8.35 (m, 1H), 8.20-7.90 (m, 1H), 7.70-7.20 (m, 3H), 7.0-6.90 (m, 1H), 6.10-5.90 (m, 1H), 5.15-5.496 (m, 1H), 4.38-4.10 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.16-2.0 (m, 3H), 1.83-1.70 (m, 2H).

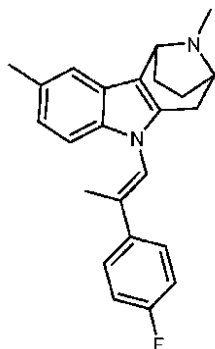
30

(実施例 81)

## 化合物 124 の調製

【0608】

【化223】



40

2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(50 mg、0.22 mmol)、ベータ-プロモ-4-フルオロ-アルファ-メチルスチレン(57 mg、0.26 mmol)、L-プロリン(6 mg、0.05 mmol)、ヨウ化銅(4.2 mg、0.022 mmol)、三塩基リン酸カリウム(93 mg、0.44 mmol)およびDMFを混合し、窒素雰囲気下、85

50

で一晩攪拌した。DMFを蒸発させ、残渣を水中で攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させると、粗製生成物が得られ、これを、逆相HPLCにより精製すると、表題化合物がTFA塩として得られた。

【0609】

【化224】

TFA塩の<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) - 7.62 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (s, 3H). (M+1) 361.

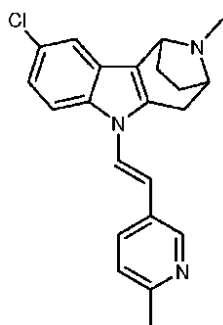
10

(実施例82)

化合物115の調製

【0610】

【化225】



20

2-[(2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)]-1-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノール(1g、2.62mmol)を25%硫酸(7mL)と共に2時間還流する。反応混合物を氷水浴で5℃に冷却する。KOH(15%水溶液)を、9~10のpHが達成されるまで反応混合物に滴加する。反応混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出する。合わせた有機層を水(10mL)、続いて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させる。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル(100~200メッシュ)でメタノール-酢酸エチル(0~10%)の勾配を使用して精製する。

30

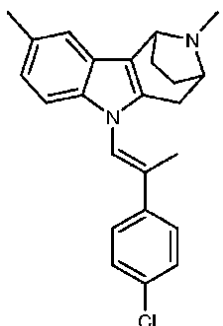
【0611】

(実施例83)

化合物116の調製

【0612】

【化226】



40

2-[(4-クロロフェニル)]-1-(2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール-5-イル)プロパン-2-オール(1g、2.53mmol)を25%硫酸(7mL)と共に2時間還流させた。反応混合物を氷水浴で5℃に冷却した。KOH(15%水溶液)を、9~10の

50



pHが達成されるまで、反応混合物に滴加した。反応混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL)、続いて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル(100~200メッシュ)でメタノール-酢酸エチル(0~10%)勾配を使用して精製した。

【0613】

【化227】

遊離塩基の<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) -

7.57-7.40 (m, 5H), 7.22-7.1 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 2.84-2.7 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.78-1.5 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 4H). (M+1) 377.

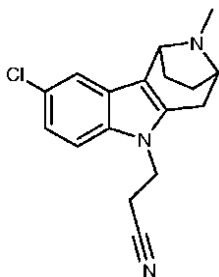
10

(実施例84)

化合物107の調製

【0614】

【化228】



20

2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(1g、4.2mmol)をベンゼン(15mL)およびトルエン(20mL)中で撹拌した。アクリロニトリル(0.8mL、4.2mmol)をこの溶液に加え、0で10分間撹拌した。Triton-B(0.6mL)を滴加し、反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応をTLC(移動相10%メタノール-ジクロロメタン)により監視した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルに抽出し;合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル(100~200)で0~10%メタノール/ジクロロメタンを溶離剤として使用して精製した。

30

【0615】

【化229】

シュウ酸塩の<sup>1</sup>H NMR (DMSO)

- 7.62 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). (M+1) 300.

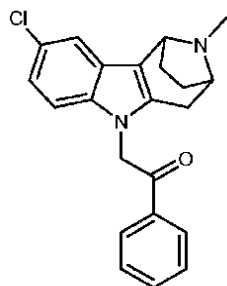
40

(実施例85)

化合物110の調製

【0616】

## 【化230】



2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(246mg、10mmol)をN-メチル-2-ピロリドン(2mL)に溶かした。KOH(560mg、100mmol)を反応混合物に加え、続いて、2-プロモアセトフェノン(199mg、10mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、TLC、LC/MSにより監視した。反応物を水でクエンチし、エタノールで抽出し、合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濃縮すると、暗茶色の粗製の油状物(60mg)が得られ、これを、カラムクロマトグラフィーにより100~200メッシュシリカを使用して4%メタノール/ジクロロメタン中で精製した。

## 【0617】

## 【化231】

TFA塩の $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

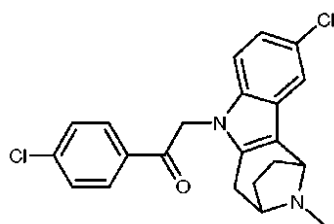
- 8.0 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). (M+1) 365.

(実施例86)

化合物111の調製

## 【0618】

## 【化232】



2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(246mg、1mmol)をN-メチル-2-ピロリドン(2mL)およびKOH(560mg、10mmol)に溶かし、続いて、2-プロモ-1-(4-クロロ-フェニル)エタノン(233mg、1mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによりシリカ(#100~200)を使用して0~4%メタノール/ジクロロメタンを溶離剤として使用して精製した。化合物を逆相クロマトグラフィーによりさらに精製した。

## 【0619】

## 【化233】

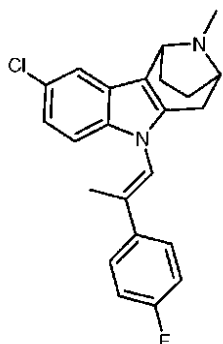
TFA塩の  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) - 8.10 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.10 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.0 (m, 1H). (M+1) 399.

(実施例87)

化合物123の調製

## 【0620】

## 【化234】



2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(246 mg、1 mmol)、ベータ-プロモ-4-フルオロ-アルファ-メチルスチレン(258 mg、1.2 mmol)、L-プロリン(23 mg、0.2 mmol)、ヨウ化銅(19 mg、0.1 mmol)およびリン酸カリウム(三塩基)(539 mg、2 mmol)およびDMFを混合し、窒素雰囲気下、85度で一晩撹拌した。DMFを蒸発させ、残渣を水中で撹拌し、濾過し、真空下で乾燥させると、粗製生成物が得られ、これを、シリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により0~5%メタノール/ジクロロメタンを溶離剤として使用して精製した。

## 【0621】

## 【化235】

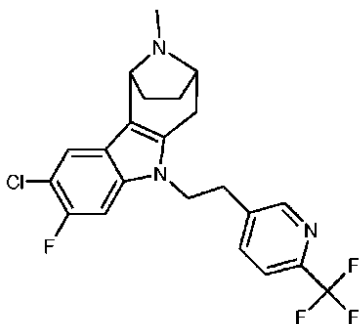
シュウ酸塩の  $^1\text{H}$  NMR (DMSO) - 7.70 (m, 3H), 7.30 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (s, 3H). (M+1) 381.

(実施例88)

化合物77の調製

## 【0622】

## 【化236】



2-クロロ-3-フルオロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(60 mg、0.227 mmol)、1

10

20

30

40

50

当量) および 2 - トリフルオロメチル - 5 - ビニルピリジン ( 43 mg、0.249 mmol、1.1 当量) を KOH ( 44.5 mg、0.79 mmol、3.5 当量) と共に N - メチル - 2 - ピロリドン ( 0.15 mL ) 中で 115 に加熱した。15 時間後に、ブライン ( 5 mL ) を反応混合物に加え、続いて、酢酸エチル ( 2 × 10 mL ) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をカラム中、中性アルミナ上で酢酸エチル中 10、20、50 および 100 % のメタノールを使用して濾過した。化合物を含有するフラクション ( LCMS により検出) を貯留し、逆相クロマトグラフィーにより精製すると、生成物が TFA 塩 ( 20 mg ) として得られた。化合物での NMR データは次の通りである :

【 0 6 2 3 】

【 化 2 3 7 】

10

<sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>OD) - 8.3 および 8.1 (s, 1H), 7.9-7.6 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 5.05 -4.95 (m, 1H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.9 および 2.5 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.7- 1.52 (m, 1H).

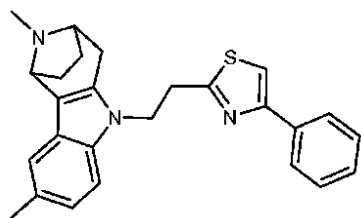
( 実施例 89 )

化合物 114 の調製

【 0 6 2 4 】

【 化 2 3 8 】

20



3 - ( 2 , 11 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール - 5 - イル ) プロパンチオアミド ( 200 mg、0.63 mmol ) を HCl エタノール溶液 ( 6 mL ) 中の 2 - ブロモアセトフェノン ( 160 mg、0.00081 mol ) に加えた。反応混合物を密閉容器中で 80 で 20 分間加熱した。反応混合物を 1 M の NaOH 溶液で塩基性にし、酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 100 ~ 200 ) により、0 ~ 10 % MeOH : ジクロロメタンを溶離剤として使用して精製した。

【 0 6 2 5 】

【 化 2 3 9 】

30

HCl 塩の <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) -

7.80 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 2.40 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H). (M+1) 414.

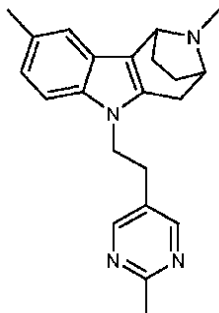
40

( 実施例 90 )

化合物 81 の調製

【 0 6 2 6 】

【化240】



2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(0.15g、0.66mmol)、2-メチル-5-ピニルピリミジン(0.15g、1.32mmol)およびKOH(0.37g、6.63mmol)の溶液をN-メチル-2-ピロリドン(1mL)中で混合し、100で一晚撹拌した。反応の進行をLCMSにより監視した。完了したら、反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製すると、生成物がTFA塩(10mg)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

【0627】

【化241】

<sup>1</sup>H

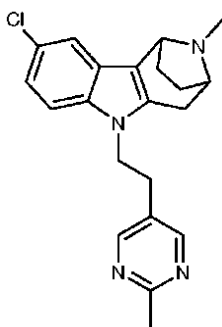
NMR (DMSO-D<sub>2</sub>O) -8.30および8.1 (s, 2H), 7.4-7.2 (m, 2H), 6.95および6.85 (d, 1H), 5.0-4.8 (m, 1H), 4.4-4.0 (m, 3H), 3.5 (d, 1H), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 3H), 1.7-1.5 (bs, 1H).

(実施例91)

化合物82の調製

【0628】

【化242】



2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(0.15g、0.61mmol)、2-メチル-5-ピニルピリミジン(0.146g、1.21mmol)およびKOH(0.342g、6.09mmol)の溶液をN-メチル-2-ピロリドン(1mL)中で混合し、100で一晚撹拌した。反応の進行をLCMSにより監視した。完了したら、混合物を乾燥するまで蒸発させ、粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製すると、生成物がTFA塩(90mg)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

【0629】

10

20

30

40

【化 2 4 3】

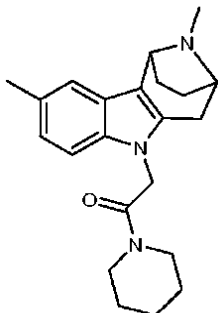
$^1\text{H}$  NMR (DMSO) - 11.5 (d, 1H), 10.3 および 10.0 (d, 1H), 8.40 および 8.3 (s, 2H), 7.7-7.5 (m, 1H), 7.4 および 7.5 (d, 1H), 7.10 および 7.20 (d, 1H), 5.2-5.0 (m, 1H), 4.5-4.2 (m, 3H), 3.5-3.3 (m, 1H), 3, 1-2.9 (m, 2H), 2.9 および 2.7 (s, 3H), 2.6 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.1-1.8 (m, 2H), 1.6-1.5 (m, 1H).

(実施例 9 2)

化合物 9 3 の調製

【0 6 3 0】

【化 2 4 4】



水素化ナトリウム (27 mg、1.1 mmol) を油状物を除去するためにヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させ、THF に懸濁させ、2, 11 - ジメチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [b] インドール (0.1 g、0.47 mmol) を、THF 中の溶液として 0 で滴加した。反応混合物を 0.5 時間攪拌し、2 - クロロ - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン (0.091 g、0.56 mmol) の THF 溶液を滴加した。次いで、反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。反応の完了の後に (反応の進行を TLC により監視した)、反応混合物を氷水でクエンチした。THF を蒸発させ、水性層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。生じた粗製生成物を分取 TLC により精製すると、表題化合物 (45 mg) が得られ、これを、HCl エタノール溶液での処理により、対応する HCl 塩に変換した。化合物での NMR データは次の通りである：

【0 6 3 1】

【化 2 4 5】

 $^1\text{H}$ 

NMR (DMSO) - 11.3 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.90-5.10 (m, 3H), 4.18-4.30 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.40-1.74 (m, 6H).

(実施例 9 3)

化合物 1 0 1 の調製

【0 6 3 2】

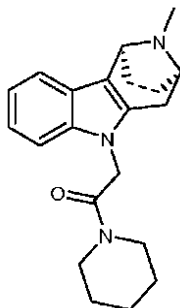
10

20

30

40

## 【化 2 4 6】



水素化ナトリウム (50%) (23 mg、0.98 mmol) を THF (5 mL) に入れ、10 分間攪拌し、続いて、(-)-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (70 mg、0.32 mmol) を加え、10 分間攪拌した。2-クロロ-1-(ピペリジン-1-イル)エタノン (63 mg、0.39 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS により監視した。完了したら、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物が TFA 塩 (6 mg) として得られた。化合物での NMR データは次の通りである：

## 【0633】

## 【化 2 4 7】

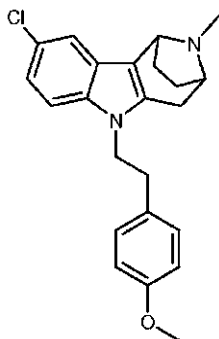
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) - 7.60-7.50 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.75-3.60 (t, 2H), 3.60-3.50 (t, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.35-2.20 (d, 2H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H).

(実施例 94)

化合物 84 の調製

## 【0634】

## 【化 2 4 8】



塩化テトラブチルアンモニウム (0.2 g、0.77 mmol) を 50% NaOH に入れ、これを、室温で 10 分間攪拌し、続いて、2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (4.0 mmol) を加え、室温で 15 分間攪拌する。臭化 4-メトキシフェニルエチル (0.68 g、4.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 分間および 70 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (2 mL) に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。こうして得られた粗製物をカラムクロマトグラフィーにより (シリカ-100~200) および逆相クロマトグラフィー (C-18、500 mm x 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA

A、勾配：30分で10% Bから80% B、注人体積5 mL)により精製すると、生成物がTFA塩(50 mg)として得られる。化合物でのNMRデータは次の通りである：

【0635】

【化249】

<sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>OD) - 7.60-7.50 (d, 1H), 7.40-7.20 (d, 1H), 7.10-7.0 (t, 1H), 7.0-6.90 (d, 2H), 6.90-6.80 (d, 2H), 5.0-4.90 (t, 2H), 4.60-4.50 (t, 1H) 4.50-4.40 (t, 2H), 3.70-3.60 (s, 3H), 3.20-3.10 (d, 2H), 3.10-3.0 (m, 1H) 2.40 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H).

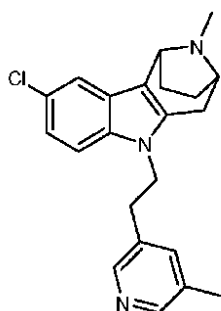
10

(実施例95)

化合物89の調製

【0636】

【化250】



20

塩化テトラブチルアンモニウム(0.012 g、0.044 mmol)を50% NaOH水溶液(5 mL)に入れ、室温で15分間撹拌した。2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(0.044 mmol)を加え、室温で10分間撹拌した。3-メチル-5-ビニルピリジン(0.088 mmol)を加え、反応混合物を100 で8時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮すると、粗製生成物が得られた。粗製物を逆相クロマトグラフィー(C-18、500 mm x 50 mm、移動相A = 水中0.05%のTFA、B = アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配：30分で10% Bから80% B、注人体積5 mL)により精製すると、生成物がTFA塩(5 mg)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

30

【0637】

【化251】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)

1.6-1.8, 2H (m); 1.95-2.15, 2H (m); 2.25-2.35, 6H (s); 2.8-2.95, 3H (m); 3.05-3.2, 2H (m); 4.1-4.2, 2H (m); 7.05-7.2, 1H (m); 7.45-7.5, 1H (d); 7.6-7.75, 1H (m), 7.85-7.9, 1H (m); 8.3-8.4, 1H (m), 8.5-8.55, 1H (m), 10.3-10.8, 1H (m).

40

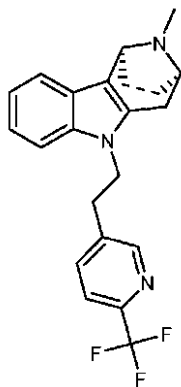
(実施例96)

化合物97の調製

【0638】



## 【化 2 5 2】



10

臭化テトラブチルアンモニウム (7 mg、0.02 mmol) を、(-)-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (100 mg、0.469 mmol) の 50% 水酸化ナトリウム溶液中の溶液に加え、続いて、2-トリフルオロメチル-5-ビニルピリジン (88 mg、0.5 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応の進行を LCMS により監視した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 (100 mg) が得られた。化合物での NMR データは次の通りである：

20

## 【0639】

## 【化 2 5 3】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO) - 8.40 (s, 1H), 7.80-7.70 (t, 2H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 2H), 5.10-5.00 (t, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.00-0.80 (m, 2H).

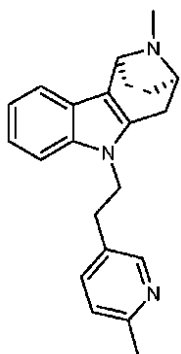
## (実施例 97)

## 化合物 102 の調製

30

## 【0640】

## 【化 2 5 4】



40

TBAB (8 mg、0.0234 mmol) を (-)-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (0.1 g、0.469 mmol) 50% 水酸化ナトリウム溶液 (10 mL) 中の溶液に加え、続いて、2-メチル-5-ビニルピリジン (61 mg、0.516 mmol) を加え、80 で 14 時間攪拌した。反応が完了した後に (反応の進行を TLC および LCMS により監視した)、酢酸エチル (100 mL) を加え、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製すると、TFA 塩 (10 mg) が得られた。化合物での NMR

50

データは次の通りである：

【 0 6 4 1 】

【 化 2 5 5 】

<sup>1</sup>H

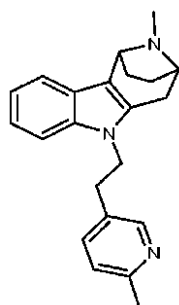
NMR (CD<sub>3</sub>OD) - 8.25-8.20 (d, 1H), 8.10-7.90 (m, 1H), 7.70-7.60 (d, 1H), 7.60-7.50 (t, 1H),  
7.40-7.30 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 1H),  
2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.50-2.40 (t, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H).

( 実施例 9 8 )

化合物 9 2 の調製

【 0 6 4 2 】

【 化 2 5 6 】



10

20

T B A B ( 8 m g 、 0 . 0 2 3 4 m m o l ) を 1 1 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 , 1 0 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 0 . 1 g 、 0 . 4 6 9 m m o l ) の 5 0 % 水酸化ナトリウム溶液 ( 1 0 m L ) 中の溶液に加え、続いて、2 - メチル 5 - ビニルピリジン ( 6 1 m g 、 0 . 5 1 6 m m o l ) を加え、8 0 ° で 1 4 時間攪拌した。反応が完了した後に ( 反応の進行を T L C および L C M S により監視した ) 、酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) を加え、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製すると、T F A 塩 ( 6 m g ) が得られた。化合物での N M R データは

次の通りである：

【 0 6 4 3 】

【 化 2 5 7 】

<sup>1</sup>H

NMR (CD<sub>3</sub>OD) - 8.25-8.20 (d, 1H), 8.10-7.90 (m, 1H), 7.70-7.60 (d, 1H), 7.60-7.50 (t, 1H),  
7.40-7.30 (d, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 1H),  
2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.50-2.40 (t, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H).

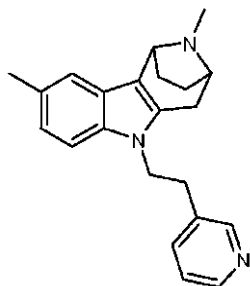
( 実施例 9 9 )

化合物 8 6 の調製

【 0 6 4 4 】

40

## 【化258】



粉末化水酸化カリウム (0.376 g、0.0049 mol) を 2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (0.19 g、0.00084 mol) の N-メチル2-ピロリドン (1.3 mL) 溶液に加え、室温で10分間撹拌した。3-ビニルピリジン (0.264 g、0.00252 mol) を加え、80 でさらに4時間撹拌した。反応を TLC により監視した。完了したら、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発器を使用して減圧下で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー (シリカ100~200メッシュ中7%メタノール/ジクロロメタン、カラム直径-2.5 cm、シリカ高さ約5インチ) で半精製し、分取 HPLC によりさらに精製すると、所望の化合物 (遊離塩基) が黄色の油状物 (0.080 g、収率29%) として得られた。この遊離塩基 (0.040 g、0.0012 mol) を THF (1.0 mL) に溶かした。シュウ酸二水和物 (0.015 g、0.0012 mol) の THF (1.0 mL) 溶液を加え、室温で30分間撹拌した。得られた沈澱物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させると、生成物がシュウ酸塩 (0.018 g、収率36%) として得られた。化合物での NMR データは次の通りである：

【0645】

【化259】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) -

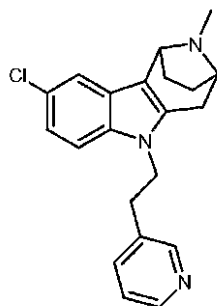
8.4 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.1および7.05 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.2-3.1 (m, 1H), 2.9および2.6 (s, 3H), 2.5および2.4 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.6 (m, 1H).

(実施例100)

化合物80の調製

【0646】

【化260】



粉末化水酸化カリウム (0.4 g、0.00715 mol) を 2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (0.22 g、0.000894 mol) の N-メチル2-ピロリドン (1.0 mL) 溶液に加え、室温で10分間撹拌した。3-ビニルピリジン (0.281 g、0.00268 mol) を加え、80 でさらに12時間撹拌した。反応の進行を TLC によ

10

20

30

40

50

り監視した。完了の後に、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発器を使用して減圧下で濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカ100~200メッシュ中8%メタノール/ジクロロメタン、カラム直径2.5 cm、シリカ高さ約5インチ)で精製し、分取HPLCによりさらに精製すると、所望の化合物(遊離塩基)が黄色の油状物(0.120 g、収率38.3%)として得られた。この遊離塩基(0.060 g、0.00017 mol)をTHF(1.0 mL)に溶かした。シュウ酸二水和物(0.021 g、0.00017 mol)のTHF(1.0 mL)溶液を加え、室温で30分間撹拌した。沈澱物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させると、生成物のシュウ酸塩が明黄色の固体(0.035 g、収率46.5%)として得られた。化合物でのNMR

10

【0647】

【化261】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) - 8.38 (s, 1H), 7.98-7.93 (d, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.51-7.33 (m, 2H), 7.14-7.11 (dd, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.65-4.13 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.91および2.65(s, 3H), 2.6-2.5 (m, 1H), 2.5-2.49 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.25-2.1 (m, 1H), 1.65-1.5 (m, 1H).

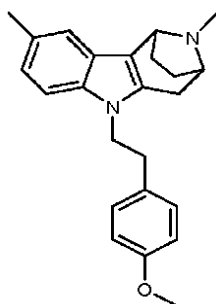
(実施例101)

化合物83の調製

20

【0648】

【化262】



30

トリエチルアミン(5.2 mL 37.8 mmol)および(1-(2-プロモエチル)-, 4-メトキシベンゼン(1.9 mL、12.60 mmol)をp-トリルヒドラジン塩酸塩(2 gm、12.60 mmol)のエタノール(30 mL)溶液に加え、生じた溶液を室温で1時間撹拌し、その後、90 °Cで2~3時間加熱した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性にし、酢酸エチルに抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮すると、(1-(4-メトキシフェニル)-1-p-トリヒドラジン(tolylhydrazine)(2.8 g)が得られた。(1-(4-メトキシフェニル)-1-p-トリヒドラジン(2.8 g、10.9 mmol)および8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン(1.5 gm、10.9 mmol)をHClエタノール溶液(30 mL)に入れ、室温で15分間撹拌し、溶媒を真空除去した。残渣をエタノール(30 mL)に入れ、90 °Cで3の間加熱した。反応が完了した後に(反応の進行をLCMSにより監視した)、反応混合物を乾燥するまで濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で塩基性にした。生成物を酢酸エチルに抽出し、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。生じた粗製生成物を中性アルミナ(ジクロロメタン中10% Me-OH)で精製すると、生成物が遊離塩基(500 mg)として得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである:

40

【0649】

【化 2 6 3】

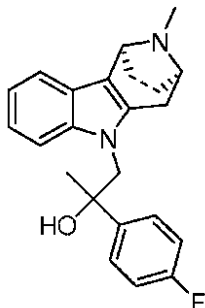
$^1\text{H NMR}$  (DMSO) - 7.40-7.35 (d, 1H), 7.25 (s, 1H),  
6.90-6.85 (d, 1H), 6.85- 6.80 (d, 2H), 6.80-6.75 (d, 2H), 4.25-4.10 (t, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H),  
3.65 (s, 3H), 3.00-2.80 (t, 2H), 2.65-2.55 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.2 0-2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 3H),  
1.45-1.40 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H).

(実施例 1 0 2)

化合物 9 9 の調製

【 0 6 5 0】

【化 2 6 4】



10

20

(-) - 11 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イミノ  
シクロヘプタ [ b ] インドール ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 6 9 m m o l ) を水素化ナトリウム  
( 3 2 m g 、 1 . 3 3 m m o l ) の DMF ( 6 m L ) 溶液に加えた。2 - ( 4 - フルオロ  
フェニル ) - 2 - メチルオキシラン ( 1 0 6 m g 、 0 . 6 9 7 m m o l ) の DMF ( 4  
m L ) 溶液を滴加し、室温で 1 4 時間攪拌した。反応を LCMS により監視した。完了し  
たら、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し  
、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製生成物をシリカカラムによ  
り精製すると、純粋な生成物が遊離塩基 ( 8 0 m g ) として得られた。この遊離塩基 ( 2  
0 m g 、 0 . 0 5 4 9 m m o l ) を THF ( 0 . 2 5 m L ) に溶かし、THF ( 0 . 2 5  
m L ) 中のシュウ酸 ( 7 m g 、 0 . 0 5 4 9 m m o l ) を滴加した。混合物を攪拌し、沈  
澱したシュウ酸塩を濾過すると、オフホワイト色の固体 ( 1 7 . 5 m g ) が得られた。化  
合物での NMR データは次の通りである :

30

【 0 6 5 1】

【化 2 6 5】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO) - 7.50-7.20 (m, 4H), 7.10-6.90 (m, 4H),  
4.90-4.80 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 2.80-2.70 (d, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 4H), 1.90  
(s, 1H), 1.60-1.50 (t, 3H).

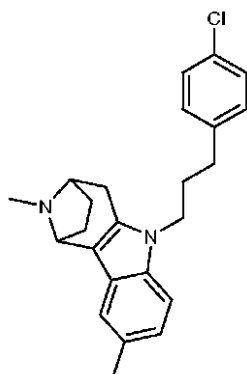
(実施例 1 0 3)

化合物 8 5 の調製

【 0 6 5 2】

40

## 【化266】



2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(0.2g、0.88mmol)を塩化テトラn-ブチルアンモニウム(0.012g、0.044mmol)の50%NaOH水溶液(2mL)中の溶液に加え、30分間撹拌した。1-(3-ブロモプロピル)-4-クロロベンゼン(0.206g、0.88mmol)を加え、反応混合物を60℃で5時間加熱した。反応が完了した後に、混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製生成物を初めにカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>-100~200メッシュ)により、続いて、逆相クロマトグラフィー(C-18、500mm×50mm、移動相A=水中0.05%のTFA、B=アセトニトリル中0.05%のTFA、勾配:30分で10%Bから80%B、注入体積5mL)により精製すると、生成物がTFA塩(70mg)として、精製の後に得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである:

## 【0653】

## 【化267】

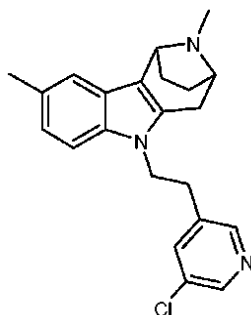
<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 10.1 および9.9 (bs, 1H), 7.4-7.2 (m, 6H), 7.0 (d, 1H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 1H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.1-1.8 (m, 4H).

(実施例104)

化合物88の調製

## 【0654】

## 【化268】



2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(0.226g、1.0mmol)を塩化テトラn-ブチルアンモニウム(0.013g、0.05mmol)の50%NaOH水溶液(3mL)中の溶液に加え、5分間撹拌し、続いて、3-クロロ-5-ピニルピリジン(0.167g、1.1mmol)を加え、100℃で6時間加熱した。反応の進行をLCMS、TLCにより監視した。完了の後に、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製生成物が得られ、

これを、カラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> - 100 ~ 200メッシュ) を、続いて、逆相クロマトグラフィー (C-18、500 mm x 50 mm、移動相 A = 水中 0.05% の TFA、B = アセトニトリル中 0.05% の TFA、勾配: 30分 で 10% B から 80% B、注人体積 5 mL) を使用することによりさらに精製すると、生成物が TFA 塩 (110 mg) として得られた。化合物での NMR データは次の通りである:

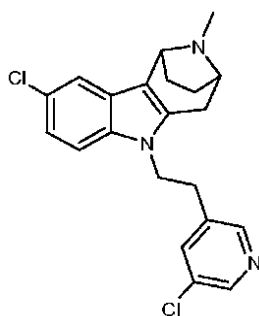
【0655】  
【化269】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) -10.1 および 9.9 (bs, 1H), 8.5 (bs, 1H), 8.3 および 8.1 (s, 1H), 7.7 および 7.6 (s, 1H), 7.5 および 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.1-6.9 (m, 1H), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.7-2.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.5-2.2 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 1H).

(実施例 105)

化合物 87 の調製

【0656】  
【化270】



2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (0.246 g、1.0 mmol) を塩化テトラ n-ブチルアンモニウム (0.013 g、0.05 mmol) の 50% NaOH 水溶液 (3 mL) 中の溶液に加え、5 分間攪拌し、続いて、3-クロロ-5-ビニルピリジン (0.107 g、1.1 mmol) を加え、100 で 6 時間加熱した。反応の進行を LCMS、TLC により監視した。完了の後に、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーにより (SiO<sub>2</sub> - 100 ~ 200メッシュ) により精製すると、化合物が遊離塩基 (0.180 mg) として得られた。この遊離塩基 (0.080 g 0.2 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、THF (3 mL) 中のシュウ酸 (0.026 g、0.2 mmol) をこれに加えた。生じた混合物を室温で 30 分間さらに攪拌させ、沈澱物を濾過し、真空下で乾燥させると、生成物がシュウ酸塩 (50 mg) として得られた。化合物での NMR データは次の通りである:

【0657】  
【化271】

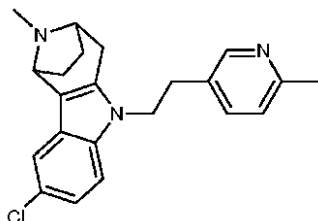
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) - 8.4 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 1H), 5.4-4.0 (m, 4H), 3.8-3.0 (m, 4H), 2.9 および 2.6 (s, 3H), 2.6-2.3 (m, 2H), 2.2-2.1 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 1H).

(実施例 106)

化合物 79 の調製

【0658】

## 【化 2 7 2】



2 - クロロ - 11 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イ  
 ミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 0 . 5 g , 2 . 0 m m o l ) を塩化テトラ n - ブチ  
 ルアンモニウム ( 0 . 0 2 8 g , 0 . 1 m m o l ) の 5 0 % N a O H 水溶液 ( 5 m L ) 中  
 の溶液に加え、10 分間攪拌し、続いて、2 - メチル - 5 - ビニルピリジン ( 0 . 2 8 g  
 、 2 . 4 m m o l ) を加え、100 で 1 6 時間加熱した。反応の進行を L C M S および  
 T L C により監視した。反応が完了した後に、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル  
 で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生じ  
 た粗製物を逆相クロマトグラフィー ( C - 1 8 、 5 0 0 m m x 5 0 m m 、 移動相 A = 水中  
 0 . 0 5 % の T F A 、 B = アセトニトリル中 0 . 0 5 % の T F A 、 勾配 : 3 0 分で 1 0 %  
 B から 8 0 % B 、 注入体積 5 m L ) により精製すると、生成物が T F A 塩 ( 5 5 m g ) と  
 して得られた。化合物での N M R データは次の通りである :

【 0 6 5 9 】

【化 2 7 3】

<sup>1</sup>H

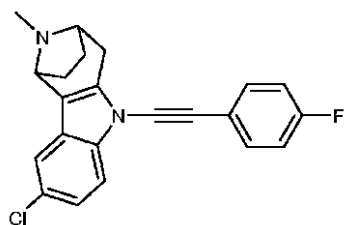
NMR (DMSO-D<sub>2</sub>O) - 8.38 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.02-7.16  
 (m, 2H), 4.34-4.4 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.79-2.84 (m, 2H),  
 2.58 (s, 3H), 2.22- 2.38 (m, 1H), 1.99-2.1 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 1H).

( 実施例 1 0 7 )

化合物 1 3 8 の調製

【 0 6 6 0 】

【化 2 7 4】



炭酸カリウム ( 0 . 1 6 8 g m , 1 . 2 1 m m o l ) および 1 , 1 0 フェナントロリン  
 ( 0 . 0 2 1 g m , 0 . 1 2 1 m m o l ) を攪拌されている 2 - クロロ - 11 - メチル -  
 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インド  
 ール ( 0 . 1 5 g m , 0 . 6 0 9 m m o l ) および硫酸銅 ( 0 . 0 1 5 g m , 0 . 0 6 0  
 9 m m o l ) のトルエン ( 5 m L ) 溶液に加え、室温で 5 分間攪拌した。1 - プロモエチ  
 ニル - 4 - フルオロ - ベンゼン ( 0 . 1 3 4 g m , 0 . 6 7 m m o l ) のトルエン ( 2 m  
 L ) 溶液を反応混合物に加え、80 で 2 時間攪拌した。反応が完了した後に ( 反応を T  
 L C により監視した ) 、溶媒を減圧下で除去し、粗製化合物をカラムクロマトグラフィー  
 ( シリカ 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ中 2 % メタノール / ジクロロメタン、カラム直径 5 . 0  
 c m 、シリカ高さ約 5 インチ ) により精製すると、所望の化合物が黄色に着色した油状物  
 ( 0 . 0 3 g m 、 収率 1 4 % ) として得られた。精製した化合物 ( 0 . 0 3 g m 、 0 . 0  
 8 2 4 m m o l ) を T H F ( 1 . 0 m L ) に溶かした。シュウ酸二水和物 ( 0 . 0 1 g 、



0.0793 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌し、得られた沈澱物を濾過し、乾燥させると、シュウ酸塩がオフホワイト色の固体 (0.025 g、収率 67%) として得られた。

【0661】

【化275】

シュウ酸塩の  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )-7.67 (m, 1H), 7.60 (m, 3H),

7.36 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H),

2.80 (m, 3H), 2.60 (m, 2H). (M+1) 365.

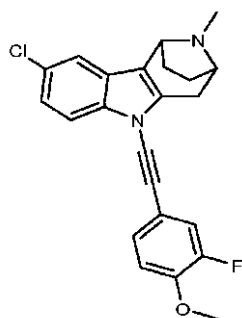
10

(実施例 108)

化合物 154 の調製

【0662】

【化276】



20

2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (100 mg、0.40 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (20 mg、0.08 mmol)、1,10-フェナントリン (29 mg、0.16 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (172 mg、0.81 mmol) および 4-(プロモエチニル)-2-フルオロ-1-メトキシベンゼン (102 mg、0.44 mmol) をトルエン (5 mL) 中で混合し、窒素でフラッシュした。反応混合物を 80 °C で一晩加熱した。完了したら (反応の進行を LCMS により監視した)、反応混合物をセライトで濾過し、DCM で洗浄した。合わせた有機相を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル-ヘキサン中 60~80% の酢酸エチル) により精製し、続いて、分取 TLC により再精製すると、生成物が茶色の固体 (34 mg) として得られた。

30

【0663】

【化277】

遊離塩基の  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )-7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (t, 1H),

4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 2H),

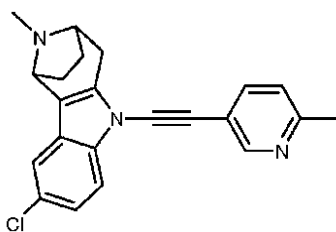
1.90 (m, 2H). (M+1) 395.

(実施例 109)

化合物 139 の調製

【0664】

【化278】



40

50

炭酸カリウム (0.168 g、1.21 mmol) および 1,10-フェナントロリン (0.021 g、0.121 mmol) を攪拌されている 2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (0.15 g、0.609 mmol) および硫酸銅 (0.015 g、0.0609 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に加え、室温で5分間攪拌した。5-(プロモエチニル)-2-メチルピリジン (0.13 g、0.67 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を反応混合物に加え、80 °C で6時間攪拌した。完了の後に (反応の進行を TLC により監視した)、溶媒を圧力下で除去し、粗製化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカ 100 ~ 200 メッシュ中 6% メタノール/ジクロロメタン、カラム直径 5.0 cm、シリカ高さ約 5 インチ) により精製すると、所望の化合物が黄色に着色した油状物 (0.03 g、収率 14%) として得られた。精製された化合物 (0.03 g、0.083 mmol) を THF (1.0 mL) に溶かした。シュウ酸二水和物 (0.01 g、0.0793 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加え、室温で30分間攪拌し、得られた沈澱物を濾過し、乾燥させると、シュウ酸塩がオフホワイト色の固体 (0.015 g、収率 40%) として得られた。

【0665】

【化279】

シュウ酸塩の  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) - 8.62 (m, 1H),

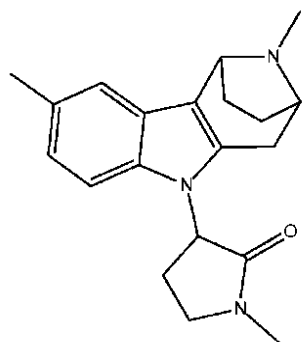
7.90 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.0 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 1H). (M+1) 362.

(実施例 110)

化合物 108 の調製

【0666】

【化280】



水素化ナトリウム (106 mg、4.41 mmol) をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させ、THF (5 mL) を無水水素化ナトリウムに加える。THF (3 mL) 中の 2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (200 mg、0.88 mmol) を反応混合物に 0 °C で滴加する。生じた反応混合物を 0 °C で30分間攪拌する。THF (3 mL) 中の 3-プロモ-1-メチルピロリジン-2-オン (314 mg、1.76 mmol) を滴加し、反応混合物を室温で3時間攪拌する。反応が完了した後に、反応混合物を氷冷水でクエンチし、生成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、粗製化合物が得られ、これをエーテルおよびヘキサンで洗浄して、着色した不純物を除去すると、所望の生成物が得られる。

【0667】

(実施例 111)

化合物 112 の調製

10

20

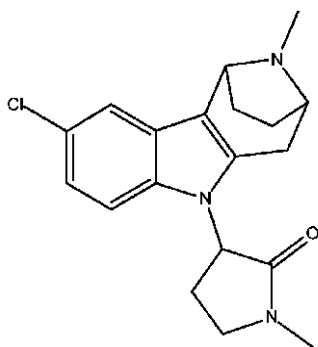
30

40

50

【 0 6 6 8 】

【 化 2 8 1 】



10

水素化ナトリウム (97.2 mg、4.05 mmol) をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させ、THF (5 mL) を無水水素化ナトリウムに加える。THF (3 mL) 中の2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (200 mg、0.810 mmol) を反応混合物に0で滴加する。反応混合物を0で30分間攪拌する。THF (3 mL) 中の3-プロモ-1-メチルピロリジン-2-オン (288 mg、1.62 mmol) を滴加し、溶液を室温で3時間攪拌する。反応が完了した後に、反応混合物を氷冷水でクエンチし、生成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、粗製化合物が得られ、これをエーテルおよびヘキサンで洗浄し、着色した不純物を除去すると、所望の生成物が得られる。

20

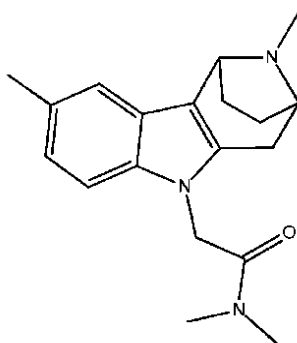
【 0 6 6 9 】

( 実施例 1 1 2 )

化合物 1 1 3 の調製

【 0 6 7 0 】

【 化 2 8 2 】



30

ヘキサンで洗浄され、真空下で乾燥させた水素化ナトリウム (73 mg、3.06 mmol) を THF (5 mL) に入れた。THF (3 mL) 中の2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (200 mg、0.61 mmol) を反応混合物に0で滴加した。反応混合物を0で30分間攪拌した。THF (3 mL) 中のN,N-ジメチルクロロアセトアミド (111 mg、0.92 mmol) を反応混合物に滴加し、室温で3時間攪拌した。反応が完了した後に、反応混合物を氷冷水でクエンチし、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをエーテルおよびヘキサンで洗浄して、着色した不純物を除去すると、所望の生成物 (63 mg) が得られた。化合物でのNMRデータは次の通りである：

40

【 0 6 7 1 】

【化 2 8 3】

遊離塩基の<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) -

7.25 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H),  
3.0 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

MS m/z 実測値 312 (M+1)。

【0672】

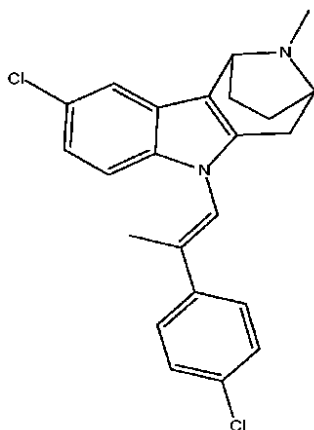
(実施例 113)

化合物 125 の調製

10

【0673】

【化 2 8 4】



20

2 - クロロ - 11 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イ  
ミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 89 mg、0.36 mmol )、CuI ( 6 mg、  
0.036 mmol )、L - プロリン ( 8 mg、0.072 mmol )、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 1  
54 mg、0.72 mmol ) を DMF ( 6 mL ) 中で混合し、反応混合物を室温で 10  
分間攪拌した。1 - ( 1 - プロモプロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 4 - クロロベンゼン ( 100 mg、0.434 mmol ) を反応混合物に滴加し、80 °C で一晩加熱した。反応  
が完了した後に、DMF を減圧下で蒸発させ、酢酸エチルおよびブラインで抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフ  
ィーにより精製すると、所望の化合物 ( 90 mg ) が得られた。

30

【0674】

【化 2 8 5】

HCl 塩の<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) - 7.48-7.44 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.26-7.03 (m, 3H),  
6.87-6.80 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 2H),  
2.42-2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.98 (s, 3H). (M+1) 397.

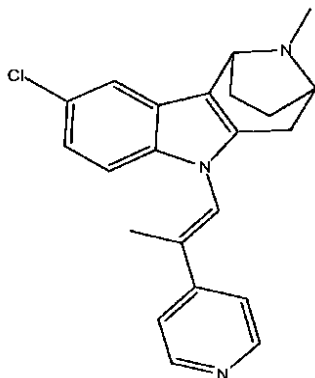
40

(実施例 114)

化合物 126 の調製

【0675】

## 【化286】



10

2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(0.1g、0.4mmol)、CuI(7mg、0.04mmol)、L-プロリン(9mg、0.08mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.172g、0.8mmol)、CuSO<sub>4</sub>(1mg、0.004mmol)、1,10-フェナントリン(1mg、0.004mmol)および4-(1-ブロモプロパ-1-エン-2-イル)ピリジン(0.08g、0.4mmol)をDMF(3mL)中で混合した。反応混合物を90℃で12時間撹拌した。反応物をLC/MSおよびTLCにより監視した。反応が完了した後に、水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮すると、粗製生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィーにより、続いて、分取TLCにより精製すると、純粋な所望の化合物(23mg)が得られた。

20

## 【0676】

## 【化287】

TFA塩の<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8.78 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.70 (s, 1H),

7.60 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.0 (s, 3H),

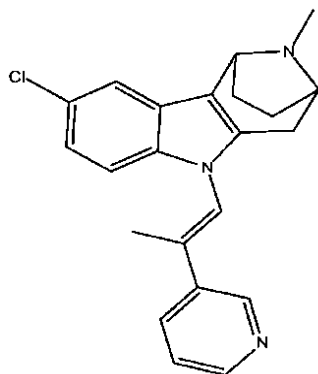
2.65 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.05 (s, 3H). (M+1) 364.

(実施例115)

化合物128の調製

## 【0677】

## 【化288】



30

40

2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(100mg、0.406mmol)、CuI(8mg、0.0406mmol)、L-プロリン(9mg、0.081mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(172mg、0.8mmol)をDMF(4mL)中で混合し、室温で10分間撹拌した。3-(1-ブロモプロパ-1-エン-2-イル)ピリジン(96mg、0.48mmol)を反応混合物に滴加し、90℃で18時間加熱した。反応が完了した後に、DMFを減圧下で蒸発させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥さ

50

せ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物 80 mg が得られた。

【0678】

【化289】

TFA塩の  $^1\text{H}$  NMR

( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) - 8.92 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36-7.20 (m, 3H), 5.10 (dd, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.0 (s, 3H). (M+1) 364.

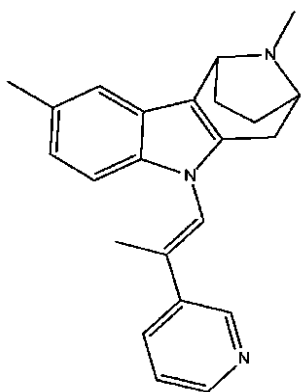
10

(実施例 116)

化合物 129 の調製

【0679】

【化290】



20

2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(200 mg、0.884 mmol)、CuI(16 mg、0.0884 mmol)、L-プロリン(20 mg、0.17 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (376 mg、1.7 mmol)をDMF(6 mL)中で混合し、反応混合物を室温で10分間攪拌した。3-(1-プロモプロパ-1-エン-2-イル)ピリジン(210 mg、1.06 mmol)を反応混合物に滴加し、90 で18時間加熱した。反応が完了した後に、DMFを減圧下で蒸発させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物(70 mg)が得られた。

30

【0680】

【化291】

TFA塩の  $^1\text{H}$  NMR

( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) - 9.10 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.10 (m, 4H). (M+1) 344.

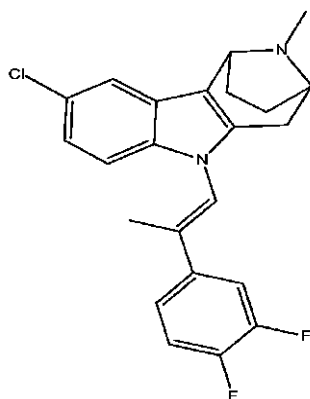
40

(実施例 117)

化合物 130 の調製

【0681】

## 【化 2 9 2】



10

2 - クロロ - 11 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 88 mg、0.36 mmol )、CuI ( 8 mg、0.036 mmol )、L - プロリン ( 9 mg、0.086 mmol )、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 183 mg、0.86 mmol ) を DMF ( 6 mL ) 中で混合し、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。4 - ( 1 - プロモプロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジフルオロベンゼン ( 100 mg、0.43 mmol ) を反応混合物に滴加し、80 °C で一晩加熱した。反応が完了した後に、反応混合物を酢酸エチルおよびブライン溶液で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物 ( 110 mg ) が得られた。

20

## 【 0 6 8 2】

## 【化 2 9 3】

シュウ酸塩の <sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>OD) - 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (s, 3H). (M+1) 399.

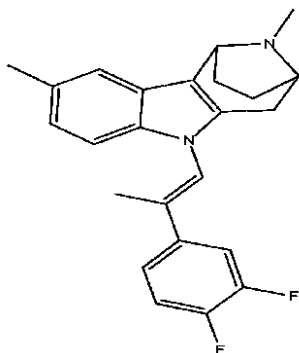
30

( 実施例 118 )

化合物 131 の調製

## 【 0 6 8 3】

## 【化 2 9 4】



40

2 , 11 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 81 mg、0.36 mmol )、CuI ( 8 mg、0.036 mmol )、L - プロリン ( 9 mg、0.086 mmol ) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 183 mg、0.86 mmol ) を DMF ( 6 mL ) 中で混合し、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。4 - ( 1 - プロモプロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジフルオロベンゼン ( 100 mg、0.43 mmol ) を反応混合物に滴加し、一晩 80 °C で一晩加熱した。反応が完了した後に、反応混合物を酢酸エチルおよびブライン溶液で抽出した。合わ

50

せた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物 (63 mg) が得られた。

【0684】

【化295】

TFA塩の  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.58 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.95 (s, 3H). (M+1) 379.

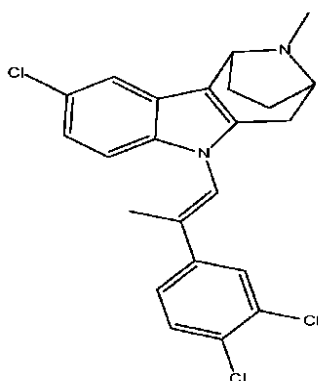
10

(実施例119)

化合物132の調製

【0685】

【化296】



20

2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (77 mg, 0.31 mmol)、CuI (6 mg, 0.032 mmol)、L-プロリン (7 mg, 0.063 mmol) および  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (134 mg, 0.63 mmol) を DMF (5 mL) 中で混合し、混合物を室温で10分間攪拌した。4-(1-プロモプロパ-1-エン-2-イル)-1,2-ジクロロベンゼン (100 mg, 0.378 mmol) を反応混合物に滴加し、80 で一晩加熱した。反応が完了した後に、生成物を酢酸エチルおよびブライン溶液で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物 (80 mg) が得られた。

30

【0686】

【化297】

TFA塩の  $^1\text{H}$  NMR

( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (s, 3H). (M+1) 431.

40

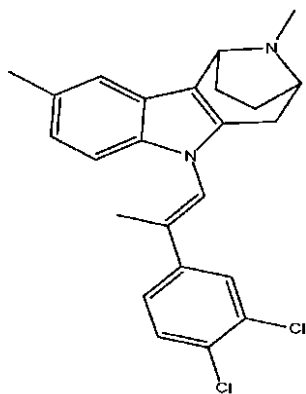
(実施例120)

化合物133の調製

【0687】



## 【化298】



10

2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(71mg、0.31mmol)、CuI(6mg、0.032mmol)、L-プロリン(7mg、0.063mmol)および $K_3PO_4$ (134mg、0.63mmol)をDMF(5mL)中で混合し、反応混合物を室温で10分間攪拌した。4-(1-プロモプロパ-1-エン-2-イル)-1,2-ジクロロベンゼン(100mg、0.378mmol)を反応混合物に滴加し、80℃で一晩加熱した。反応が完了した後に、反応混合物を酢酸エチルおよびブライン溶液で抽出した。合わせた有機層を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物(80mg)が得られた。

20

## 【0688】

## 【化299】

シュウ酸塩の $^1H$  NMR (DMSO) - 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.80 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.80 (m, 1H). (M+1) 411.

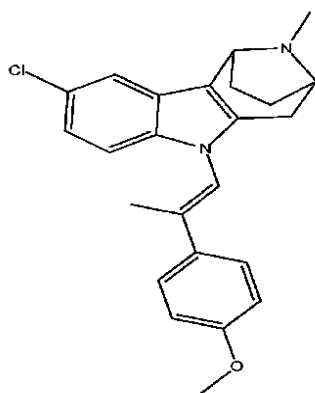
(実施例121)

化合物134の調製

30

## 【0689】

## 【化300】



40

2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(200mg、0.81mmol)、CuI(15mg、0.081mmol)、L-プロリン(18mg、0.16mmol)および $K_3PO_4$ (346mg、1.6mmol)をDMF(6mL)中で混合し、反応混合物を室温で10分間攪拌した。1-(1-プロモプロパ-1-エン-2-イル)-4-メトキシベンゼン(221mg、0.97mmol)を反応混合物に滴加し、90℃で18時間加熱した。反応が完了した後に、DMFを減圧下で蒸発させ、化合物を酢酸エチルで抽出した

50

。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物 ( 45 mg ) が得られた。

【 0690 】

【 化 301 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO) 遊離塩基 : 7.80-7.60 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 1H), 7.30-6.90 (m, 5H), 4.30-4.20 (t, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.60-1.40 (m, 3H).

MS m/z 実測値 393 (M+1)。

10

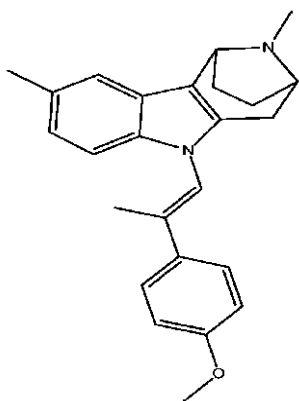
【 0691 】

( 実施例 122 )

化合物 135 の調製

【 0692 】

【 化 302 】



20

2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[*b*]インドール ( 82 mg、0.36 mmol )、CuI ( 7 mg、0.036 mmol )、L-プロリン ( 8 mg、0.073 mmol ) および  $\text{K}_3\text{PO}_4$  ( 156 mg、0.734 mmol ) を DMF ( 6 mL ) 中で混合し、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。1-(1-プロモプロパ-1-エン-2-イル)-4-メトキシベンゼン ( 100 mg、0.44 mmol ) を反応混合物に滴加し、80 で一晩加熱した。反応が完了した後に、反応混合物を酢酸エチルおよびブライン溶液で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物 ( 90 mg ) が得られた。

30

【 0693 】

【 化 303 】

シュウ酸塩の  $^1\text{H NMR}$  (DMSO) - 7.60 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.0 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.82 (s, 3H). (M+1) 373.

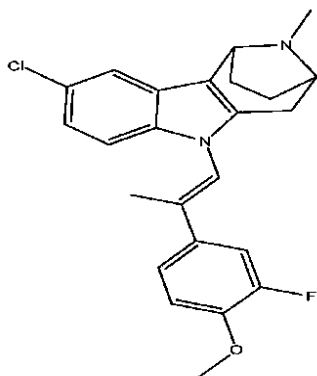
40

( 実施例 123 )

化合物 136 の調製

【 0694 】

## 【化304】



10

2 - ( 2 - クロロ - 11 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール - 5 - イル ) - 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) エタノール ( 500 mg、1.1 mmol ) を塩化チオニルと共に室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をNMP ( 2 mL ) に溶かし、続いて、粉末化KOH ( 443 mg、7.8 mmol ) を加え、反応混合物を100 で12時間攪拌した。反応の進行をLCMSにより監視した。水 ( 10 mL ) を反応混合物に加え、酢酸エチル ( 3 × 15 mL ) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した；生じた粗製生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製した。

20

## 【0695】

## 【化305】

TFA塩の<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 7.60 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (m, 2H). (M+1) 411.

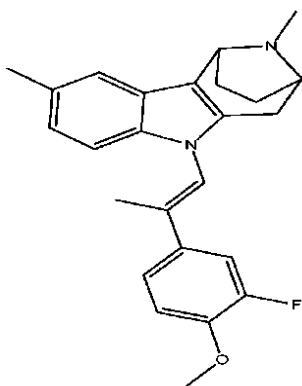
(実施例124)

化合物137の調製

30

## 【0696】

## 【化306】



40

2, 11 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 7 , 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 77 mg、0.34 mmol )、CuI ( 6 mg、0.034 mmol )、L - プロリン ( 8 mg、0.068 mmol ) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 145 mg、0.68 mmol ) をDMF ( 6 mL ) 中で混合し、反応混合物を室温で10分間攪拌した。4 - ( 1 - プロモプロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 2 - フルオロ - 1 - メトキシベンゼン ( 100 mg、0.34 mmol ) を反応混合物に滴加し、80 で一晩加熱した。反応が完了した後に、反応混合物を酢酸エチルおよびブライン溶液で抽出した。

50

合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の化合物 (45 mg) が得られた。

【0697】

【化307】

シュウ酸塩の  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.42 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (s, 3H). (M+1) 391.

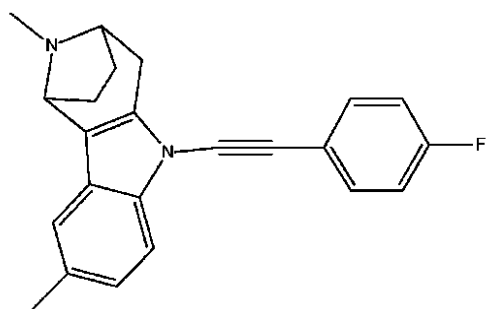
10

(実施例125)

化合物141の調製

【0698】

【化308】



20

2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (226 mg、1 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (24.9 mg、0.1 mmol)、1,10-フェナントリン (36 mg、0.2 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (276 mg、2 mmol) および 1-(プロモエチニル)-4-フルオロベンゼン (220 mg、1.1 mmol) をトルエン (8~10 ml) に溶かした。反応混合物を窒素ガスでパージし、80 で16時間加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、セライト床をジクロロメタンですすいだ。合わせた有機層を濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりメタノール-ジクロロメタン勾配を使用して精製した。

30

【0699】

【化309】

遊離塩基の  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

-7.50 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H). (M+1) 345.

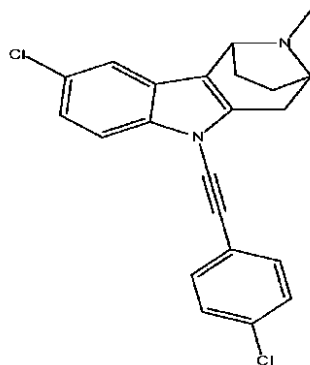
40

(実施例126)

化合物142の調製

【0700】

## 【化310】



10

2-クロロ-11-メチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(245mg、1mmol)、CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(50mg、0.2mmol)、1,10-フェナントリン(72mg、0.4mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(425mg、2mmol)および1-(プロモエチニル)-4-クロロベンゼン(237mg、1.1mmol)をトルエン(8~10mL)中で混合し、生じた混合物を窒素でフラッシュし、80℃で一晩加熱した。反応をLCMSにより監視し、完了したら、反応混合物をセライトで濾過し、DCMで洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりヘキサン中60~80%の酢酸エチルを溶離剤として使用して精製すると、純粋な化合物が茶色の半固体(130mg)として得られた。

20

## 【0701】

## 【化311】

TFA塩の<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.50 (s, 1H)

7.49-7.40 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25-7.20 (d, 1H), 4.22-4.20 (d, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H). (M+1) 381.

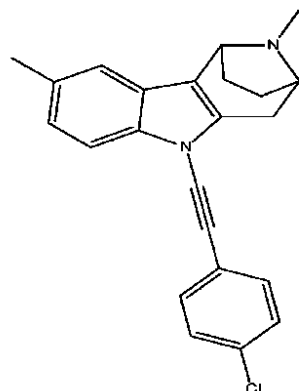
(実施例127)

化合物143の調製

30

## 【0702】

## 【化312】



40

2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(225mg、1mmol)、CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(50mg、0.2mmol)、1,10-フェナントリン(72mg、0.4mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(425mg、2mmol)および1-(プロモエチニル)-4-クロロベンゼン(237mg、1.1mmol)をトルエン(8~10mL)中で混合し、窒素でフラッシュし、反応混合物を80℃で一晩加熱した。反応をLCMSにより監視し、完了し

50

たら、反応混合物をセライトで濾過し、DCMで洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりヘキサン中60～80%の酢酸エチルを使用して精製すると、所望の生成物が茶色の半固体(107mg)として得られた。

【0703】

【化313】

遊離塩基の<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) - 7.50 (s, 1H) 7.49-

7.40 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25-7.20 (d, 1H), 4.31-4.26 (d, 1H) 3.80-3.76 (d, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.52 (s, 6H) 2.42-2.40 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H).

10

MS m/z 実測値 361 (M+1)。

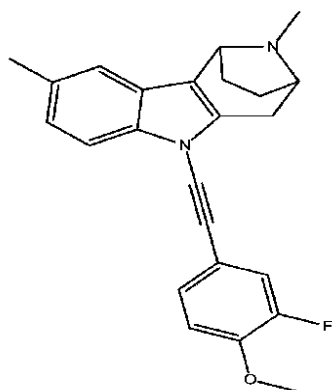
【0704】

(実施例128)

化合物155の調製

【0705】

【化314】



20

2,11-ジメチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(100mg、0.44mmol)、CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(23mg、0.088mmol)、1,10-フェナントリン(32mg、0.17mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(188mg、0.88mmol)および4-(プロモエチニル)-2-フルオロ-1-メトキシベンゼン(111mg、0.48mmol)をトルエン(5mL)中で混合し、窒素でフラッシュし、反応混合物を80℃で一晩加熱した。反応をLCMSにより監視し；完了したら、反応混合物をセライトで濾過し、DCMで洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりヘキサン中60～80%の酢酸エチルを使用して精製した。化合物を分取TLCにより再精製すると、所望の生成物が茶色の固体(20mg)として得られた。

30

【0706】

【化315】

遊離塩基の<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) - 7.42 (d, 1H), 7.25 (m, 3H),

7.10 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (m, 3H), 1.90 (m, 1H). (M+1) 375.

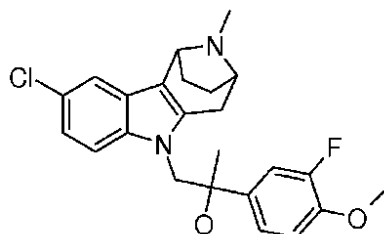
40

(実施例129)

化合物160の調製

【0707】

## 【化 3 1 6】



水素化ナトリウム60% (461 mg、1.15 mmol) をDMFに投入し、溶液を室温で10分間撹拌した。2-メチル-8-クロロ-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (0.930 g、3.8 mmol) を反応混合物に加え、室温で1時間撹拌した。2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メチルオキシラン (1 g、5.4 mmol) を反応混合物に加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをシリカ (100~200メッシュ) で0~5%のMeOH/DCMを溶離剤として使用して精製した。

10

## 【0708】

## 【化 3 1 7】

シュウ酸塩の<sup>1</sup>H NMR (DMSO) - 7.58 (d, 1H), 7.42 (m, 1H),

7.20 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 5.0 (m, 1H), 4.22 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.78 (m, 3H),

2.0 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.10 (d, 3H). (M+1) 429.

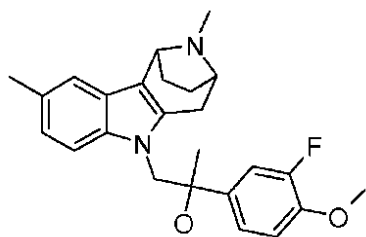
20

(実施例 130)

化合物 161 の調製

## 【0709】

## 【化 3 1 8】



水素化ナトリウム60% (461 mg、1.15 mmol) をDMFに投入し、溶液を室温で10分間撹拌した。2,11-ジメチル-8-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール (0.869 g、3.84 mmol) を反応混合物に加え、室温で1時間撹拌した。2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メチルオキシラン (1 g、5.4 mmol) を反応混合物に加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、濃縮すると、粗製化合物が得られ、これをシリカ (100~200メッシュ) で、0~5% MeOH/DCMを溶離剤として使用して精製した。

30

40

## 【0710】

## 【化 3 1 9】

シュウ酸塩の<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) - 7.25 (d, 2H), 7.10 (m, 1H),

7.0 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (s,

3H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.60 (d, 3H) (M+1) 409.

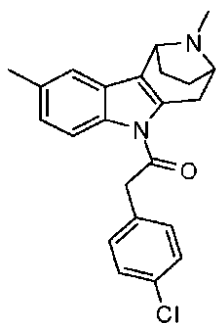
(実施例 131)

50

## 化合物 162 の調製

【0711】

【化320】



10

2,11-ジメチル-8-(5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(225 mg、1 mmol)、CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(50 mg、0.2 mmol)、1,10-フェナントリン(72 mg、0.4 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(425 mg、2 mmol)および1-(プロモエチニル)-4-クロロベンゼン(237 mg、1.1 mmol)をトルエン(8~10 mL)中で混合し、窒素でフラッシュし、反応混合物を80 °Cで一晩加熱した。反応をLCMSにより監視し;完了したら、反応混合物をセライトで濾過し、DCMで洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりヘキサン中60~80%の酢酸エチルを使用して精製すると、生成物が茶色の半固体(107 mg)として得られた。生成物をトリフルオロ酢酸と共に、アセトニトリル/水混合物中で50 °Cで攪拌すると、表題化合物がTFA塩として得られた。

20

【0712】

【化321】

TFA塩の<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)

8.0 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (m, 1H). (M+1) 379.

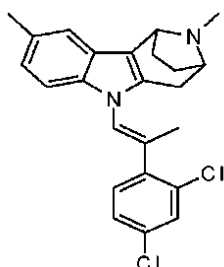
30

(実施例 132)

## 化合物 163 の調製

【0713】

【化322】



40

2,11-ジメチル-8-(2,4-ジクロロフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-7,10-イミノシクロヘプタ[b]インドール(200 mg、1 mmol)、1-(1-プロモプロパ-1-エン-2-イル)-2,4-ジクロロベンゼン(319 mg、1.2 mmol)、L-プロリン(23 mg、0.2 mmol)、CuI(19 mg、0.1 mmol)およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(三塩基、424 mg、2 mmol)をDMF(5 mL)に加えた。反応混合物を窒素でパージし、85 °Cで一晩攪拌した。反応の進行をTLCにより監視した。反応が完了したら、DMFを蒸発させ、水を残渣に加えた。得られた沈澱物を濾過し、真空下で乾燥させた。化合物をシリカゲル(100~200メッシュ)で0~1% MeOH /

50



D C Mを溶離剤として使用して精製し、異性体を逆相クロマトグラフィーで分離した。

【 0 7 1 4 】

【 化 3 2 3 】

TFA塩の<sup>1</sup>H

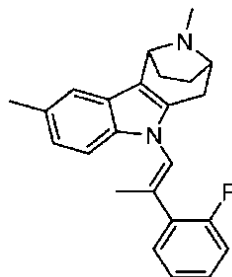
NMR (CDCl<sub>3</sub>) - 7.38 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). (M+1) 411.

( 実施例 1 3 3 )

化合物 1 6 4 の調製

【 0 7 1 5 】

【 化 3 2 4 】



2, 11 - ジメチル - 8 - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 7, 10 - イミノシクロヘプタ [ b ] インドール ( 2 2 6 m g, 1 m m o l )、1 - ( 1 - プロモプロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 2 - フルオロベンゼン ( 2 6 0 m g, 1 . 2 m m o l )、L - プロリン ( 0 . 2 m m o l )、Cu I ( 1 9 m g, 0 . 1 m m o l ) および三塩基 K<sub>3</sub> P O<sub>4</sub> ( 4 2 4 m g, 2 m m o l ) を D M F に加えた。反応混合物を窒素でパージし、85 で一晩加熱した。反応の進行を T L C により監視した。D M F を蒸発させ、水を残渣に加えた。得られた沈澱物を濾過し、シリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) で 0 ~ 5 % M e O H / D C M を溶離剤として使用して精製した。異性体を逆相カラムクロマトグラフィーにより分離した。

【 0 7 1 6 】

【 化 3 2 5 】

TFA塩の<sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>OD) 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (m, 2H). (M+1) 361.

( 実施例 1 3 4 )

化合物 7 4、7 5、7 6、7 8、9 6、9 8、1 0 0、1 0 4、1 0 5、1 0 6、1 0 9、1 1 8、1 2 0、1 2 2、1 2 7、1 4 0、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 8、1 4 9、1 5 0、1 5 1、1 5 2、1 5 3、1 5 8、1 5 9 および 1 6 5 の調製

化合物 9 8 を一般方法 7 に概説された手順に従って製造する。化合物 7 8 および 9 6 を一般方法 8 に概説された手順に従って製造する。化合物 1 2 0 を一般方法 1 4 に概説された手順に従って製造する。化合物 1 2 2 および 1 2 7 を一般方法 1 3 に概説された手順に従って製造する。化合物 1 4 0、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 8、1 4 9、1 5 0、1 5 1、1 5 2、1 5 3 および 1 6 5 を一般方法 1 5 A に概説された手順に従って製造する。化合物 7 4、7 5、7 6、1 0 0、1 0 4、1 0 5、1 0 6、1 0 9、1 1 8、1 5 8 および 1 5 9 を一般方法 1 5 B に概説された手順に従って製造する。

【 0 7 1 7 】

10

20

30

40

50

## (実施例 B 1)

本発明の化合物のヒスタミン受容体結合能の決定

ヒスタミンH<sub>1</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて、本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で発現されたヒト組換えヒスタミンH<sub>1</sub>受容体を(De Backer, M. D.ら、Biochem. Biophys. Res. Comm. 197巻(3号):1601頁、1993年)、改変トリス-HCl緩衝液(50mMのトリス-HCl(pH7.4)、2mMのMgCl<sub>2</sub>、100mMのNaCl、250mMのスクロース)中で使用した。本発明の化合物を1.2nMの[<sup>3</sup>H]ピリラミンと共に25で180分間インキュベートした。非特異的結合を1μMピラミンの存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した[<sup>3</sup>H]ピリラミンを決定した。化合物を、1%DMSOをビヒクルとして使用して、1μMまたはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を、表2において特異的結合の阻害率として示す。

10

## 【0718】

ヒスタミンH<sub>2</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)K1細胞で発現されたヒト組換えヒスタミンH<sub>2</sub>受容体(Ruat, M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87巻(5号):1658頁、1990年)を50mMのリン酸緩衝液(pH7.4)中で使用した。本発明の化合物を0.1nMの[<sup>125</sup>I]アミノポテンチジンと共に25で120分間インキュベートした。非特異的結合を3μMのチオチジンの存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した[<sup>125</sup>I]アミノポテンチジンを決定した。化合物を、1%DMSOをビヒクルとして使用して1μMまたはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を表2に特異的結合の阻害率として示す。

20

## 【0719】

ヒスタミンH<sub>3</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣(CHO-K1)細胞で発現されたヒト組換えヒスタミンH<sub>3</sub>受容体(Yanai Kら、Jpn J Pharmacol.、65巻(2号):107頁、1994年;Zhu Yら、Mol Pharmacol、59巻(3号):434頁、2001年)を改変トリス-HCl緩衝液(50mMのトリス-HCl(pH7.4)、5mMのMgCl<sub>2</sub>、0.04%のBSA)中で使用する。本発明の化合物を3nMの[<sup>3</sup>H]R(-)- $\alpha$ -メチルヒスタミンと共に25で90分間インキュベートする。非特異的結合を、1μMのR(-)- $\alpha$ -メチルヒスタミンの存在下で評価する。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、フィルターをカウントして、特異的に結合した[<sup>3</sup>H]R(-)- $\alpha$ -メチルヒスタミンを決定する。化合物を、1%DMSOをビヒクルとして使用して1μMまたはそれ未満でスクリーニングする。本発明の化合物をこの生化学的アッセイで検査し、特異的結合の阻害率を決定する。

30

40

## 【0720】

## (実施例 B 2)

本発明の化合物のイミダゾリンI<sub>2</sub>受容体結合能の決定

中枢イミダゾリンI<sub>2</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、ウィスターラット大脳皮質から得られたラット中枢イミダゾリンI<sub>2</sub>受容体(Brown, C. Mら、Br. J. Pharmacol. 99巻:803頁、1990年)を改変トリス-HCl緩衝液(50mMのトリス-HCl緩衝液(pH7.4)、0.5mMのEDTA)中で使用した。本発明の化合物を2nMの[<sup>3</sup>H]イダゾキサンと共に25で30分間インキュベートした。非特異的結合を1μMのイダゾキサンの存在下で評価

50

した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した [ $^3\text{H}$ ] イダゾキサンを決定した。化合物を、1% DMSO をビヒクルとして使用して、1  $\mu\text{M}$  またはそれ未満でスクリーニングした。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定した。ある種の化合物は、少なくとも約 80% の特異的結合の阻害を示した。

【0721】

【表2-1】

表2 結合データ(阻害率)

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | 中枢イミダゾリン I <sub>2</sub><br>( $\mu\text{M}$ ) | ヒスタミン結合 (1 $\mu\text{M}$ )                          |             |
|-----------|-----------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
|           |           |                                              | H1                                                  | H2          |
| 2         | 2         | 70                                           | 99;<br>85.0 (0.1 $\mu\text{M}$ );<br>42.0 (10.0 nM) | 43          |
| 3         | 3         |                                              | 12                                                  | 2           |
| 5         | 5         | 25                                           | 32                                                  | -9          |
| 8         | 8         |                                              | 16                                                  | 9           |
| 9         | 9         |                                              | 6                                                   | 3           |
| 10        | 10        |                                              | 7                                                   | 1           |
| 11        | 11        |                                              | 2                                                   | 9           |
| 12        | 12        |                                              | 29                                                  | -2          |
| 13        | 13        | -7                                           | 28                                                  | -2          |
| 32        | 32        |                                              | 94                                                  | 13          |
| 33        | 33        | 6                                            | 86                                                  | 18          |
| 34        | 34        |                                              | 52.0 / 55.0                                         | 12.0 / 24.0 |
| 35        | 35        | 33                                           | 93                                                  | 27          |
| 37        | 37        |                                              | 78                                                  | 7           |
| 38        | 38        |                                              | 96                                                  | 9           |
| 39        | 39        |                                              | 91                                                  | 86          |
| 52        | 52        |                                              | 91                                                  | 2           |
| 54        | 54        |                                              | 63                                                  | 50          |
| 56        | 56        | 27                                           | 86                                                  | 16          |
| 57        | 57        | 8                                            | 96                                                  | 37          |

【0722】

10

20

30

【表 2 - 2】

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | 中枢イミダゾリン I <sub>2</sub><br>(1μM) | ヒスタミン結合 (1μM) |          |
|-----------|-----------|----------------------------------|---------------|----------|
|           |           |                                  | H1            | H2       |
| 58        | 58        | 8                                | 98            | 52       |
| 59        | 59        | -8                               | 7             | 15       |
| 60        | 60        | 1                                | 21            | 3        |
| 61        | 61        | 22                               | 98            | 52       |
| 62        | 62        | 52                               | 98            | 52       |
| 70        | 70        |                                  | 65            | 7        |
| 71        | 71        |                                  | 33.0/46.0     | 0.0/20.0 |
| 72        | 72        |                                  | 14            | 7        |
| 73        | 73        |                                  | 10            | -1       |
| 88        | 77        |                                  | 32            | 7        |
| 106       | 79        |                                  | 93            | 1        |
| 100       | 80        |                                  | 94            | -3       |
| 90        | 81        |                                  | 51            | -9       |
| 91        | 82        |                                  | 44            | -8       |
| 101       | 83        |                                  | 98            | 15       |
| 94        | 84        |                                  | 83            | 63       |
| 103       | 85        |                                  | 99            | 81       |
| 99        | 86        |                                  | 99            | 26       |
| 105       | 87        |                                  | 96            | 7        |
| 104       | 88        |                                  | 95            | 5        |
| 95        | 89        |                                  | 92            | -1       |
| 75        | 90        |                                  | 93            | -1       |
| 80        | 91        |                                  | 51            | 9        |
| 98        | 92        |                                  | 54            | 11       |
| 92        | 93        |                                  | 4             | -5       |
| 35        | 94        |                                  | 92            | 4        |
| 35        | 95        |                                  | 55            | 8        |
| 96        | 97        |                                  | 26            | 11       |
| 102       | 99        |                                  | 21            | 6        |
| 93        | 101       |                                  | 48            | 19       |
| 97        | 102       |                                  | 52            | 3        |
| 79        | 103       |                                  | 85            | 1        |
| 79        | 103       |                                  | 85            | 1        |
| 84        | 107       |                                  | 72            | -4       |
| 85        | 110       |                                  | 36            | 27       |
| 86        | 111       |                                  | 66            | 33       |

10

20

30

40

【 0 7 2 3 】

【表 2 - 3】

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | 中枢イミダゾリン I <sub>2</sub><br>(1μM) | ヒスタミン結合 (1μM) |     |
|-----------|-----------|----------------------------------|---------------|-----|
|           |           |                                  | H1            | H2  |
| 89        | 114       |                                  | 93            | 10  |
| 83        | 116       |                                  | 23            | 81  |
| 77        | 121       |                                  | 17            | 21  |
| 87        | 123       |                                  | 62            | 93  |
| 81        | 124       |                                  | 31            | 79  |
| 113       | 125       |                                  | 82            | 96  |
| 115       | 128       |                                  | 15            | 21  |
| 116       | 129       |                                  | 5             | 26  |
| 119       | 132       |                                  | 87            | 99  |
| 123       | 136       |                                  | 69            | 100 |
| 107       | 138       |                                  | 57            | 70  |
| 109       | 139       |                                  | 57            | 34  |
| 125       | 141       |                                  | 2             | 25  |
| 126       | 142       |                                  | 34            | 71  |
| 108       | 154       |                                  | 30            | 87  |
| 128       | 155       |                                  | 10            | 84  |
| 129       | 160       |                                  | 86            | 22  |
| 130       | 161       |                                  | 84            | 20  |
| 131       | 162       |                                  | 0             | 47  |
| 132       | 163       |                                  | 72            | 66  |
| 133       | 164       |                                  | 65            | 41  |

(実施例 B 3)

本発明の化合物のアドレナリン作動性受容体結合能の決定

アドレナリン作動性 <sub>1A</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、ウイスターラット顎下腺から得られたラットアドレナリン作動性 <sub>1A</sub> 受容体 (Michel, A. D.ら、Br. J. Pharmacol. 98巻: 883頁、1989年) を、改変トリス - HCl 緩衝液 (50 mM のトリス - HCl 緩衝液 (pH 7.4)、0.5 mM の EDTA) 中で使用した。本発明の化合物を 0.25 nM の [<sup>3</sup>H] プロゾシンと共に 25 で 60 分間インキュベートした。非特異的結合を 10 μM のフェントールアミンの存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した [<sup>3</sup>H] プロゾシンを決定した。本発明の化合物を、1% DMSO をビヒクルとして使用して、1 μM またはそれ未満でスクリーニングした。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定した。特定の化合物は、少なくとも約 80% の特異的結合の阻害を示した。

【0724】

アドレナリン作動性 <sub>1B</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、ウイスターラット肝臓から得られたラットアドレナリン作動性 <sub>1B</sub> 受容体 (Garcia-Sainz, J. A.ら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 186巻: 760頁、1992年; Michel A. D.ら、Br. J. Pharmacol. 98巻: 883頁、1989年) を、改変トリス - HCl 緩衝液 (50 mM のトリス - HCl 緩衝液 (pH 7.4)、0.5 mM の EDTA) 中で使

10

20

30

40

50

用した。本発明の化合物を  $0.25 \text{ nM}$  の  $[^3\text{H}]$  プロゾシンと共に  $25^\circ\text{C}$  で  $60$  分間インキュベートした。非特異的結合を  $10 \mu\text{M}$  のフェントールアミンの存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した  $[^3\text{H}]$  プロゾシンを決定した。化合物を、 $1\%$  DMSO をビヒクルとして使用して、 $1 \mu\text{M}$  またはそれ未満でスクリーニングした。化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定した。特定の化合物は、少なくとも約  $80\%$  の特異的結合の阻害を示した。

## 【0725】

アドレナリン作動性  $1_D$ 

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、ヒト胚腎臓 (HEK-293) 細胞で発現されたヒト組換えアドレナリン作動性  $1_D$  受容体 (Kenny, B. A. ら、Br. J. Pharmacol. 115 巻 (6号) : 981 頁、1995 年) を  $50 \text{ mM}$  のトリス-HCl 緩衝液 ( $\text{pH} 7.4$ ) 中で使用した。本発明の化合物を  $0.6 \text{ nM}$  の  $[^3\text{H}]$  プロゾシンと共に  $25^\circ\text{C}$  で  $60$  分間インキュベートした。非特異的結合を、 $10 \mu\text{M}$  フェントールアミンの存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した  $[^3\text{H}]$  プロゾシンを決定した。化合物を、 $1\%$  DMSO をビヒクルとして使用して、 $1 \mu\text{M}$  またはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を表 3 に特異的結合の阻害率として示す。

## 【0726】

アドレナリン作動性  $2_A$ 

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、昆虫 Sf9 細胞で発現されたヒト組換えアドレナリン作動性  $2_A$  受容体 (Uhlen S ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 271 巻 : 1558 頁、1994 年) を改変トリス-HCl 緩衝液 ( $50 \text{ mM}$  のトリス-HCl ( $\text{pH} 7.4$ )、 $12.5 \text{ mM}$  の  $\text{MgCl}_2$ 、 $2 \text{ mM}$  の EDTA) 中で使用した。本発明の化合物を  $1 \text{ nM}$  の  $[^3\text{H}]$  MK-912 と共に  $25^\circ\text{C}$  で  $60$  分間インキュベートした。MK912 は、(2S-トランス)-1,3,4,5',6,6',7,12b-オクタヒドロ-1',3'-ジメチル-スピロ[2H-ベンゾフロ[2,3-a]キノリジン-2,4'-(1'H)-ピリミジン]-2'-(3'H)-オンヒドロクロリドである。非特異的結合を、 $10 \mu\text{M}$  の WB-4101 (2-(2,6-ジメトキシフェノキシエチル)アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサンヒドロクロリド) の存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した  $[^3\text{H}]$  MK-912 を決定した。化合物を、 $1\%$  DMSO をビヒクルとして使用して、 $1 \mu\text{M}$  またはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を表 3 に特異的結合の阻害率として示す。

## 【0727】

アドレナリン作動性  $2_B$ 

放射性リガンド結合アッセイにおいて、本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞で発現されたヒト組換えアドレナリン作動性  $2_B$  受容体 (Uhlen S ら、Eur. J. Pharmacol. 343 巻 (1号) : 93 頁、1998 年) を改変トリス-HCl 緩衝液 ( $50 \text{ mM}$  のトリス-HCl ( $\text{pH} 7.4$ )、 $12.5 \text{ mM}$  の  $\text{MgCl}_2$ 、 $1 \text{ mM}$  の EDTA、 $0.2\%$  の BSA) 中で使用した。本発明の化合物を  $2.5 \text{ nM}$  の  $[^3\text{H}]$  ラウオルシンと共に  $25^\circ\text{C}$  で  $60$  分間インキュベートした。非特異的結合を、 $10 \mu\text{M}$  のプロゾシンの存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した  $[^3\text{H}]$  ラウオルシンを決定した。化合物を、 $1\%$  DMSO をビヒクルとして使用して、 $1 \mu\text{M}$  またはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を表 3 に特異的結合の阻害率として示す。

## 【0728】

アドレナリン作動性  $2_C$

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、昆虫 Sf9 細胞で発現されたヒト組換えアドレナリン作動性  $\beta_2$  受容体 (Uhlen Sら、*J Pharmacol Exp Ther.* 271巻:1558頁、1994年) を 25℃ で 60 分間インキュベートした。非特異的結合を 10  $\mu$ M の WB-4101 の存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した [ $^3$ H]MK-912 を決定した。化合物を、1% DMSO をビヒクルとして使用して、1  $\mu$ M またはそれ未満でスクリーニングした。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定した。

10

## 【0729】

(実施例 B4)

本発明の化合物のドーパミン受容体結合能の決定

ドーパミン  $D_{2L}$ 

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で発現されたヒト組換えドーパミン  $D_{2L}$  受容体 (Grandy, D. K.ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86巻:9762頁、1989年; Hayes, G.ら、*Mol. Endocrinol.* 6巻:920頁、1992年) を 25℃ で 120 分間インキュベートした。非特異的結合を、10  $\mu$ M のハロペリドールの存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した [ $^3$ H]スピペロンを決定した。化合物を、1% DMSO をビヒクルとして使用して 1  $\mu$ M またはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を表 3 に特異的結合の阻害率として示す。

20

## 【0730】

【表 3 - 1】

表3:本発明の化合物によるリガンドとアミン作動性Gタンパク質  
共役受容体との結合に対する阻害率:

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | アドレナリン作動性(1 $\mu$ Mのリガンド濃度)                                   |                                                               |                                                               |                                                           |                                                           |                                                               | ドーパミン<br>(1 $\mu$ M) |
|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------|
|           |           | a <sub>1A</sub>                                               | a <sub>1B</sub>                                               | a <sub>1D</sub>                                               | a <sub>2A</sub>                                           | a <sub>2B</sub>                                           | a <sub>2C</sub>                                               | D <sub>2L</sub>      |
| 2         | 2         | 98;<br>97.0<br>(0.3<br>$\mu$ M);<br>66.0<br>(0.03<br>$\mu$ M) | 99;<br>89.0<br>(0.3<br>$\mu$ M);<br>63.0<br>(0.03<br>$\mu$ M) | 94;<br>85.0<br>(0.3<br>$\mu$ M);<br>44.0<br>(0.03<br>$\mu$ M) | 100;<br>47.0<br>(10.0<br>nM);<br>88.0<br>(0.1<br>$\mu$ M) | 98;<br>85.0<br>(10.0<br>nM);<br>108.0<br>(0.1<br>$\mu$ M) | 97;<br>69.0<br>(0.3<br>$\mu$ M);<br>14.0<br>(0.03<br>$\mu$ M) |                      |
|           |           |                                                               |                                                               | 6                                                             | 8                                                         | -17                                                       |                                                               | -3                   |
| 5         | 5         |                                                               |                                                               | 21                                                            | 4                                                         | 30                                                        |                                                               | 10                   |
| 8         | 8         |                                                               |                                                               | 8                                                             | -2                                                        | -9                                                        |                                                               | 1                    |
| 9         | 9         |                                                               |                                                               | 9                                                             | 9                                                         | -15                                                       |                                                               | 7                    |
| 10        | 10        |                                                               |                                                               | 7                                                             | -7                                                        | 7                                                         |                                                               | -2                   |
| 11        | 11        |                                                               |                                                               | -11                                                           | -10                                                       | 1                                                         |                                                               | 2                    |
| 12        | 12        |                                                               |                                                               | 3                                                             | 0                                                         | 10                                                        |                                                               | -4                   |
| 13        | 13        |                                                               |                                                               | 8                                                             | 2                                                         | 7                                                         |                                                               | 13                   |
| 32        | 32        |                                                               |                                                               | 53                                                            | 17                                                        | 82                                                        |                                                               | 10                   |
| 33        | 33        |                                                               |                                                               | 36                                                            | 69                                                        | 100                                                       |                                                               | 17                   |
| 34        | 34        |                                                               |                                                               | 61.0 /<br>56.0                                                | 42.0 /<br>39.0                                            | 103.0 /<br>100.0                                          |                                                               | -0.875               |
| 35        | 35        |                                                               |                                                               | 78                                                            | 93                                                        | 110                                                       |                                                               | 67                   |

【 0 7 3 1 】

10

20

30



【表 3 - 2】

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | アドレナリン作動性(1 $\mu$ Mのリガンド濃度) |                 |                 |                 |                 |                 | ドーパミン<br>(1 $\mu$ M) |
|-----------|-----------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
|           |           | a <sub>1A</sub>             | a <sub>1B</sub> | a <sub>1D</sub> | a <sub>2A</sub> | a <sub>2B</sub> | a <sub>2C</sub> | D <sub>2L</sub>      |
| 37        | 37        |                             |                 | 12              | 10              | 51              |                 | 2                    |
| 38        | 38        |                             |                 | 50              | 33              | 76              |                 | -5                   |
| 39        | 39        |                             |                 | 11              | 68              | 54              |                 | 2                    |
| 52        | 52        |                             |                 | 33              | 46              | 85              |                 | 10                   |
| 54        | 54        |                             |                 | 25              | 75              | 94              |                 | 14                   |
| 56        | 56        | 94                          | 80              | 65              | 92              | 100             | 55              |                      |
| 57        | 57        | 90                          | 87              | 69              | 96              | 98              | 83              |                      |
| 58        | 58        | 89                          | 83              | 74              | 98              | 99              | 89              |                      |
| 59        | 59        |                             |                 | 2               | 17              | 20              |                 | 6                    |
| 60        | 60        |                             |                 | 1               | 2               | 5               |                 | 0                    |
| 61        | 61        |                             |                 | 80              | 97              | 96              |                 | 44                   |
| 62        | 62        |                             |                 | 83              | 96              | 104             |                 | 41                   |
| 70        | 70        |                             |                 | 26              | 3               | 51              |                 | -3                   |
| 71        | 71        |                             |                 | 62.0/<br>63.0   | 28.0/<br>48.0   | 99.0/<br>98.0   |                 | -2                   |
| 72        | 72        |                             |                 | -9              | 6               | -8              |                 | 3                    |
| 73        | 73        |                             |                 | 19              | 6               | 73              |                 | -4                   |
| 88        | 77        |                             |                 | 37              | 30              | 75              |                 | 4                    |
| 106       | 79        |                             |                 | 72              | 14              | 87              |                 | 9                    |
| 100       | 80        |                             |                 | 54              | 21              | 95              |                 | -3                   |
| 90        | 81        |                             |                 | 42              | -5              | 40              |                 | 9                    |
| 91        | 82        |                             |                 | 40              | 5               | 47              |                 | 2                    |
| 101       | 83        |                             |                 | 80              | 77              | 94              |                 | 12                   |
| 94        | 84        |                             |                 | 19              | 76              | 98              |                 | -6                   |
| 103       | 85        |                             |                 | 43              | 73              | 92              |                 | -2                   |
| 99        | 86        |                             |                 | 87              | 63              | 106             |                 | 4                    |
| 105       | 87        |                             |                 | 70              | 21              | 98              |                 | -6                   |
| 104       | 88        |                             |                 | 73              | 32              | 104             |                 | 4                    |
| 95        | 89        |                             |                 | 44              | 5               | 76              |                 | 9                    |
| 75        | 90        |                             |                 | 40              | 26              | 75              |                 | -4                   |
| 80        | 91        |                             |                 | 24              | 29              | 67              |                 | -5                   |
| 98        | 92        |                             |                 | 8               | 15              | 34              |                 | 0                    |
| 92        | 93        |                             |                 | -18             | 4               | -6              |                 | -19                  |
| 35        | 94        |                             |                 | 77              | 56              | 102             |                 | 14                   |
| 35        | 95        |                             |                 | 82              | 65              | 36              |                 | 50                   |

【 0 7 3 2 】

【表 3 - 3】

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | アドレナリン作動性(1 $\mu$ Mのリガンド濃度) |                 |                 |                 |                 |                 | ドーパミン<br>(1 $\mu$ M) |
|-----------|-----------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
|           |           | a <sub>1A</sub>             | a <sub>1B</sub> | a <sub>1D</sub> | a <sub>2A</sub> | a <sub>2B</sub> | a <sub>2C</sub> |                      |
| 96        | 97        |                             |                 | 19              | 26              | 103             |                 | -10                  |
| 102       | 99        |                             |                 | 20              | 25              | 92              |                 | -6                   |
| 93        | 101       |                             |                 | 74              | 18              | 76              |                 | 10                   |
| 97        | 102       |                             |                 | 1               | 4               | 42              |                 | -1                   |
| 79        | 103       |                             |                 | 86              | 57              | 94              |                 | 4                    |
| 84        | 107       |                             |                 | 47              | 42              | 57              |                 | -5                   |
| 85        | 110       |                             |                 | 40              | 48              | 92              |                 | 14                   |
| 86        | 111       |                             |                 | 40              | 89              | 96              |                 | 6                    |
| 89        | 114       |                             |                 | 68              | 46              | 107             |                 | 11                   |
| 83        | 116       |                             |                 | 40              | 83              | 95              |                 | -2                   |
| 77        | 121       |                             |                 | 80              | 55              | 100             |                 | 19                   |
| 87        | 123       |                             |                 | 79              | 95              | 103             |                 | 80                   |
| 81        | 124       |                             |                 | 67              | 91              | 101             |                 | 33                   |
| 113       | 125       |                             |                 | 54              | 92              | 103             |                 | 5                    |
| 115       | 128       |                             |                 |                 |                 |                 |                 | 21                   |
| 116       | 129       |                             |                 |                 |                 |                 |                 | 8                    |
| 119       | 132       |                             |                 |                 |                 |                 |                 |                      |
| 123       | 136       |                             |                 | 61              | 91              | 87              |                 | 11                   |
| 107       | 138       |                             |                 | 60              | 95              | 109             |                 | 42                   |
| 109       | 139       |                             |                 | 65              | 93              | 115             |                 | -4                   |
| 125       | 141       |                             |                 | 20              | 61              | 95              |                 | -4                   |
| 126       | 142       |                             |                 | 27              | 82              | 95              |                 | 0                    |
| 108       | 154       |                             |                 |                 |                 |                 |                 | 13                   |
| 128       | 155       |                             |                 |                 |                 |                 |                 | 10                   |
| 129       | 160       |                             |                 | 0               | 63              | 80              |                 | 7                    |
| 130       | 161       |                             |                 | 30              | 55              | 95              |                 | 12                   |
| 131       | 162       |                             |                 | 34              | 59              | 83              |                 | 2                    |
| 132       | 163       |                             |                 | 53              | 95              | 104             |                 | -16                  |
| 133       | 164       |                             |                 |                 |                 |                 |                 | 12                   |

(実施例 B 5)

本発明の化合物のセロトニン受容体結合能の決定

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>1A</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣(CHO-K1)細胞で発現されたヒト組換えセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>1A</sub>受容体(Martin GRおよびHumphrey PPA, Neuropharmacol. 33巻:261頁、1994年; May JAら、J Pharmacol Exp Ther. 306巻(1号):301頁、2003年)を改変トリス-HCl緩衝液(50mMのトリス-HCl(pH7.4)、0.1%アスコルビン酸、0.5mMのEDTA、10mMのMgSO<sub>4</sub>)中で使用する。本発明の化合物を1.5nMの[<sup>3</sup>H]8-OH-DPATと共に25℃で60分

10

20

30

40

50

間インキュベートする。非特異的結合を10 μMのメテルゴリンの存在下で評価する。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した[<sup>3</sup>H]8-OH-DPATを決定する。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して1 μMまたはそれ未満でスクリーニングする。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定する。

【0733】

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>1B</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、ウイスターラット大脳皮質から得られたセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>1B</sub>受容体(Hoyerら、Eur J Pharmacol. 118巻:1頁、1985年; Pazosら、Eur J Pharmacol. 106巻:531頁、1985年)を改変トリス-HCl緩衝液(50 mMのトリス-HCl(pH7.4)、154 mMのNaCl、10 μMのパルギリン、30 μMのイソプレナリン)中で使用する。本発明の化合物を10 pM [<sup>125</sup>I]シアノピンドロールと共に37 °Cで90分間インキュベートする。非特異的結合を10 μMのセロトニン(5-HT)の存在下で評価する。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した[<sup>125</sup>I]シアノピンドロールを決定する。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して1 μMまたはそれ未満でスクリーニングする。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定する。

10

【0734】

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>2A</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣(CHO-K1)細胞で発現されたヒト組換えセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>2A</sub>受容体(Bonhaus, D. W.ら、Br. J. Pharmacol. 115巻:622頁、1995年; Saucier, C. およびAlbert, P. R., J. Neurochem. 68巻:1998頁、1997年)を50 mMのトリス-HCl緩衝液(pH7.4)中で使用した。本発明の化合物を0.5 nMの[<sup>3</sup>H]ケタンセリンと共に25 °Cで60分間インキュベートした。非特異的結合を1 μMのミアンセリンの存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄した、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した[<sup>3</sup>H]ケタンセリンを決定した。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して、1 μMまたはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を表4に特異的結合の阻害率として示す。

20

30

【0735】

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>2B</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣(CHO-K1)細胞で発現されたヒト組換えセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>2B</sub>受容体(Bonhaus, D. W.ら、Br. J. Pharmacol. 115巻:622頁、1995年)を改変トリス-HCl緩衝液(50 mMのトリス-HCl(pH7.4)、4 mMのCaCl<sub>2</sub>、0.1% アスコルビン酸)中で使用した。本発明の化合物を1.2 nMの[<sup>3</sup>H]リセルグ酸ジエチルアミド(LSD)と共に37 °Cで60分間インキュベートした。非特異的結合を10 μMのセロトニン(5-HT)の存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した[<sup>3</sup>H]LSDを決定した。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して1 μMまたはそれ未満でスクリーニングした。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定した。生化学的アッセイ結果を表4において特異的結合の阻害率として示す。

40

【0736】

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>2C</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、チャイ

50

ニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞で発現されたヒト組換えセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>2c</sub> 受容体 (Wolf, W. A. および Schutzh, J. S., J. Neurochem. 69巻: 1449頁, 1997年) を改変トリス-HCl 緩衝液 (50 mMのトリス-HCl (pH 7.4)、0.1% アスコルビン酸、10 μMのパルギリン) 中で使用した。本発明の化合物を1 nMの [<sup>3</sup>H]メスレルギンと共に25 で60分間インキュベートした。非特異的結合を1 μMのミアンセリンの存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した [<sup>3</sup>H]メスレルギンを決定した。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して、1 μMまたはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を表4に特異的結合の阻害率として示す。

10

## 【0737】

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>3</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、ヒト胚腎臓 (HEK-293) 細胞で発現されたヒト組換えセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>3</sub> 受容体 (Miller Kら、Synapse. 11巻: 58頁、1992年; Boess Fら、Neuropharmacology. 36巻: 637頁、1997年) を改変トリス-HCl 緩衝液 (50 mMのトリス-HCl (pH 7.4)、1 mMのEDTA、5 mMのMgCl<sub>2</sub>) 中で使用する。本発明の化合物を0.69 nMの [<sup>3</sup>H]GR-65630と共に25 で60分間インキュベートする。非特異的結合を10 μMのMDL-72222の存在下で評価する。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した [<sup>3</sup>H]GR-65630を決定する。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して1 μMまたはそれ未満でスクリーニングする。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定する。

20

## 【0738】

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>4</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、Duncan Hartley由来モルモット線条体からのセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>4</sub> 受容体 (Grossman CJら、Br J Pharmacol. 109巻: 618頁、1993年) を50 mMのトリス-HCl (pH 7.4) 中で使用する。本発明の化合物を0.7 nMの [<sup>3</sup>H]GR-113808と共に25 で30分間インキュベートする。非特異的結合を30 μMのセロトニン (5-HT) の存在下で評価する。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した [<sup>3</sup>H]GR-113808を決定する。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して1 μMまたはそれ未満でスクリーニングする。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定する。

30

## 【0739】

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>5A</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞で発現されたヒト組換えセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>5A</sub> 受容体 (Rees, S.ら、FEBS Lett. 355巻: 242頁、1994年) を改変トリス-HCl 緩衝液 (50 mMのトリス-HCl (pH 7.4)、10 mMのMgCl<sub>2</sub>、0.5 mMのEDTA) 中で使用した。本発明の化合物を1.7 nMの [<sup>3</sup>H]リセルグ酸ジエチルアミド (LSD) と共に37 で60分間インキュベートした。非特異的結合を100 μMのセロトニン (5-HT) の存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した [<sup>3</sup>H]LSDを決定した。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して1 μMまたはそれ未満でスクリーニングした。本発明の化合物をこの生化学的アッセイにおいて検査し、特異的結合の阻害率を決定した。生化学的アッセイ結果を表4に特異的結合の阻害率として示す。

40

50

## 【0740】

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>6</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、ヒトHeLa細胞で発現されたヒト組換えセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>6</sub>受容体(Monsma, F. J. Jr.ら、Mol. Pharmacol. 43巻:320頁、1993年)を改変トリス-HCl緩衝液(50mMのトリス-HCl(pH7.4)、150mMのNaCl、2mMのアスコルビン酸、0.001%のBSA)中で使用した。本発明の化合物を1.5nM[<sup>3</sup>H]のリセルグ酸ジエチルアミド(LSD)と共に37℃で120分間インキュベートした。非特異的結合を5μMのセロトニン(5-HT)の存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した[<sup>3</sup>H]LSDを決定した。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して1μMまたはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を表4に特異的結合の阻害率として示す。

10

## 【0741】

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>7</sub>

放射性リガンド結合アッセイにおいて本発明の化合物の活性を評価するために、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で発現されたヒト組換えセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>7</sub>受容体(Roth, B. L.ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 268巻:1403頁、1994年; Shen, Y.ら、J. Biol. Chem. 268巻:18200頁、1993年)を改変トリス-HCl緩衝液(50mMのトリス-HCl(pH7.4)、10mMのMgCl<sub>2</sub>、0.5mMのEDTA)中で使用した。本発明の化合物を5.5nMの[<sup>3</sup>H]リセルグ酸ジエチルアミド(LSD)と共に25℃で2時間インキュベートした。非特異的結合を10μMセロトニン(5-HT)の存在下で評価した。受容体タンパク質を濾過し、洗浄し、次いで、フィルターをカウントして、特異的に結合した[<sup>3</sup>H]LSDを決定した。化合物を、1% DMSOをビヒクルとして使用して、1μMまたはそれ未満でスクリーニングした。生化学的アッセイ結果を表4に特異的結合の阻害率として示す。

20

## 【0742】

## 【表4-1】

表4:本発明の化合物によるリガンドとアミン作動性Gタンパク質共役受容体との結合に対する阻害率:

30

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | セロトニン(1μMのリガンド濃度)  |                                               |                    |                    |                   |                                               |
|-----------|-----------|--------------------|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------------------------|
|           |           | 5-HT <sub>2A</sub> | 5-HT <sub>2B</sub>                            | 5-HT <sub>2C</sub> | 5-HT <sub>5A</sub> | 5-HT <sub>6</sub> | 5-HT <sub>7</sub>                             |
| 2         | 2         | 96                 | 71;<br>88.0 (0.3<br>μM);<br>37.0 (0.03<br>μM) | 79                 | 86                 | 82                | 98;<br>38.0 (3.0<br>nM);<br>81.0 (0.03<br>μM) |
| 3         | 3         | 3                  |                                               | 2                  |                    | 3                 |                                               |
| 5         | 5         |                    |                                               | -9                 |                    | 7                 |                                               |
| 8         | 8         | 1                  |                                               | -6                 |                    | -1                |                                               |
| 9         | 9         | 15                 |                                               | 5                  |                    | 2                 |                                               |
| 10        | 10        | -5                 |                                               | 4                  |                    | -13               |                                               |
| 11        | 11        | -8                 |                                               | 13                 |                    | -16               |                                               |
| 12        | 12        | 10                 |                                               | 26                 |                    | -1                |                                               |
| 13        | 13        |                    |                                               | 8                  |                    | 10                |                                               |

40

## 【0743】

【表 4 - 2】

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | セロトニン(1 $\mu$ Mのリガンド濃度) |                    |                    |                    |                   |                   |
|-----------|-----------|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|           |           | 5-HT <sub>2A</sub>      | 5-HT <sub>2B</sub> | 5-HT <sub>2C</sub> | 5-HT <sub>5A</sub> | 5-HT <sub>6</sub> | 5-HT <sub>7</sub> |
| 32        | 32        | 15                      |                    | -3                 |                    | 13                |                   |
| 33        | 33        |                         |                    | 64                 |                    | 14                |                   |
| 34        | 34        | 36.0 /<br>65.0          |                    | 27.0 /<br>28.0     |                    | 20.0 /<br>28.0    |                   |
| 35        | 35        |                         |                    | 86                 |                    | 70                |                   |
| 37        | 37        | 23                      |                    | 26                 |                    | 22                |                   |
| 38        | 38        | 13                      |                    | 23                 |                    | 17                |                   |
| 39        | 39        | 87                      |                    | 94                 |                    | 24                |                   |
| 52        | 52        | 21                      |                    | 11                 |                    | 16                |                   |
| 54        | 54        | 100                     |                    | 93                 |                    | 26                |                   |
| 56        | 56        | 31                      | -11                | 36                 | 40                 | 30                | 92                |
| 57        | 57        | 79                      | 48                 | 88                 | 48                 | 46                | 94                |
| 58        | 58        | 79                      | 32                 | 84                 | 69                 | 25                | 93                |
| 59        | 59        |                         |                    | 8                  |                    | 0                 |                   |
| 60        | 60        |                         |                    | 15                 |                    | 9                 |                   |
| 61        | 61        |                         |                    | 86                 |                    | 41                |                   |
| 62        | 62        |                         |                    | 87                 |                    | 71                |                   |
| 70        | 70        | 16                      |                    | 4                  |                    | 3                 |                   |
| 71        | 71        | 22.0 /<br>34.0          |                    | -0.259             |                    | 8.0 /<br>2.0      |                   |
| 72        | 72        | -6                      |                    | -4                 |                    | -1                |                   |
| 73        | 73        | -9                      |                    | 5                  |                    | -4                |                   |
| 88        | 77        | 26                      |                    | -8                 |                    | 21                |                   |
| 106       | 79        | 28                      |                    | 13                 |                    | 10                |                   |
| 100       | 80        | 33                      |                    | 16                 |                    | 6                 |                   |
| 90        | 81        | -12                     |                    | 25                 |                    | 12                |                   |
| 91        | 82        | -16                     |                    | 60                 |                    | 13                |                   |
| 101       | 83        | 71                      |                    | 82                 |                    | 23                |                   |
| 94        | 84        | 77                      |                    | 93                 |                    | 13                |                   |
| 103       | 85        | 95                      |                    | 89                 |                    | 52                |                   |
| 99        | 86        | 64                      |                    | 72                 |                    | 60                |                   |
| 105       | 87        | 51                      |                    | 30                 |                    | 23                |                   |
| 104       | 88        | 55                      |                    | 31                 |                    | 25                |                   |
| 95        | 89        | 27                      |                    | 26                 |                    | 10                |                   |
| 75        | 90        | 30                      |                    | 27                 |                    | 6                 |                   |
| 80        | 91        | 2                       |                    | -4                 |                    | -5                |                   |

【 0 7 4 4 】

【表 4 - 3】

| 実施例<br>番号 | 化合物<br>番号 | セロトニン(1 $\mu$ Mのリガンド濃度) |                    |                    |                    |                   |                   |
|-----------|-----------|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|           |           | 5-HT <sub>2A</sub>      | 5-HT <sub>2B</sub> | 5-HT <sub>2C</sub> | 5-HT <sub>5A</sub> | 5-HT <sub>6</sub> | 5-HT <sub>7</sub> |
| 98        | 92        | 16                      |                    | 9                  |                    | 3                 |                   |
| 92        | 93        | -12                     |                    | 7                  |                    | -4                |                   |
| 35        | 94        | 81                      |                    | 75                 |                    | 21                |                   |
| 35        | 95        | 57                      |                    | 55                 |                    | 41                |                   |
| 96        | 97        | 25                      |                    | 97                 |                    | 8                 |                   |
| 102       | 99        | 73                      |                    | 75                 |                    | -2                |                   |
| 93        | 101       | 93                      |                    | 94                 |                    | 15                |                   |
| 97        | 102       | 11                      |                    | -6                 |                    | -5                |                   |
| 79        | 103       | 13                      |                    | 33                 |                    | 7                 |                   |
| 84        | 107       | 5                       |                    | 25                 |                    | -3                |                   |
| 85        | 110       | 83                      |                    | 62                 |                    | 48                |                   |
| 86        | 111       | 94                      |                    | 81                 |                    | 38                | 78                |
| 89        | 114       | 88                      |                    | 59                 |                    | 29                |                   |
| 83        | 116       | 90                      |                    | 97                 |                    | 10                | 92                |
| 77        | 121       | 98                      |                    | 88                 |                    | 65                |                   |
| 87        | 123       | 97                      |                    | 95                 |                    | 98                | 97                |
| 81        | 124       | 97                      |                    | 86                 |                    | 85                | 91                |
| 113       | 125       | 101                     |                    | 99                 |                    | 33                | 95                |
| 115       | 128       | 91                      |                    | 77                 |                    | 62                | 66                |
| 116       | 129       | 88                      |                    | 72                 |                    | 19                | 80                |
| 119       | 132       | 100                     |                    | 95                 |                    | 31                | 81                |
| 123       | 136       | 99                      |                    | 100                |                    | 31                | 79                |
| 107       | 138       | 98                      |                    | 97                 |                    | 45                | 91                |
| 109       | 139       | 88                      |                    | 93                 |                    | 26                | 97                |
| 125       | 141       | 93                      |                    | 89                 |                    | 21                | 48                |
| 126       | 142       | 98                      |                    | 100                |                    | 36                | 57                |
| 108       | 154       | 96                      |                    | 97                 |                    | 31                | 21                |
| 128       | 155       | 100                     |                    | 99                 |                    | 49                | 24                |
| 129       | 160       | 95                      |                    | 93                 |                    | 29                | 75                |
| 130       | 161       | 96                      |                    | 92                 |                    | 25                | 69                |
| 131       | 162       | 92                      |                    | 93                 |                    | 23                | 43                |
| 132       | 163       | 94                      |                    | 94                 |                    | 36                | 87                |
| 133       | 164       | 94                      |                    | 93                 |                    | 57                | 96                |

(実施例 B 6)

本発明の化合物のセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>2A</sub>アゴニスト/アンタゴニスト活性の決定

機能アッセイにおいて本発明の化合物のアゴニストまたはアンタゴニスト活性を決定するために、ヒト胚腎臓(HEK-293)細胞で発現されたヒト組換えセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体(Jerman JC、Brough SJ、Gager T、Wood M、Coldwell MC、Smart DおよびMiddlemiss DN. Eur J Pharmacol、414巻:23~30頁、2001年)を使用する。細胞をDMEM緩衝液に懸濁させ、マイクロプレートに分散させる。遊離サイトソルCa<sup>2+</sup>

10

20

30

40

50

\* イオン濃度に比例して変動する細胞質カルシウム蛍光インジケータをプロベニシドと、20 mMのHepes (pH 7.4)を補足されたHBSS緩衝液中で混合し、各ウェルに加え、細胞と共に37℃で30分間、続いて、22℃で30分間平衡化させる。

【0745】

アゴニスト作用を測定するために、本発明の化合物、参照アゴニストまたはHBSS緩衝液(基礎対照)を細胞に加え、蛍光強度の変化を、マイクロプレートリーダーを使用して測定する。刺激された対照測定のために、5-HTを100 nMで、別々のアッセイウェルに加える。

【0746】

結果を、100 nMの5-HTに対する対照応答のパーセントとして表す。標準参照アゴニストは5-HTであり、これを、各実験で複数濃度で試験して、濃度応答曲線を生じさせ、そこから、そのEC<sub>50</sub>値を算出する。

10

【0747】

アンタゴニスト作用を測定するために、本発明の化合物、参照アンタゴニストまたはHBSS緩衝液の添加に、3 nMの5-HTまたはHBSS緩衝液(基礎対照)の添加を続け、その後、蛍光測定する。結果を、3 nMの5-HTに対する対照応答の阻害率として表す。標準的な参照アンタゴニストは、ケタンセリンであり、これを各実験で、複数濃度で検査して、濃度応答曲線を生じさせ、そこから、そのIC<sub>50</sub>値を算出する。化合物を、DMSOをビヒクルとして使用して、3 μMまたはそれ未満でスクリーニングする。

【0748】

20

(実施例B7)

本発明の化合物のセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)5-HT<sub>6</sub>アゴニスト/アンタゴニスト活性の決定

機能アッセイにおいて本発明の化合物のアゴニストまたはアンタゴニスト活性を決定するために、ヒト組換え5-HT<sub>6</sub>受容体をCHO細胞にトランスフェクションし(Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N., Druck, T., Huebner, K., Lachowicz, J. E., Meltzer, H. Y., Sibley, D. R., Roth, B. L. およびHamblin, M. W. Cloning, characterisation and chromosomal localization of a human 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor, J. Neurochem., 66巻: 47頁, 1996年)、本発明の化合物の活性を、ホモジニアス時間分解蛍光(HTRF)検出方法を使用してcAMP産生に対するその作用を測定することにより決定する。細胞をHEPES 20 mM (pH 7.4)および500 μMのIBMXを補足されたHBSS緩衝液に懸濁させ、次いで、マイクロプレートに分散させ、37℃で45分間、本発明の化合物または参照アゴニストもしくはアンタゴニストの不在(対照)下または存在下でインキュベートする。

30

【0749】

アゴニスト決定のための、刺激された対照測定のためには、別のアッセイウェルは、10 μMの5-HTを含有する。インキュベートの後に、細胞を溶解させ、蛍光アクセプター(D2標識されたcAMP)および蛍光ドナー(ユウロピウムクリプテートで標識された抗cAMP抗体)を加える。室温での60分の後に、マイクロプレートリーダーを使用して、蛍光移動をlex = 337 nmおよびlem = 620および665 nmで測定する。cAMP濃度を、665 nmで測定されたシグナルを620 nmで測定されたシグナルで割ること(比)により決定する。

40

【0750】

結果を、10 μMの5-HTに対する対照応答のパーセントとして表す。標準的な参照アゴニストは5-HTであり、これを、各実験で複数濃度で試験して、濃度応答曲線を生じさせ、そこから、そのEC<sub>50</sub>値を算出する。

【0751】

50



アンタゴニスト決定のために、参照アゴニスト5-HTを、100 nMの最終濃度で加える。基礎対照測定のために、別のアッセイウェルは、5-HTを含有しない。37 °Cでの45分インキュベーションの後に、細胞を溶解させ、蛍光アクセプター(D2標識されたcAMP)および蛍光ドナー(ユウロピウムクリプテートで標識された抗cAMP抗体)を加える。

#### 【0752】

室温での60分の後に、蛍光移動を上述の通り測定する。結果を、100 nMの5-HTに対する対照応答の阻害率として表す。標準的な参照アンタゴニストはメチオテピンである。

#### 【0753】

(実施例B8)

化合物のドーパミンD<sub>2L</sub>アンタゴニスト活性の決定

機能アッセイにおいて本発明の化合物のアゴニストまたはアンタゴニスト活性を決定するために、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で安定的に発現されたヒト組換えドーパミンD<sub>2L</sub>受容体(Senogles SEら、J Biol Chem. 265巻(8号):4507頁、1990年)を使用する。本発明の化合物を膜(0.1 mg/ml)および10 mMのGDPと共に、改変HEPES緩衝液(20 mMのHEPES(pH 7.4)、100 mMのNaCl、10 mMのMgCl<sub>2</sub>、1 mMのDTT、1 mMのEDTA)の中で20分間予備インキュベートし、シンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズを30分間さらしさらに60分間加える。0.3 nMの[<sup>35</sup>S]GTP-Sを加えて反応を開始させさらなる15分の期間反応させる。本発明の化合物による、1 mMドーパミン応答に比較して50パーセントまたはそれを超える(350%) [<sup>35</sup>S]GTP-S結合の上昇は、ドーパミンD<sub>2L</sub>受容体アゴニスト活性の可能性を示す。本発明の化合物による、10 μMドーパミン誘発[<sup>35</sup>S]GTP-S結合応答上昇の50パーセントまたはそれを超える(350%)阻害は、受容体アンタゴニスト活性を示す。化合物を、0.4% DMSOをビヒクルとして使用して、3 μMまたはそれ未満でスクリーニングする。アッセイ結果を、特異的結合の応答パーセントとして表す。

#### 【0754】

(実施例B9)

本発明の化合物のドーパミンD<sub>2S</sub>アンタゴニスト活性の決定

機能アッセイにおいて本発明の化合物のアゴニストまたはアンタゴニスト活性を決定するために、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で安定発現されたヒト組換えドーパミンD<sub>2S</sub>受容体(Gilliland SLおよびAlper RH. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 361巻:498頁、2000年)を使用する。本発明の化合物を膜(0.05 mg/ml)および3 μMのGDPと共に、改変HEPES緩衝液(20 mMのHEPES(pH 7.4)、100 mMのNaCl、10 mMのMgCl<sub>2</sub>、1 mMのDTT、1 mMのEDTA)の中で20分間予備インキュベートし、シンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズを30分間さらしさらに60分間加える。0.3 nMの[<sup>35</sup>S]GTP-Sを加えて反応を開始させさらなる30分のインキュベーション期間反応させる。本発明の化合物による、100 μMドーパミン応答に比較して50パーセントまたはそれを超える(350%) [<sup>35</sup>S]GTP-S結合の上昇は、ドーパミンD<sub>2S</sub>受容体アゴニスト活性の可能性を示す。本発明の化合物による、3 μMドーパミン誘発[<sup>35</sup>S]GTP-S結合応答上昇の50パーセントまたはそれを超える(350%)阻害は、受容体アンタゴニスト活性を示す。化合物を、0.4% DMSOをビヒクルとして使用して、3 μMまたはそれ未満でスクリーニングする。アッセイ結果を、特異的結合の応答パーセントとして表す。

#### 【0755】

(実施例B10)

ヒスタミンH<sub>1</sub>機能アッセイにおける本発明の化合物のアゴニストまたはアンタゴニスト

10

20

30

40

50

## ト活性に関する決定

機能アッセイにおいて本発明の化合物のアゴニストまたはアンタゴニスト活性を決定するために、ヒト胚腎臓 (HEK-293) 細胞で発現されたヒト組換えヒスタミン<sub>H<sub>1</sub></sub> 受容体 (Miller, T. R., Witte, D. G., Ireland, L. M., Kang, C. H., Roch, J. M., Masters, J. N., Esbenshade, T. A および Hancock, A., A. J. Biomol. Screen., 4巻: 249~258頁, 1999年) を使用する。細胞をDMEM緩衝液に懸濁させ、次いで、マイクロプレートに分散させる。遊離サイトソルCa<sup>2+</sup>イオン濃度に比例して変動する細胞質カルシウム蛍光インジケータをプロベニシドと、20mMのHepes (pH7.4) を補足されたHBSS緩衝液中で混合し、次いで各ウェルに加え、細胞と共に37℃で30分間、次いで、22℃で30分間平衡化させる。アゴニスト作用を測定するために、本発明の化合物、参照アゴニストまたはHBSS緩衝液 (基礎対照) を細胞に加え、蛍光強度の変化を、マイクロプレートリーダーを使用して測定する。刺激された対照測定のために、ヒスタミンを10μMで、別のアッセイウェルに加える。

10

## 【0756】

結果を、10μMのヒスタミンに対する対照応答のパーセントとして表す。標準参照アゴニストはヒスタミンであり、これを、各実験で複数濃度で試験して、濃度応答曲線を生じさせ、そこから、そのEC<sub>50</sub>値を算出する。

## 【0757】

アンタゴニスト作用を測定するために、本発明の化合物、参照アンタゴニストまたはHBSS緩衝液を添加し、続いて300nMのヒスタミンまたはHBSS緩衝液 (基礎対照) を添加し、その後、蛍光測定する。結果を、300nMのヒスタミンに対する対照応答の阻害率として表す。標準的な参照アンタゴニストは、ケタンセリンであり、これを各実験で、複数濃度で検査して、濃度応答曲線を生じさせ、そこから、そのIC<sub>50</sub>値を算出する。化合物を、DMSOをビヒクルとして使用して、3μMまたはそれ未満でスクリーニングする。

20

## 【0758】

(実施例B11)

## 神経突起伸長の増加

30

## 皮質ニューロンでの神経突起伸長

化合物の皮質ニューロンの神経突起伸長刺激能を決定するために、化合物を検査する。標準的な方法を使用して皮質ニューロンを単離する。一次ラット皮質ニューロンを単離するために、妊娠17日目の妊娠ラットからの胎児脳をLeibovitz培地 (L15; Gibco) 中で調製した。皮質を切開し、髄膜を除去した。トリプシン (Gibco) を使用して、皮質CをDNアーゼIで分離する。細胞を30分間、ピペットを用いて、10%ウシ胎仔血清 (「FBS」) (Gibco) を含むダルベッコ改変イーグル培地 (「DMEM」; Gibco) 中で摩砕し、350×g、室温で10分間遠心分離する。細胞を、2% B27 (Gibco) および0.5mMのL-グルタミン (Gibco) を補足されたNeurobasal培地に懸濁させる。細胞をポリ-L-リシンコーティングされたプレート1ウェル当たり30,000細胞で、37℃、5%CO<sub>2</sub>-95%空気雰囲気中に維持する。付着の後に、ビヒクル対照または本発明の化合物を様々な濃度で培地に加える。BDNF (50ng/mL) を神経突起成長のための陽性対称として使用する。処理の後に、培養物をリン酸緩衝生理食塩水 (「PBS」; Gibco) で洗浄し、PBS中2.5%のグルタルアルデヒドに固定する。細胞を3日の成長の後に固定する。カメラで、神経突起を備えた細胞の写真を、条件1つ当たり複数枚 (約80枚) 撮る。Image-Pro Plus (フランス) 製のソフトウェアを使用して写真を分析することにより、長さ測定を行う。結果を平均 (s.e.m.) として表す。データの統計分析を、一元分散分析 (ANOVA) を使用して行う。

40

## 【0759】

50

## ラット混合皮質培養での神経突起伸長

皮質混合培地を、E18ウイスターラット胚から調製する。皮質を切開し、組織を切断して小片にする。細胞をDNアーゼおよびパパインと共に15分インキュベートすることにより分離する。細胞を遠心分離により集める(1500rpm、5分)。組織をピペットで摩砕し、マイクロ-アイレットプロトコル(培地25 $\mu$ l中に20000細胞)を使用して、2mMのグルタミン、0.1 $\mu$ g/mlのゲンタマイシン、10%熱不活化ウシ胎仔血清(FBS-HI)および10%熱不活化ウマ血清(HS-HI)を補足されたMEM中で、ポリ-L-リシンコーティングされた48ウェルに細胞を蒔く。細胞がウェルに付着した後に、培地250 $\mu$ lをウェルに加える。播種の4時間後に、培地を、試験化合物を0.5、5および50nM濃度で含有する新鮮培地(補足物質および5%HS-HIを有するMEM)に変える。陽性対照BDNF(50、100および/または150ng/ml)および/またはNGF(50ng/mlおよび/または100ng/ml)を使用する。in vitroでの2日後に、細胞馴化培地をプレートから集め、その後、細胞を固定する。培地試料を13000rpmで3分間遠心分離し、細胞残屑を除去する。試料を-20 $^{\circ}$ Cで後続の分析のために貯蔵する。細胞をホルムアルデヒド固定し、免疫細胞化学のために処理する。馴化培地中のBDNFレベルをBDNF ELISAで、製造業者(Promega、BDNF Emax(登録商標) ImmunoAssay System、カタログ番号:G7610)指示書を使用して決定する。

10

## 【0760】

培養物を0.01M PBS中の4%ホルムアルデヒドで30分間固定し、PBSで一度洗浄する。固定された細胞を初めに透過処理し、非特異的結合を、1%ウシ血清アルブミンおよび0.3%Triton X-100をPBS中に含有するブロッキング緩衝液と共に30分インキュベートすることにより遮断する。ウサギ抗-MAP-2(希釈1:1000、AB5622、Chemicon、ブロッキング緩衝液中)を一次抗体として使用する。細胞を一次抗体と共に+4 $^{\circ}$ Cで48時間インキュベートし、PBSで洗浄し、Alexa Fluor 568(1:200、A11036、Molecular Probes)と結合した二次抗体ヤギ抗ウサギIgGと共に室温で2時間インキュベートする。免疫陽性細胞を、適切なフィルターセットを備えていて、高解像度画像捕獲により記録される蛍光顕微鏡により可視化する。1視野(1ウェル当たり4視野)当たりの細胞の数をカウントし、神経突起伸長を、Image Pro Plusソフトウェアを使用し

20

30

## 【0761】

使用された化合物濃度当たりのウェルの数は6個である( $n=6$ )。すべてのデータを平均値 $\pm$ 標準偏差(SD)または標準平均誤差(SEM)として表し、差違は、 $p<0.05$ レベルで統計的に有意であるとみなす。統計分析をStatsDirect統計ソフトウェアを使用して行う。群平均の間の差違は、一元ANOVAで、続いて、Dunnett検定(ピヒクル処理群と比較)を使用することにより分析する。

## 【0762】

(実施例B12)

スコポラミン処置されたラットにおいて認識、学習および記憶を増強する化合物の能力を評価するためのin vivoモデルの使用

40

EnnaceurおよびDelacourにより開発されたラットにおける2試験対象認識パラダイムを、エピソード/短期記憶のモデルとして使用する。Ennaceur, A. およびDelacour, J. (1988年)、Behav. Brain Res. 31巻:47~59頁。このパラダイムは、齧歯類の自発探索活動に基づき、規則学習または強制を含まない。新規対象認識パラダイムは、加齢およびコリン作動性機能不全の作用に対して感受性がある。例えば、Scali, Cら、(1994年)、Neurosci. Letts. 170巻:117~120頁;およびBartolini, L.ら、(1996年)、Biochem. Behav. 53巻:277~283頁参照。

50

## 【0763】

6から7週齢、体重220～300グラムの雄のSprague-Dawleyラットを例えば、Centre d'Élevage (Rue Janvier, B. P. 55, Le Genest-Saint-Isle 53940、フランス)から得る。動物を2から4匹の群でポリプロピレンケージ(床面積1032cm<sup>2</sup>)に標準的な条件:室温(22±2)、12時間明期/12時間暗期サイクルで、自由に食餌および水を摂らせて収容する。動物を環境条件に実験開始前に少なくとも5日順応させ、その尾に消えないマーカでナンバリングする。

## 【0764】

実験アリーナは、暗青色に塗装された四角い木製の箱(60cm×60cm×40cm)であり、15cm×15cmの黒色の正方形を透明なプレキシガラス床に備えている。このアリーナとアリーナ内に入れられる対象を、各トライアルの間に水で清浄にして、ラットにより残された臭気痕跡をすべて除去する。アリーナを、内張に対して当てられているハロゲンランプによってのみ照明されている暗室に入れて、約60ルクスの均一な暗い光がボックス内に生じるようにする。検査の前日に、動物を2つの対象の存在下で実験アリーナを自由に3分間探索させる(順応)。検査される動物を、試験の少なくとも30分前には実験室に入れる。

## 【0765】

新規の対象認識テストは、120分または24時間の間隔で分けた2つのトライアルからなる。コリン作動性アンタゴニストのスコポラミンなどの記憶を混乱させる薬剤を使用する場合には、120分の試験間隔が好ましい。別法では、新規対象認識タスクにおいて自然忘却の作用を研究する場合には、24時間の試験間隔を使用する。初めの、または習得試験(T<sub>1</sub>)の間、ラットを、2個の同一の対象が予め置かれているアリーナに入れる。15秒の対象探索を完了するまでに各動物が必要とする時間を決定するが、カットオフ時間は4分とする。探索は、鼻を対象に2センチメートル(cm)未満の距離で向け、および/または対象に触れることとみなす。2回目の、または検査試験(T<sub>2</sub>)の間、第1トライアルで存在した対象のうちの1個を、未知または新規対象に代え、第2の既知対象はその場に残す。ラットを3分間このアリーナに戻し、両方の対象の探索を決定する。ラットの歩行活動(透明プレキシガラス床下で見ることが出来るラットがグリッド線を横切る回数)をT<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>の間にスコアリングする。実験が完了したら、ラットを腹腔内投与された過量のペントバルビタールで屠殺する。

## 【0766】

下記のパラメーターを、新規対象認識タスクの一部として測定する:(1)T<sub>1</sub>の間、対象探索を15秒行うために必要な時間;(2)T<sub>1</sub>の間の歩行活動(線を交差した回数(number of crossed lines));(3)T<sub>2</sub>の間に既知対象の活発な探索にかかった時間(T<sub>既知</sub>);(4)T<sub>2</sub>の間に新規対象の活発な探索にかかった時間(T<sub>新規</sub>);および(5)T<sub>2</sub>の間の歩行活動(線を交差した回数)。T<sub>2</sub>の間に新規対象の活発な探索にかかった時間とT<sub>2</sub>の間に既知対象の活発な探索にかかった時間との差(T<sub>新規</sub>-T<sub>既知</sub>)を評価する。5秒以上のT<sub>新規</sub>-T<sub>既知</sub>を示す各群の動物の%も導きだし;優秀学習体%として記載する。

## 【0767】

対象探索の最低レベルを満たさない動物は、元々低いレベルの自発探索を有するとして本研究から除外する。したがって、少なくとも5秒で対象を探索したラットのみ(T<sub>新規</sub>+T<sub>既知</sub>>5秒)が、本研究には包含される。

## 【0768】

動物を14の群に無作為に割り付ける。本発明の化合物および対照を、次の通りに該群の動物に投与する:化合物溶液は、0.25mg/mlの濃度で、精製水または食塩水をビヒクルとして毎日新たに調製する。陽性対照として使用されるドネペジルおよびスコポラミンを、毎日新たに調製される食塩水の単一溶液(5mL/kg)中で同時に投与する。スコポラミンは、Sigma Chemical Co.(カタログ番号S-1875

10

20

30

40

50

; St. Quentin Fallavier, フランス) から購入し、0.06 mg / mL の濃度まで食塩水に溶かす。

【0769】

ドネペジルまたはそのピヒクルおよびスコポラミンを、習得トライアル (T<sub>1</sub>) の40分前に腹腔内投与する。化合物またはそのピヒクルは、習得トライアル (T<sub>1</sub>) の25分前に、即ち、スコポラミン投与の5分後に胃管栄養法により投与する。投与体積は、腹腔内投与される化合物で5 mL / kg 体重、経口投与される化合物で10 mL / kg である。化合物での認識スコアおよび優秀学習体の%を決定する。

【0770】

(実施例 B13)

PCP 処置動物における統合失調症の発症および/または進行を治療する、予防するおよび/または遅延させる化合物の能力を決定するための *in vivo* モデルの使用

統合失調症の *in vivo* モデルを使用して、統合失調症の発症および/または進行を治療する、予防するおよび/または遅延させる本明細書に記載の化合物の能力を決定することができる。

【0771】

統合失調症の発症および/または進行を治療するおよび/または予防するおよび/または遅延させる本明細書に記載の1種または複数の化合物の活性を試験するための例示的なモデルは、フェンシクリジン (PCP) を使用し、これを、動物 (例えば、非霊長類 (ラット) または霊長類 (サル)) に投与して、統合失調症のヒトで見られる機能不全と同様の機能不全をもたらす。Jentschら、1997年、*Science* 277巻: 953~955頁およびPierceyら、1988年、*Life Sci.* 43(4): 375~385頁) 参照。標準的な実験プロトコルをこのモデルか、または他の動物モデルにおいて使用することができる。1つのプロトコルは、PCP 誘発多動を含む。

【0772】

適切な供給業者 (例えば、Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) からの雄のマウス (様々な系統、例えば、C57B1/6J) を使用する。マウスは6週齢で受け取る。受け取ったら、マウスに、固有の識別番号を付け (尾にマーク)、マウス4匹/ケージで、OPTIマウス換気ケージに群で収容する。すべての動物を、本研究の残りの間、4匹の群で収容し続ける。すべてのマウスを試験前に少なくとも2週間、このコロニールームに順応させ、続いて、平均8週齢で検査する。順応期間の間、マウスを規則的方式で検査し、飼育し、適正な健康および適切性を保証するために体重を測定する。動物を12/12の明/暗サイクルで維持する。室温は20から23の間で、相対湿度は30%から70%の間で維持する。食餌および水は、本研究期間中、自由に摂らせる。各検査で、動物を無作為に処置群にわけて分ける。

【0773】

オープンフィールド (OF) 検査により、即ち、ベースラインでの、薬学的作用物質に反応してのマウス運動活動を測定するために、運動行動を評価する。オープンフィールドチャンバーは、水平および垂直活動を測定するための赤外線フォトビーム (16 x 16 x 16) により囲まれたプレキシガラス製の四角形の部屋 (27.3 x 27.3 x 20.3 cm; Med Associates Inc., St Albans, VT) である。オープンフィールドを中心ゾーンと周囲ゾーンに分けて、赤外線フォトビームがフィールドの中心および周囲での活動を測定できるように、分析を構成する。移動した距離を、マウスが移動した場合の水平ビーム破断から測定し、起立活動は、垂直ビーム破断から測定する。

【0774】

マウス (1処置群当たり10から12匹の動物) を、試験前に少なくとも1時間、実験室の条件に順応させるために、活動実験室に入れる。8匹の動物を各作業単位 (run) で試験する。マウスにピヒクル (例えば、10% DMSO または5% PEG 200 および1% Tween 80)、本発明の化合物、クロザピン (陽性対照、1 mg / kg、腹腔内

10

20

30

40

50

)を投与し、OFチャンバーに30分間入れ、その後、これらに、水またはPCPを注射し、OFチャンバーに60分間戻す。各OF試験期間終了のときに、OFチャンバーを完全に清浄にする。

#### 【0775】

統合失調症のPCP多動マウスモデル

試験化合物を所望の用量で適切なビヒクル、例えば、5%PEG200、1%Tween 80に溶かし、PCP注射の30分前に、経口投与する。クロザピン(1mg/kg)を10%DMSOに溶かし、PCP注射の30分前に腹腔内投与する。PCP(5mg/kg)を無菌注射用食塩水に溶かし、腹腔内投与する。

#### 【0776】

データを分散分析(ANOVA)により、続いて、適切な場合には、これの後にFisher検定と比較して分析する。ベースラインの活動を、PCP注射の前の、試験の初めの30分間に測定する。PCP誘発活動を、PCP注射の後60分間測定する。平均値から2標準偏差より高いか低い統計的域外値は、最終分析から除外する。p<0.05の場合に、作用を有意とみなす。PCPの投与後の全移動距離および全起立を、化合物で処置された群と、ビヒクルおよび陽性対照のクロザピンで処置された群との間で比較する。

#### 【0777】

統合失調症のPCP多動マウスモデル

プロトコルは、上記の通りであるが、但し、処置群は次の通りである：すべての注射が10ml/kgの用量体積である。所望の用量で試験化合物をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に溶かし、PCP注射の30分前に経口投与する。クロザピン(0.5および1.0mg/kg)を10%DMSOに溶かし、フェンシクリジン(PCP)注射の30分前に腹腔内投与する。PCP(5.0mg/kg)を無菌注射用食塩水に溶かし、腹腔内投与する。移動全距離を決定する。

#### 【0778】

(実施例B14)

アンフェタミン処置された動物における統合失調症の発症および/または進行を治療する、予防するおよび/または遅延させる化合物の能力を決定するためのin vivoモデルの使用

適切な供給業者(例えば、Jackson Laboratories(Bar Harbor, Maine)からの雄のマウス(様々な系統、例えば、C57B1/6J)を使用する。マウスは典型的には、6週齢で受け取る。マウスを試験前に少なくとも2週間、このコロニールームに順応させる。順応期間の間、マウスを規則的な方式で検査し、飼育し、適正な健康および適切性を保証するために体重を測定し、12/12の明/暗サイクルで維持する。室温は20から23の間で、相対湿度は30%から70%の間で維持する。食餌および水は、本研究期間中、自由に摂らせる。各検査で、動物を無作為に処置群間に分ける。

#### 【0779】

オープンフィールド(OF)検査を使用して、運動活動を評価する。オープンフィールドチャンバーは、赤外線フォトビーム源(16x16x16)により囲まれたプレキシガラス製の四角形のチャンバー(例えば、27.3x27.3x20.3cm; Med Associates Inc., St Albans, VT)である。囲いは、オープンフィールドを中心ゾーンと周囲ゾーンとに分けるように構成して、光電池ビームを、OFチャンバーの中心および周囲での活動を測定するように設定する。水平活動(移動距離)および垂直活動(起立)を、連続するビーム破断から測定する。

#### 【0780】

試験日に、動物を、処置開始の少なくとも1時間前に順応のために、実験室に入れる。動物にビヒクル、ハロペリドール(陽性対照、0.1mg/kg 腹腔内)または試験化合物を投与し、OFに入れる。各動物への該当化合物の投与時間を記録する。ベースラインの活動を30分間記録し、その後、マウスにアンフェタミン(4mg/kg)または水

10

20

30

40

50

を投与し、OFチャンバーに60分間戻す。各オープンフィールド検査期間の終了時点で、OFチャンバーを完全に清浄にする。典型的には、10から12匹のマウスを各群で検査する。試験化合物の投与量は典型的には、0.01mg/kgから60mg/kgの範囲である。

#### 【0781】

データを分散分析(ANOVA)により、続いて、適切な場合には、この後でFisher検定と比較して分析する。ベースラインの活動を、アンフェタミン注射の前に、試験の初めの30分間測定する。アンフェタミン誘発活動を、アンフェタミン注射の後60分間測定する。平均値から2標準偏差より高いか低い統計的域外値は、最終分析から除外する。p<0.05の場合に、作用を有意とみなす。アンフェタミン投与後の全移動距離および全起立を、化合物で処置された群と、ビヒクルおよび陽性対照のハロペリドールで処置された群との間で比較する。

10

#### 【0782】

(実施例B15)

統合失調症の発症および/または進行を治療する、予防するおよび/または遅延させる化合物の能力を決定するためのin vivo条件回避反応(CAR)モデルの使用

現在認められているすべての抗精神病薬(定型および非定型)は、ラットにおいて条件回避反応(CAR)行動を選択的に抑制する能力を有することが公知である。この証拠により、CARは、新規化合物の抗精神病活性を評価するための主な試験の1つとなっている。

20

#### 【0783】

ラット(様々な系統、2カ月齢)をトレーニングして、計算機支援2元活性回避装置(シャトルボックス)内で試験する。このボックスは、開口部7×7cmを含むステンレス鋼製仕切りにより分けられた2個の等サイズのコンパートメントからなる。各コンパートメントは、1cm間隔のステンレス鋼ロッドから作られた感電格子床を備えている。肢へのショックを回避するようにトレーニングされたラットを毎日、シャトルボックスに4分の順応期間に入れて、20から30秒の間で無作為に変動するトライアル間の間隔を開けて、30回のトライアルを続ける。各トライアルは、10秒の刺激光(条件刺激、CS)、続く、ラットがいるコンパートメントに示される光の存在下での10秒の肢ショック(無条件刺激、US)からなる。動物が、肢ショックを受ける前に、そのコンパートメントを離れたら、その応答を回避反応とみなす。ラットが10秒の光期間の間、および10秒の肢ショック+光期間の間に、コンパートメントを変えなかったら、逃避の失敗と記録する。この検査は、5日/週でトレーニングされた動物を必要とする。各トレーニング日に、ラットに、30トライアルからなる1トレーニングセッションを受けさせる。ラットが、少なくとも2回の連続したトレーニングセッションで少なくとも80%の回避動作に達した場合にのみ、試験化合物での処置を開始する。試験化合物を様々な用量および様々な前処置時間で、経口投与する(特異的薬物動態特性に応じて)。

30

#### 【0784】

抗精神病プロファイルを伴う化合物は、逃避失敗の増加を伴って、または伴わずに、条件回避反応を阻害する。統計分析を、Friedman 2元ANOVAを使用して、ウィルコクソンマッチドペア符号付き順位検定に従った順位付けにより行って、各用量の試験化合物を投与されたラットと、ビヒクル対照処置されたラットを検定する。

40

#### 【0785】

本発明を、明瞭な理解のために、説明および実施例により一部詳細に記載したが、ある種の多少の変更および改変が実施されることは、当業者には明らかである。したがって、本明細書および実施例は、本発明の範囲を限定するものとみなされるべきではない。

#### 【0786】

刊行物、特許、特許出願および公開特許出願などの参照文献はすべて、その全体が、参照により本明細書に援用される。

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.              | F I             |
|---------------------------|-----------------|
| A 6 1 K 31/444 (2006.01)  | A 6 1 K 31/444  |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K 31/506  |
| C 0 7 D 471/22 (2006.01)  | C 0 7 D 471/22  |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01)   | A 6 1 P 25/00   |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01)   | A 6 1 P 25/28   |
| A 6 1 P 25/18 (2006.01)   | A 6 1 P 25/18   |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01)   | A 6 1 P 25/16   |
| A 6 1 P 25/22 (2006.01)   | A 6 1 P 25/22   |
| A 6 1 P 25/24 (2006.01)   | A 6 1 P 25/24   |
| A 6 1 P 21/00 (2006.01)   | A 6 1 P 21/00   |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01)    | A 6 1 P 9/00    |
| A 6 1 P 37/08 (2006.01)   | A 6 1 P 37/08   |

- (72)発明者 ハング, デイビッド ティー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94062, レッドウッド シティ, ローマ ロード  
36
- (72)発明者 プロッター, アンドリュー アシャー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94301, パロ アルト, ノース カリフォルニア ア  
ベニュー 185
- (72)発明者 チャクラバーティー, サルバジット  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040, マウンテン ビュー, ミラモンテ アベニュー  
1888
- (72)発明者 ジェイン, ラジエンドラ パラスマル  
インド国 411 057 マハラシュトラ, プーネ, ワカッド, パーク ストリート フ  
エイズ ツー, サフィール パーク, イー - 202

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 米国特許第05250537 (US, A)  
特表2009-506988 (JP, A)  
特表2009-524676 (JP, A)  
欧州特許出願公開第00876818 (EP, A1)  
Journal of Medicinal Chemistry, 1993年, 36, 343-352  
Journal of Medicinal Chemistry, 1993年, 36, 1488-1495

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D, A 6 1 K  
C A p l u s ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )