

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5551708号
(P5551708)

(45) 発行日 平成26年7月16日 (2014. 7. 16)

(24) 登録日 平成26年5月30日 (2014. 5. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/55 (2006. 01)
 A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/18 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 0
 C O 7 D 487/04 C S P
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 P 43/00 1 1 3
 A 6 1 P 25/18

請求項の数 21 (全 380 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-534828 (P2011-534828)
 (86) (22) 出願日 平成21年10月30日 (2009. 10. 30)
 (65) 公表番号 特表2012-507567 (P2012-507567A)
 (43) 公表日 平成24年3月29日 (2012. 3. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/062872
 (87) 国際公開番号 W02010/051503
 (87) 国際公開日 平成22年5月6日 (2010. 5. 6)
 審査請求日 平成24年10月30日 (2012. 10. 30)
 (31) 優先権主張番号 61/173, 965
 (32) 優先日 平成21年4月29日 (2009. 4. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/110, 527
 (32) 優先日 平成20年10月31日 (2008. 10. 31)
 (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ティール
 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

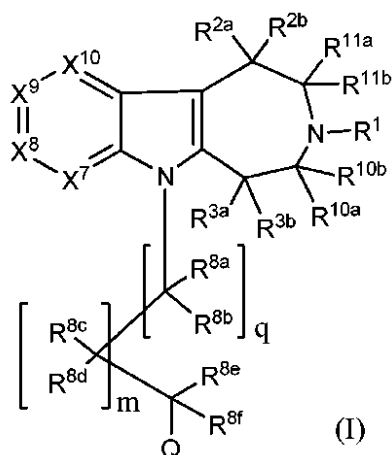
(54) 【発明の名称】 アゼピノ [4, 5-b] インドール化合物およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 2 0 2】



(I)

(式中、

R¹ 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の C₁ ~ C₈
 アルキル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₈ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ ~ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、H であり、

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、H であり、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、 CR^4 であり、

10

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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 であり、

20

m は、1 であり、

各 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、またはジェミナル R^8 と一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、またはビシナル R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するが、ただし、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも 1 つは H 以外であるか、

30

または R^{8c} および R^{8e} は、一緒になって、結合を形成し、 R^{8d} および R^{8f} はそれぞれ、独立して、H、アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるが、ただし、 R^{8d} および R^{8f} のうちの少なくとも 1 つは H 以外であり、そして

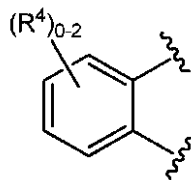
Q は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである）、
またはその塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 2】

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、一緒になって、

【化 2 0 3】



10

(式中、各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルである)

からなる群から選択される芳香族部分を提供する、請求項 1 に記載の化合物またはその塩

20

【請求項 3】

(i) R^1 が、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルである、または、

(ii) 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、プロパナール、1-メチルー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、置換されたフェニル、ピペリジーン-4-イル、ヒドロキシシクロペンター-3-イル、ヒドロキシシクロペンター-2-イル、ヒドロキシシクロプロパー-2-イル、1-ヒドロキシ-1-メチルシクロプロパー-2-イル、または1-ヒドロキシ-1, 2, 2-トリメチルーシクロプロパー-3-イルである、請求項 1 から 2 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

30

【請求項 4】

(i) 各 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、H、ヒドロキシル、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、またはこ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を形成するが、ただし、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも1つがH以外であり、または、

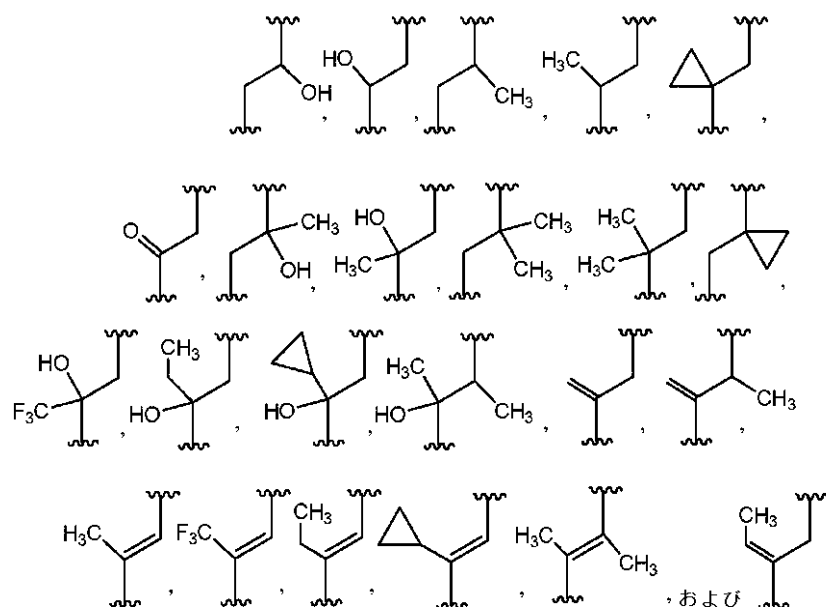
40

(ii) R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも1つが、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成する、または、

(iii) R^{8c} および R^{8e} が、一緒になって、結合を形成する、または、

(iv) q、m、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、一緒になって、

【化 2 0 6】



10

20

からなる群から選択される部分を形成する、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】

$\text{---R}^{\text{8c}}\text{R}^{\text{8d}}\text{R}^{\text{8e}}\text{R}^{\text{8f}}\text{---}$ 、およびこれらが結合している炭素が一緒になって、 $\text{---CH}_2\text{---C(H)(OH)---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---C(OH)(CH}_3\text{)---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---C(H)(CH}_3\text{)---}$ 、 $\text{---C(H)(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---C(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)---}$ 、 $\text{---C(CH}_2\text{CH}_2\text{)---CH}_2\text{---}$ 、および $\text{---CH}_2\text{---C(CH}_2\text{CH}_2\text{)---}$ からなる群から選択される部分を形成する、

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。

30

【請求項 6】

(i) Q が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、または、

(ii) Q が、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のピリミジニル、置換もしくは非置換のピラジニル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のフラニル、置換もしくは非置換のピロリルまたは置換もしくは非置換のチオフェニルである、または、

(iii) Q が、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のピリジルである、または、

(iv) Q が、少なくとも 1 つ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、または、

40

(v) Q が、置換もしくは非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、ハロまたはペルハロアルキル部分の少なくとも 1 つで置換された、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、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、または、

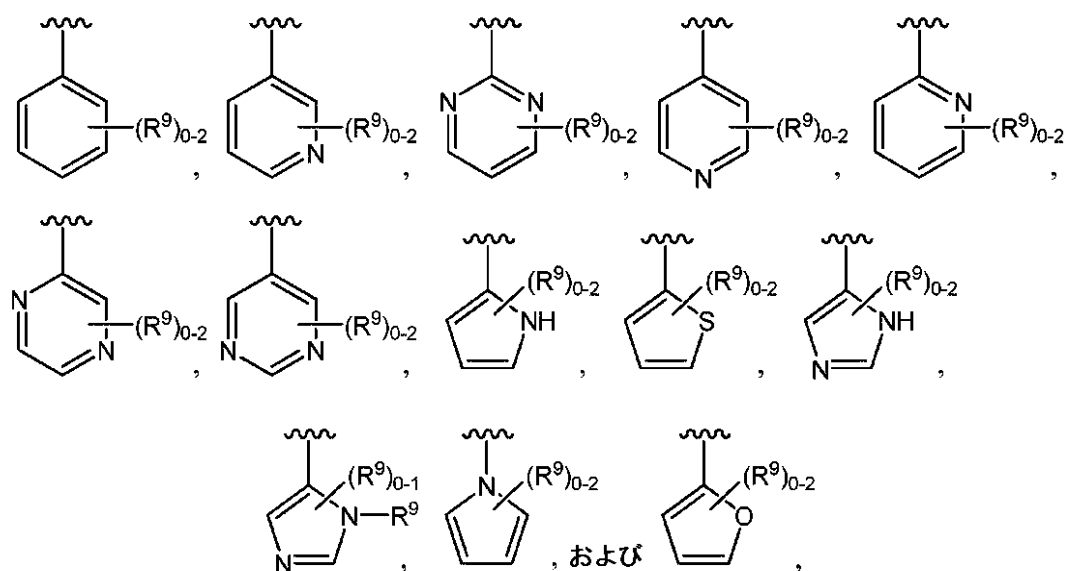
(vi) Q が、置換もしくは非置換の、ピリジル、フェニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピロリジニルまたはチオモルホリニル基である、または

(vii) Q が、メチルまたはハロ基の少なくとも 1 つで置換された、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、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。

【請求項 7】

50

(i) Qが、
【化207】

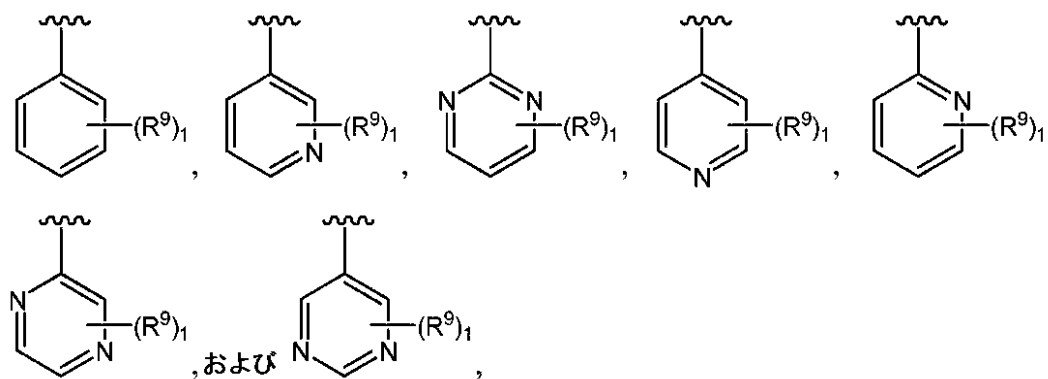


10

(式中、各 R^9 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、アルコキシ、置換もしくは非置換のアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、アミノアシルまたはアミノカルボニルアミノである)
からなる群から選択される、または、

20

(ii) Qが、
【化208】



30

(式中、 R^9 は、 R^{8e} および R^{8f} を保持する炭素に Q が結合している位置に対して、Q のオルトまたはパラに結合している)
からなる群から選択される、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。

【請求項 8】

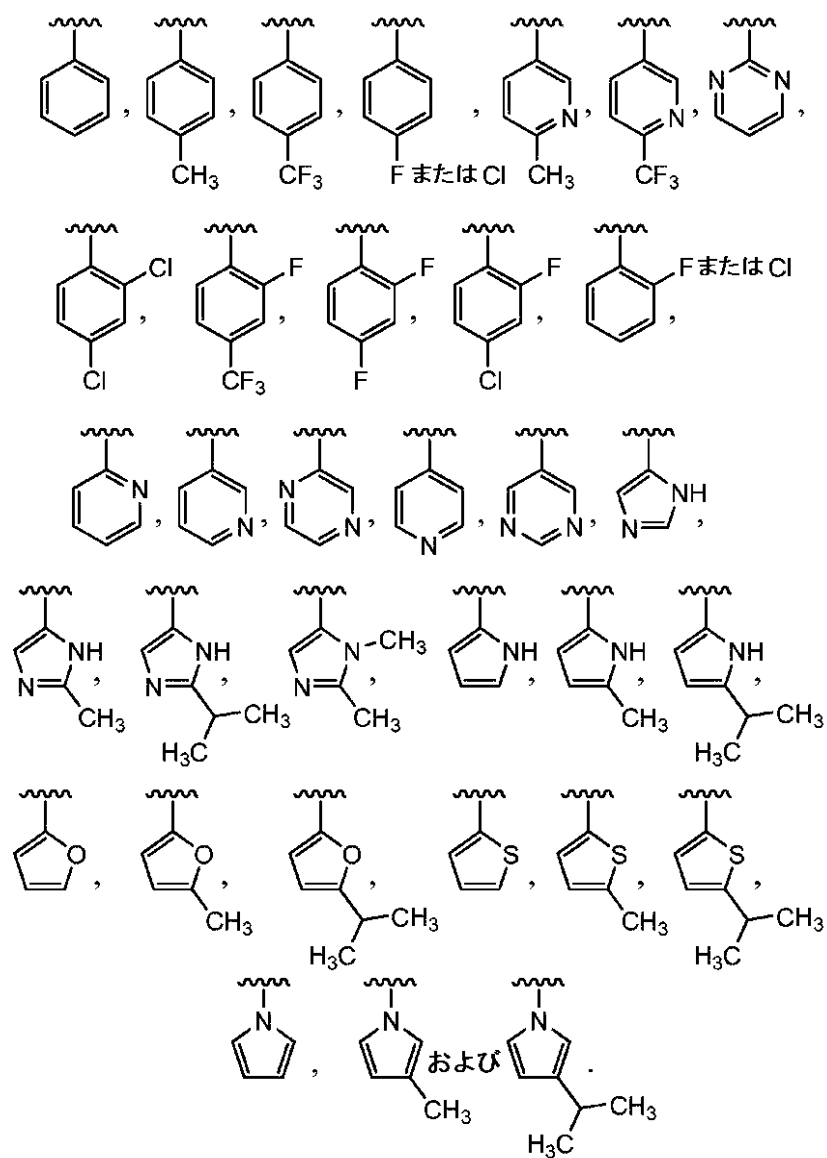
各 R^9 が、独立して、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、トリフルオロメチルまたはヒドロキシルである、請求項 7 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

(i) Qが、

40

【化 2 1 1】



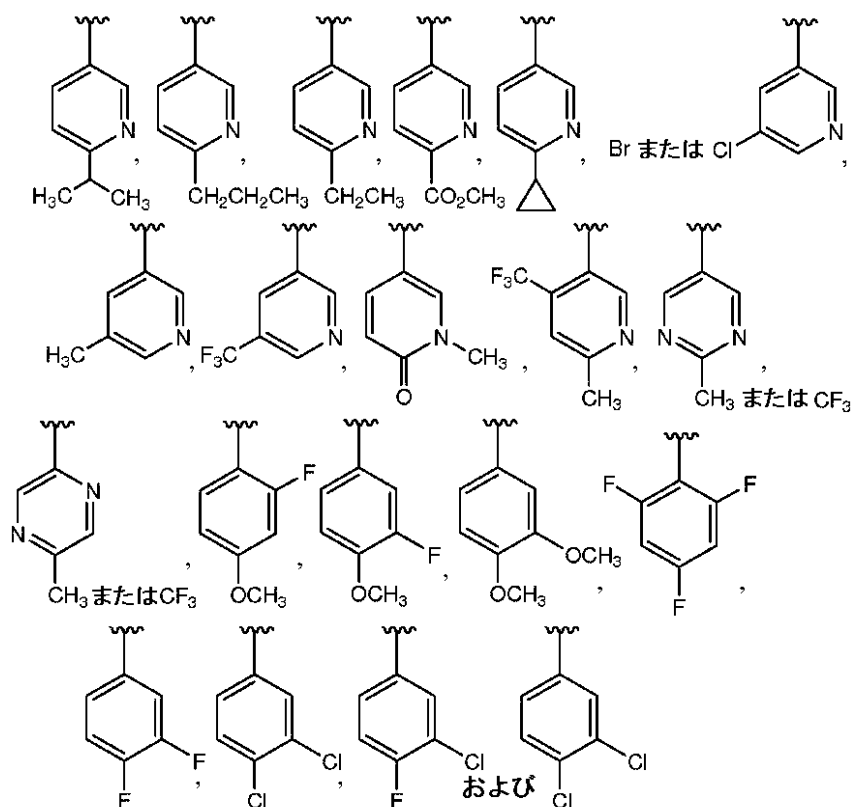
10

20

30

からなる群から選択される、または、
 (i i) Qが、

【化 2 1 3】



10

20

からなる群から選択される、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。

【請求項 1 0】

R^1 が、非置換のアルキルであり、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、 CH であり、

各 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはヒドロキシルであるが、ただし、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも 1 つは H 以外であり、

30

Q が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 1】

R^1 が、非置換のアルキルであり、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、 CH であり、

各 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、 H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、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されたメチレンを形成するが、ただし、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも 1 つは H 以外であり、

40

Q が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 2】

R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも 1 つが、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成する、請求項 1 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 3】

50

R^1 が、非置換のアルキルであり、
各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、 CH であり、
各 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、 H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるが、ただし、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも 1 つが H 以外であるか、または R^{8c} および R^{8e} は、一緒になって、結合を形成し、

Q が、置換または非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 14】

Q が、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のピリジルである、請求項 10 から 13 のいずれかに記載の化合物またはその塩。

10

【請求項 15】

R^1 が、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールであり、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、独立して、 CR^4 であり、

Q が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 16】

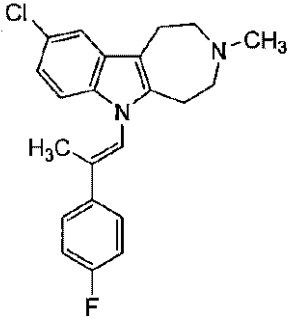
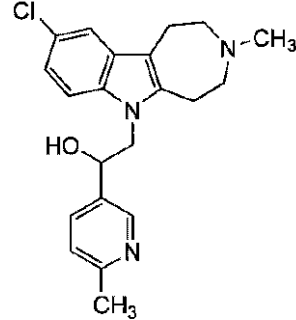
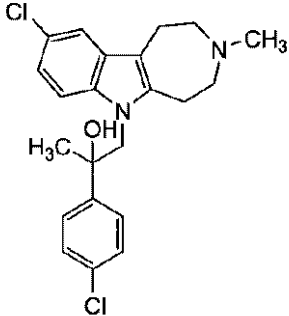
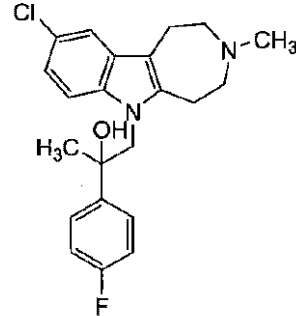
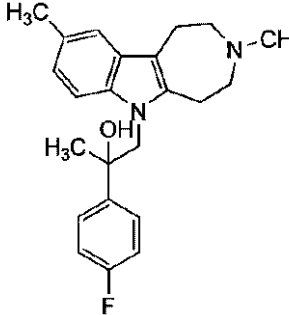
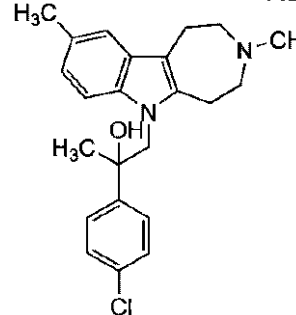
Q が、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のピリミジニル、置換もしくは非置換のピラジニル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のフラニル、置換もしくは非置換のピロリルまたは置換もしくは非置換のチオフェニルである、請求項 15 に記載の化合物またはその塩。

20

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物またはその塩であって、該化合物が、以下：

【化 2 1 9】

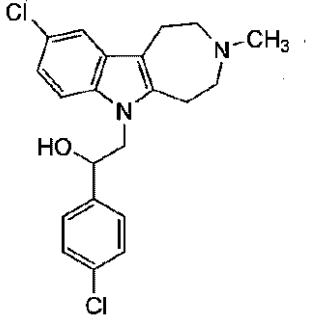
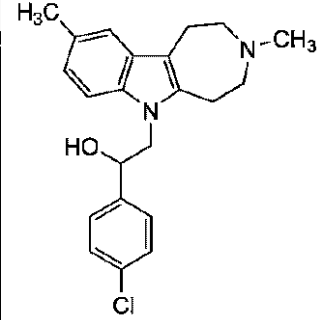
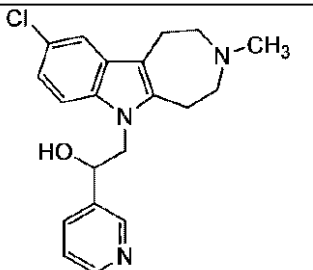
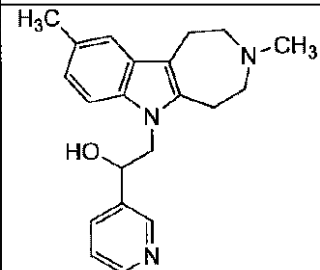
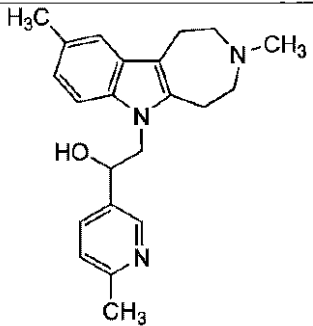
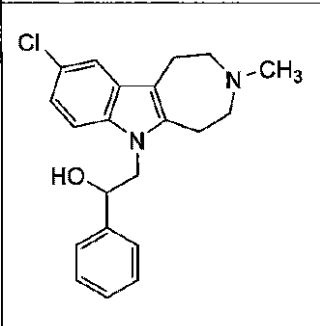
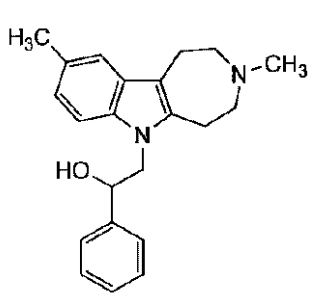
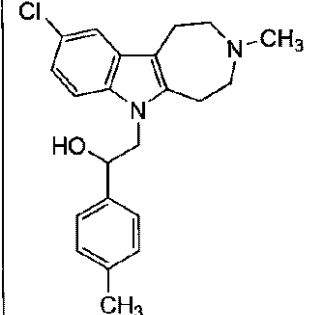
No.	構造	No.	構造
2		7	
12		13	
14		15	

10

20

30

【化 2 2 0】

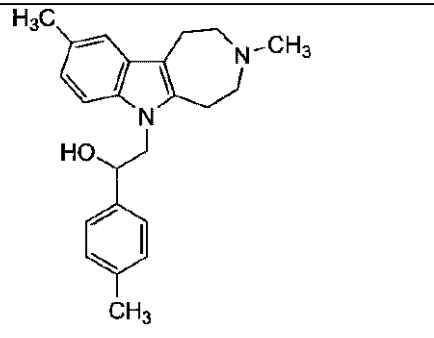
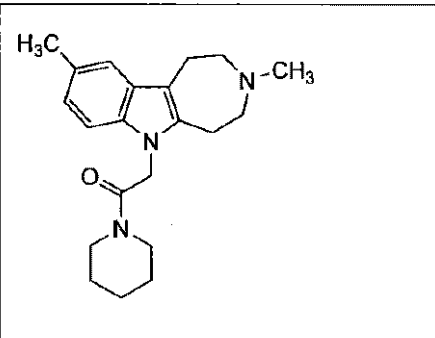
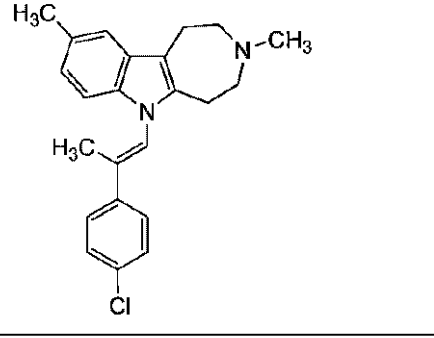
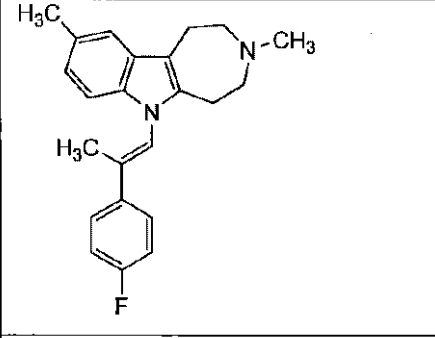
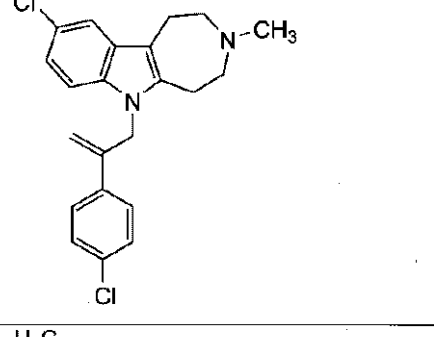
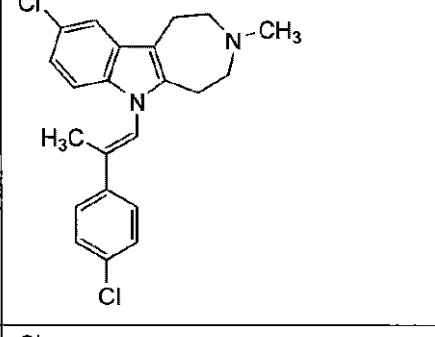
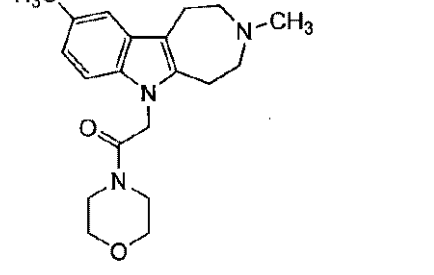
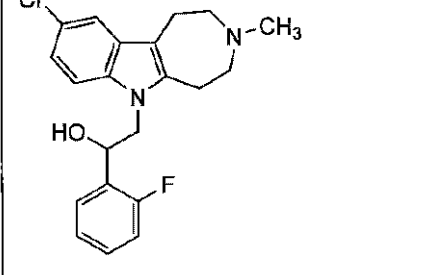
16		17	
18		19	
23		24	
25		26	

10

20

30

【化 2 2 1】

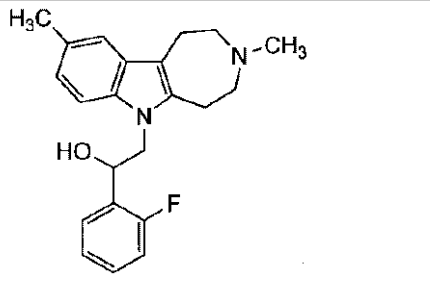
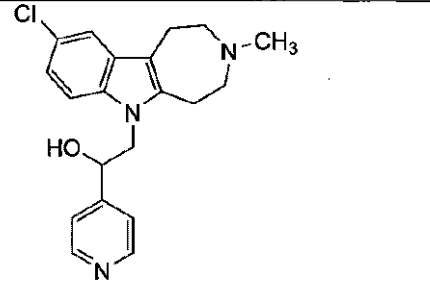
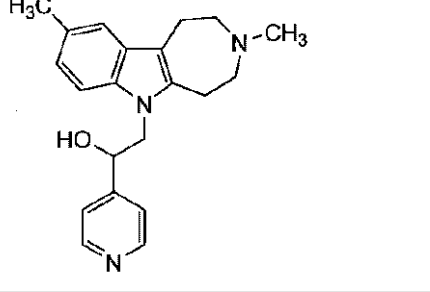
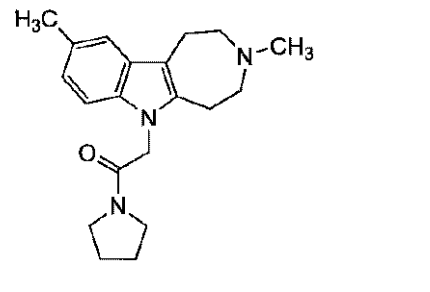
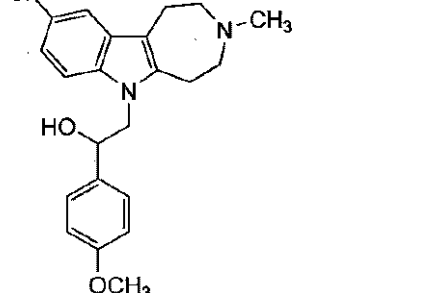
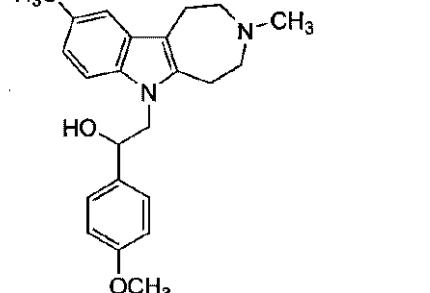
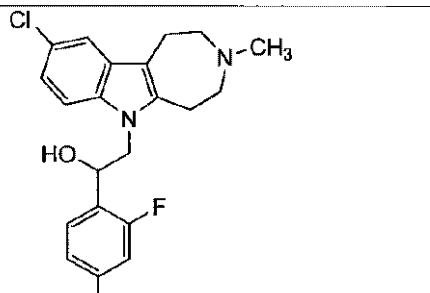
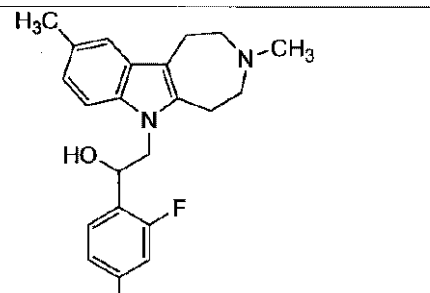
27		32	
33		34	
35		36	
38		40	

10

20

30

【化 2 2 2】

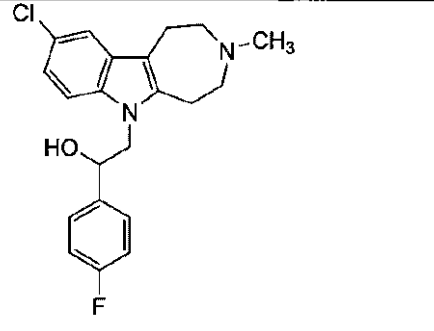
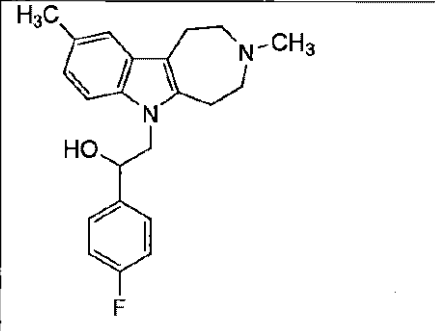
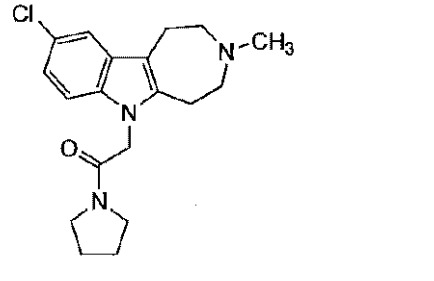
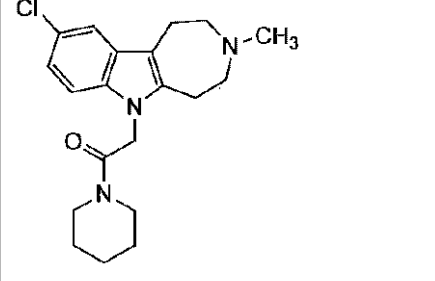
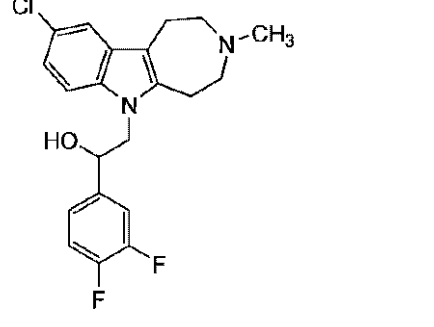
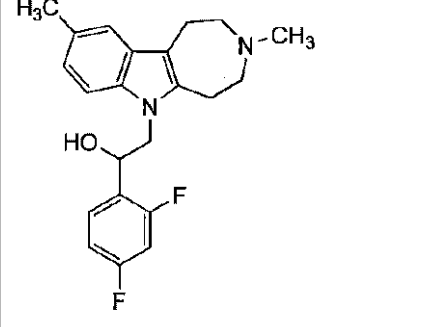
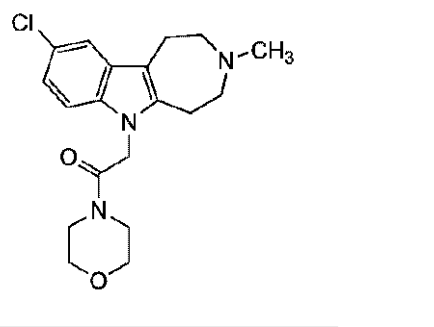
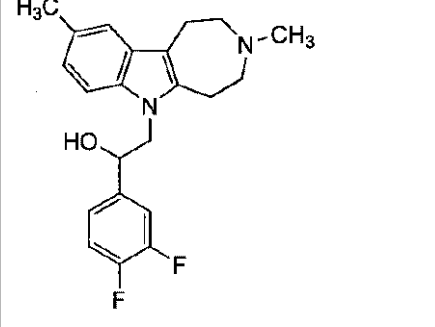
41		42	
43		45	
47		48	
49		50	

10

20

30

【化 2 2 3】

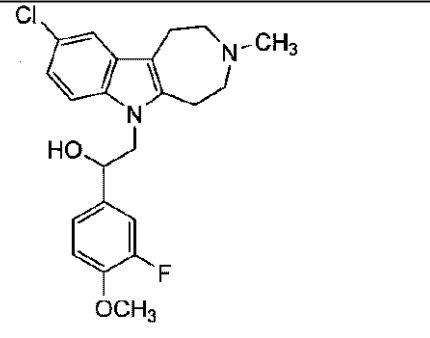
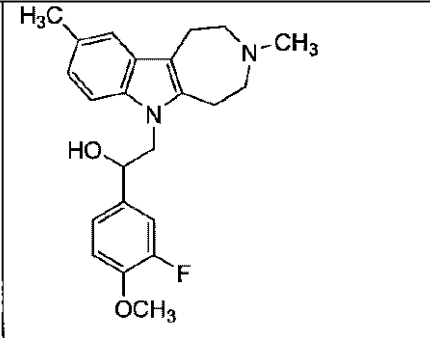
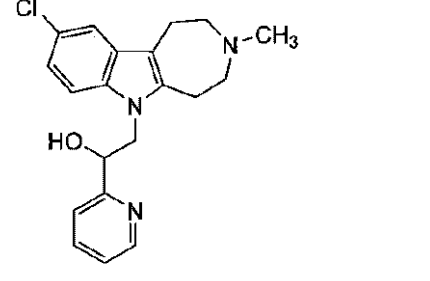
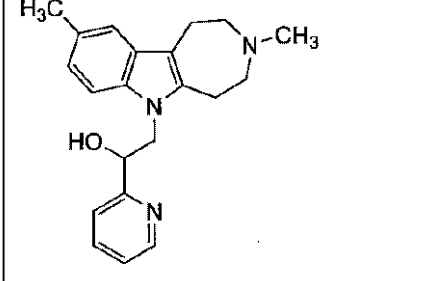
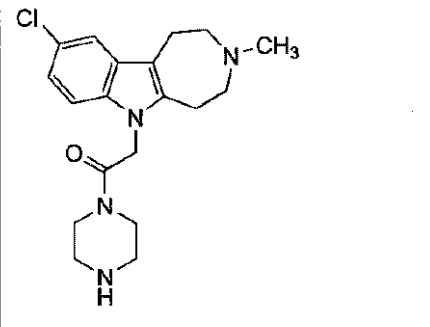
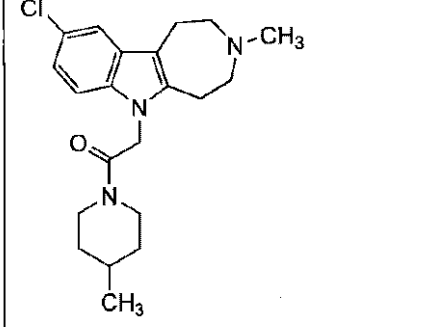
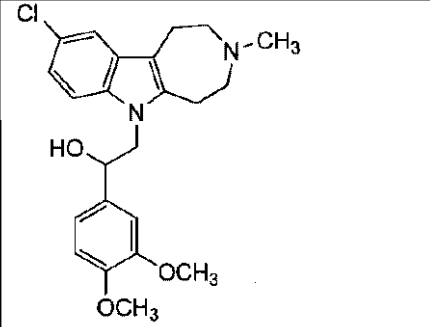
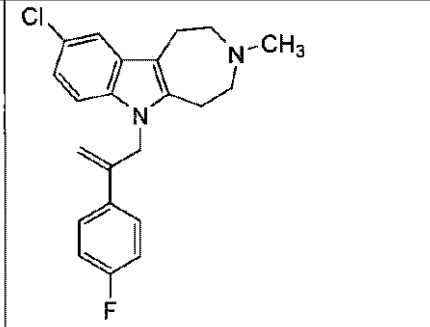
51		52	
53		57	
58		59	
60		64	

10

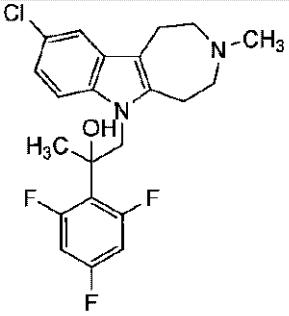
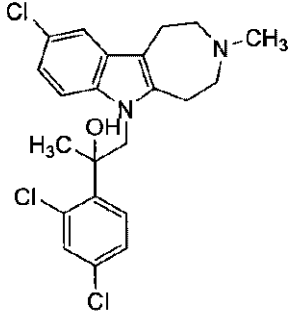
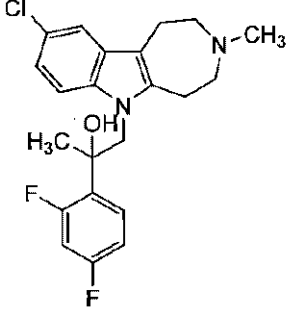
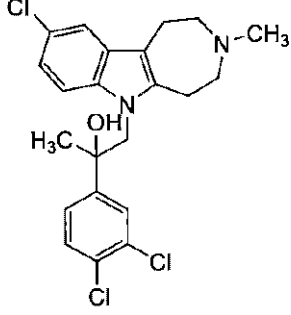
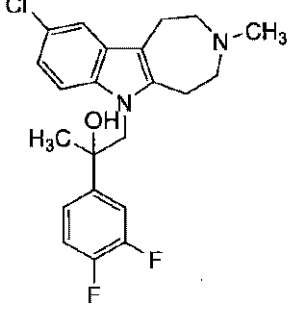
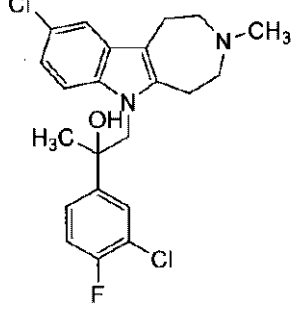
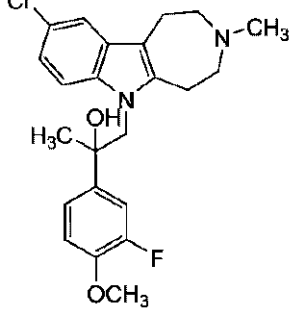
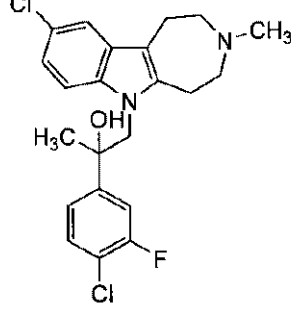
20

30

【化 2 2 4】

67		68		10
70		71		
72		76		20
77		82		30

【化 2 2 5】

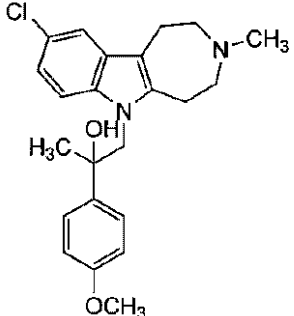
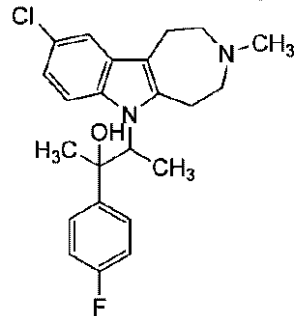
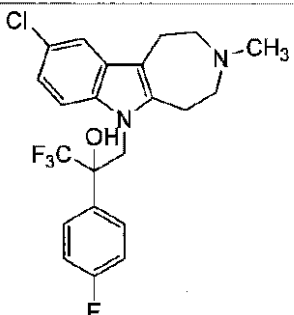
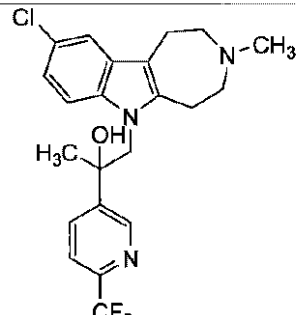
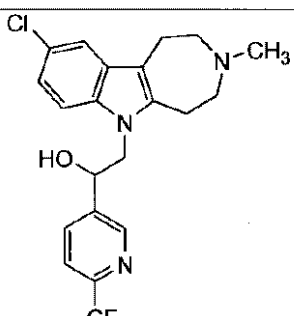
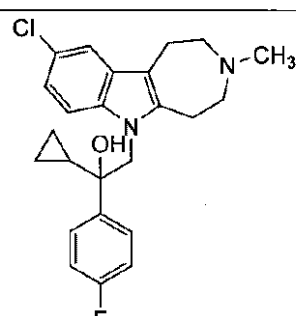
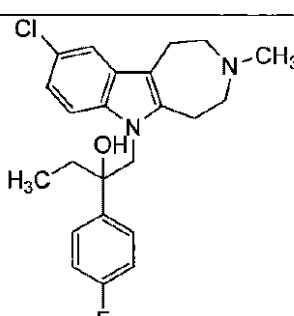
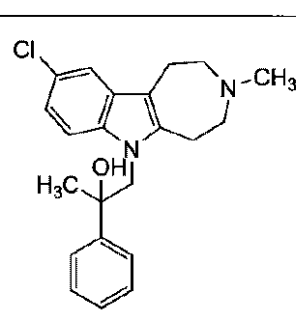
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	

10

20

30

【化 2 2 6】

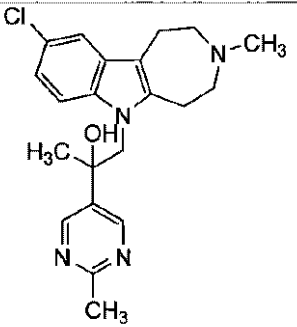
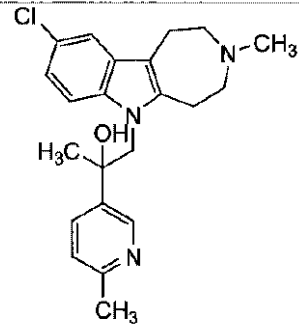
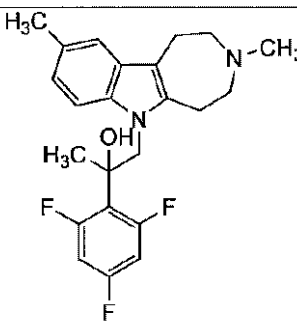
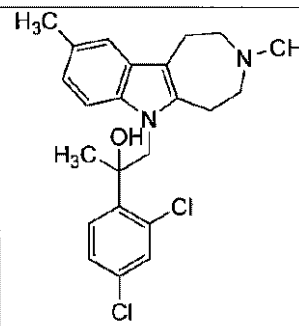
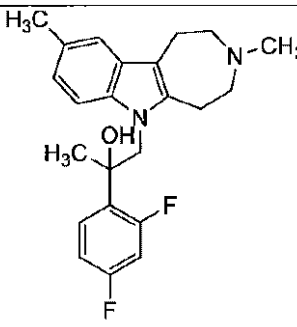
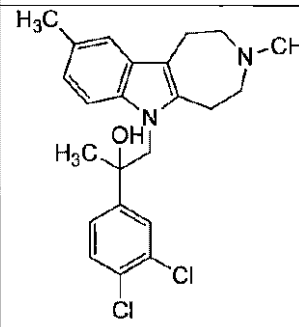
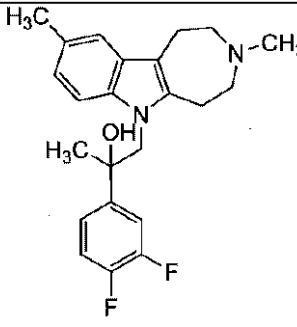
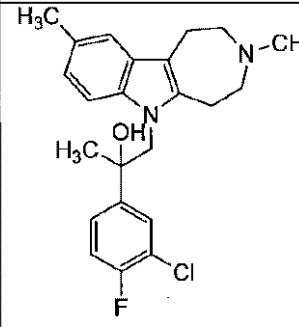
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	

10

20

30

【化 2 2 7】

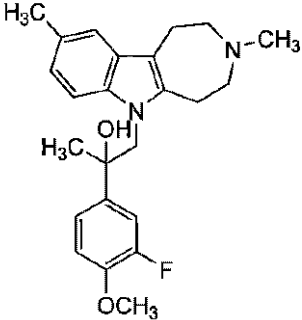
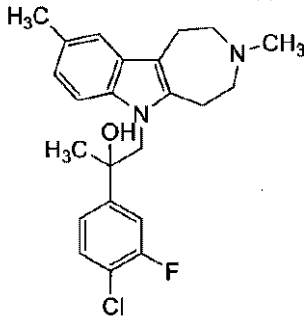
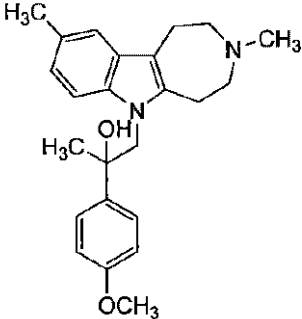
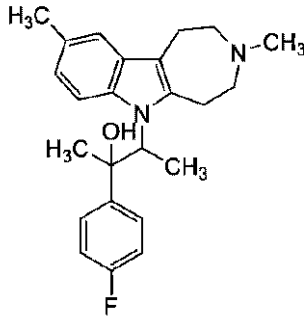
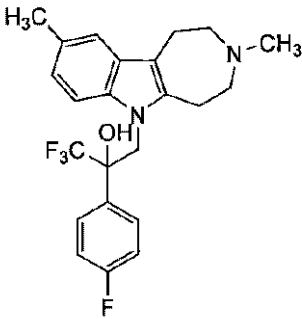
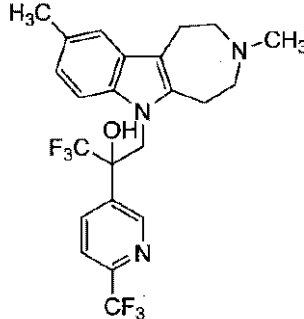
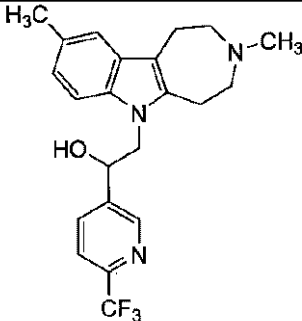
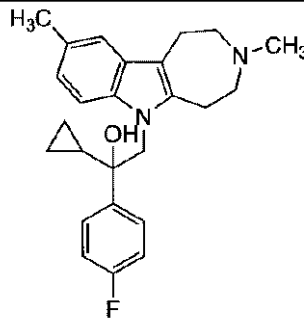
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	

10

20

30

【化 2 2 8】

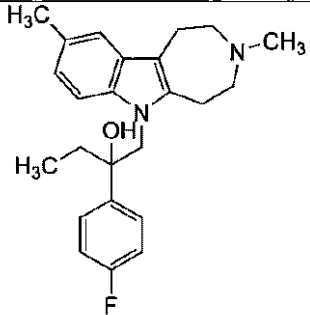
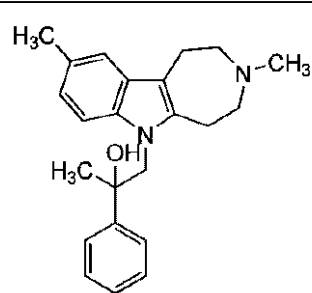
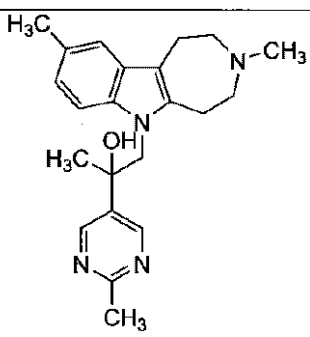
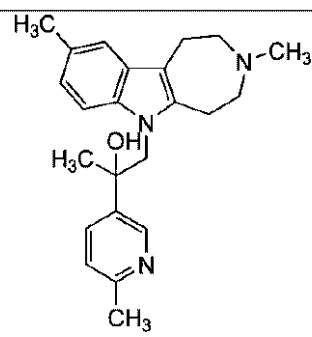
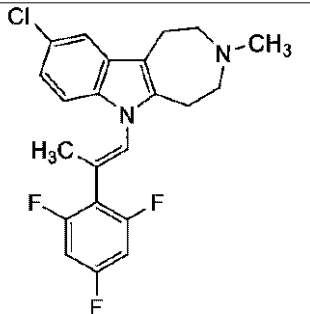
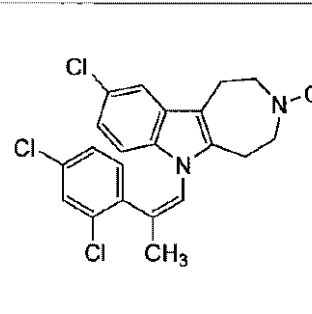
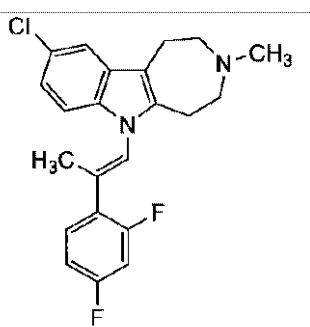
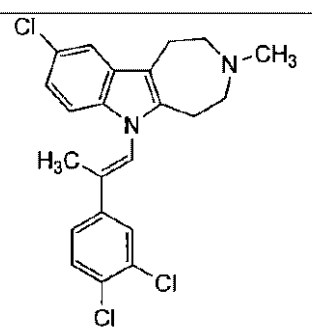
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	

10

20

30

【化 2 2 9】

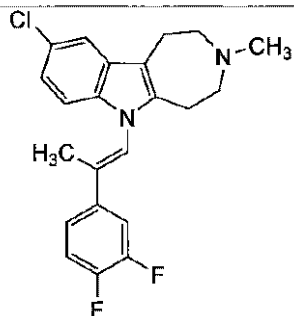
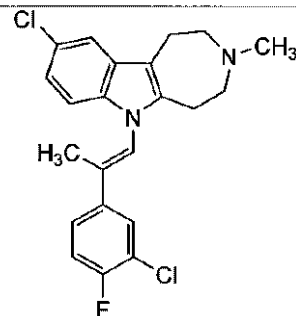
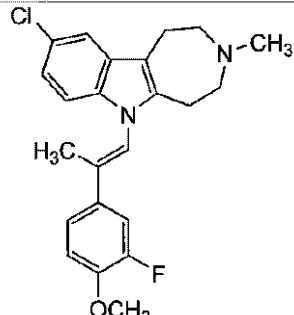
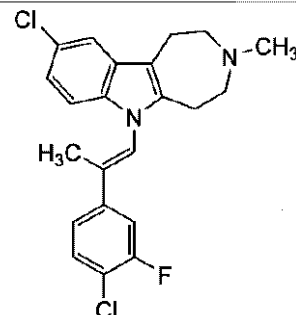
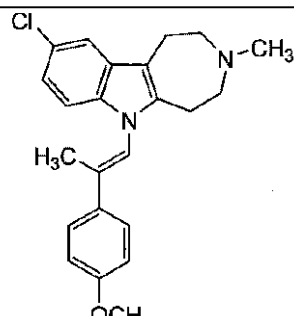
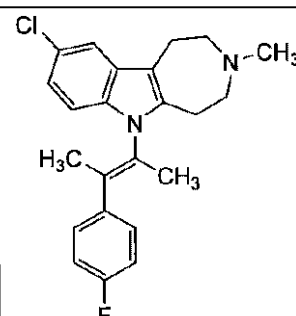
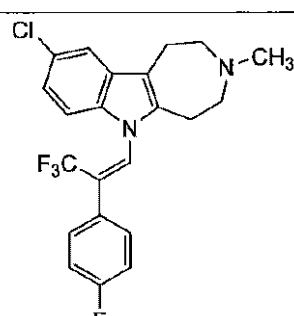
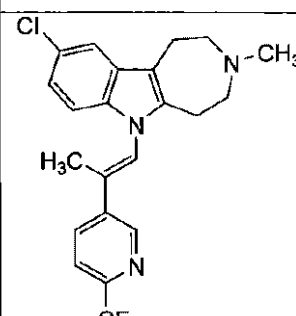
144		145	
146		147	
151		152	
153		154	

10

20

30

【化 2 3 0】

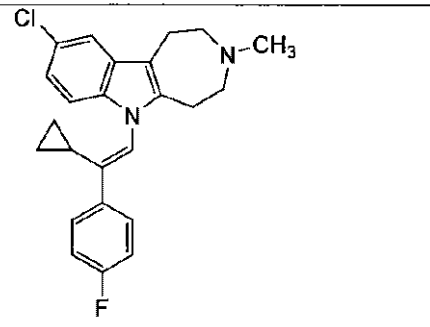
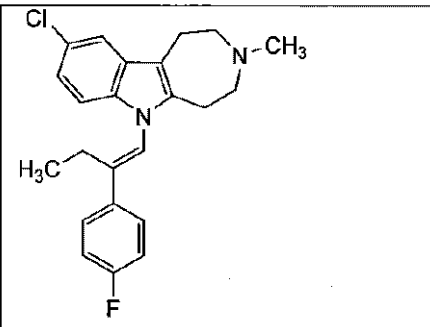
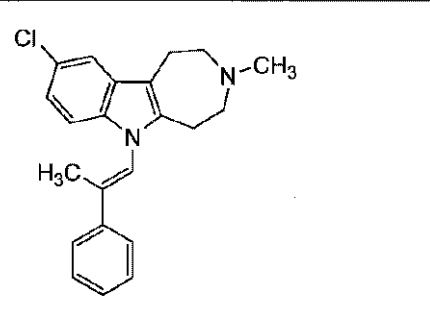
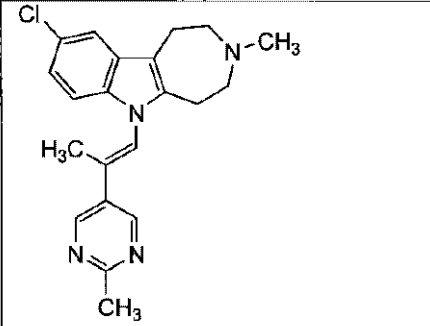
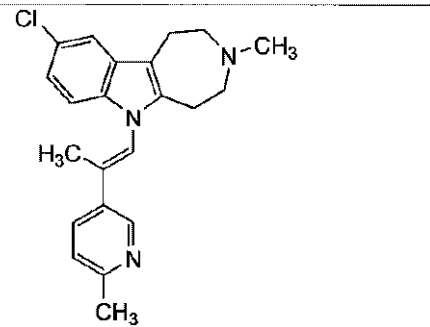
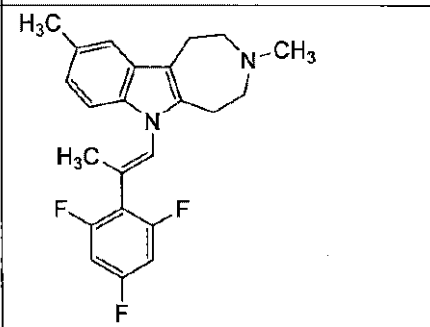
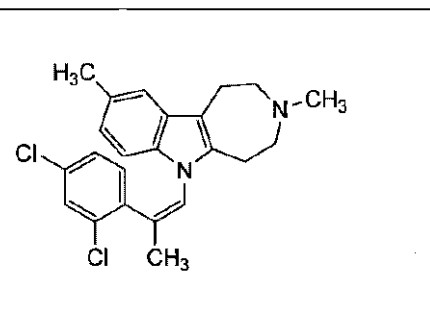
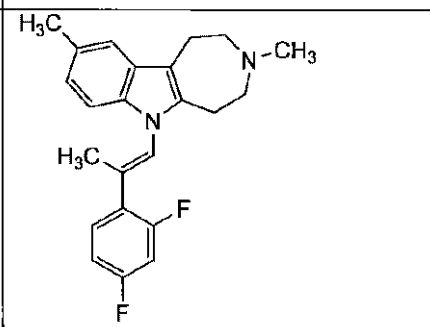
155		156	
157		159	
160		161	
162		163	

10

20

30

【化 2 3 1】

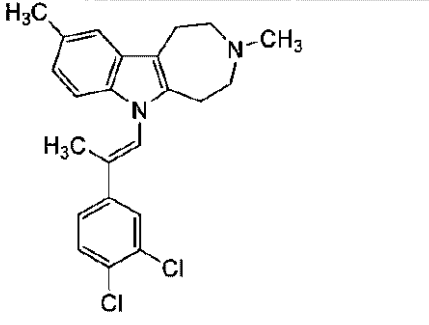
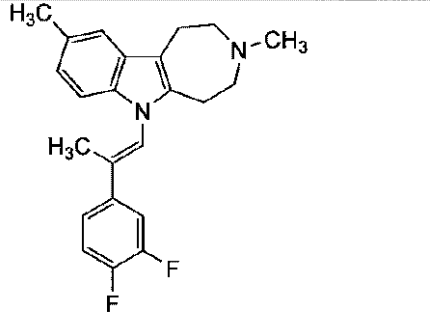
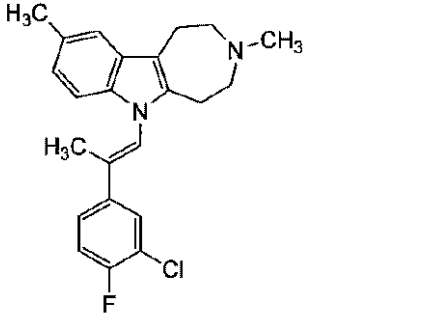
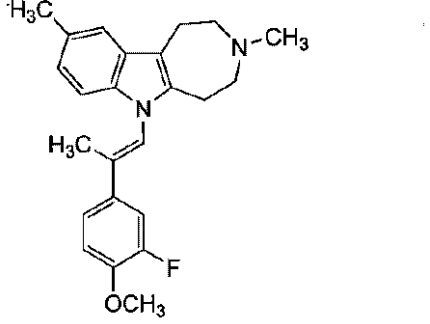
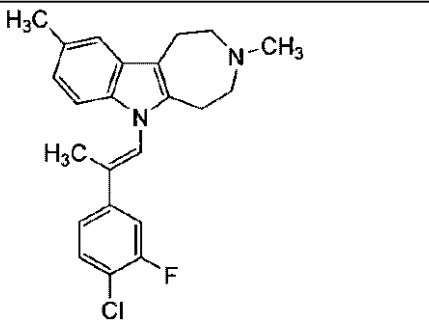
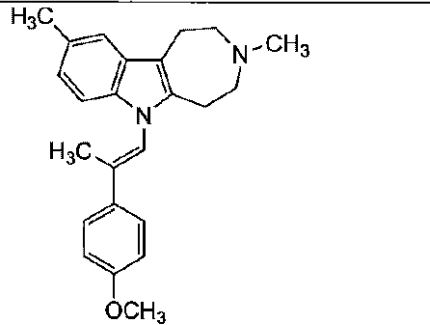
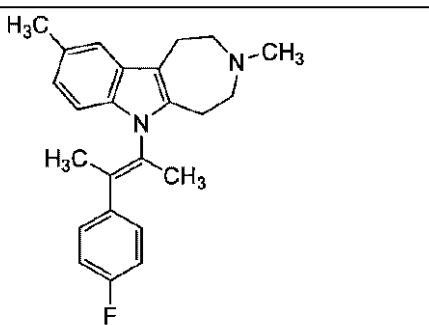
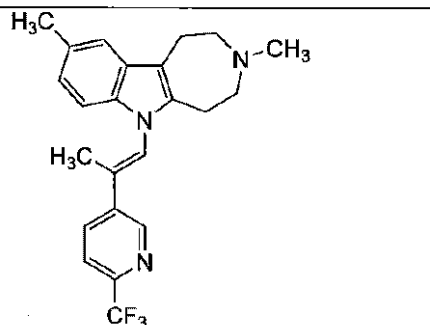
165		166	
167		168	
169		173	
174		175	

10

20

30

【化 2 3 2】

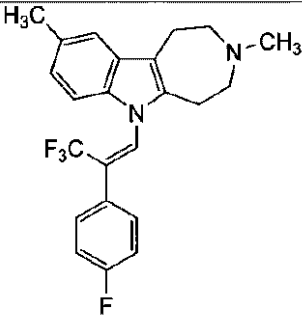
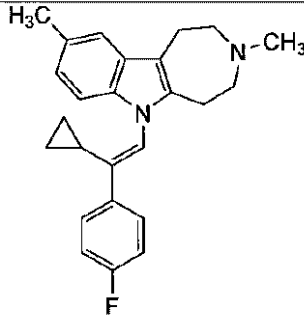
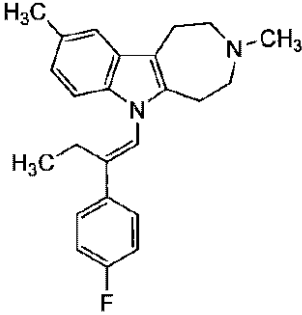
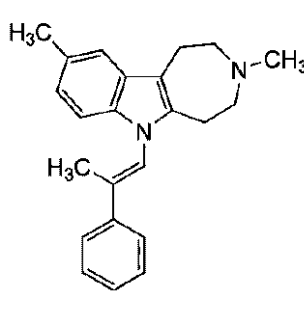
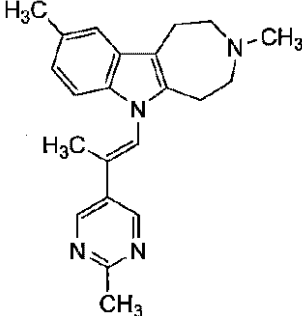
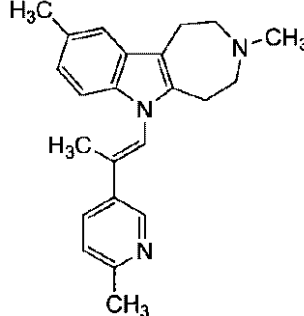
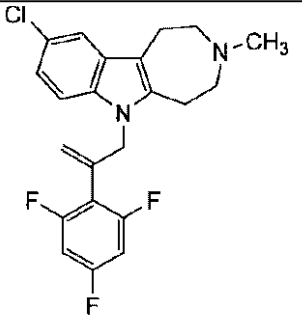
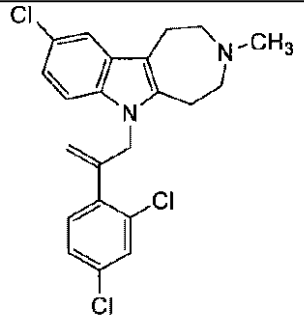
176		177	
178		179	
181		182	
183		184	

10

20

30

【化 2 3 3】

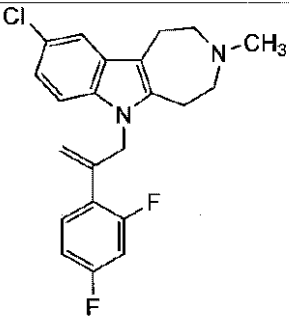
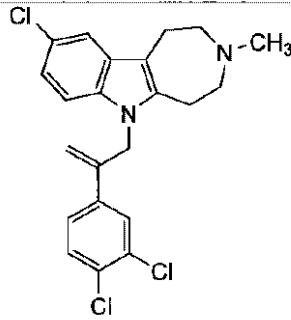
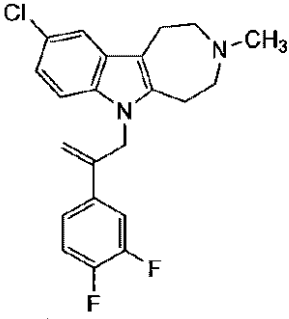
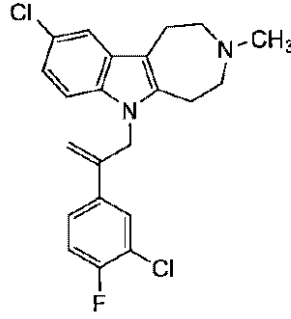
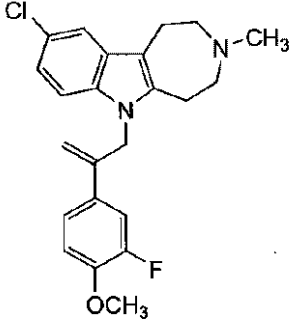
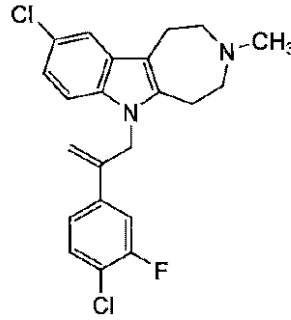
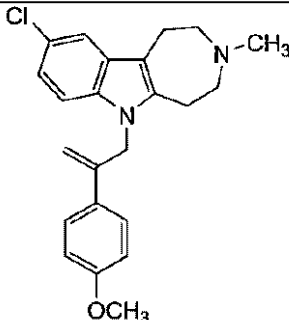
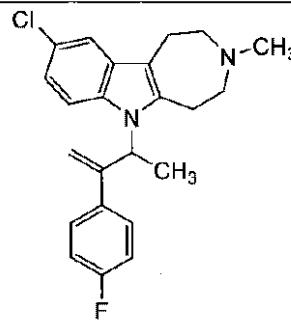
185		187	
188		189	
190		191	
192		193	

10

20

30

【化 2 3 4】

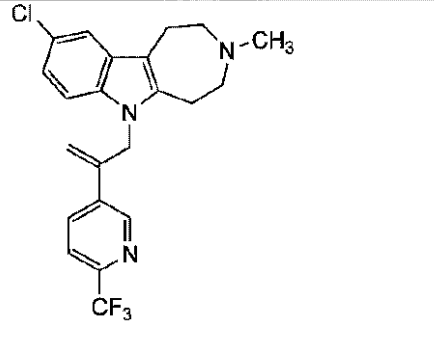
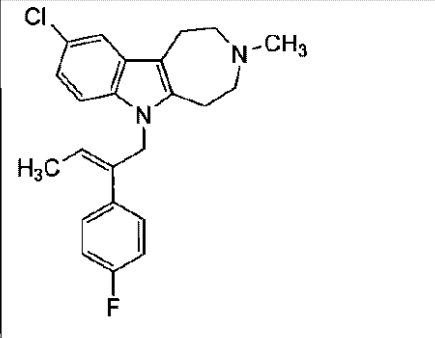
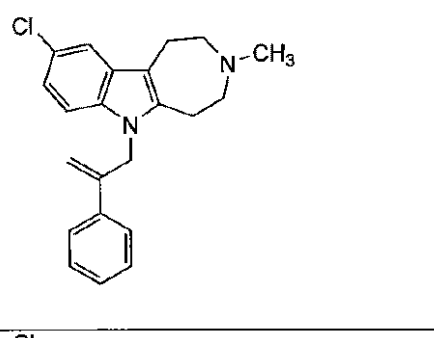
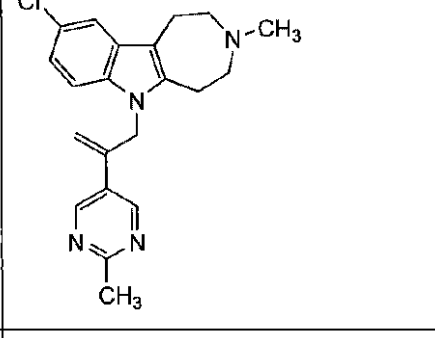
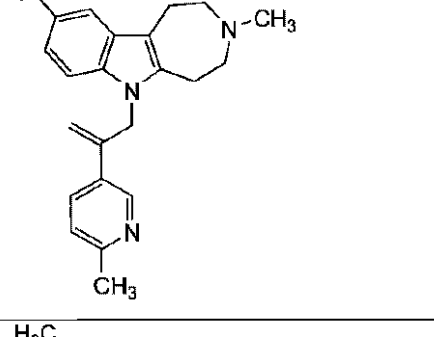
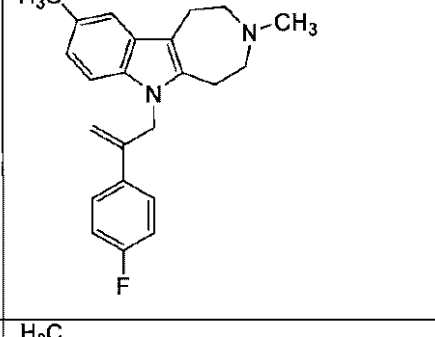
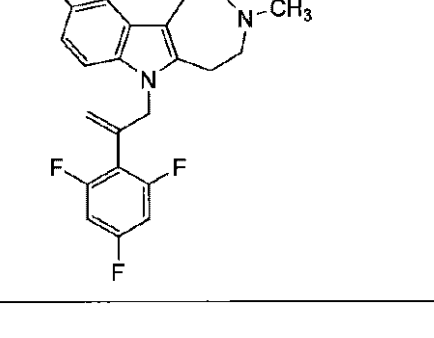
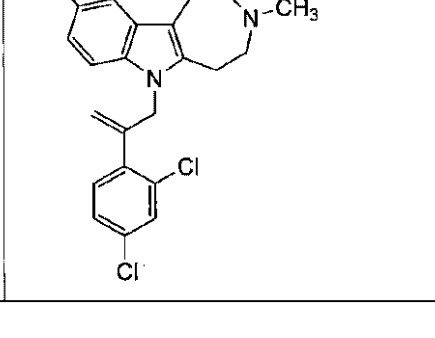
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	

10

20

30

【化 2 3 5】

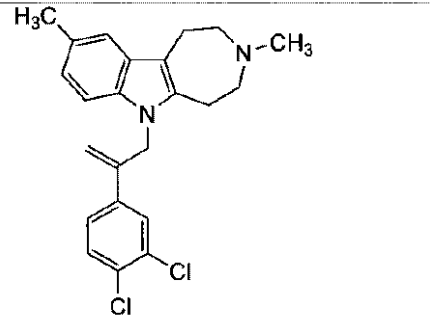
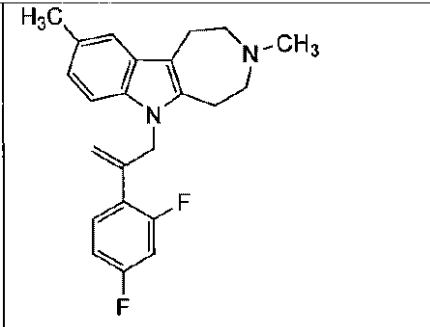
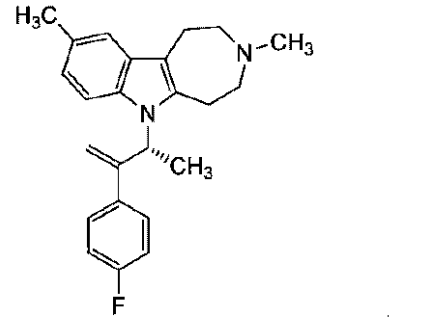
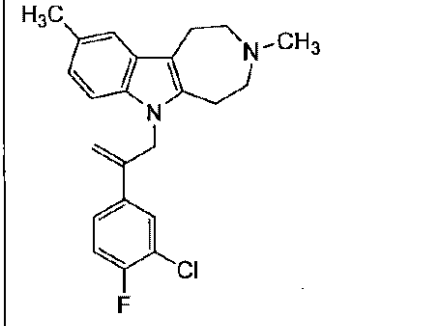
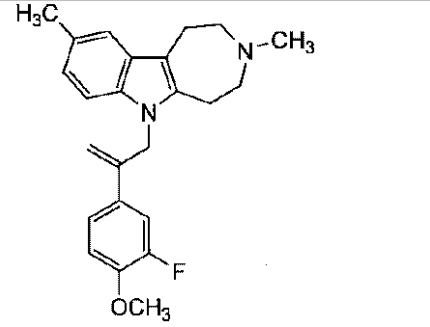
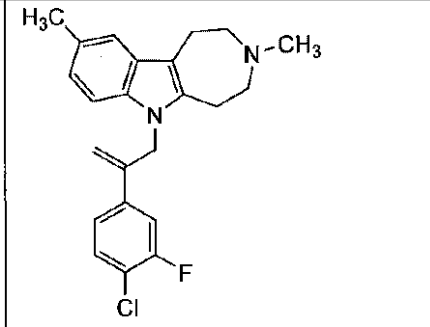
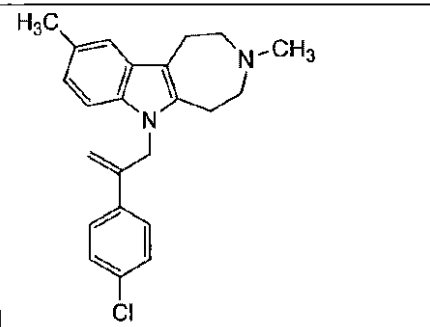
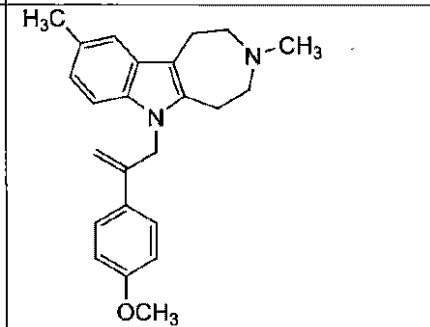
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	

10

20

30

【化 2 3 6】

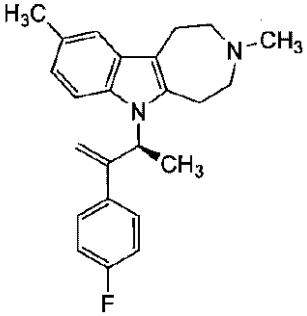
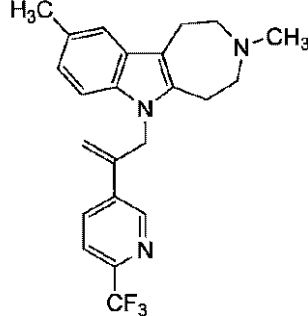
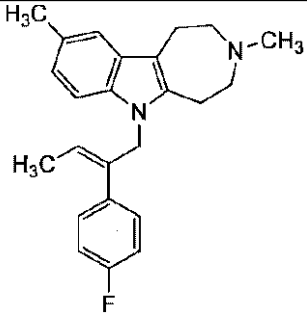
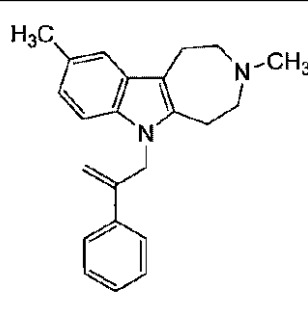
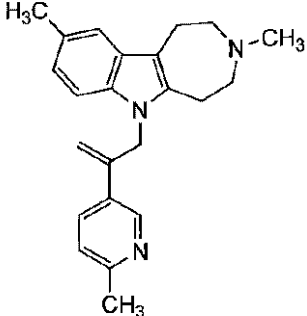
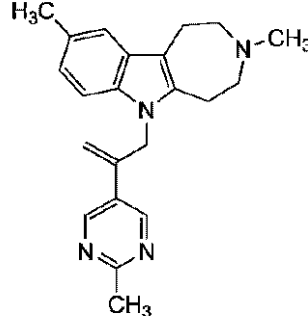
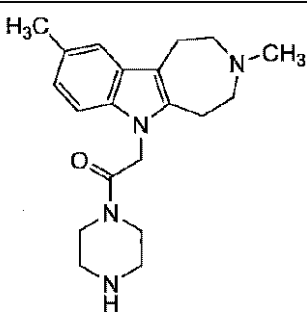
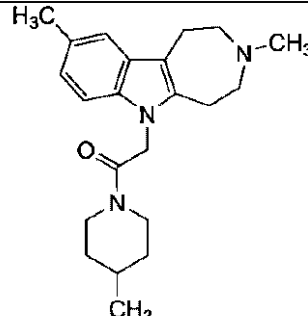
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	

10

20

30

【化 2 3 7】

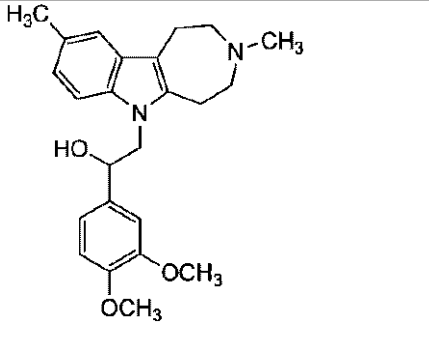
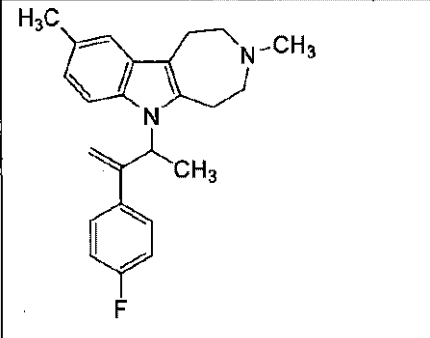
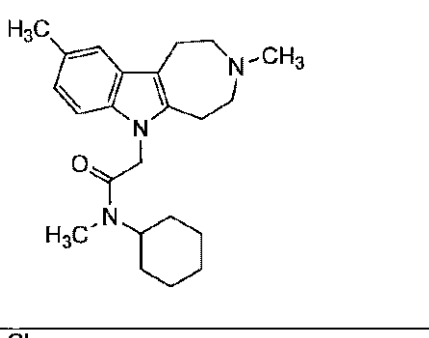
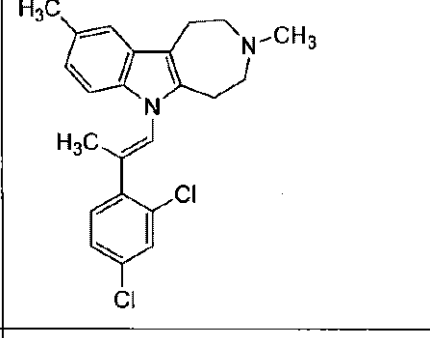
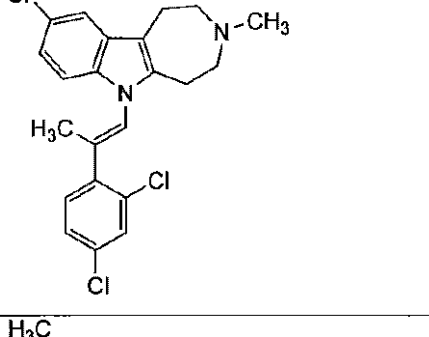
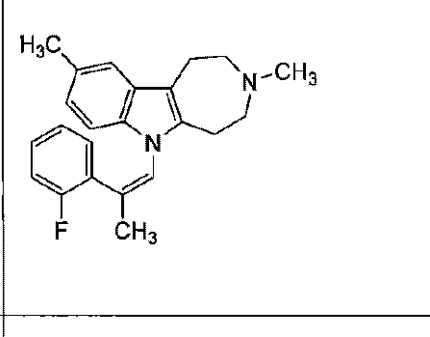
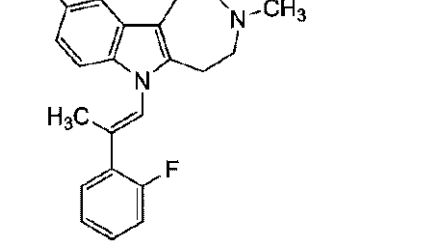
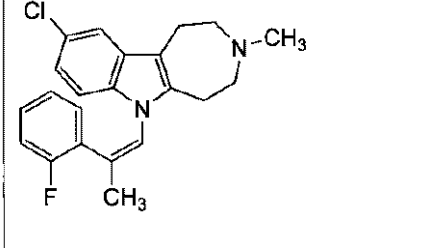
218		219	
220		221	
222		223	
224		225	

10

20

30

【化 2 3 8】

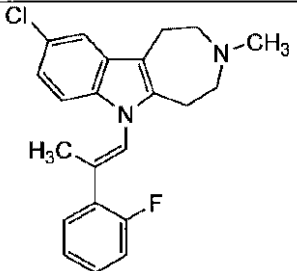
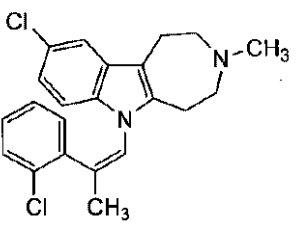
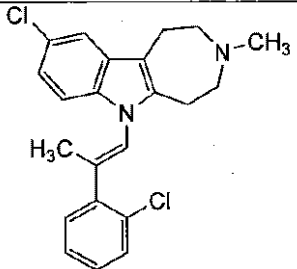
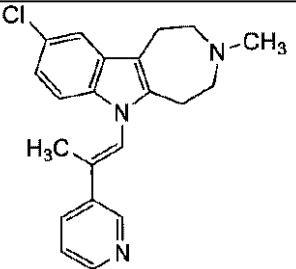
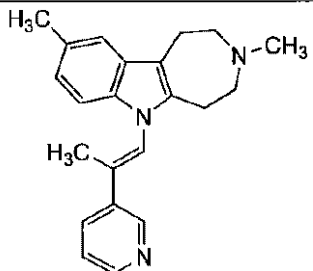
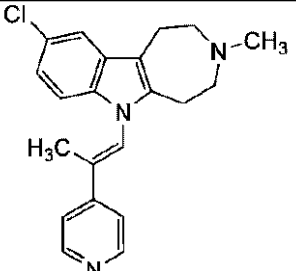
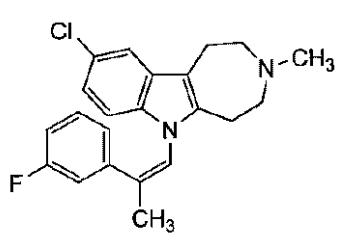
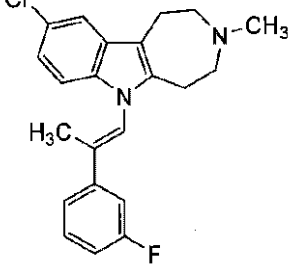
227		231	
232		238	
239		240	
241		242	

10

20

30

【化 2 3 9】

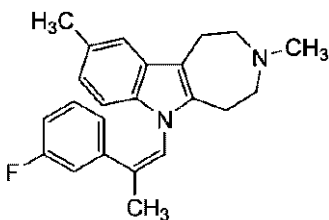
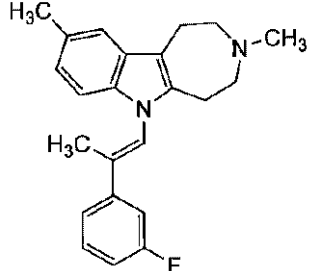
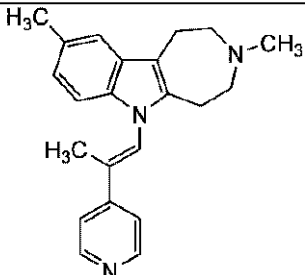
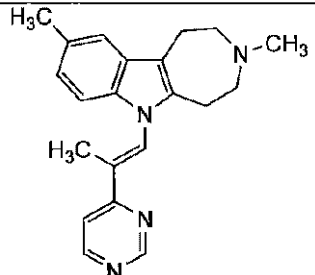
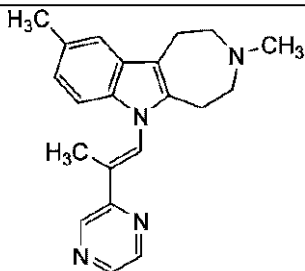
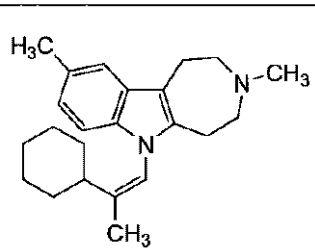
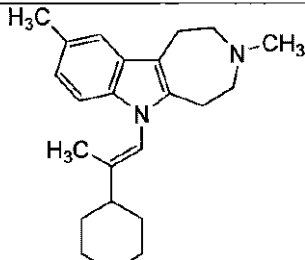
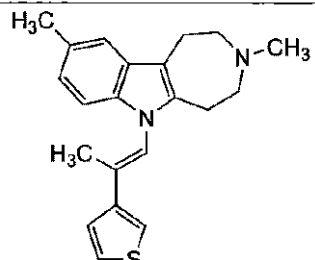
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

10

20

30

【化 2 4 0】

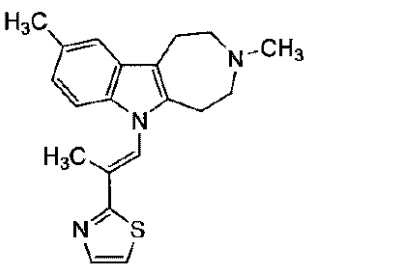
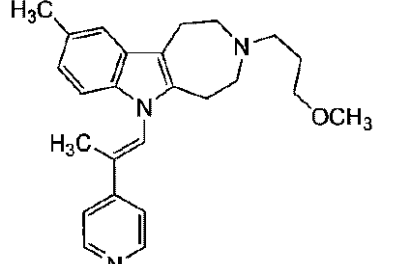
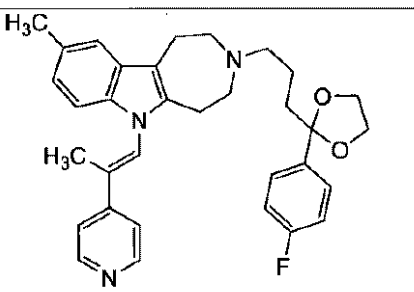
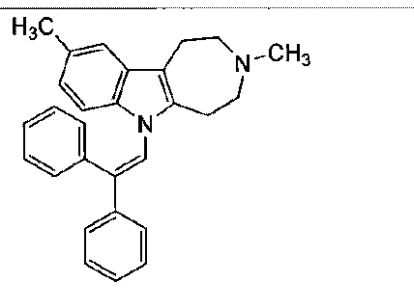
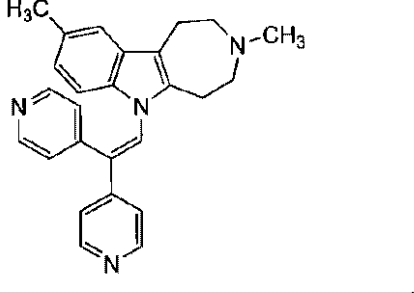
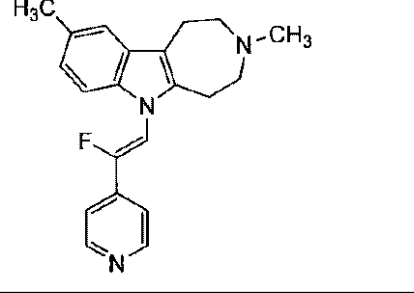
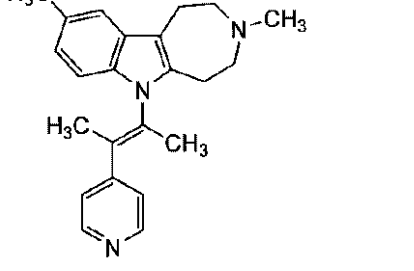
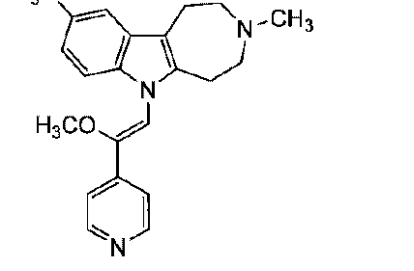
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	

10

20

30

【化 2 4 1】

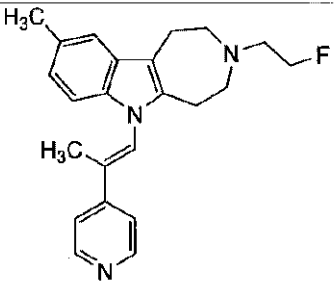
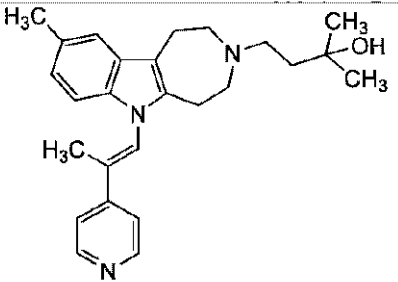
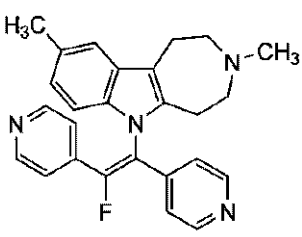
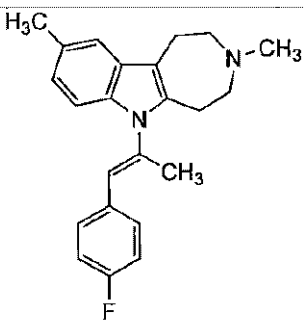
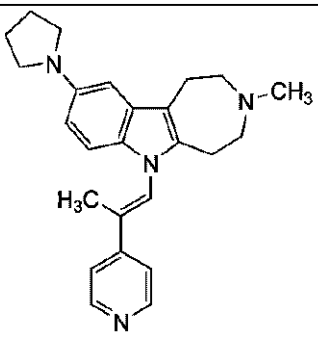
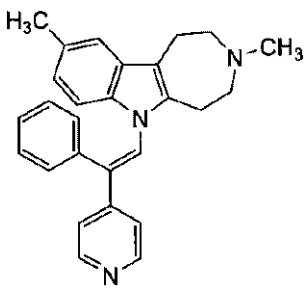
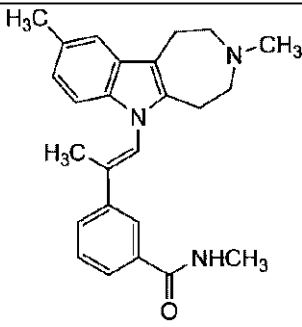
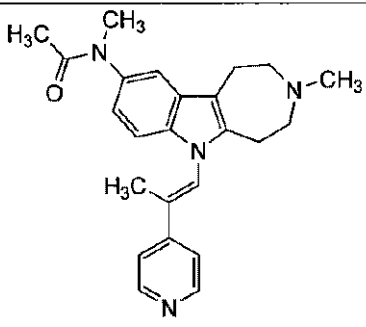
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	

10

20

30

【化 2 4 2】

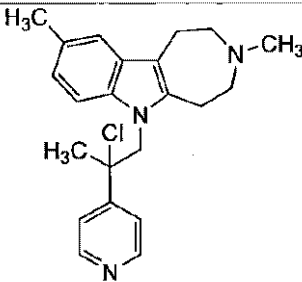
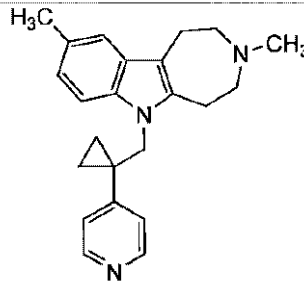
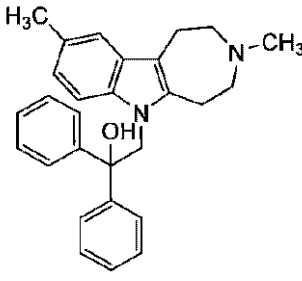
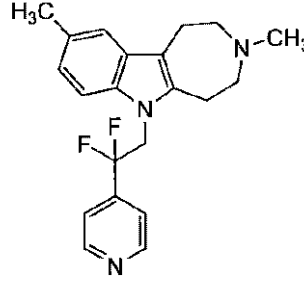
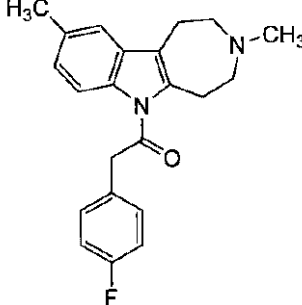
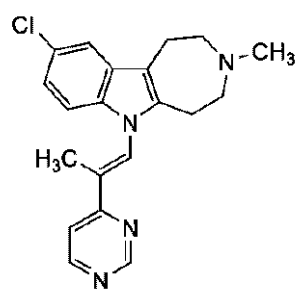
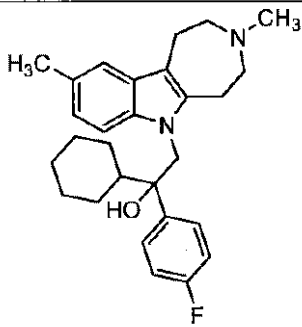
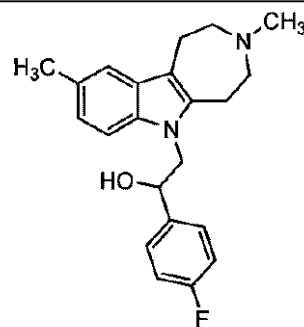
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	

10

20

30

【化 2 4 3】

276		277	
278		279	
285		286	
K-1		K-2	

10

20

30

【化 2 4 4】

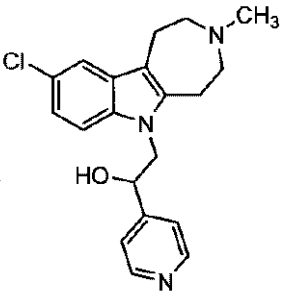
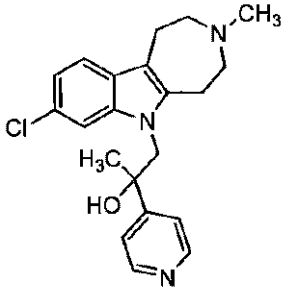
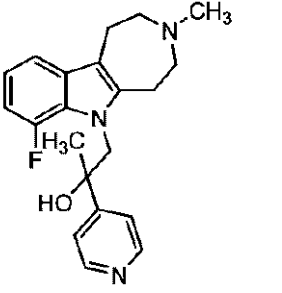
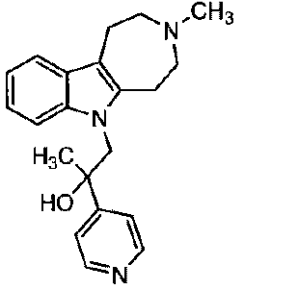
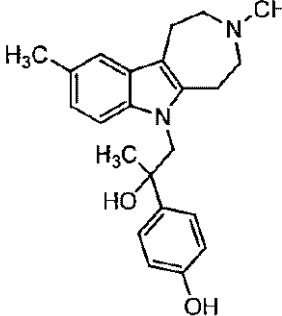
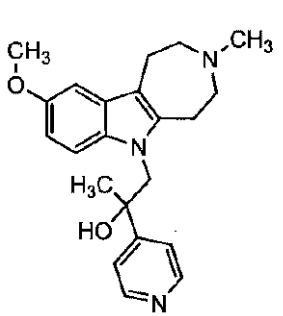
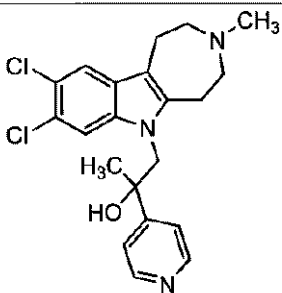
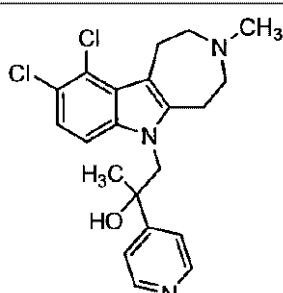
K-3		K-4	
K-5		K-6	
K-7		K-8	
K-9		K-10	

10

20

30

【化 2 4 5】

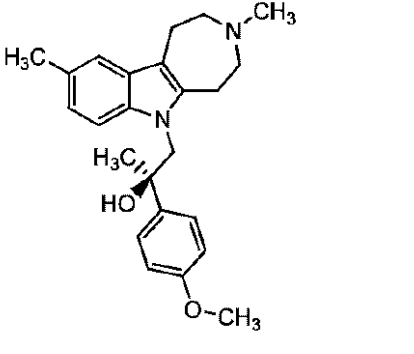
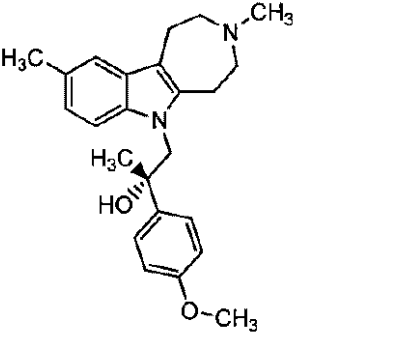
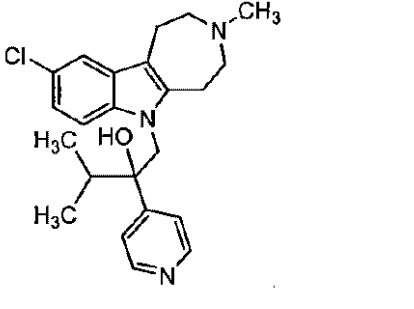
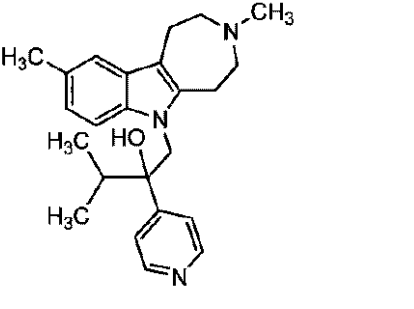
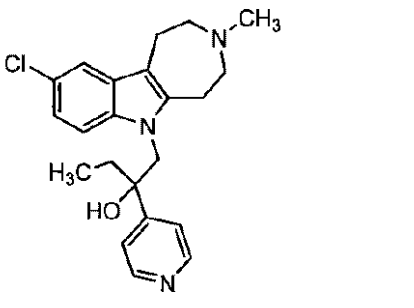
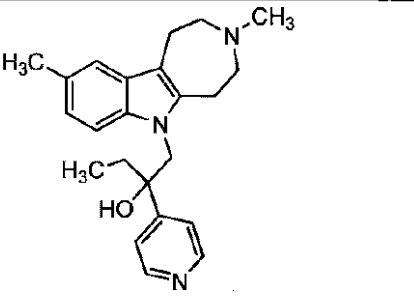
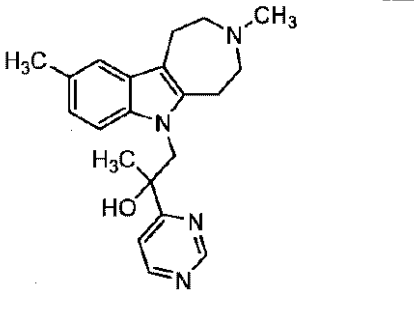
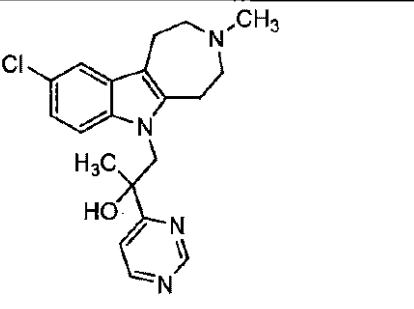
K-11		K-12	
K-13		K-14	
K-15		K-16	
K-17		K-18	

10

20

30

【化 2 4 6】

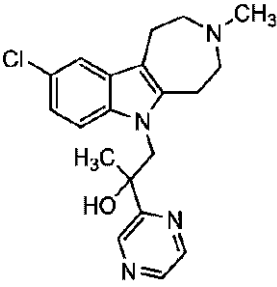
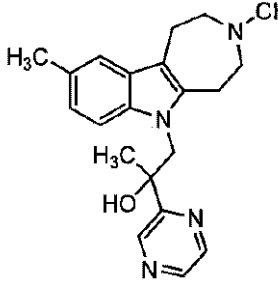
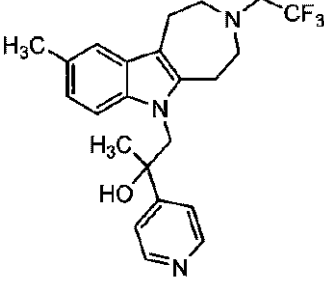
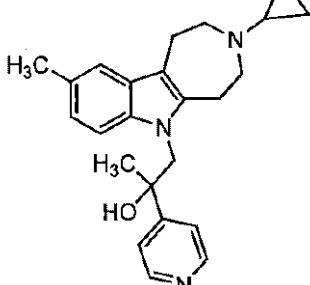
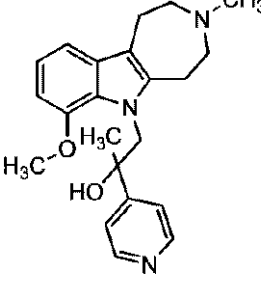
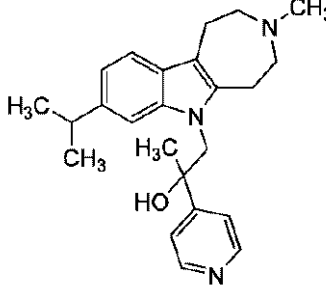
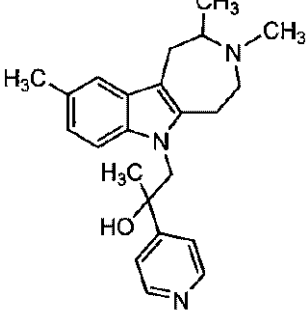
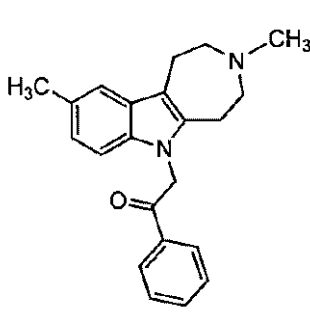
K-19		K-20	
K-21		K-22	
K-23		K-24	
K-25		K-26	

10

20

30

【化 2 4 7】

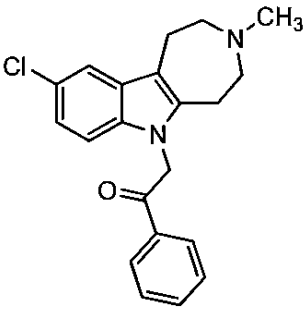
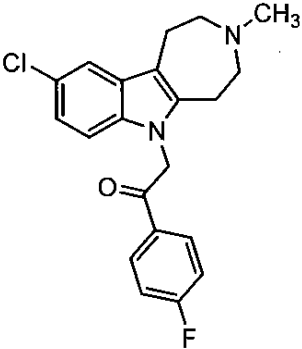
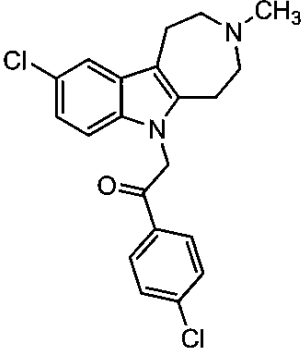
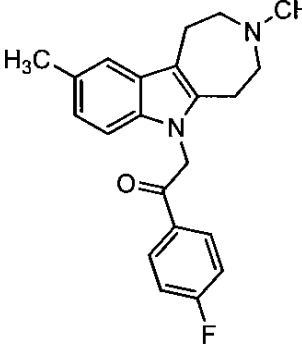
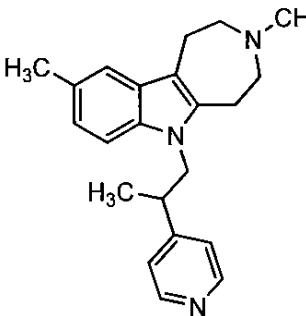
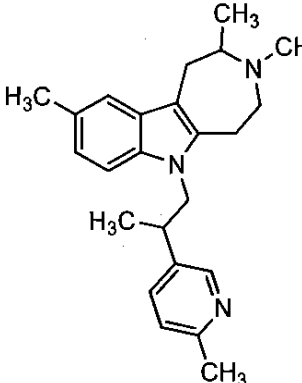
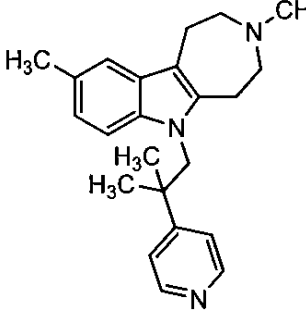
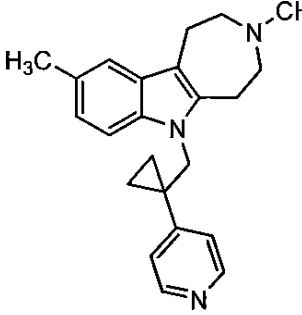
K-27		K-28	
K-29		K-30	
K-31		K-32	
K-33		K-35	

10

20

30

【化 2 4 8】

K-36		K-37		10
K-38		K-39		20
K-46		K-47		30
K-49		K-50		40

【化 2 4 9】

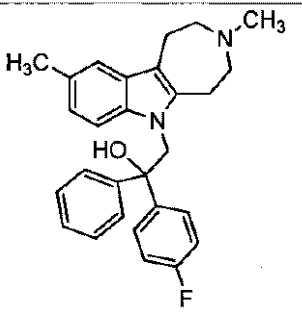
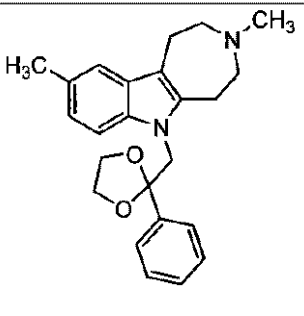
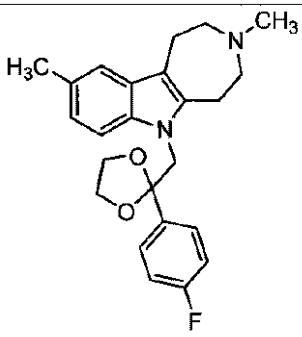
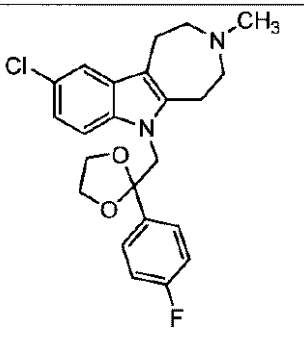
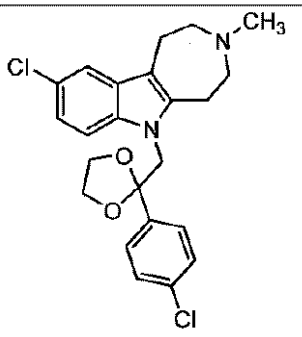
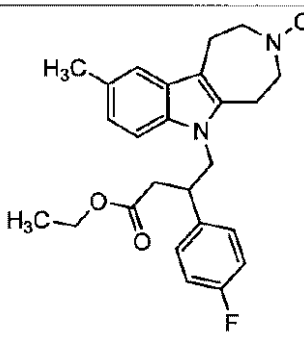
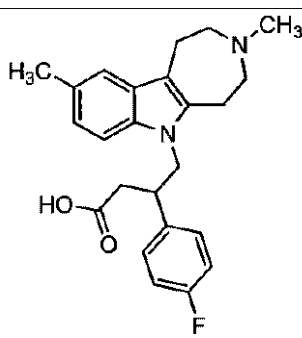
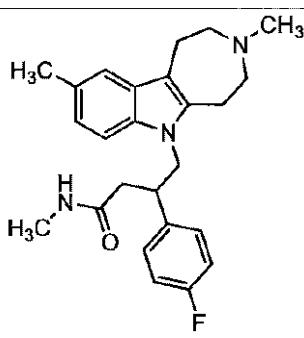
K-52		K-53	
K-54		K-55	
K-56		K-57	
K-58		K-59	

10

20

30

【化 2 5 0】

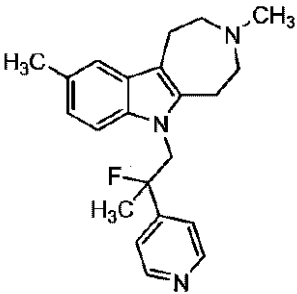
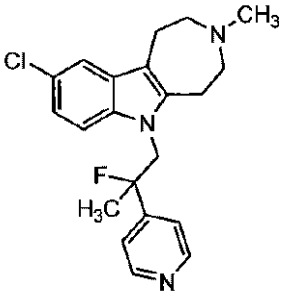
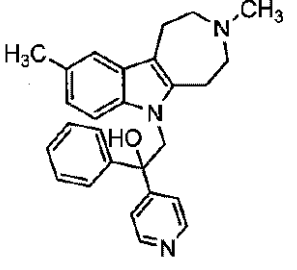
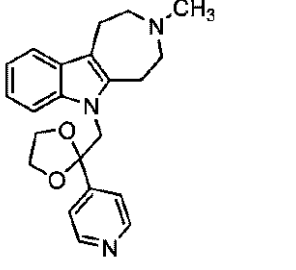
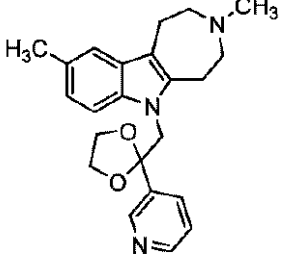
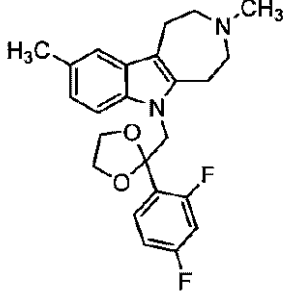
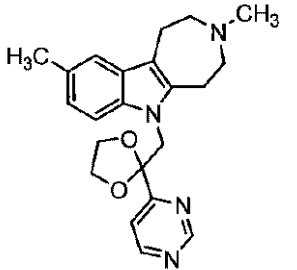
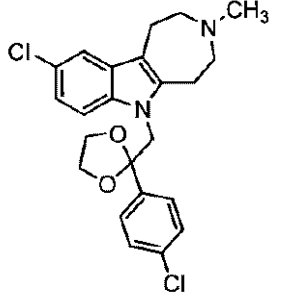
L-1		L-2	
L-3		L-4	
L-5		L-6	
L-7		L-8	

10

20

30

【化 2 5 1】

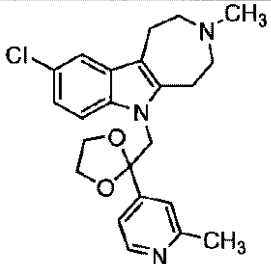
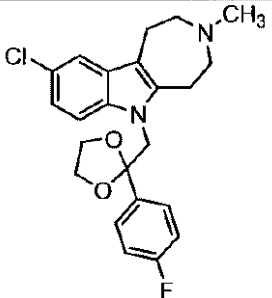
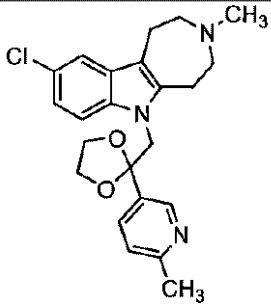
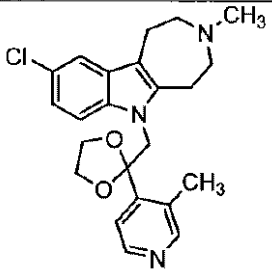
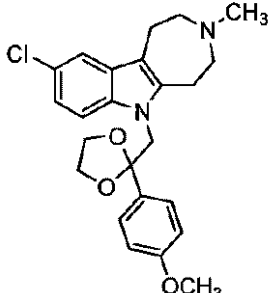
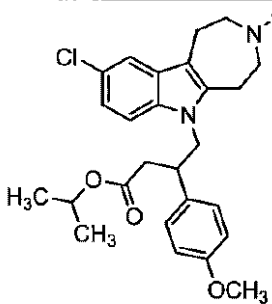
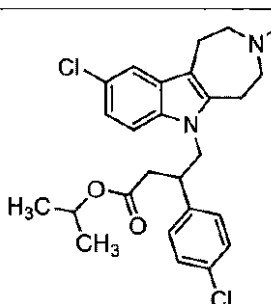
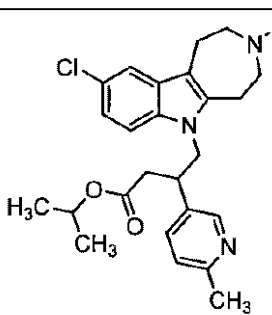
L-9		L-10	
L-11		L-12	
L-13		L-14	
L-15		L-16	

10

20

30

【化 2 5 2】

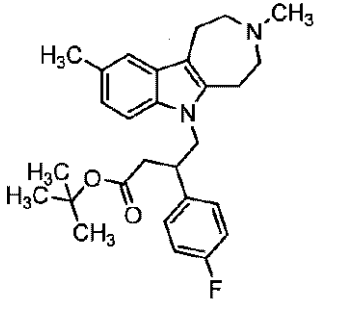
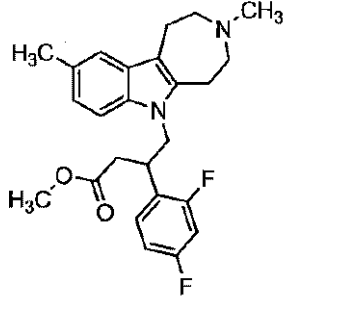
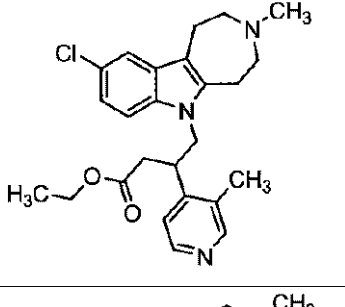
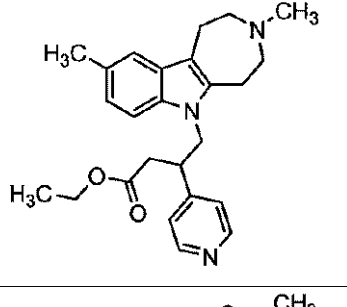
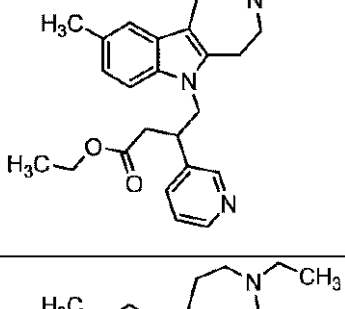
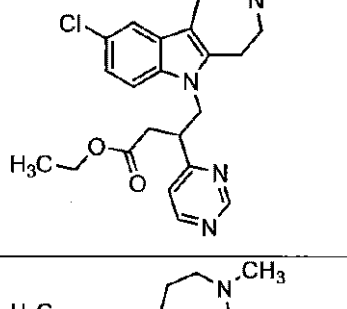
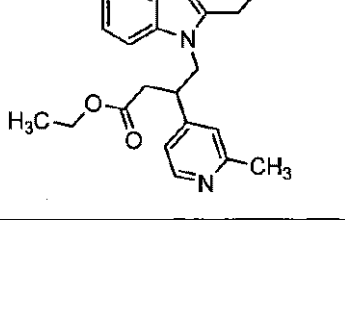
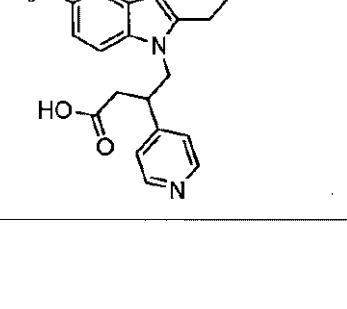
L-17		L-18	
L-19		L-20	
L-21		L-22	
L-23		L-24	

10

20

30

【化 2 5 3】

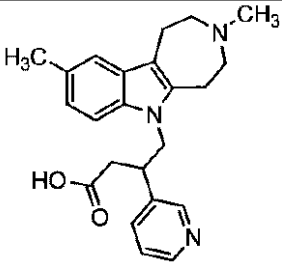
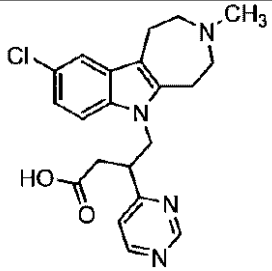
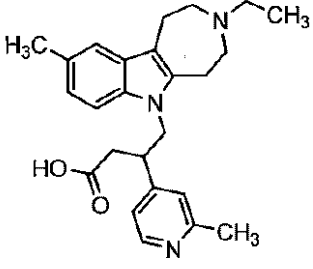
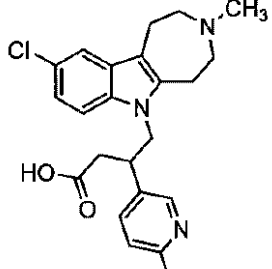
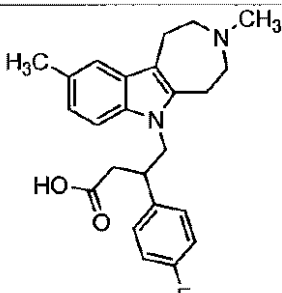
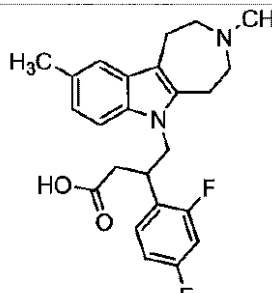
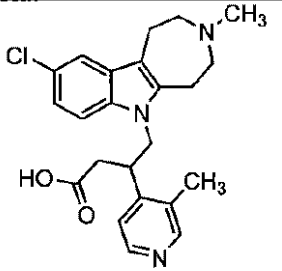
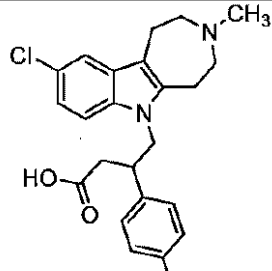
L-25		L-26	
L-27		L-28	
L-29		L-30	
L-31		L-32	

10

20

30

【化 2 5 4】

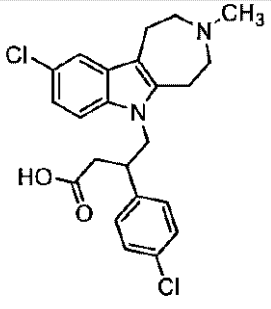
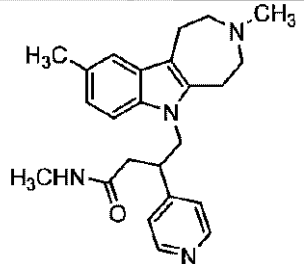
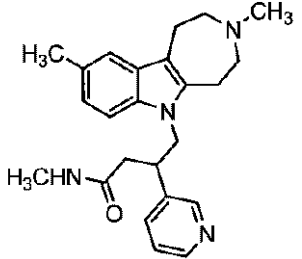
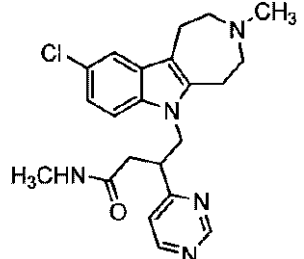
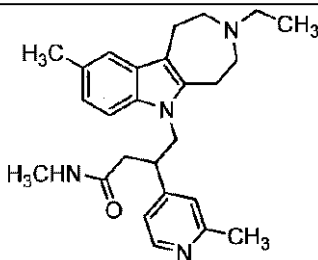
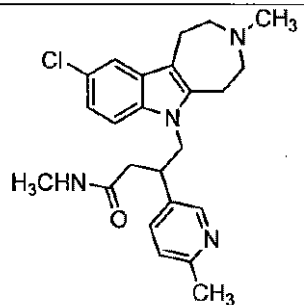
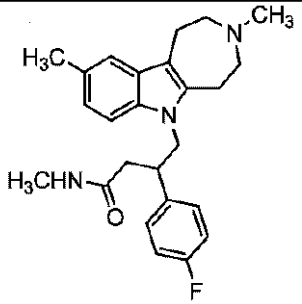
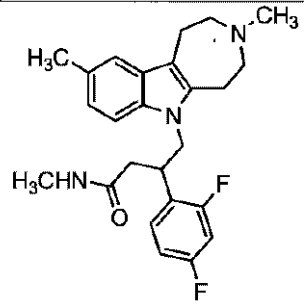
L-33		L-34	
L-35		L-36	
L-37		L-38	
L-39		L-40	

10

20

30

【化 2 5 5】

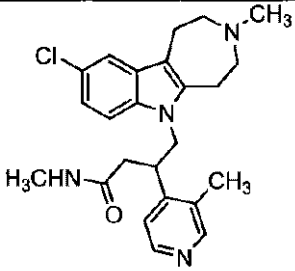
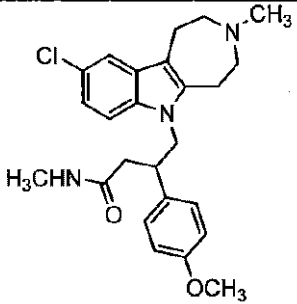
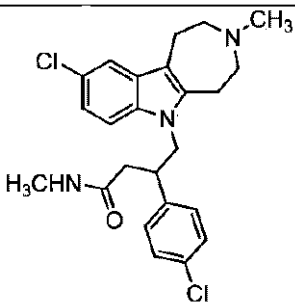
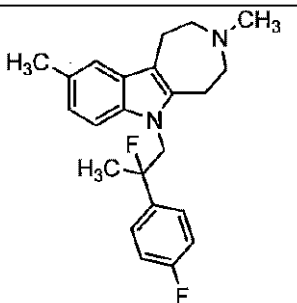
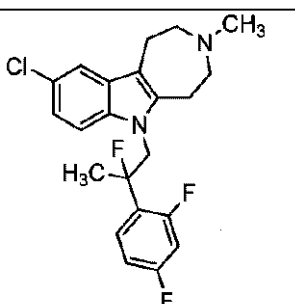
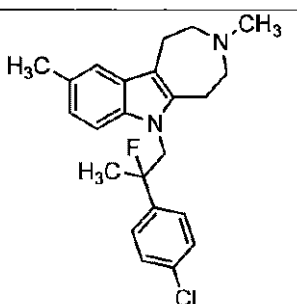
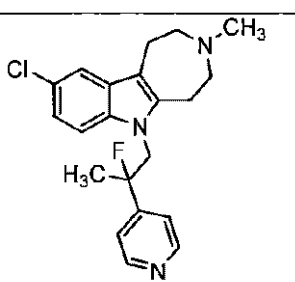
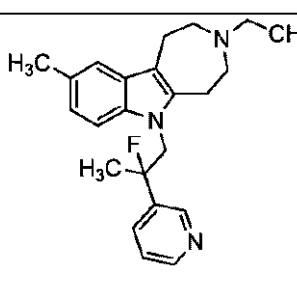
L-41		L-42	
L-43		L-44	
L-45		L-46	
L-47		L-48	

10

20

30

【化 2 5 6】

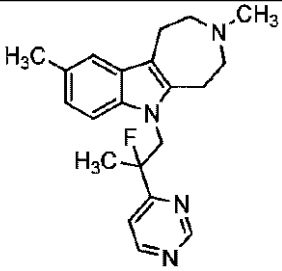
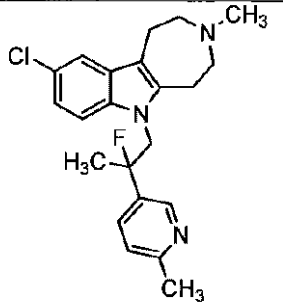
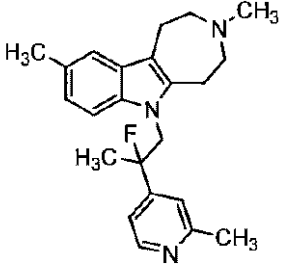
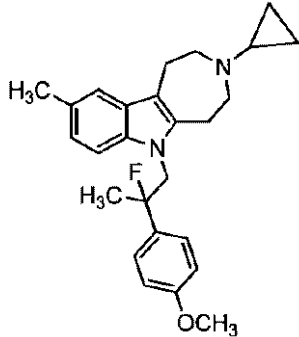
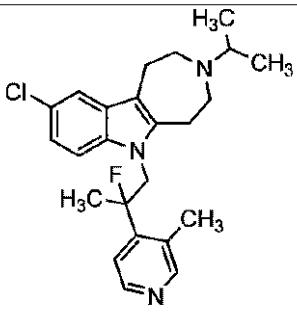
L-49		L-50	
L-51		L-52	
L-53		L-54	
L-55		L-56	

10

20

30

【化 2 5 7】

L-57		L-58	
L-59		L-60	 および
L-61			

からなる群より選択される、化合物またはその塩。

【請求項 1 8】

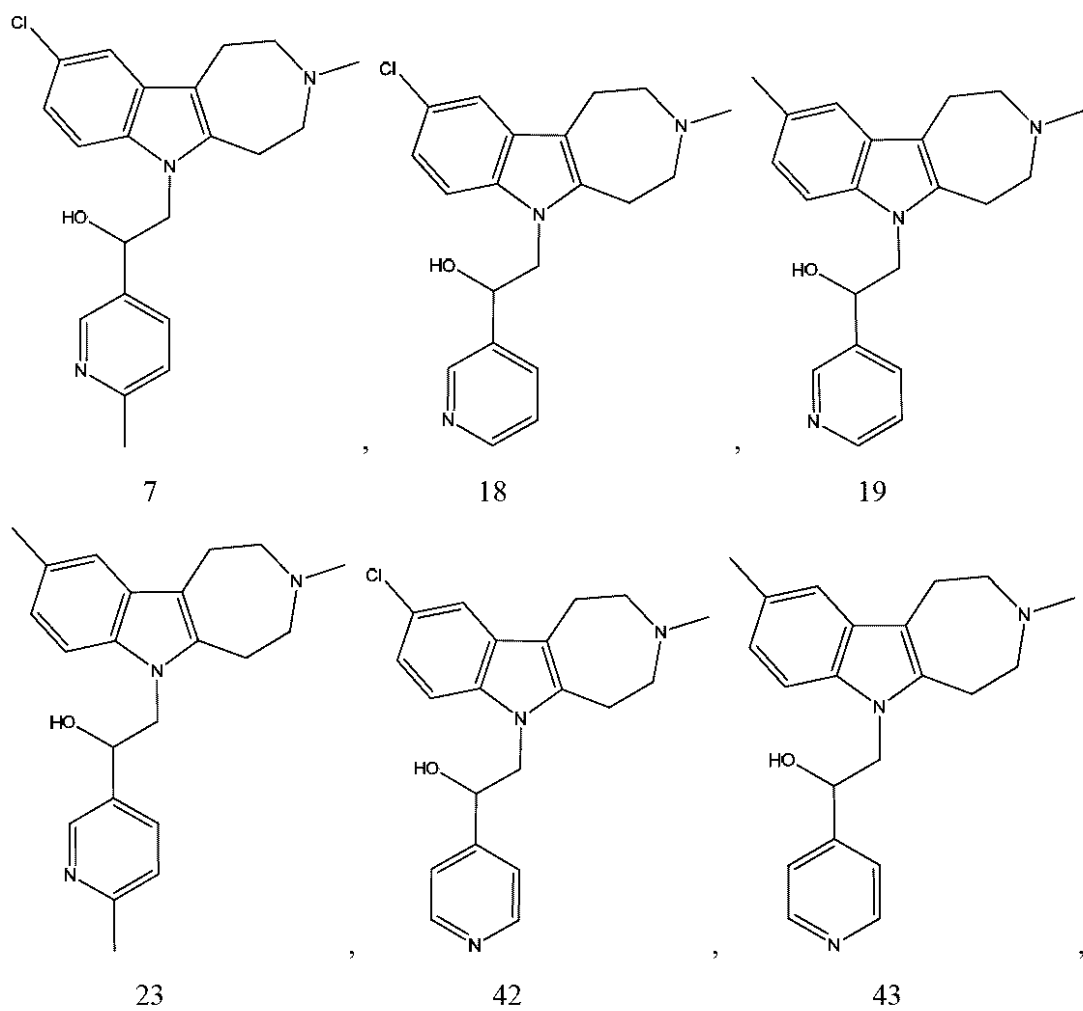
前記化合物は、以下：

10

20

30

【化 1 A】

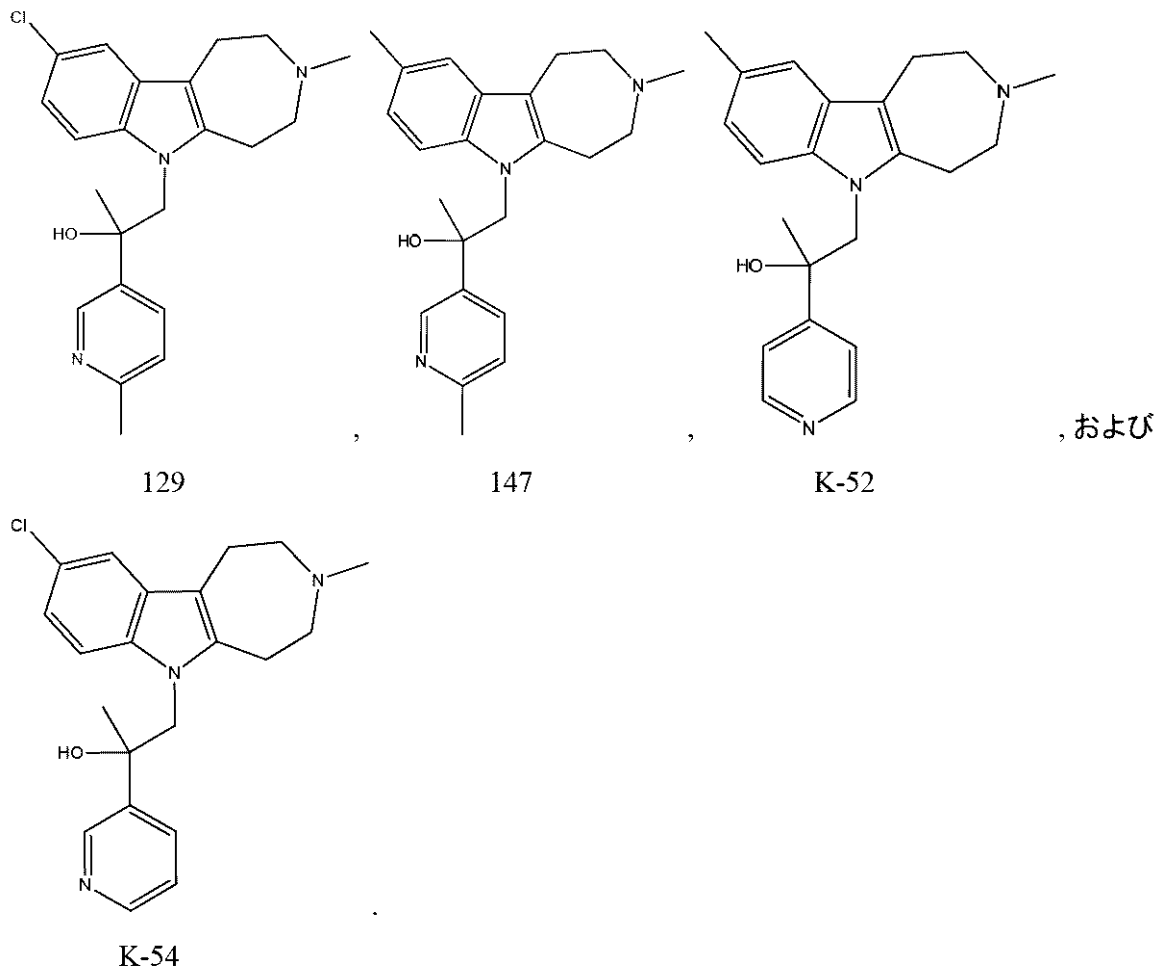


10

20

30

【化 2 A】



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。

【請求項 19】

個体においてヒスタミン受容体を調節するための組成物であって、請求項 1 から 18 のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む組成物。

【請求項 20】

請求項 1 から 18 のいずれかに記載の化合物またはその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 から 18 のいずれかに記載の化合物またはその塩と、使用の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10月31日に出願された米国仮特許出願第61/110,527号、2009年4月29日に出願された同第61/173,965号および2009年9月23日に出願された同第61/245,257号に対する優先権を主張し、これらのそれぞれの開示は、その全体が本明細書において参照として援用される。

【0002】

(政府の援助による研究の下でなされた発明に対する権利の陳述)

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）ならびにCNSの外側で多数のプロセスを媒介する。神経伝達物質の異常なレベルは、多種多様な疾患および状態に関連しており、これらの疾患および状態には、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉症、ADD、ADHD、ギランバレー症候群、軽度の認識機能障害、統合失調症（例えば統合失調症（CIAS）に伴う認識機能障害、統合失調症の陽性症状、混乱型症状、および陰性症状）、不安、多発性硬化症、脳卒中、外傷性脳損傷、脊椎損傷、糖尿病性ニューロパチー、線維筋痛、双極性障害、精神病、うつ病、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）および様々なアレルギー性疾患などが含まれるが、これらだけに限らない。これらの神経伝達物質を調節する化合物が、有用な処置剤となり得る。

10

【0004】

ヒスタミン受容体は、Gタンパク質結合した7つの膜貫通型タンパク質のスーパーファミリーに属する。Gタンパク質結合した受容体は、真核細胞の主要なシグナル伝達系の1つを構成する。これらの領域でアゴニスト-アンタゴニスト結合部位に寄与していると考えられているこれらの受容体に対するコード配列は、哺乳動物の種全体にわたり強く保存されている。ヒスタミン受容体は、大部分の末梢組織および中枢神経系内に存在する。ヒスタミン受容体を調節することができる化合物は、処置において使用を見出すことができ、例えば、ヒスタミンアンタゴニストは、抗ヒスタミン剤としての使用を見出すことができる。

20

【0005】

中でもディメボンは、神経変性疾患の処置に有用な神経保護薬としても特徴づけられてきた、公知の抗ヒスタミン剤である。ディメボンは、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）の死を阻害することが示され、これによって、これら疾患および他の神経変性疾患に対して新規の有望な処置法とされている。加えて、ディメボンは、細胞ストレスの状況において、非常に高い作用強度で、細胞のミトコンドリア機能を改善することが示された。例えば、ディメボン処置は、ミトコンドリア機能を改善し、細胞を用量依存的にトキシイオノマイシンで処置した後、生存している細胞が増加した。ディメボンはまた、神経突起成長およびニューロン新生を促進することも示したが、これらは、新しいおよび／または強化されたニューロンの細胞結合の形成において重要なプロセスであり、追加の疾患または状態におけるディメボン使用の可能性の証拠となる。例えば、特許文献1および特許文献2およびPCT特許出願番号PCT/US2004/041081、PCT/US2007/020483、PCT/US2006/039077、PCT/US2008/077090、PCT/US2007/020516、PCT/US2007/022645、PCT/US2007/002117、PCT/US2008/006667、PCT/US2007/024626、PCT/US2008/009357、PCT/US2007/024623、PCT/US2008/008121およびPCT/US2009/032065を参照されたい。水素添加したピリド[4, 3-b]インドールおよびその使用は、PCT特許出願番号PCT/US2008/081390、PCT/US2009/032065およびPCT/US2009/038142で開示されている。水素添加されたピリド[3, 4-b]インドールおよびその使用は、PCT/US2009/038138に記載されている。本明細書中および本明細書を通して開示されている全参考文献、例えば特許公開、特許、特許出願、および公開された特許出願は、その全体が本明細書中に参照により組み込まれている。

30

40

【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

50

【特許文献 2】 米国特許第 7, 0 7 1, 2 0 6 号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

ディメボンは、神経変性疾患および／または神経突起成長および／またはニューロン新生が処置に関係している疾患の処置のための薬剤として多大な期待を担っているが、そのような疾患または状態の処置に対する新規および代替の処置が依然として必要とされている。加えて、新規および代替の抗ヒスタミン剤、好ましくは、傾眠などの副作用が削減または排除されているものが依然として必要とされている。ディメボンよりも強化された、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効力）を示す化合物は、少なくとも、ディメボンが有利であると考えられているような適応症の処置に特別な使用を見出すことができる。さらに、例えばインビトロおよび／またはインビボアッセイで測定した場合、ディメボンと異なる処置プロファイルを示す化合物は、さらなる疾患および状態において、使用を見出すことができる。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

一般式 (I) のアゼピノ [4, 5-b] インドール化合物が、新規なヒスタミン受容体モジュレーターとして記載されている。他の化合物もまた本明細書中に記載されている。化合物を含む組成物がこの化合物を含むキットとして、ならびにこの化合物を使用および生成する方法が提供される。本発明の化合物は、神経変性疾患の処置に使用を見出すこともできる。本発明の化合物はまた、アミン作動性 G タンパク質結合受容体および／または神経突起成長の調節が処置に関係している疾患および／または状態の処置に使用を見出すこともできる。本明細書中に開示される化合物は、ヒトなど、それを必要とする個体において、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害 (neuronal disorder) の処置、予防、開始の遅延および／または発現の遅延における使用を含めた、本明細書中に開示されている方法において、使用を見出すこともできる。

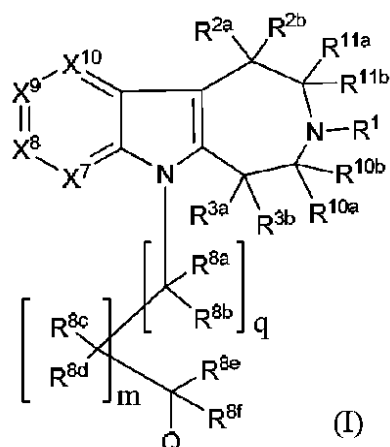
20

【0009】

本発明は、式 (I) の化合物

【0010】

【化 1】



40

またはその塩もしくは溶媒和物を包含する

(式中、

R¹ 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の C₁ ~ C₈ アルキル、置換もしくは非置換の C₂ ~ C₈ アルケニル、置換もしくは非置換の 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、C₁ ~ C₈ ペルハロアルコキシ、ア

50

ルコキシ、アリアルオキシ、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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換のヘテロアリアル、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換のヘテロアリアル、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、Nまたは CR^4 であり、

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換のヘテロアリアル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリアルオキシ、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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

各 m および q は、独立して、0または1であり、

各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換のヘテロアリアル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、またはジェミナル R^8 と一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成するが、ただし、 R^8 がビシナル R^8 と一緒になって結合を形成する場合、前記ジェミナル R^8 は、ヒドロキシル以外であり、

10

20

30

40

50

Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアノまたはアルキニルであるが、ただし、この化合物は表1の化合物以外とする）。

【0011】

一変形では、本発明の化合物、その医薬組成物、その単離した形態ならびに本明細書中に詳述されている化合物を使用および投与方法は、式(I)の化合物のいずれかまたはその塩を包含し、これらには表1に列挙されているものが含まれる。

【0012】

【表1-1】

表1

化合物番号	化合物構造
1x	1-プロパノン, 3-(ジエチルアミノ)-1-[1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-(フェニルメチル)アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-イル]-
2x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-3, 5, 6-トリス(フェニルメチル)-
3x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-3, 6-ビス(フェニルメチル)-
4x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-5(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3, 6-ビス(フェニルメチル)-
5x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-5(2-オキソ-2-フェニルエチル)-6-(フェニルメチル)-
6x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-5, 5-ジフェニル-3, 6-ビス(フェニルメチル)-
7x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-5, 5-ジフェニル-6-(フェニルメチル)-
8x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-5, 6-ビス(フェニルメチル)-
9x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-5-フェニル-3, 6-ビス(フェニルメチル)-

【0013】

【表 1 - 2】

10x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-5-フェニル-6-(フェニルメチル)-	
11x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-4(1H)-オン, 2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6-(フェニルメチル)-	
12x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-5(2H)-オン, 1, 3, 4, 6-テトラヒドロ-3-メチル-6-(フェニルメチル)-	
13x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-5-オール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(m-メトキシベンジル)-3-メチル-	
14x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-5-オール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-6-(m-メトキシベンジル)-3-メチル-	
15x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-5-オール, 6-ベンジル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-	10
16x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-5-オール, 6-ベンジル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-, アセテート(エステル)	
17x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-5-オール, 6-ベンジル-3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-	
18x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-5-オール, 6-ベンジル-3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-	
19x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-5-オール, 6-ベンジル-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-	
20x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 5, 6-トリス(フェニルメチル)-	
21x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 6-ビス(フェニルメチル)-	
22x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-(2-ピリジルメチル)-	20
23x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-(α -メチルベンジル)-	
24x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-	
25x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-5, 5-ジフェニル-3, 6-ビス(フェニルメチル)-	
26x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-5, 5-ジフェニル-6-(フェニルメチル)-	
27x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-5, 6-ビス(フェニルメチル)-	
28x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-5-フェニル-3, 6-ビス(フェニルメチル)-	30
29x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-5-フェニル-6-(フェニルメチル)-	
30x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(フェニルメチル)-	
31x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-[(3-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-	
32x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 10-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-(フェニルメチル)-	
33x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 10-クロロ-3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(フェニルメチル)-	
34x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-5-フェニル-6-(フェニルメチル)-	40
35x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 3-(3-クロロ-1-オキソプロピル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(フェニルメチル)-(9CI)	

【 0 0 1 4 】

【表 1 - 3】

36x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 3-(クロロアセチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-5-フェニル-6-(フェニルメチル)-	
37x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-10-メチル-6-(フェニルメチル)-	
38x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-6-(フェニルメチル)-	
39x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-メチル-6-(フェニルメチル)-	
40x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-9-メチル-6-(フェニルメチル)-	
41x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 6-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-10-プロモ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-	10
42x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 6-[(2-クロロフェニル)メチル]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-	
43x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 6-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-	
44x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 6-ベンジル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-	
45x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 6-ベンジル-3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-	
46x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 8, 9-ジクロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(3-フェニルプロピル)-	
47x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 8-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-(フェニルメチル)-	20
48x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 8-クロロ-3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(フェニルメチル)-	
49x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 9, 10-ジクロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(3-フェニルプロピル)-	
50x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-(フェニルメチル)-	
51x	アゼピノ[4, 5-b]インドール, 9-クロロ-3-エチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(フェニルメチル)-	
52x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-(フェニルアミノ)エチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
53x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-[(3-メチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	30
54x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
55x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]エチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
56x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
57x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-オキソ-2-[(2, 4, 6-トリメチルフェニル)アミノ]エチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	40
58x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[3-(4-	

【 0 0 1 5 】

【表 1 - 4】

	メキシフェニル)アミノ]-3-オキソプロピル], 1, 1-ジメチルエチルエステル	
59x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 10-プロモ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-[(4-メチル-2-チアゾリル)アミノ]-2-オキソエチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
60x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 6-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-10-プロモ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
61x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 6-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	10
62x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 6-(2-アミノエチル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
65x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 6-[2-(ベンゾイルアミノ)エチル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
66x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 6-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
67x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 6-[2-[(2, 3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	20
68x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 6-[2-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
69x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 7-プロモ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-[(4-メチル-2-チアゾリル)アミノ]-2-オキソエチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
70x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 8, 9-ジクロロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-(3-フェニルプロピル)-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
71x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 8, 9-ジクロロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-[(4-メキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	30
72x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 8, 9-ジクロロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
73x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 8, 9-ジクロロ-6-[2-[(2, 3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
74x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 9, 10-ジクロロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-(3-フェニルプロピル)-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
75x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 9, 10-ジクロロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-[(4-メキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	40

【 0 0 1 6 】

【表 1 - 5】

76x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 9, 10-ジクロロ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-6-[2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル]-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
77x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-カルボン酸, 9, 10-ジクロロ-6-[2-[(2, 3-ジメチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-, 1, 1-ジメチルエチルエステル	
78x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-3, 6-ジカルボン酸, 5-[3, 3-ジメトキシ-2-(メトキシカルボニル)プロピル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-, 3, 6-ビス(1, 1-ジメチルエチル)エステル	
80x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	10
81x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N, N-ジメチル-	
82x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-2-ピリジニル-	
83x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-3-ピリジニル-	
84x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-フェニル-	
85x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 10-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	
86x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-	20
87x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(3-メトキシフェニル)-	
88x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(3-メチルフェニル)-	
89x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(3-ニトロフェニル)-	
90x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-	
91x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	
92x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-	30
93x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-	
94x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	
95x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-フェニル-2-チアゾリル)-	
96x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-	40
97x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5-	

【 0 0 1 7 】

【表 1 - 6】

	メチル-2-チアゾリル)-	
98x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-	
99x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 10-ジクロロ-N-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
100x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 10-ジクロロ-N-(3-エチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	10
101x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 10-ジクロロ-N-[3-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
102x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 10-ジクロロ-N-[4-(1, 1-ジメチルエチル)-2-チアゾリル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
103x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	
104x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-フェニル-2-チアゾリル)-	20
105x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-	
106x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-	
107x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-	
108x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 8-ジクロロ-N-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	30
109x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 8-ジクロロ-N-(3-エチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
110x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 8-ジクロロ-N-[3-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
111x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 8-ジクロロ-N-[4-(1, 1-ジメチルエチル)-2-チアゾリル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
112x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	40

【 0 0 1 8 】

【表 1 - 7】

113x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-フェニル-2-チアゾリル)-	
114x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-	
115x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-	
116x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-	10
117x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 9-ジクロロ-N-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
118x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 9-ジクロロ-N-(3-エチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
119x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 9-ジクロロ-N-[3-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	20
120x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7, 9-ジクロロ-N-[4-(1, 1-ジメチルエチル)-2-チアゾリル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
121x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7-ブromo-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-	
122x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 7-ブromo-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	
123x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	30
124x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-フェニル-2-チアゾリル)-	
125x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-	
126x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-	
127x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-	40
128x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 10-ジクロロ-N-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	

【 0 0 1 9 】

【表 1 - 8】

129x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 10-ジクロロ-N-(3-エチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
130x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 10-ジクロロ-N-[3-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
131x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 10-ジクロロ-N-[4-(1, 1-ジメチルエチル)-2-チアゾリル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
132x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-	10
133x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	
134x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-フェニル-2-チアゾリル)-	
135x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-	20
136x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-	
137x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-	
138x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-フェニル-	
139x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-N-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
140x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-N-(3-エチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	30
141x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-N-[3-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
142x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8, 9-ジクロロ-N-[4-(1, 1-ジメチルエチル)-2-チアゾリル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
143x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 8-プロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	
144x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-	40

【 0 0 2 0 】

【表 1 - 9】

145x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	
146x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-フェニル-2-チアゾリル)-	
147x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-	
148x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-	10
149x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-	
150x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-フェニル-	
151x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-N-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
152x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-N-(3-エチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	20
153x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-N-[3-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
154x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9, 10-ジクロロ-N-[4-(1, 1-ジメチルエチル)-2-チアゾリル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
155x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, 9-ブromo-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-	
156x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-(1, 3-ジヒドロ-4-イソベンゾフラン)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	30
157x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-(2, 3-ジメチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
158x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
159x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	
160x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-	40
161x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2, 3, 4, 5-	

【 0 0 2 1 】

【表 1 - 1 0】

	テトラヒドロ-
162x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
163x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-(4-シアノフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
164x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-(4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
165x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-2-ベンゾチアゾリル-7, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
166x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-2-ベンゾチアゾリル-7, 8-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
167x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-2-ベンゾチアゾリル-7, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
168x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-2-ベンゾチアゾリル-8, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
169x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-2-ベンゾチアゾリル-8, 9-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
170x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-アセトアミド, N-2-ベンゾチアゾリル-9, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
171x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-酢酸, 10-ブromo-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ, 2-メチルプロピルエステル
172x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-酢酸, 9, 10-ジクロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ, エチルエステル
173x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-エタンアミン, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
174x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-エタンアミン, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-フェニル-
176x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-プロパンアミド, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-
177x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-プロパンアミン, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N, N, 3, 9-テトラメチル-
178x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-プロパンアミン, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-N, N, 3-トリメチル-
179x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-プロパン酸, 3-ベンゾイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ, エチルエステル
180x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 10-ブromo-3[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ, エチルエステル
181x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 10-ブromo-3[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-

【 0 0 2 2 】

【表 1 - 1 1】

	1, 2, 4, 5-テトラヒドロ, 2-メチルプロピルエステル
182x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 3-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ, エチルエステル
183x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 3-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-7-ニトロ-, エチルエステル
184x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 7, 10-ジクロロ-3-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-, エチルエステル
185x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 7, 8-ジクロロ-3-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-, エチルエステル
186x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 7, 9-ジクロロ-3-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-, エチルエステル
187x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 8, 10-ジクロロ-3-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-, エチルエステル
188x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 8, 9-ジクロロ-3-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-, エチルエステル
189x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-6-酢酸, 9, 10-ジクロロ-3-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-, エチルエステル
190x	アゼピノ[4, 5-b]インドール-9-カルボン酸, 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-(フェニルメチル)-, エチルエステル
191x	ベンズアミド, N-[2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エチル]-
192x	エタノン, 2-(ジエチルアミノ)-1-[1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-5-フェニル-6-(フェニルメチル)アゼピノ[4, 5-b]インドール-3(2H)-イル]-
193x	エタノン, 2-[1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 6-ビス(フェニルメチル)アゼピノ[4, 5-b]インドール-5-イル]-1-フェニル-
194x	エタノン, 2-[1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(フェニルメチル)アゼピノ[4, 5-b]インドール-5-イル]-1-フェニル-

本発明はまた、式 (I) の化合物を包含し、ここで、m および q のそれぞれは、0 である (式 (I a))。別の変形では、式 (I) の化合物は、m および q のそれぞれが、1 の化合物である (式 (I b))。別の変形では、化合物は、m = 1、q = 0 の式 (I) の化合物である (式 (I c))。一実施形態では、化合物は、m = 1、q = 0 であり、R^{8c} および R^{8e} が、一緒になって、結合を形成する式 (I) の化合物である (式 (C))。

【0023】

別の変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Q は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリル、またはその塩もしくは溶媒和物である。一変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Q は、炭素環、例えば 5、6 または 7 員の炭素環である。一変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(

I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Qは、複素環、例えば5、6または7員の炭素環である。

【0024】

別の変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、またはその塩もしくは溶媒和物である。別の変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のヘテロアリール、例えば5、6または7員のヘテロアリールである。一変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物またはその塩もしくは溶媒和物であり、ここで、Qは、置換または非置換のアリール、例えば5、6または7員のアリールである。

10

【0025】

本発明はまた、本明細書中で言及されている化合物のすべての塩、例えば薬学的に許容される塩なども含む。本発明はまた、記載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含めた、立体化学形態のいずれかまたはすべてを含む。立体化学が化学構造または名称で明確に示されていない限り、この構造または名称は、表されている化合物の、幾何異性体を含めたすべての可能な立体異性体を包含することを意図する。オレフィン幾何構造が明確に示されていない限り、置換されたオレフィン結合は、シスもしくはトランス、または (Z) もしくは (E) 異性体の形態、またはこれらの混合物として存在し得る。加えて、特定の立体化学形態が表されている場合、他の立体化学の形態もまた本発明により包含されることを理解されたい。例えば、化合物の Z 形態しか具体的に列挙されていない場合、化合物の E 形態もまた包含されることを理解されたい。化合物の結晶または非結晶形態など、化合物のすべての形態もまた、本発明に包含される。本発明の化合物を含む組成物は、例えばその特定の立体化学形態を含めた、例えば、実質的に純粋な化合物の組成物なども対象とする。本発明の化合物の混合物を任意の割合で含む組成物もまた本発明に包含され、これらには、本発明の化合物の任意の割合での2つ以上立体化学形態の混合物が含まれ、化合物のラセミ、非ラセミ、エナンチオエンリッチおよびスケールミックである混合物が包含される。

20

30

【0026】

本発明は、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む医薬組成物も対象とする。本発明の化合物と、使用のための指示書とを含むキットもまた本発明により包含される。本明細書中に詳述されている化合物またはその薬学的に許容される塩はまた、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害またはニューロン障害の処置のための薬物の製造のために提供される。

【0027】

本発明はまた、本明細書中で言及された化合物のすべての塩、例えば薬学的に許容される塩などを含む。本発明はまた、記載された化合物の任意の鏡像異性体またはジアステレオ異性体の形態、および任意の互変異性体または他の形態を含めた、任意またはすべての立体化学の形態を含む。立体化学が化学構造または名称で明確に示されていない限り、構造または名称は、記載されている化合物のすべての可能な立体異性体を包含することを意図する。加えて、特定の立体化学が記載されている場合、他の立体化学の形態もまた本発明に包含されることを理解されたい。化合物のすべての形態、例えば化合物の結晶形態または非結晶形態などもまた本発明に包含される。本発明の化合物を含む組成物、例えば、その特定の立体化学形態を含めた、実質的に純粋な化合物の組成物などもまた意図される。本発明の化合物の2つ以上の立体化学形態の任意の割合での混合物を含めた、本発明の化合物の混合物を任意の割合で含む組成物もまた本発明に包含され、よって、化合物の、ラセミ、非ラセミ、エナンチオエンリッチおよびスケールミック混合物が包含される。

40

【0028】

50

一態様では、本発明の化合物は、それを必要とする個体、例えばヒトにおける以下のいずれか1つまたは複数を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用される：認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害。一変形では、本発明の化合物は、アミン作動性Gタンパク質結合した受容体の調節がそれに対して有利であると考えられている疾患または状態を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用される。一変形では、本発明の化合物は、神経突起成長および／またはニューロン新生および／または神経栄養性作用が有利であると考えられる疾患または状態のいずれか1つまたは複数を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用される。別の変形では、本発明の化合物は、アミン作動性Gタンパク質結合した受容体の調節および神経突起成長および／またはニューロン新生および／または神経栄養性効果が有利であると考えられる疾患または状態を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用される。一変形では、疾患または状態は、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害である。

【0029】

別の態様では、本発明の化合物は、個体における認知機能を改善するおよび／または精神病性作用を減少させるために使用され、それを必要とする個体に、認知機能を改善および／または精神病性作用を減少させるのに有効な、本明細書中に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩のある量を投与するステップを含む。

【0030】

さらなる態様では、本発明の化合物は、個体における神経突起成長を刺激および／またはニューロン新生を促進および／または神経栄養性作用を強化するために使用され、それを必要とする個体に、神経突起成長を刺激および／またはニューロン新生を促進および／または神経栄養性作用を強化するのに有効な、本明細書中に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩のある量を投与するステップを含む。シナプス損失は、アルツハイマー病、統合失調症、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脳卒中、頭部外傷および脊椎損傷を含めた様々な神経変性疾患および状態に伴う。神経突起成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利となり得る。

【0031】

別の態様では、本明細書中に記載されている化合物は、アミン作動性Gタンパク質結合した受容体を調節するために使用され、それを必要とする個体に、アミン作動性Gタンパク質結合した受容体を調節するのに有効な、本明細書中に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩のある量を投与するステップを含む。一変形では、本発明の化合物は、以下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、 α_{1D} 、 α_{2A} および／または α_{2B} ）、セロトニンレセプター（例えば、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ および／または $5-HT_7$ ）、ドーパミン受容体（例えば、 D_{2L} ）およびヒスタミン受容体（例えば、 H_1 、 H_2 および／または H_3 ）。別の変形では、以下の受容体のうちの少なくとも2つを調節する：アドレナリン受容体（例えば、 α_{1D} 、 α_{2A} および／または α_{2B} ）、セロトニンレセプター（例えば、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ および／または $5-HT_7$ ）、ドーパミン受容体（例えば、 D_{2L} ）およびヒスタミン受容体（例えば、 H_1 、 H_2 および／または H_3 ）。別の変形では、以下の受容体のうちの少なくとも3つを調節する：アドレナリン受容体（例えば、 α_{1D} 、 α_{2A} および／または α_{2B} ）、セロトニンレセプター（例えば、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ および／または $5-HT_7$ ）、ドーパミン受容体（例えば、 D_{2L} ）およびヒスタミン受容体（例えば、 H_1 、 H_2 および／または H_3 ）。別の変形では、以下の受容体のそれぞれを調節する：アドレナリン受容体（例えば、 α_{1D} 、 α_{2A} および／または α_{2B} ）、セロトニンレセプター（例えば、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$ および／または $5-HT_7$ ）、ドーパミン受容体（例えば、 D_{2L} ）およびヒスタミン受容体（例えば、 H_1 、 H_2 および／または H_3 ）。別の変形では、以下の受容体のうちの少なくとも1つを調節する： α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 $5-HT_{2A}$ 、 5

ーHT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D₂、H₁、H₂およびH₃。別の変形では、以下の受容体のうちの少なくとも1つを調節する：a_{1D}、a_{2A}、a_{2B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D_{2L}、H₁、H₂およびH₃。別の変形では、以下の受容体のうちの少なくとも2または3または4または5または6または7または8または9または10または11を調節する：a_{1D}、a_{2A}、a_{2B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D₂、H₁、H₂およびH₃。別の変形では、以下の受容体のうちの少なくとも2または3または4または5または6または7または8または9または10または11を調節する：a_{1D}、a_{2A}、a_{2B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、D_{2L}、H₁、H₂およびH₃。さらなる別の変形では、少なくともドーパミン受容体D_{2L}が調節される。別の特変形では、少なくともドーパミン受容体D₂およびセロトニンレセプター5-HT_{2A}が調節される。ある特変形では、少なくともドーパミン受容体D_{2L}が調節される。別の特変形では、少なくともドーパミン受容体D_{2L}およびセロトニンレセプター5-HT_{2A}が調節される。さらに特変形では、少なくともアドレナリン受容体a_{1D}、a_{2A}、a_{2B}およびセロトニンレセプター5-HT₆が調節される。別の特変形では、少なくともアドレナリン受容体a_{1D}、a_{2A}、a_{2B}、セロトニンレセプター5-HT₆および1つまたは複数のセロトニンレセプター5-HT₇、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}およびヒスタミン受容体H₁およびH₂が調節される。さらなる特変形では、ヒスタミン受容体H₁が調節される。別の変形では、本発明の化合物は、本明細書中に詳述されているその任意の受容体調節活性を示し、さらに神経突起成長および／またはニューロン新生を刺激、および／または神経栄養性作用を強化する。一変形では、本明細書中に詳述されている化合物は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、リガンドのヒスタミン受容体H₁および／またはH₂への結合を、約80%未満阻害する。別の変形では、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、リガンドのヒスタミン受容体H₁および／またはH₂への結合を、約75%、70%、65%、60%、55%、または50%未満のいずれかの分だけ阻害する。さらなる変形では、本明細書中に詳述されている化合物は、(a) 当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、リガンドのヒスタミン受容体H₁および／またはH₂への結合を、約80%未満（異なる変形では、約75%、70%、65%、60%、55%、または50%未満のうちのいずれかであってよい）阻害し、(b) 当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、リガンドのドーパミン受容体D_{2L}への結合を、約80%、85%、90%、95%、100%のいずれかを超える分だけ、または約85%および約95%の間、または約90%および約100%の間の分だけ阻害する。さらなる変形では、本明細書中に詳述されている化合物は、(a) 当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、リガンドのヒスタミン受容体H₁および／またはH₂への結合を、約80%未満（異なる変形では、約75%、70%、65%、60%、55%、または50%未満のいずれかであってよい）阻害し、(b) 当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、リガンドのドーパミン受容体D₂への結合を、約80%、85%、90%、95%、100%のいずれかを超える分だけ、または約85%および約95%の間、または約90%および約100%の間の分だけ阻害する。

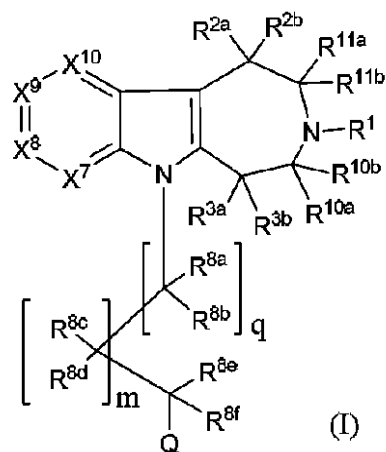
【0032】

本発明はまた、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む医薬組成物を対象とする。本発明の化合物と、使用のための指示書とを含むキットもまた本発明に包含される。

式(I)の化合物：

【0033】

【化 2】



10

またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

(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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

20

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

30

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

40

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、Nまたは CR^4 であり、

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ ア

50

ルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

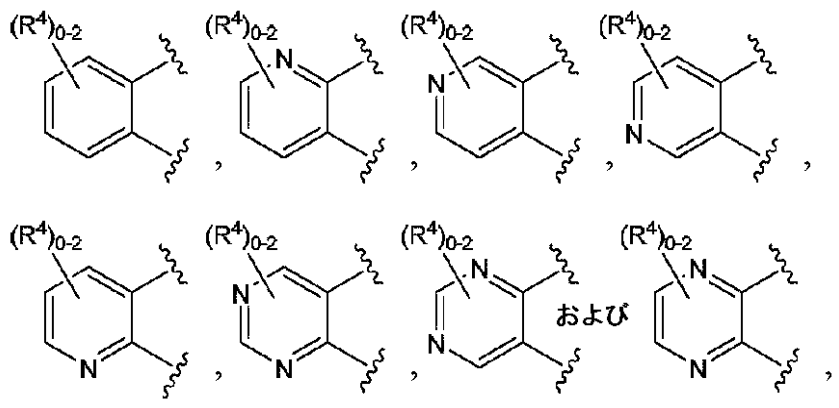
各 m および q は、独立して、0 または 1 であり、

各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、またはジェミナル R^8 と一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成するが、ただし、 R^8 がビシナル R^8 と一緒になって結合を形成する場合、前記ジェミナル R^8 は、ヒドロキシル以外であり、

Q は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアノまたはアルキニルである)。一態様では、化合物は、式 (I) の化合物であり、ここで、適用可能であれば、以下： X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は CR^4 である、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも 1 つは N である、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも 2 つは N である、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの 2 つは N である、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの 2 つは CR^4 である、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの 1 つは N である、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの 3 つは CR^4 である、のいずれか 1 つまたは複数が適用され、存在する場合、各 R^4 は、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換のアリールである、存在する場合、各 R^4 が、独立して、H または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである、存在する場合、各 R^4 が H である、存在する場合、各 R^4 が、独立して、H、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_4$ 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のアリールである、存在する場合、各 R^4 が、独立して、H、ハロ、メチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルである、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、一緒になって、

【0034】

【化 3】



10

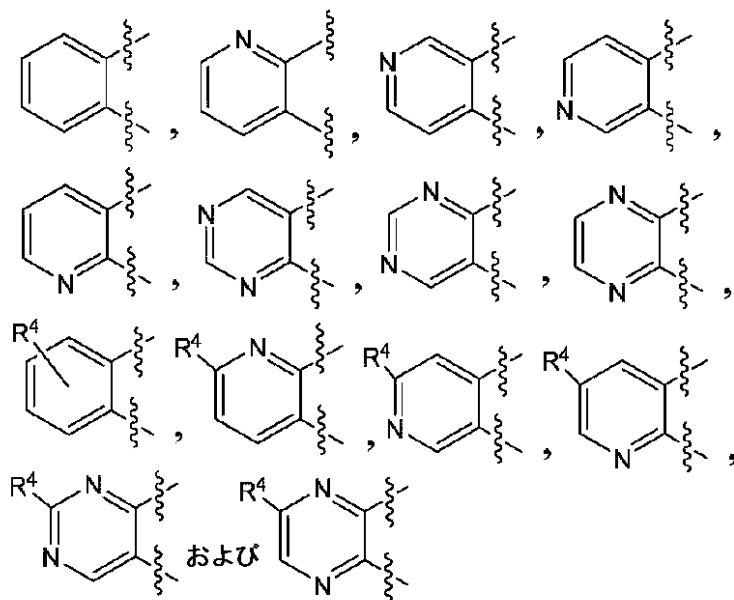
からなる群から選択される芳香族部分を提供する

(式中、各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルである)、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、一緒になって、

20

【0035】

【化 4】



30

からなる群から選択される芳香族部分を提供する

(式中、 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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルである)、存在する場合、各 R^4 が、独立して、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ ペルハロアルキルである、 R^1 が、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルである、 R^1 が、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、アシル、アシルオキシ、カルボ

40

50

ニルアルコキシ、置換もしくは非置換のヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換のアリールである、 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、置換されたフェニル、ピペリジン-4-イル、ヒドロキシシクロペンター-3-イル、ヒドロキシシクロペンター-2-イル、ヒドロキシシクロプロパー-2-イル、1-ヒドロキシ-1-メチルシクロプロパー-2-イル、または1-ヒドロキシ-1, 2, 2-トリメチル-シクロプロパー-3-イルである、各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって、カルボニル部分を形成し、各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノまたはニトロである、各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって、カルボニル部分を形成し、各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、H、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、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する、各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、メチル、ハロであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって、カルボニル部分を形成し、各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、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する、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} のそれぞれがHである、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} のうちの少なくとも1つが、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒に、カルボニル部分を形成する、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} のうちの少なくとも2つが、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒に、カルボニル部分を形成する、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} のうちの少なくとも1つが、フルオロ、メチルであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒に、カルボニル部分を形成する、 R^{2a} および R^{2b} または R^{3a} および R^{3b} のいずれかが、それぞれメチル、フルオロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒に、カルボニル部分を形成する、各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、H、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ヒドロキシルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、H、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、および R^{11b} が、独立して、H、ブロモ、メチル、ヒドロキシルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} のうちの少なくとも1つが、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ヒドロキシル、ハロであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} のうちの少なくとも1つが、メチル、ブロモ、ヒドロキシルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、 R^{10a} および R^{10b} の両方がメチルであるか、またはR

10

20

30

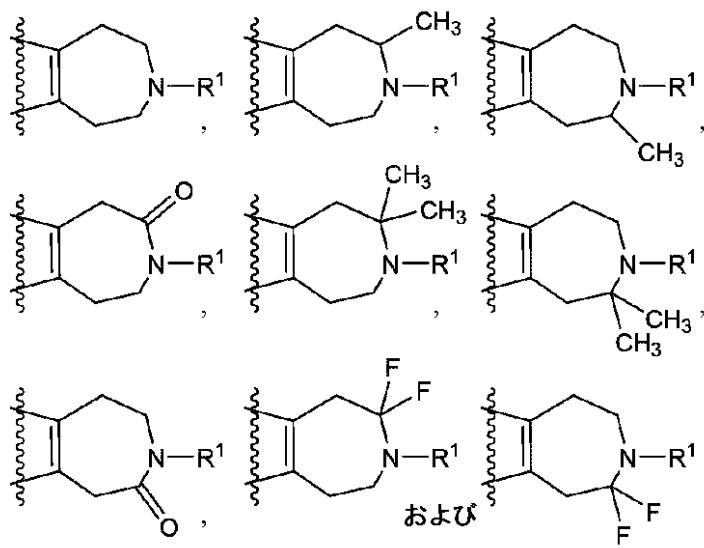
40

50

1^{1a} および $R^{1^{1b}}$ の両方がメチルである、 $R^{1^{0a}}$ および $R^{1^{0b}}$ が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または $R^{1^{1a}}$ および $R^{1^{1b}}$ が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、 $R^{1^{0a}}$ が H であり、 $R^{1^{0b}}$ がメチルまたはブromoである、 $R^{1^{0a}}$ および $R^{1^{0b}}$ を保持する炭素が、R 配置または S 配置にある、 $R^{1^{1a}}$ が H であり、 $R^{1^{1b}}$ がメチルである、 $R^{1^{1a}}$ および $R^{1^{1b}}$ を保持する炭素が、R 配置または S 配置にある、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 $R^{1^{0a}}$ 、 $R^{1^{0b}}$ 、 $R^{1^{1a}}$ および $R^{1^{1b}}$ が、一緒になって、

【0036】

【化5】



10

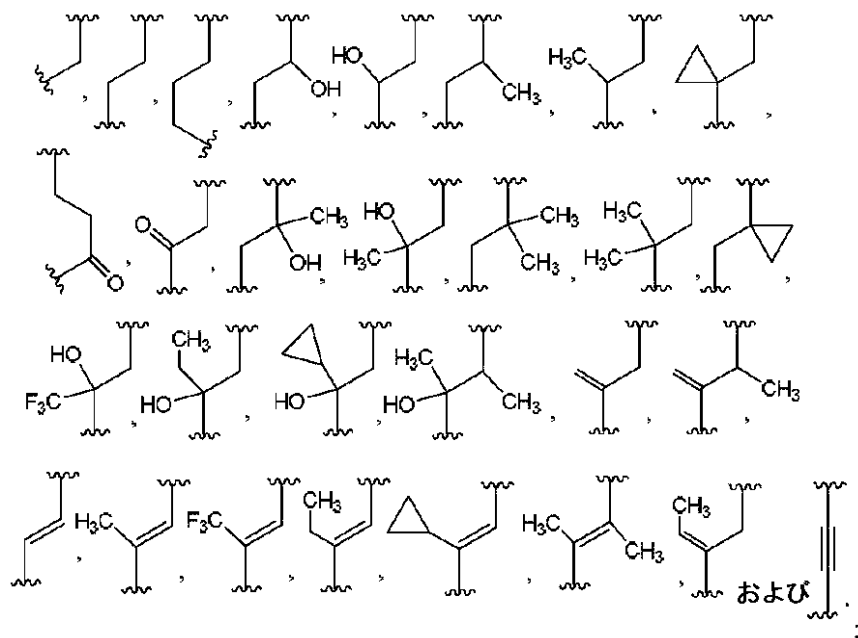
20

からなる群から選択される環を形成する、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、H、ヒドロキシル、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、またはこ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を形成する、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、H、ヒドロキシル、メチルであるか、またはこ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、シクロプロピル部分を形成する、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも1つが、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成する、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも1つが、ビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成する、q が 0 であり、m が 1 である、q および m の両方が 0 である、q、m、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、一緒になって、

【0037】

30

【化 6】



10

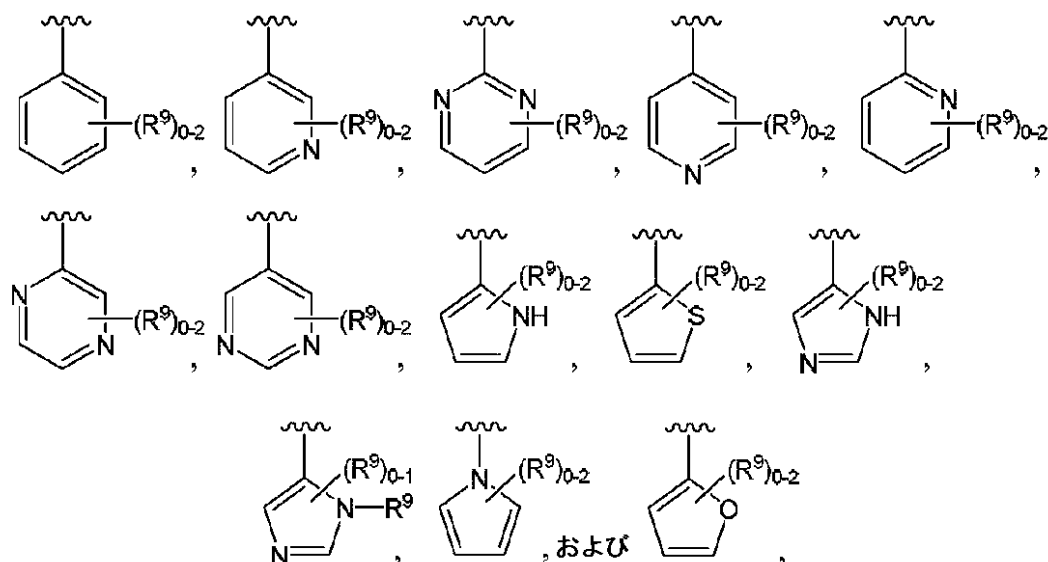
かなる群から選択される部分を形成する、 R^1 が、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、アシル、アシルオキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換のヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換のアリールであり、各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、メチル、フルオロであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって、カルボニル部分を形成し、各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、Hまたはフルオロであり、各 R^{10a} および R^{10b} が、独立して、H、フルオロまたはメチルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、一緒になって、カルボニルを形成し、各 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、H、フルオロまたはメチルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、一緒になって、カルボニルを形成する、Qが、置換もしくは非置換のアリールである、Qが、置換もしくは非置換のピリジル、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、Qが、置換もしくは非置換のフェニルまたはピリジル基である、Qが、少なくとも1つ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、Qが、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロまたはペルハロアルキル部分の少なくとも1つで置換された、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、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、Qが、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである、Qが、置換もしくは非置換のピリジル、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、Qが、メチルまたはハロ基の少なくとも1つで置換された、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、Qが、非置換のシクロアルキルまたは非置換のヘテロシクリルである、Qが、置換もしくは非置換のシクロヘキシル、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、Qが、カルボニル、ヒドロキシメチル、メチルまたはヒドロキシル基の少なくとも1つで置換された、置換されたシクロヘキシル、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、Qが、

30

40

【0038】

【化 7】



10

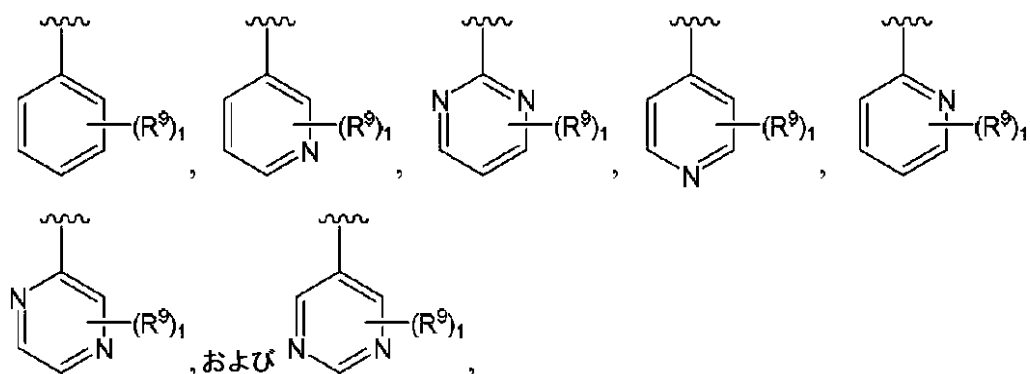
からなる群から選択される

(式中、各 R^9 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、アルコキシ、置換もしくは非置換のアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、アミノアシルまたはアミノカルボニルアミノである)、 Q が、1つ以下の (no more than one) R^9 基で置換されている、 Q が、1つの R^9 基のみで置換されている、 Q が、

20

【0039】

【化 8】



30

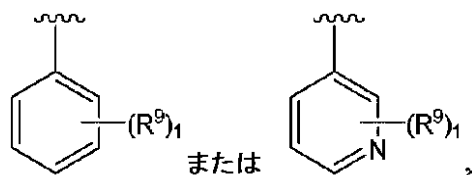
からなる群から選択される

(式中、 R^9 は、 R^{8e} および R^{8f} を保持する炭素に Q が結合している位置に対して、 Q のオルトまたはパラに結合している)、 Q が、

40

【0040】

【化 9】



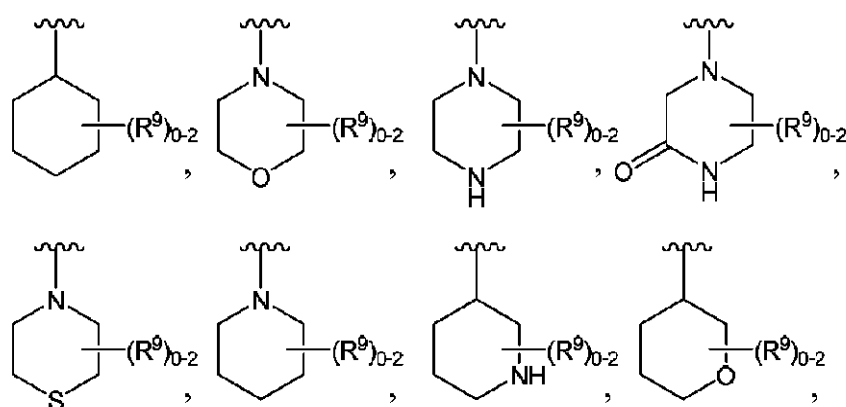
であり、

R^9 が、 R^{8e} および R^{8f} を保持する炭素に Q が結合している位置に対して、 Q のパラに結合している、 Q が、2つの R^9 基で置換されている、 Q が、

50

【0041】

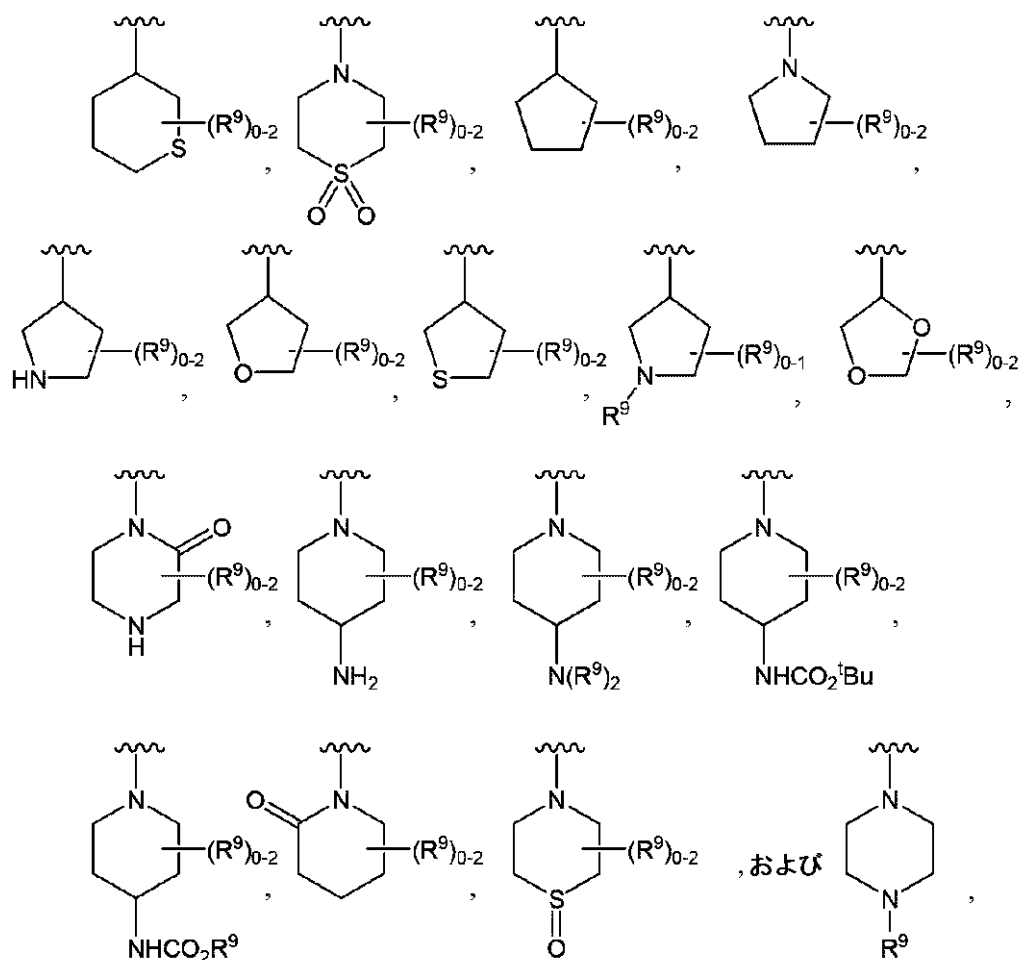
【化10】



10

【0042】

【化11】



20

30

40

からなる群から選択される

(式中、各 R^9 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、アミノアシルまたはアミノカルボニルアミノである)、 Q が、1つ以下の R^9 基で置換されている、 Q が、1つの R^9 基のみで置換されている、 Q が、2つの R^9 基で置換されている、各 R^9 が、独立して、置換もしくは非置換の

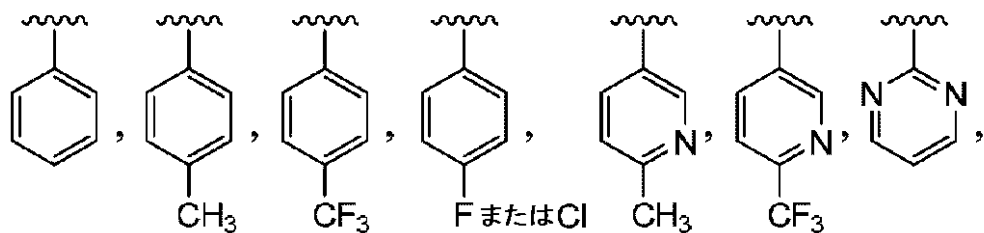
50

C₁～C₄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、各R⁹が、独立して、メチル、-CH₂OH、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、

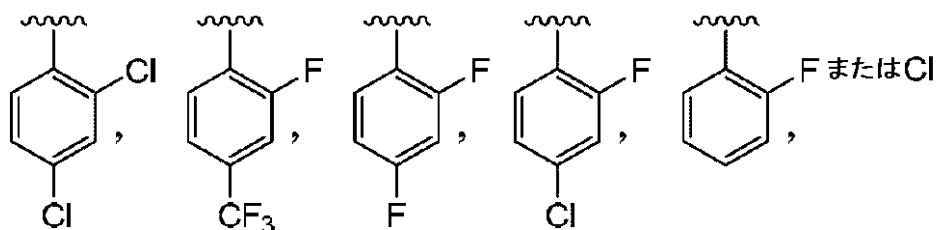
Qが、

【0043】

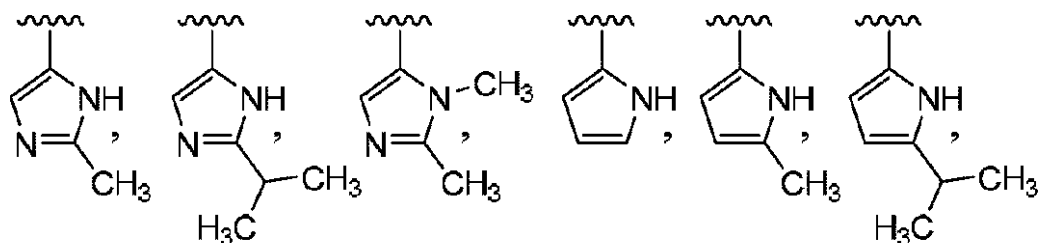
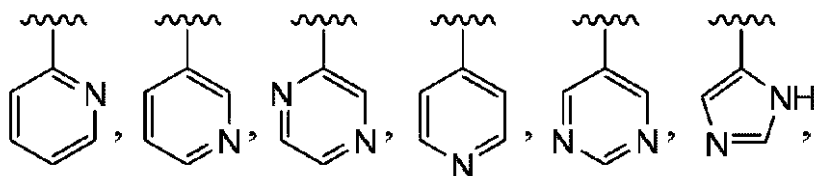
【化12】



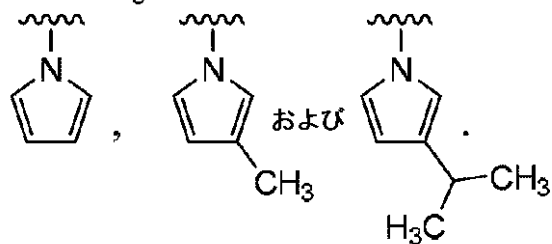
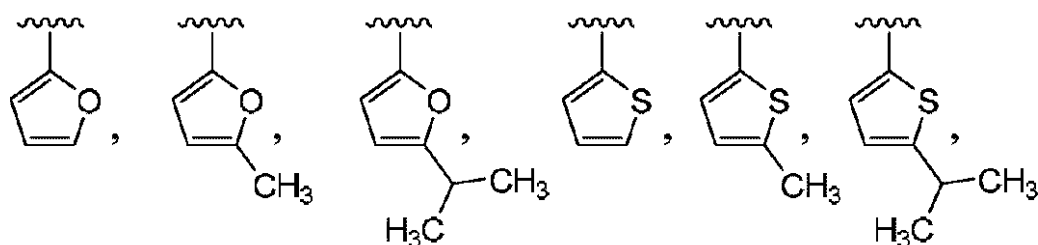
10



20



30



40

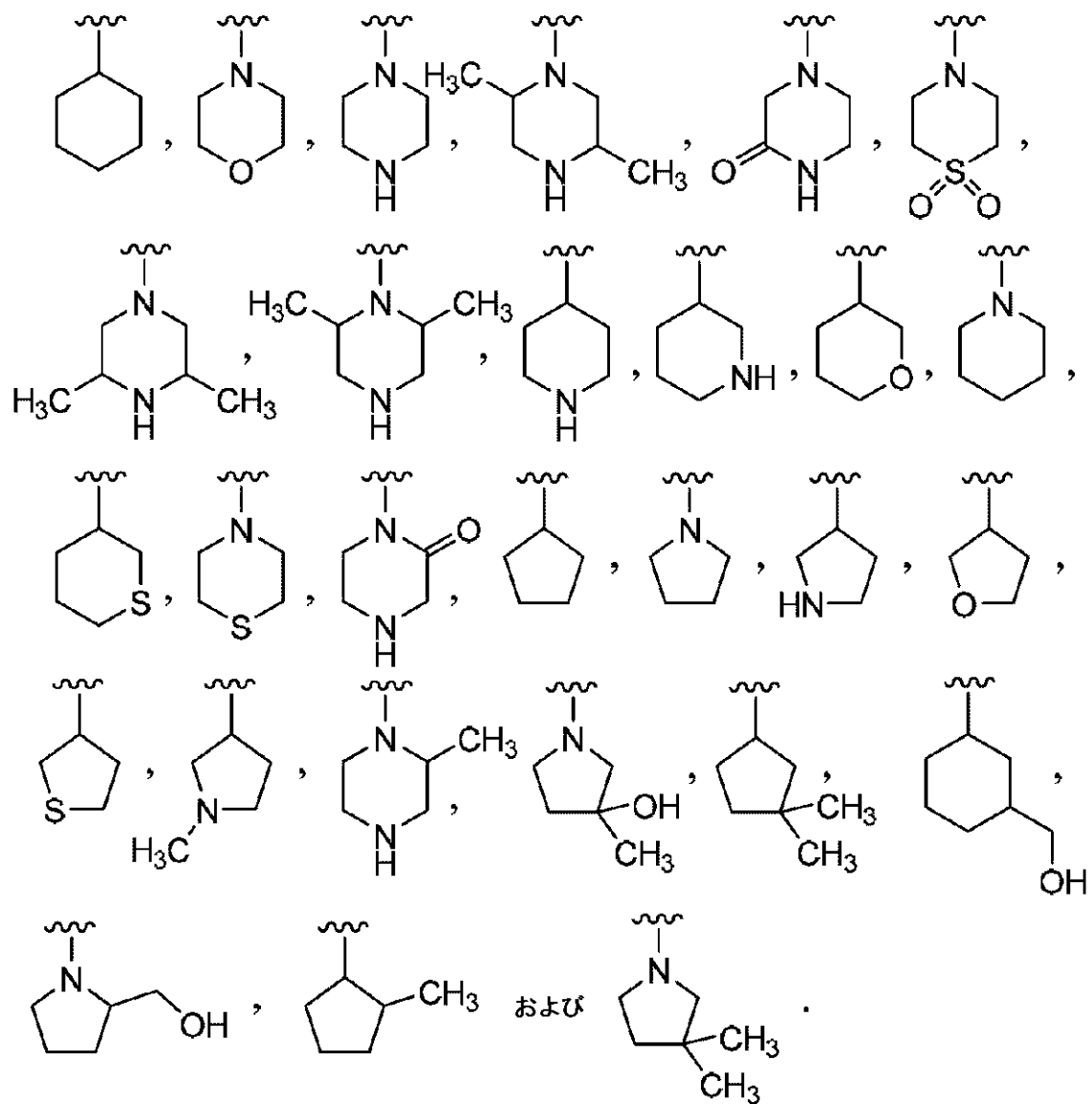
;

からなる群から選択される、

Qが、

【0044】

【化 1 3】



10

20

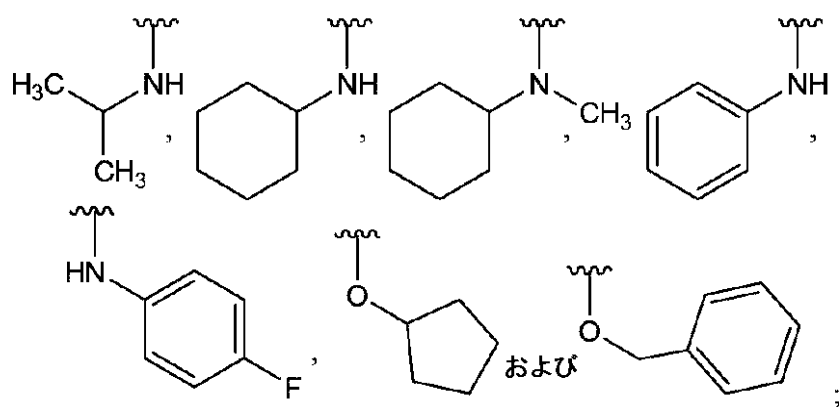
30

からなる群から選択される、
Qが、

【0045】

Qが、置換もしくは非置換のアミノ、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、Qが、

【化 1 5】



R¹ が、非置換のアルキルであり、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、それぞれHであり、各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、独立して、NまたはCHであり、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはヒドロキシルであり、

Qが、置換もしくは非置換のアリールである、 R^1 が、非置換のアルキルであり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、それぞれHであり、各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、独立して、NまたはCHであり、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、または、ジェミナル R^8 と一緒に、メチレンまたは置換されたメチレンを形成し、Qが、置換もしくは非置換のアリールである、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも1つが、ジェミナル R^8 と一緒に、メチレンまたは置換されたメチレンを形成する、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、それぞれHであり、各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、独立して、NまたはCHであり、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、またはビシナル R^8 と一緒に、結合を形成し、Qが、置換または非置換のアリールである、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも1つが、ビシナル R^8 と一緒に、結合を形成する、Qが、置換もしくは非置換のフェニルまたはピリジル基である、Qが、少なくとも1つ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、 R^1 が、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールであり、

各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロであり、各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、Hまたはハロであり、各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、 CR^4 であり、各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、Hまたはメチルであり、Qが、置換もしくは非置換のアリールである、Qが、置換もしくは非置換のピリジル、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、Qが、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロまたはペルハロアルキル部分の少なくとも1つで置換された、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、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、 R^4 が、H、ハロ、ピリジル、メチルまたはトリフルオロメチルである、 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、置換されたフェニル、ペペリジン-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ー-2-イル、1-ヒドロキシ-1-メチルシクロプロパー-2-イル、または1-ヒドロキシ-1, 2, 2-トリメチル-シクロプロパー-3-イルである、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、Hまたはハロであり、各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、Hまたはメチルであり、各 R^4 が、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換または非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、Hであり、

Qが、置換もしくは非置換のシクロヘキシル、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、 R^1 がメチルであり、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも1つが、 CR^4 であり、各 R^4 が、独立して、H、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチルである、Qが、カルボニル、ヒドロキシメチル、メチルまたはヒドロキシル基の少なくとも1つで置換されている、各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒に、カルボニル部分を形成し、

各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、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、各 R^4 が、独立して、H、ハロまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、Hであり、各 R^{10a} および R^{10b} が、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、一緒になって、カルボニル ($=O$) を形成し、各 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または R^{11a} および R^{11b} が、一緒になって、カルボニル ($=O$) を形成する、 Q が、置換もしくは非置換のピリジル、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、
 Q が、メチルまたはハロ基の少なくとも1つで置換された、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、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも1つが、 CR^4 であり、各 R^4 が、独立して、H、ハロまたはメチルである。

10

【0047】

個体におけるヒスタミン受容体を調節する方法であって、それを必要とする個体に本明細書中に詳述されている化合物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0048】

本明細書中に詳述されている化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物もまた提供される。

20

【0049】

キット、例えば、本明細書中に詳述されている化合物と、使用のための指示書とを含むキットなども記載されている。

【0050】

認知障害または認識機能障害 (*impaired cognition*) に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害を処置する方法であって、それを必要とする個体に、本明細書中に詳述されている化合物、またはその薬学的に許容される塩の低用量を投与するステップを含む方法も提供される。(i) 精神病性障害、(ii) 認知の改善 (*improved cognition*) も必要な個体における精神病性障害、または (iii) 少なくとも1つの精神病性症状および認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害を処置する方法であって、それを必要とする個体に、本明細書中に詳述されている化合物、またはその薬学的に許容される塩の高用量を投与するステップを含む方法もまた提供される。認知障害または認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置のための薬物の製造における、本明細書中に詳述されている化合物、またはその薬学的に許容される塩の低用量の使用も提供される。(i) 精神病性障害、(ii) 認知の改善も必要な個体における精神病性障害、または (iii) 少なくとも1つの精神病性症状および認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置のための薬物の製造における、本明細書中に詳述されている化合物、またはその薬学的に許容される塩の高用量の使用も同様に提供される。一例では、化合物の低用量と、認知障害または認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置における前認識効果 (*procognitive effect*) を達成するための指示書とを含むキットが提供される。別の例では、本明細書中に詳述されている化合物、またはその薬学的に許容される塩の高用量と、(i) 認知障害または認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置における前認識効果、ならびに (ii) 精神病性障害、認知の改善も必要な個体における精神病性障害、または少なくとも1つの精神病性症状および認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置における抗精神病性効果を達成するための指示書とを含むキットが提供される。

30

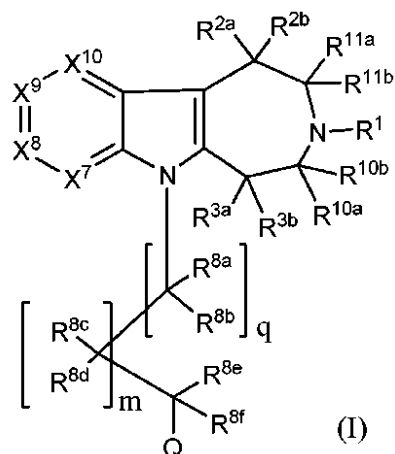
40

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

50

式 (I) の化合物
【化 202】



10

(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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

20

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

30

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

40

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、Nまたは CR^4 であり、

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ ア

50

ルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

各 m および q は、独立して、0 または 1 であり、

各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、またはジェミナル R^8 と一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成するが、ただし、 R^8 がビシナル R^8 と一緒になって結合を形成する場合、前記ジェミナル R^8 は、ヒドロキシル以外であり、

Q は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアノまたはアルキニルである）、

またはその塩もしくは溶媒和物。

(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)

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも 2 つが N である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの 2 つが N であり、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの 2 つが CR^4 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの 1 つが N であり、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの 3 つが CR^4 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

各 R^4 が、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換のアリールである、項目 1 から 6 のいずれかに記載の化合物。

(項目 8)

各 R^4 が、独立して、H または置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである、項目 1 から 6 のいずれかに記載の化合物。

(項目 9)

各 R^4 が H である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

各 R^4 が、独立して、H、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_4$ 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のアリールである、項目 1 から 6 のいずれかに記載の化合物。

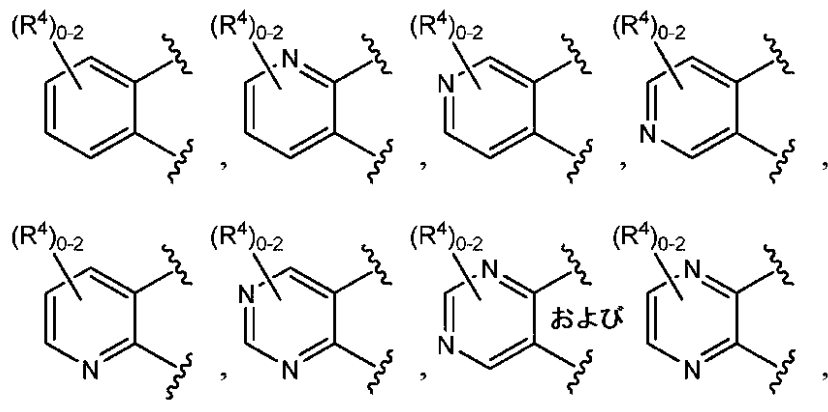
(項目 11)

各 R^4 が、独立して、H、ハロ、メチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、一緒になって、

【化 203】

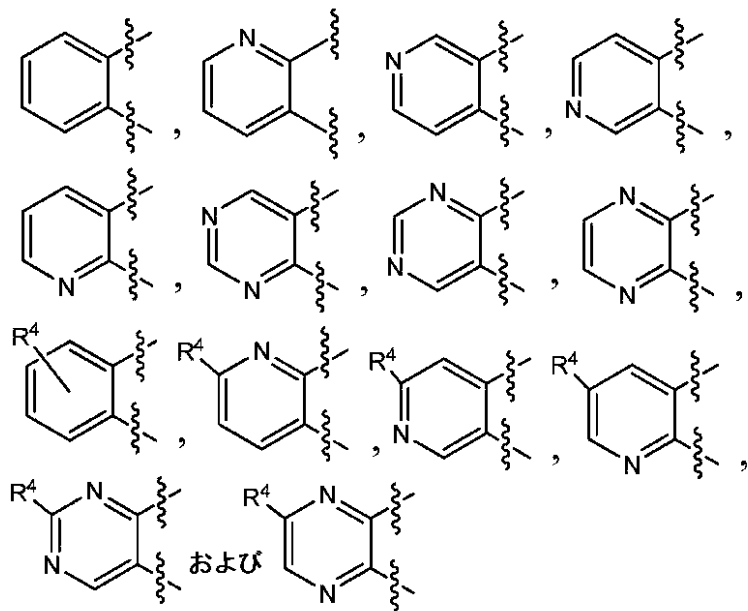


(式中、各 R^4 は、独立して、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルである) からなる群から選択される芳香族部分を提供する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 13)

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、一緒になって、

【化 204】



10

20

30

40

50

(式中、 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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、アルキルスルホニルアミノまたはアシルである)

からなる群から選択される芳香族部分を提供する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 14)

各 R^4 が、独立して、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ ペルハロアルキルである、項目 12 または 13 に記載の化合物。

10

(項目 15)

R^1 が、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルである、項目 1 から 14 のいずれかに記載の化合物。

(項目 16)

R^1 が、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換のアリールである、項目 1 から 14 のいずれかに記載の化合物。

20

(項目 17)

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、置換されたフェニル、ペリジンを 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、項目 1 から 14 のいずれかに記載の化合物。

(項目 18)

各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって、カルボニル部分を形成し、

30

各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノまたはニトロである、

項目 1 から 17 のいずれかに記載の化合物。

(項目 19)

各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって、カルボニル部分を形成し、

各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、H、非置換の $C_1 \sim C_8$ 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する、

40

項目 1 から 17 のいずれかに記載の化合物。

(項目 20)

各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、メチル、ハロであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって、カルボニル部分を形成し、

各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、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する、

項目 1 から 17 のいずれかに記載の化合物。

(項目 21)

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} のそれぞれが、Hである、項目 1 から 17 のい

50

れかに記載の化合物。

(項目 2 2)

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} のうちの少なくとも 1 つが、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、カルボニル部分を形成する、項目 1 から 17 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 3)

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} のうちの少なくとも 2 つが、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、カルボニル部分を形成する、項目 1 から 17 のいずれかに記載の化合物。

10

(項目 2 4)

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} のうちの少なくとも 1 つが、フルオロ、メチルであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、カルボニル部分を形成する、項目 1 から 17 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 5)

R^{2a} および R^{2b} または R^{3a} および R^{3b} のいずれかが、それぞれメチル、フルオロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、カルボニル部分を形成する、項目 1 から 17 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 6)

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、H、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ヒドロキシルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

20

(項目 2 7)

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、H、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

30

(項目 2 8)

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、および R^{11b} が、独立して、H、ブromo、メチル、ヒドロキシルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 9)

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} のうちの少なくとも 1 つが、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ヒドロキシル、ハロであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

40

(項目 3 0)

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} のうちの少なくとも 1 つが、メチル、ブromo、ヒドロキシルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニルを形成する、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

(項目 3 1)

50

R^{10a} および R^{10b} の両方がメチルであるか、または R^{11a} および R^{11b} の両方がメチルである、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

(項目 32)

R^{10a} および R^{10b} が、これらが結合している炭素と一緒にあって、カルボニルを形成するか、または R^{11a} および R^{11b} が、これらが結合している炭素と一緒にあって、カルボニルを形成する、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

(項目 33)

R^{10a} が H であり、 R^{10b} がメチルまたはブromoである、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

(項目 34)

R^{10a} および R^{10b} を保持する炭素が、R 配置または S 配置にある、項目 33 に記載の実質的に純粋な化合物を含む組成物。

(項目 35)

R^{11a} が H であり、 R^{11b} がメチルである、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

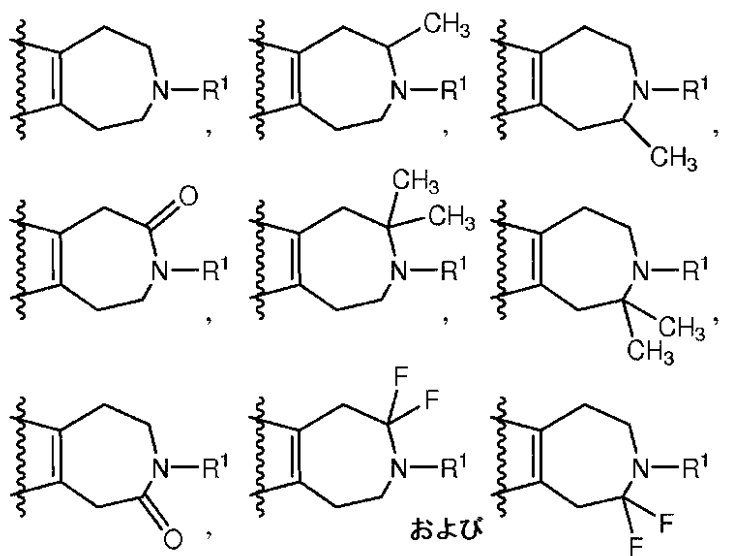
(項目 36)

R^{11a} および R^{11b} を保持する炭素が、R 配置または S 配置にある、項目 35 に記載の実質的に純粋な化合物を含む組成物。

(項目 37)

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、一緒にあって、

【化 205】



からなる群から選択される環を形成する、項目 1 から 30 のいずれかに記載の化合物。

(項目 38)

各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、H、ヒドロキシル、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^8 と一緒にあって、シクロアルキル部分を形成する、項目 1 から 37 のいずれかに記載の化合物。

(項目 39)

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも 1 つが、ジェミナル R^8 と一緒にあって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成する、項目 1 から 37 のいずれかに記載の化合物。

(項目 40)

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} のうちの少なくとも 1 つが、ビ

10

20

30

40

50

シナル R^8 と一緒になって、結合を形成する、項目 1 から 37 のいずれかに記載の化合物

。

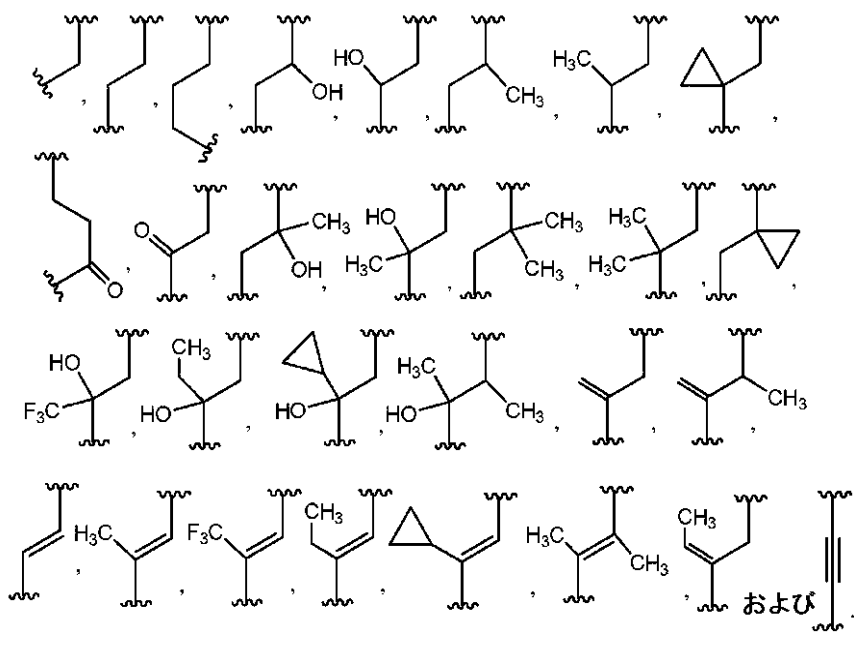
(項目 4 1)

q が 0 であり、 m が 1 または 0 である、項目 1 から 37 のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 2)

q 、 m 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、一緒になって、

【化 206】



10

20

からなる群から選択される部分を形成する、項目 1 から 37 のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 3)

R^1 が、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換のアリールであり、

30

各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、メチル、フルオロであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって、カルボニル部分を形成し、

各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、H または フルオロであり、

各 R^{10a} および R^{10b} が、独立して、H、フルオロまたはメチルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、一緒になって、カルボニルを形成し、

各 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、H、フルオロまたはメチルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、一緒になって、カルボニルを形成する、

項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 4)

40

Q が、置換もしくは非置換のアリールである、項目 1 から 43 のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 5)

Q が、置換もしくは非置換のピリジル、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、項目 1 から 43 のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 6)

Q が、置換もしくは非置換のフェニルまたはピリジル基である、項目 1 から 43 のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 7)

50

Qが、少なくとも1つ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、項目1から43のいずれかに記載の化合物。

(項目48)

Qが、置換もしくは非置換のC₁~C₈アルキル、ハロまたはペルハロアルキル部分の少なくとも1つで置換された、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、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、項目1から43のいずれかに記載の化合物。

(項目49)

Qが、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである、項目1から43のいずれかに記載の化合物。

10

(項目50)

Qが、置換もしくは非置換のピリジル、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、項目1から43のいずれかに記載の化合物。

(項目51)

Qが、メチルまたはハロ基の少なくとも1つで置換された、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、項目50に記載の化合物。

(項目52)

Qが、非置換のシクロアルキルまたは非置換のヘテロシクリルである、項目1から43のいずれかに記載の化合物。

20

(項目53)

Qが、置換もしくは非置換のシクロヘキシル、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、項目1から43のいずれかに記載の化合物。

(項目54)

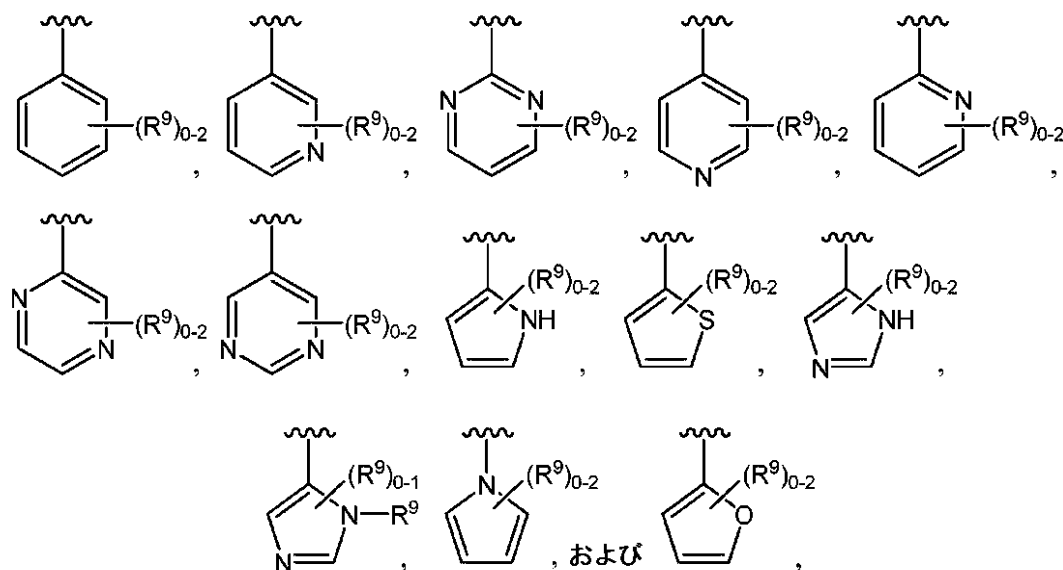
Qが、カルボニル、ヒドロキシメチル、メチルまたはヒドロキシル基の少なくとも1つで置換された、置換されたシクロヘキシル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、シクロペンチルまたはピロリジニル部分である、項目1から43のいずれかに記載の化合物。

(項目55)

30

Qが、

【化207】



40

(式中、各R⁹は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、ペルハロアルキル、ペルハロアル

50

コキシ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、アルコキシ、置換もしくは非置換のアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、アミノアシルまたはアミノカルボニルアミノである)

からなる群から選択される、項目 1 から 43 のいずれかに記載の化合物。

(項目 56)

Q が、1 つ以下の R^9 基で置換されている、項目 55 に記載の化合物。

(項目 57)

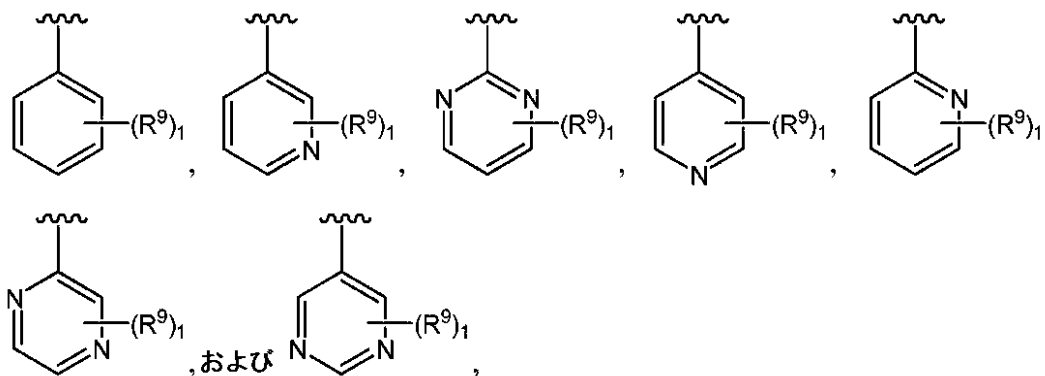
Q が、1 つの R^9 基のみで置換されている、項目 55 に記載の化合物。

10

(項目 58)

Q が、

【化 208】



20

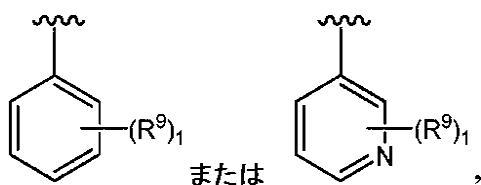
(式中、 R^9 は、 R^{8e} および R^{8f} を保持する炭素に Q が結合している位置に対して、Q のオルトまたはパラに結合している)

からなる群から選択される、項目 57 に記載の化合物。

(項目 59)

Q が、

【化 209】



30

であり、

R^9 が、 R^{8e} および R^{8f} を保持する炭素に Q が結合している位置に対して、Q のパラに結合している、

40

項目 58 に記載の化合物。

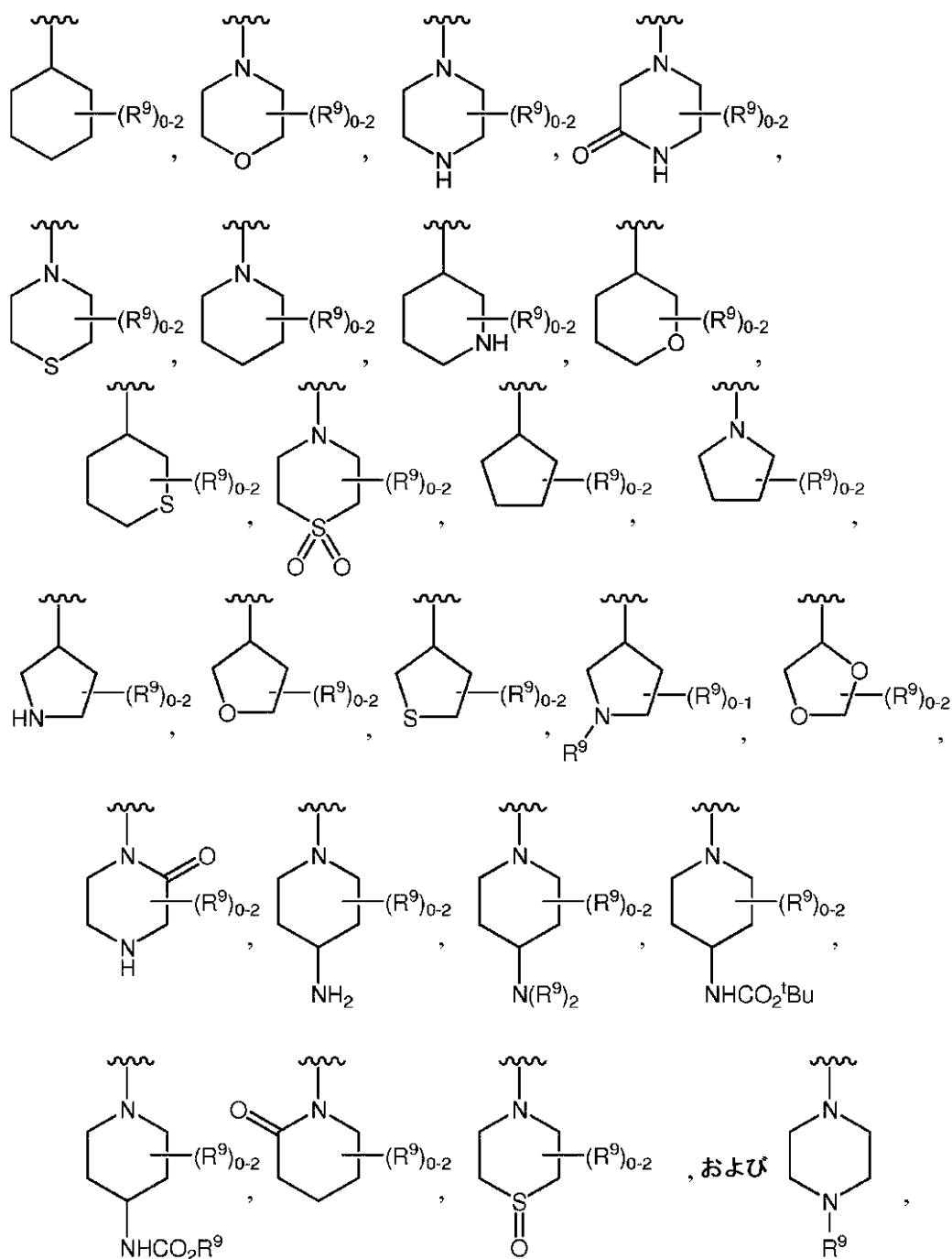
(項目 60)

Q が、2 つの R^9 基で置換されている、項目 55 に記載の化合物。

(項目 61)

Q が、

【化 2 1 0】



(式中、各 R^9 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、アミノアシルまたはアミノカルボニルアミノである) からなる群から選択される、項目 1 から 43 のいずれかに記載の化合物。

(項目 6 2)

Q が、1 つ以下の R^9 基で置換されている、項目 6 1 に記載の化合物。

(項目 6 3)

Q が、1 つの R^9 基のみで置換されている、項目 6 1 に記載の化合物。

(項目 6 4)

Q が、2 つの R^9 基で置換されている、項目 6 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 6 5)

各 R⁹ が、独立して、置換もしくは非置換の C₁ ~ C₄ 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、項目 5 5 から 6 4 のいずれかに記載の化合物。

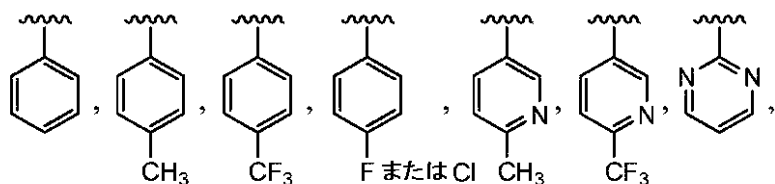
(項目 6 6)

各 R⁹ が、独立して、メチル、-CH₂OH、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、項目 5 5 から 6 4 のいずれかに記載の化合物。

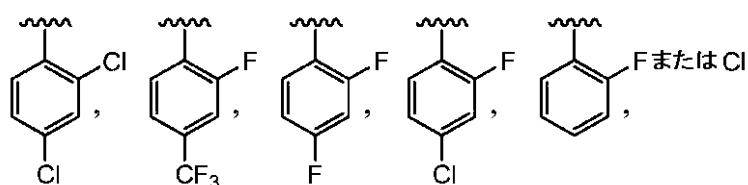
(項目 6 7)

Q が、

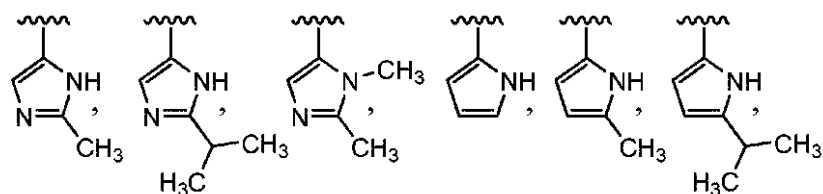
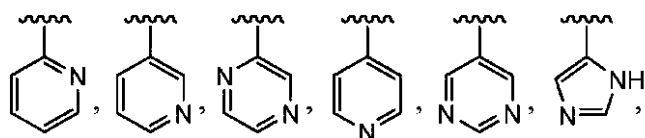
【化 2 1 1】



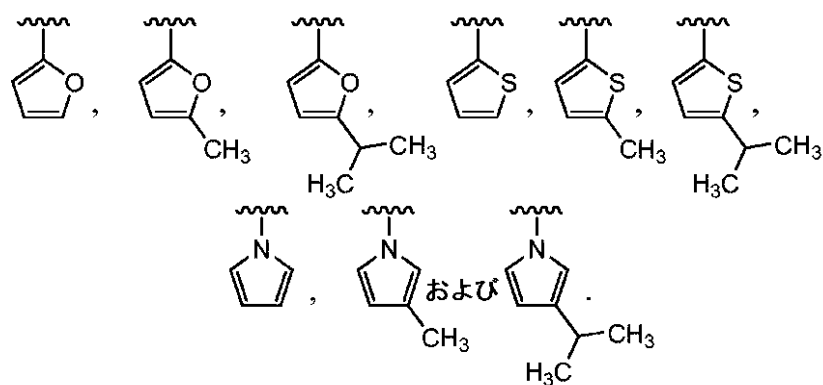
10



20



30



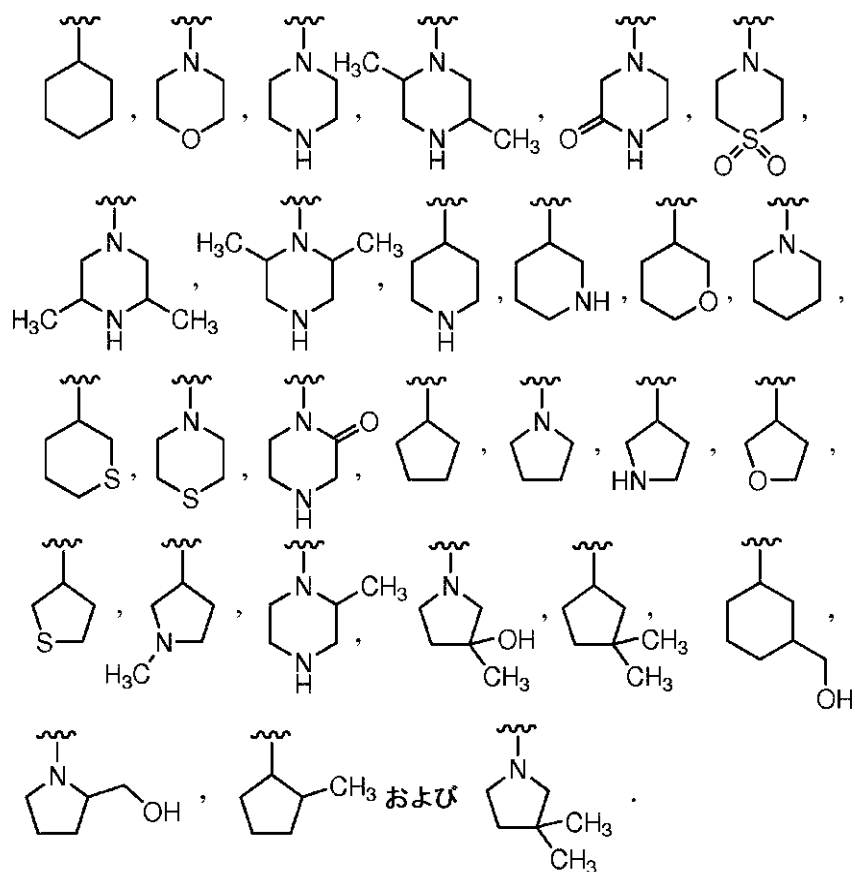
40

からなる群から選択される、項目 1 から 4 3 のいずれかに記載の化合物。

(項目 6 8)

Q が、

【化 2 1 2】



10

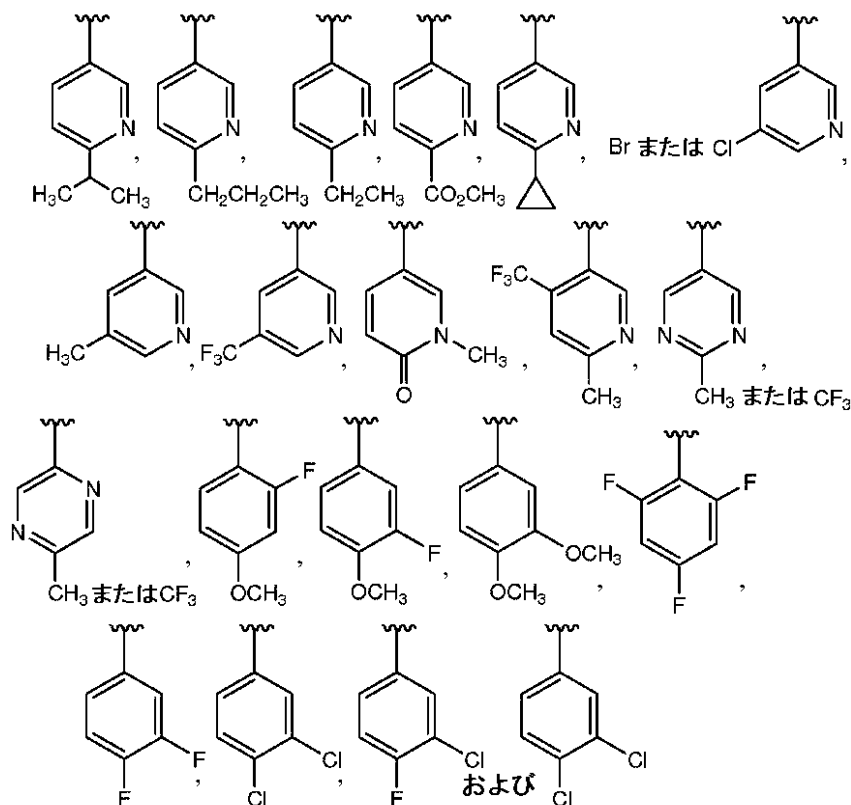
20

からなる群から選択される、項目 1 から 4 3 のいずれかに記載の化合物。

(項目 6 9)

Q が、

【化 2 1 3】



10

20

からなる群から選択される、項目 1 から 4 3 のいずれかに記載の化合物。

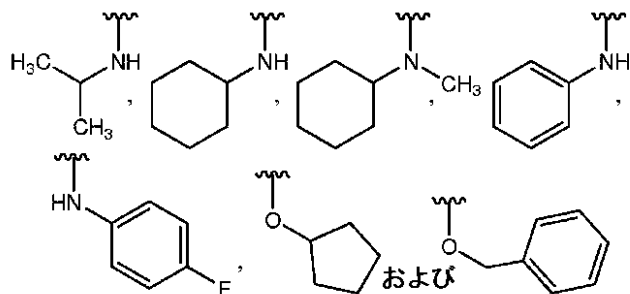
(項目 7 0)

Q が、置換もしくは非置換のアミノ、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 1 から 4 3 のいずれかに記載の化合物。

(項目 7 1)

Q が、

【化 2 1 4】



30

40

からなる群から選択される、項目 1 から 4 3 のいずれかに記載の化合物。

(項目 7 2)

R^1 が、非置換のアルキルであり、
 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、それぞれ H であり、
 各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} が、独立して、N または CH であり、
 各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはヒドロキシルであり、

50

Qが、置換もしくは非置換のアリールである、
項目1に記載の化合物。

(項目73)

R¹が、非置換のアルキルであり、
R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}およびR^{11b}が、それぞれHであり、

各X⁷、X⁸、X⁹およびX¹⁰が、独立して、NまたはCHであり、

各R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}およびR^{8f}が、独立して、HまたはC₁～C₄アルキルであるか、または、ジェミナルR⁸と一緒にあって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成し、

Qが、置換もしくは非置換のアリールである、
項目1に記載の化合物。

(項目74)

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}およびR^{8f}のうちの少なくとも1つが、ジェミナルR⁸と一緒にあって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成する、項目73に記載の化合物。

(項目75)

R¹が、非置換のアルキルであり、
R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}およびR^{11b}が、それぞれHであり、

各X⁷、X⁸、X⁹およびX¹⁰が、独立して、NまたはCHであり、

各R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}およびR^{8f}が、独立して、HまたはC₁～C₄アルキルであるか、またはビシナルR⁸と一緒にあって、結合を形成し、

Qが、置換または非置換のアリールである、
項目1に記載の化合物。

(項目76)

R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}およびR^{8f}のうちの少なくとも1つが、ビシナルR⁸と一緒にあって、結合を形成する、項目75に記載の化合物。

(項目77)

Qが、置換もしくは非置換のフェニルまたはピリジル基である、項目72から76のいずれかに記載の化合物。

(項目78)

Qが、少なくとも1つ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、項目70に記載の化合物。

(項目79)

R¹が、置換もしくは非置換のC₁～C₈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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールであり、

各R^{2a}およびR^{2b}が、独立して、H、非置換のC₁～C₈アルキルまたはハロであり、

各R^{3a}およびR^{3b}が、独立して、Hまたはハロであり、

各X⁷、X⁸、X⁹およびX¹⁰が、CR⁴であり、

各R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}およびR^{11b}が、独立して、Hまたはメチルであり、

Qが、置換もしくは非置換のアリールである、
項目1に記載の化合物。

(項目80)

Qが、置換もしくは非置換のピリジル、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、項目79に記載の化合物。

(項目81)

Qが、置換もしくは非置換のC₁～C₈アルキル、ハロまたはペルハロアルキル部分の

10

20

30

40

50

少なくとも1つで置換された、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、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、項目80に記載の化合物。

(項目82)

R^4 が、H、ハロ、ピリジル、メチルまたはトリフルオロメチルである、項目79から81のいずれかに記載の化合物。

(項目83)

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、置換されたフェニル、ピペリジン-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ー-2-イル、1-ヒドロキシ-1-メチルシクロプロパー-2-イル、または1-ヒドロキシ-1, 2, 2-トリメチル-シクロプロパー-3-イルである、項目79から82のいずれかに記載の化合物。

(項目84)

R^1 が、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、
各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、Hまたはハロであり、
各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、Hまたはメチルであり、
各 R^4 が、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換または非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、
各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、Hであり、
Qが、置換もしくは非置換のシクロヘキシル、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、
項目1に記載の化合物。

(項目85)

R^1 がメチルであり、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも1つが、 CR^4 であり、各 R^4 が、独立して、H、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチルである、項目84に記載の化合物。

(項目86)

Qが、カルボニル、ヒドロキシメチル、メチルまたはヒドロキシル基の少なくとも1つで置換されている、項目84または85に記載の化合物。

(項目87)

R^1 が、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、
各 R^{2a} および R^{2b} が、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または R^{2a} および R^{2b} が、一緒になって、カルボニル部分を形成し、
各 R^{3a} および R^{3b} が、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、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、
各 R^4 が、独立して、H、ハロまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、
各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} が、Hであり、
各 R^{10a} および R^{10b} が、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または R^{10a} および R^{10b} が、一緒になって、カルボニル(=O)を形成し、
各 R^{11a} および R^{11b} が、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または R^{11a} および R^{11b} が、一緒になって、カルボニル(=O)を形成する、
項目1に記載の化合物。

(項目88)

Qが、置換もしくは非置換のピリジル、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、項目87に記載の化合物。

(項目 8 9)

Q が、メチルまたはハロ基の少なくとも 1 つで置換された、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、項目 8 8 に記載の化合物。

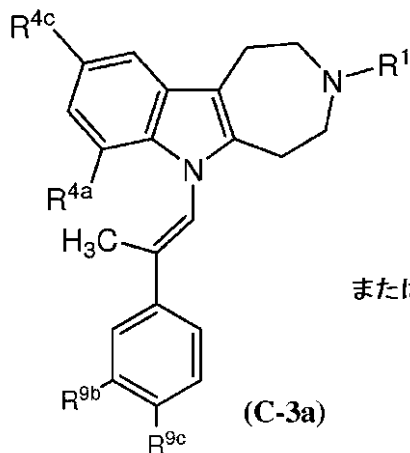
(項目 9 0)

X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも 1 つが、 CR^4 であり、各 R^4 が、独立して、H、ハロまたはメチルである、項目 8 7 から 8 9 のいずれかに記載の化合物。

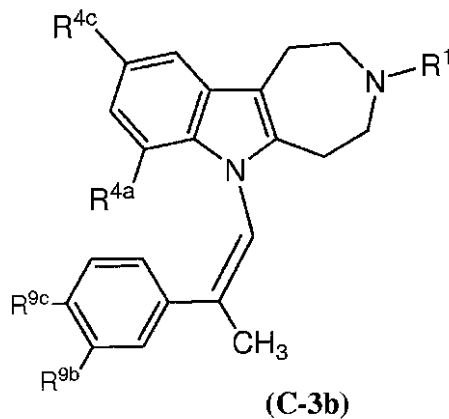
(項目 9 1)

式 (C-3 a) または (C-3 b) の化合物

【化 2 1 5】



または



(式中、

R^1 は、 CH_3 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ であり、

R^{4a} は、H または F であり、

R^{4c} は、H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F、 CF_3 、または $-NHCH_3$ であり、

R^{9b} は、H または F であり、

R^{9c} は、F、 CF_3 、 OCH_3 、 $-CONH(CH_3)$ 、または $-CON(CH_3)_2$ である)、

またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 9 2)

R^1 が CH_3 であり、 R^{4a} が H であり、 R^{4c} が CH_3 、Cl、F または $-NHCH_3$ であり、 R^{9b} が H または F であり、 R^{9c} が F、 OCH_3 、 $-CONH(CH_3)$ または $-CON(CH_3)_2$ である、項目 9 1 に記載の化合物。

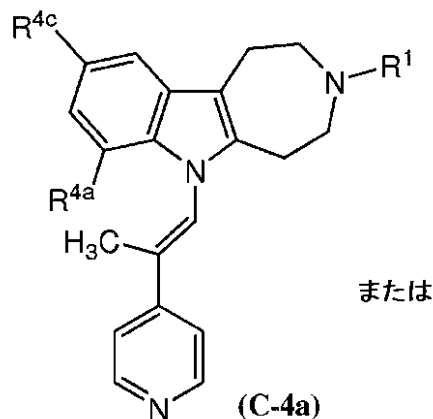
(項目 9 3)

R^1 が CH_3 であり、 R^{4a} が H であり、 R^{4c} が CH_3 、Cl、F または $-NHCH_3$ であり、 R^{9b} が H であり、 R^{9c} が F または OCH_3 である、項目 9 1 に記載の化合物。

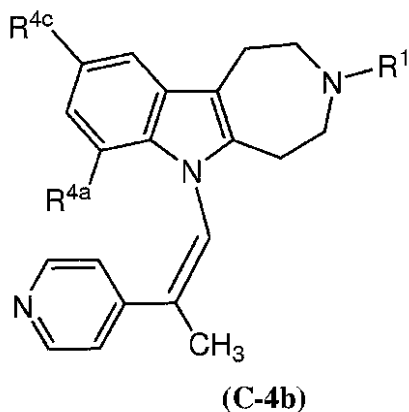
(項目 9 4)

式 (C-4 a) または (C-4 b) の化合物

【化 2 1 6】



または



10

(式中、

R¹ は、CH₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CF₃、または-CH₂CH₂C(CH₃)₂OHであり、

R^{4a} は、HまたはFであり、

R^{4c} は、H、CH₃、CF₃、Cl、F、または-NHCH₃である)、

またはその塩もしくは溶媒和物。

20

(項目 9 5)

R¹ がCH₃であり、R^{4a} がHであり、R^{4c} がCH₃、Cl、Fまたは-NHCH₃である、項目 9 4 に記載の化合物。

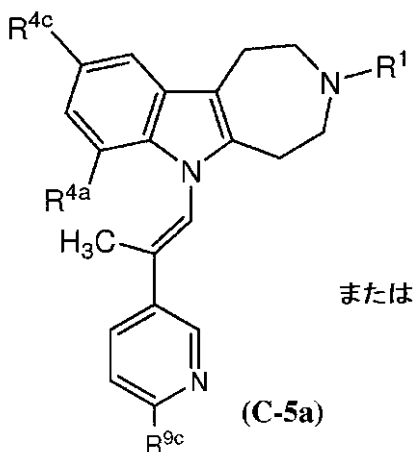
(項目 9 6)

R¹ がCH₃であり、R^{4a} がHであり、R^{4c} がCH₃、Cl、Fである、項目 9 4 に記載の化合物。

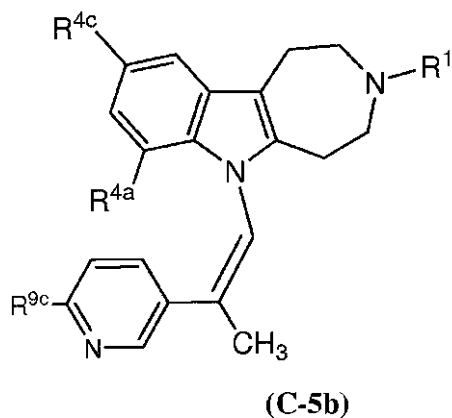
(項目 9 7)

式 (C-5 a) または (C-5 b) の化合物

【化 2 1 7】



または



30

40

(式中、

R¹ は、CH₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CF₃、または-CH₂CH₂C(CH₃)₂OHであり、

R^{4a} は、HまたはFであり、

R^{4c} は、H、CH₃、CF₃、Cl、F、または-NHCH₃であり、

R^{9c} は、H、F、CH₃、CF₃、OCH₃、-CONH(CH₃)、または-CON(CH₃)₂である)、

50

またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 9 8)

R^1 が CH_3 であり、 R^{4a} が H であり、 R^{4c} が CH_3 、Cl、F または $-NHCH_3$ であり、 R^{9c} が H、F、または CH_3 である、項目 9 7 に記載の化合物。

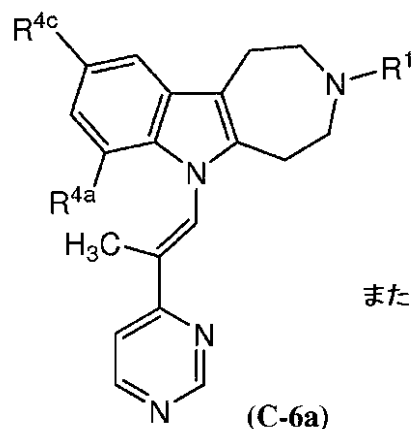
(項目 9 9)

R^1 が CH_3 であり、 R^{4a} が H であり、 R^{4c} が CH_3 、Cl、F であり、 R^{9c} が H または CH_3 である、項目 9 7 に記載の化合物。

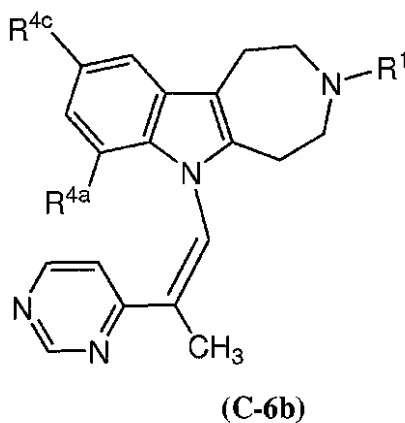
(項目 1 0 0)

式 (C-6 a) または (C-6 b) の化合物

【化 2 1 8】



または



(式中、

R^1 は、 CH_3 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ であり、

R^{4a} は、H または F であり、

R^{4c} は、H、 CH_3 、 CF_3 、Cl、F、または $-NHCH_3$ である)、

またはその塩もしくは溶媒和物。

(項目 1 0 1)

R^1 が CH_3 であり、 R^{4a} が H であり、 R^{4c} が CH_3 、Cl、F または $-NHCH_3$ である、項目 1 0 0 に記載の化合物。

(項目 1 0 2)

R^1 が CH_3 であり、 R^{4a} が H であり、 R^{4c} が CH_3 、Cl、F である、項目 1 0 0 に記載の化合物。

(項目 1 0 3)

個体においてヒスタミン受容体を調節する方法であって、それを必要とする個体に、項目 1 から 1 0 2 のいずれかに記載の化合物を投与するステップを含む方法。

(項目 1 0 4)

項目 1 から 1 0 2 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

(項目 1 0 5)

項目 1 から 1 0 2 のいずれかに記載の化合物と、使用のための指示書とを含むキット。

(項目 1 0 6)

認知障害、または認識機能障害に伴う少なくとも 1 つの症状を引き起こすことを特徴とする障害を処置する方法であって、それを必要とする個体に、項目 1 から 1 0 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の低用量を投与するステップを含む方法。

(項目 1 0 7)

(i) 精神病性障害、(ii) 認知の改善も必要な個体における精神病性障害または (

10

20

30

40

50

i i i) 少なくとも1つの精神病性症状、および認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害を処置する方法であって、それを必要とする個体に、項目1から102のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の高用量を投与するステップを含む方法。

(項目108)

認知障害、または認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置のための薬物の製造における、項目1から102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される塩の低用量の使用。

(項目109)

(i) 精神病性障害、(i i) 認知の改善も必要な個体における精神病性障害、または(i i i) 少なくとも1つの精神病性症状、および認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置のための薬物の製造における、項目1から102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される塩の高用量の使用。

10

(項目110)

項目1から102のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の低用量と、認知障害、または認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置における前認識効果を達成するための指示書とを含むキット。

(項目111)

項目1から102のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の高用量と、(i) 認知障害、または認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置における前認識効果、ならびに(i i) 精神病性障害、認知の改善も必要な個体における精神病性障害、または少なくとも1つの精神病性症状、および認識機能障害に伴う少なくとも1つの症状を引き起こすことを特徴とする障害の処置における抗精神病性効果を達成するための指示書とを含むキット。

20

(項目112)

化合物2、160、248、253、254および283、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。

【発明を実施するための形態】

【0051】

定義

本明細書中で使用する場合、他で明らかに示されていない限り、「a」、「an」などの用語の使用は、1つまたは複数を指す。

【0052】

本明細書中の数値またはパラメータの「約」という言及は、数値またはパラメータそれ自体を対象とする実施形態を含む(および表す)。例えば、「約X」と言及している記載は、「X」の記載を含む。

【0053】

他に明らかに示されていない限り、「個体」とは、本明細書で使用する場合、これだけに限らないが、ヒトを含めた哺乳動物を意図する。

40

【0054】

本明細書で使用する場合、「アミン作動性Gタンパク質結合受容体」という用語は、細胞のコミュニケーションに参与している膜貫通型タンパク質のファミリーを指す。アミン作動性Gタンパク質結合受容体は、生体アミンにより活性化し、7つの膜貫通型らせん体で構造的に特徴づけられるGタンパク質結合受容体のアミン作動性のスーパーファミリーのサブクラスを表す。Gタンパク質結合受容体として、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、ヒスタミン受容体およびイミダゾリン受容体が挙げられるが、これらに限らない。

【0055】

本明細書で使用する場合、「アドレナリン受容体モジュレーター」という用語は、アド

50

レナリン受容体に結合するか、またはリガンドのアドレナリン受容体へ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減少または排除または増加または強化または模倣する化合物を意図し、包含する。よって、「アドレナリン受容体モジュレーター」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モジュレーターは、 α_1 -アドレナリン受容体（例えば、 α_{1A} 、 α_{1B} および／または α_{1D} ）および／または α_2 -アドレナリン受容体（例えば、 α_{2A} 、 α_{2B} および／または α_{2C} ）へ結合するか、またはそれらへのリガンドの結合を阻害し、および／または α_1 -アドレナリン受容体（例えば、 α_{1A} 、 α_{1B} および／または α_{1D} ）および／または α_2 -アドレナリン受容体（例えば、 α_{2A} 、 α_{2B} および／または α_{2C} ）の活性を、可逆的または不可逆的に、減少または排除または増加または強化または模倣する。一部の態様では、アドレナリン受容体モジュレーターは、本明細書中に記載されているアッセイで測定した場合、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは100%、またはこれらのうちのいずれか1つの分だけリガンドの結合を阻害する。一部の態様では、アドレナリン受容体モジュレーターは、アドレナリン受容体モジュレーターを用いた処置前の同じ対象における対応する活性と比較して、またはアドレナリン受容体モジュレーターを与えていない他の対象における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%もしくは100%、またはこれらのうちのいずれかの分だけ、アドレナリン受容体の活性を減少させる。一部の態様では、アドレナリン受容体モジュレーターは、アドレナリン受容体モジュレーターを用いた処置前の同じ対象における対応する活性と比較して、またはアドレナリン受容体モジュレーターを与えていない他の対象における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%もしくは100%もしくは200%もしくは300%もしくは400%もしくは500%以上、またはこれらのうちのいずれかの分だけ、アドレナリン受容体の活性を強化する。一部の態様では、アドレナリン受容体モジュレーターは、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）に結合することが可能である。一部の実施形態では、アドレナリン受容体モジュレーターは、アドレナリン受容体のアロステリック部位に結合することが可能である。

【0056】

本明細書で使用する場合、「ドーパミン受容体モジュレーター」という用語は、ドーパミン受容体に結合するか、またはリガンドのドーパミン受容体への結合を阻害するか、またはドーパミン受容体の活性を減少または排除または増加または強化または模倣する化合物を意図し、包含する。よって、「ドーパミン受容体モジュレーター」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、ドーパミン受容体モジュレーターは、ドーパミン-1 (D_1) および／またはドーパミン-2 (D_2) 受容体へ結合するか、またはそれらへのリガンドの結合を阻害するか、またはドーパミン-1 (D_1) および／またはドーパミン-2 (D_2) 受容体の活性を、可逆または不可逆的に、減少または排除または増加または強化または模倣する。ドーパミン D_2 受容体は、 D_{2L} および D_{2S} の2種類に分類されるが、これらは、示差的スプライシングにより単一遺伝子から形成される。 D_{2L} 受容体は、 D_{2S} より長い細胞内ドメインを有する。一部の実施形態では、ドーパミン受容体モジュレーターは、本明細書中に記載されているアッセイで測定した場合、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは100%、またはこれらのいずれか1つの分だけ、リガンドの結合を阻害する。一部の実施形態では、ドーパミン受容体モジュレーターを用いた処置前の同じ対象における対応する活性と比較して、またはドーパミン受容体モジュレーターを与えていない他の対象における対応する活性と比較して、ドーパミン受容体モジュレーターは、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは100%、またはこれらのいずれかの分だけ、ドーパミン受容体の活性を減少させる。一部の実施形態では、ドーパ

ミン受容体モジュレーターは、ドーパミン受容体モジュレーターを用いた処置前の同じ対象における対応する活性と比較して、またはドーパミン受容体モジュレーターを与えていない他の対象における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%もしくは100もしくは200%もしくは300%もしくは400%もしくは500%以上、またはこれらのいずれかの分だけ、ドーパミン受容体の活性を強化する。一部の実施形態では、ドーパミン受容体モジュレーターは、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）に結合することが可能である。一部の実施形態では、ドーパミン受容体モジュレーターは、ドーパミン受容体のアロステリック部位に結合することが可能である。

【0057】

本明細書で使用する場合、「セロトニン受容体モジュレーター」という用語は、セロトニン受容体に結合するか、またはリガンドのセロトニン受容体への結合を阻害するか、またはセロトニン受容体の活性を減少または排除または増加または強化または模倣する化合物を意図し、包含する。よって、「セロトニン受容体モジュレーター」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、セロトニン受容体モジュレーターは、5-HT_{1A} および／または5-HT_{1B} および／または5-HT_{2A} および／または5-HT_{2B} および／または5-HT_{2C} 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 受容体へ結合するか、またはそれらへのリガンドの結合を阻害するか、5-HT_{1A} および／または5-HT_{1B} および／または5-HT_{2A} および／または5-HT_{2B} および／または5-HT_{2C} 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、可逆的または不可逆的に、減少または排除または増加または強化または模倣する。一部の実施形態では、本明細書中に記載されているアッセイで測定した場合、セロトニン受容体モジュレーターは、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは100%、またはこれらのうちのいずれか1つの分だけ、リガンドの結合を阻害する。一部の実施形態では、セロトニン受容体モジュレーターは、セロトニン受容体モジュレーターを用いた処置前の同じ対象における対応する活性と比較して、またはセロトニン受容体モジュレーターを与えていない他の対象における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%もしくは100%、またはこれらのいずれかの分だけ、セロトニン受容体活性を減少させる。一部の実施形態では、セロトニン受容体モジュレーターは、セロトニン受容体モジュレーターを用いた処置前の同じ対象の対応する活性と比較して、またはセロトニン受容体モジュレーターを与えていない他の対象における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、またはこれらのいずれかの分だけ、セロトニン受容体の活性を強化する。一部の実施形態では、セロトニン受容体モジュレーターは、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）に結合することが可能である。一部の実施形態では、セロトニン受容体モジュレーターは、セロトニン受容体のアロステリックな部位に結合することが可能である。

【0058】

本明細書で使用する場合、「ヒスタミン受容体モジュレーター」という用語は、ヒスタミン受容体に結合するか、またはリガンドのヒスタミン受容体への結合を阻害するか、またはヒスタミン受容体の活性を減少または排除または増加または強化または模倣する化合物を意図し、包含する。よって、「ヒスタミン受容体モジュレーター」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、ヒスタミン受容体モジュレーターは、ヒスタミンH₁ および／またはH₂ および／またはH₃ 受容体受容体へ結合するか、またはそれらへのリガンドの結合を阻害するか、またはヒスタミンH₁ および／またはH₂ および／またはH₃ 受容体の活性を、可逆ま

10

20

30

40

50

たは不可逆的に、減少または排除または増加または強化または模倣する。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体モジュレーターは、本明細書中に記載されているアッセイで測定した場合、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは100%、またはこれらのいずれか1つの分だけ、リガンドの結合を阻害する。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体モジュレーターは、ヒスタミン受容体モジュレーターを用いた処置前の同じ対象の対応する活性と比較して、またはヒスタミン受容体モジュレーターを与えていない他の対象における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%もしくは100%、またはこれらのいずれかの分だけヒスタミン受容体の活性を減少させる。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体モジュレーターは、ヒスタミン受容体モジュレーターを用いた処置前の同じ対象の対応する活性と比較して、またはヒスタミン受容体モジュレーターを与えていない他の対象における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%もしくは100%もしくは200%もしくは300%もしくは400%もしくは500%以上、またはこれらのいずれかの分だけヒスタミン受容体の活性を強化する。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体モジュレーターは、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）に結合することが可能である。一部の実施形態では、ヒスタミン受容体モジュレーターは、ヒスタミン受容体のアロステリックな部位に結合することが可能である。

10

【0059】

20

他に明らかに示されていない限り、「個体」とは、本明細書で使用する場合、これだけに限らないが、ヒト、ウシ、霊長類、ウマ、イヌ、ネコ、ブタ、およびヒツジの動物を含めた哺乳動物を意図する。したがって、本発明は、ヒト医薬、ならびに農業動物および家庭のペットにおける使用を含めた獣医学的文脈の両方において使用される。個体とは、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害であると診断されたヒト、またはこれらに罹っている疑いがあるヒトであってよい。個体とは、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に伴う1つまたは複数の症状を示すヒトであってよい。個体とは、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に伴う変異したまたは異常な遺伝子を有するヒトであってよい。個体とは、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害を遺伝的に発現するか、さもなければこれらの病気に罹りやすいヒトであってよい。

30

【0060】

本明細書で使用する場合、「処置」または「処置する」とは、有利または所望の結果、例えば臨床上の結果を得るための取組みである。本発明の目的のため、有利なまたは所望の臨床上の結果として、症状の軽減および／または症状の程度の低減および／または疾患または状態に伴う症状の悪化の防止が挙げられるが、これらに限らない。一変形では、有利または所望の臨床上の結果として、症状の軽減および／または症状の程度の低減および／または認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に伴う症状の悪化の防止が挙げられるが、これらに限らない。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いた疾患または状態の処置は、副作用を伴わない、または、疾患もしくは状態に対して現在利用できる処置に伴う副作用に比べて、副作用がより少ない、ならびに／または個体の生活の質を改善することが好ましい。

40

【0061】

本明細書で使用する場合、疾患または状態の発現を「遅延させる」とは、疾患または状態の発現を引き延ばす、妨害する、遅くする、遅らせる、安定させる、および／または延ばすことを意味する。この遅延は、病歴および／または処置している個体に応じて時間の長さが異なってもよい。当業者には明らかなように、十分なまたはかなりの遅延は、実質的には、個体が、疾患または状態を発現しないという意味で、予防を包含する。例えば、アルツハイマー病の発現を「遅延させる」方法は、この方法を使用しなかった場合と比較

50

して、所与の時間枠において疾患発現の可能性を低下させ、および／または所与の時間枠において疾患の程度を低下させる方法である。このような比較は通常、統計学的に有意な数の対象を用いた臨床調査に基づく。例えば、アルツハイマー病の発現は、標準的な臨床技術、例えば所定の神経学的検査、患者インタビュー、神経画像処理、血清または脳脊髄液中の特定のタンパク質濃度（例えば、アミロイドペプチドおよびタウ）の変化の検出、コンピュータ断層撮影法（C T）または核磁気共鳴画像法（M R I）などを用いて検出することができる。同様の技法が、他の疾患および状態に対して当技術分野で公知である。発現とは、最初に検出不可能であり得る病状悪化を指してもよく、出現、再発および開始を含む。

【0062】

本明細書で使用する場合、「リスクのある」個体とは、本発明の化合物を用いて処置できる認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害を発現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いなくてもよく、本明細書中に記載されている処置方法の前に、検出可能な疾患を示していてもいなくてもよい。「リスクのある」とは、1つまたは複数の、いわゆるリスクファクターを有する個体を意味し、このリスクファクターとは、疾患または状態の発現と関連し、当技術分野で公知の測定可能なパラメータである。これらのリスクファクターのうちの1つまたは複数の有する個体は、これらのリスクファクター（複数可）なしの個体より、疾患または状態を発現する可能性が高い。これらのリスクファクターとして、年齢、性別、人種、食生活、以前の疾患歴、前駆疾患の存在、遺伝子的（すなわち、遺伝の）考慮事項、および環境曝露などが挙げられるが、これらに限らない。例えば、アルツハイマー病に対するリスクのある個体として、例えば、この疾患を経験した親類を有する者、および遺伝子または生化学マーカーの分析によりリスクが決定される者などが挙げられる。アルツハイマー病に対するリスクの遺伝マーカーには、A P P 遺伝子の変異、特に、それぞれH a r d y およびS w e d i s h 変異と呼ばれる、位置717ならびに位置670および671でのA P P 遺伝子の変異が含まれる（H a r d y、T r e n d s N e u r o s c i.、第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変異（例えば、P S 1 またはP S 2）、A p o E 4 アリル、アルツハイマー病、高コレステロール血症および／またはアテローム性動脈硬化症の家族歴である。他のそのような要素は、他の疾患および状態に対して当技術分野で公知である。

【0063】

本明細書で使用する場合、その「認識促進」という用語としては、これらに限らないが、1つまたは複数の心理過程、例えば記憶、注意、認知および／または思考などの改善が挙げられ、これらは、当技術分野で公知の方法により評価し得る。

【0064】

本明細書で使用する場合、「神経栄養性」効果という用語として、これらに限らないが、ニューロン機能、例えば増殖、生存および／または神経伝達物質の合成などを強化する作用が挙げられる。

【0065】

本明細書で使用する場合、「認知障害」という用語は、ニューロン死を含めたニューロン構造および／または機能の進行性の損失を含むもしくは伴うと考えられているか、または実際これらを含むもしくは伴う疾患および状態を指し、および意図し、この場合、障害の中心となる特徴は、認識機能の障害であってよい（例えば、記憶、注意、認知および／または思考）。これらの障害として、病原誘発性認知機能不全、例えばH I V 認知機能不全およびライム病認知機能不全などが挙げられる。認知障害の例として、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（A L S）、自閉症、A D D、A D H D、軽度の認識機能障害（M C I）、脳卒中、外傷性脳損傷（T B I）および年齢性記憶障害（A A M I）などが挙げられる。

【0066】

本明細書で使用する場合、「精神病性障害」という用語は、異常な思考および認知を引

10

20

30

40

50

き起こすと考えられているか、または実際引き起こす精神性の疾患または状態を、指し、および意図する。精神病性障害は、妄想、幻覚（外部刺激が、鮮明で、実体のある、外部の客観的空間に位置するという意味で、本物の認知性質を有する外部刺激のない状態で、意識のある、覚醒状態での認知）、人格変化および／または混乱した思考などを伴う可能性のある現実の損失を特徴とする。他の一般的症状として、異常または奇異な行動、ならびに対人相互作用の困難および日常生活の活動を行う上での障害などが挙げられる。代表的な精神病性障害は、統合失調症、双極性障害、精神病、不安およびうつ病である。

【0067】

本明細書で使用する場合、「神経伝達物質媒介性障害」という用語は、神経伝達物質、例えばヒスタミン、セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリンなどの異常な濃度、またはアミン作動性Gタンパク質結合受容体の機能障害を含むもしくは伴うと考えられている、または実際これらを含むもしくは伴う、疾患または状態を指し、意図する。代表的な神経伝達物質媒介性障害として、脊椎損傷、糖尿病性ニューロパチー、アレルギー性疾患および老化防御活性、例えば年齢性毛髪脱落（脱毛症）、年齢性体重減少および年齢性視力障害（白内障）などを含む疾患が挙げられる。異常な神経伝達物質濃度は、多種多様な疾患および状態に伴うもので、これらの例として、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉症、ADD、ADHD、ギランバレー症候群、軽度の認識機能障害、統合失調症、不安、多発性硬化症、脳卒中、外傷性脳損傷、脊椎損傷、糖尿病性ニューロパチー、線維筋痛、双極性障害、精神病、うつ病および様々なアレルギー性疾患などが挙げられるが、これらに限らない。

【0068】

本明細書で使用する場合、「ニューロン障害」という用語は、ニューロン細胞死および／またはニューロンの機能障害またはニューロンの機能減退を含むもしくは伴うと考えられているか、または実際これらを含むもしくは伴う、疾患または状態を指し、意図する。代表的なニューロン関連の適応症として、神経変性疾患および障害、例えばアルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、イヌの認知障害症候群（CCDS）、レビー小体病、メンケス病、ウィルソン病、クロイツフェルトヤコブ病、ファール病、脳循環に関連した急性または慢性障害、例えば虚血性または出血性脳卒中または他の大脳の出血性侵襲など、年齢性記憶障害（AAMI）、軽度の認識機能障害（MCI）、傷害関連の軽度の認識機能障害（MCI）、脳振盪後症候群、傷害後のストレス障害、アジュバント化学療法、外傷性脳損傷（TBI）、ニューロン死媒介による眼障害、黄斑変性症、加齢黄斑変性、自閉症、例えば、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などを含めたもの、裂離傷害、脊椎損傷、重症筋無力症、ギランバレー症候群、多発性硬化症、糖尿病性ニューロパチー、線維筋痛、脊椎損傷に伴うニューロパチー、統合失調症、双極性障害、精神病、不安またはうつ病などが挙げられる。

【0069】

本明細書で使用する場合、「ニューロン」という用語は、動物の神経系の任意の部分に由来する外胚葉胚性起源の細胞を表す。ニューロンは、ニューロフィラメントタンパク質、NeuN（Neuronal Nuclei マーカー）、MAP2、およびクラスIIIチューブリンを含めた、特徴がはっきりしたニューロン特異マーカーを発現する。ニューロンに含まれるのは、例えば、海馬、皮層、中脳ドーパミン作動性、脊髄モーター、感覚、交感、中隔コリン作動性、および小脳のニューロンである。

【0070】

本明細書で使用する場合、「神経突起成長」または「神経突起活性化」という用語は、現存の神経突起の伸長（例えば、アクソンおよび樹状突起）および新しい神経突起（例えば、アクソンおよび樹状突起）の増殖または成長を指す。神経突起成長または神経突起の活性化は、神経結合を変化させ、これによって、新しいシナプスを確立するか、または現存のシナプスの組織修復を行う結果となる。

【0071】

本明細書で使用する場合、「ニューロン新生」という用語は、多分化能ニューロン幹細胞としても公知の、未分化のニューロン前駆細胞からの新しい神経細胞の産生を指す。ニューロン新生は、新しいニューロン、アストロサイト、グリア、シュワン細胞、オリゴデンドロサイトおよび／または他の神経性系列を活潑に産生する。多量のニューロン新生は、ヒトの成長の初期に生じるが、その後の人生で、特に、成人脳のある限局した領域において特に継続する。

【0072】

本明細書で使用する場合、「神経結合」という用語は、生物のニューロン間の接続の数、種類、および質（「シナプス」）を指す。シナプスは、ニューロン間、ニューロンと筋肉の間（「神経筋接合部」）、ならびにニューロンと、内部器官、内分泌腺などを含めた他の生物学的構造体との間に形成される。シナプスは、特定化された構造体であり、ニューロンは、これによって化学的または電気的信号を互いにおよび非ニューロン細胞、筋肉、組織、および器官へと伝達する。神経結合に影響を与える化合物は、新しいシナプスを確立すること（例えば、神経突起成長または神経突起活性化によって）または既存のシナプスを変化させるか、または組織修復することによって、それを行うことができる。シナプスの組織修復とは、特定のシナプスに伝達される信号の品質、強度または種類の変化を指す。

【0073】

本明細書で使用する場合、「ニューロパシー」という用語は、神経系の運動、感覚、および自律性ニューロンの変化した機能および／または構造を特徴とする障害を指し、神経系の一次病巣または他の機能不全により開始または引き起こされる。末梢性ニューロパシーのパターンには、多発性ニューロパシー、単神経障害、多発性単神経炎および自律性ニューロパシーが含まれる。最も一般的な形態は、（対称性）末梢性の多発性ニューロパシーであり、主に足および脚に影響を与える。神経根症は、脊髄神経根が関与しているが、末梢神経も関与している場合には、神経根神経障害という用語が使用される。ニューロパシーの形態は、原因により、または主要線維の関与の大きさにより、例えば大径線維または小径線維末梢性ニューロパシーなどへとさらに分類することができる。中枢神経障害性疼痛は、脊椎損傷、多発性硬化症、および一部の脳卒中、ならびに線維筋痛において生じる可能性がある。ニューロパシーは、脱力、自律性変化および感覚性変化の異なる組合せと関連していることもある。筋肉の塊または束状化の損失、筋肉のある特定の微細な単収縮もまた見られる。感覚症状は、疼痛を含めた、感覚および「正の」現象の損失を包含する。ニューロパシーは、糖尿病（例えば、糖尿病性ニューロパシー）、線維筋痛、多発性硬化症、および帯状疱疹感染症、ならびに脊椎損傷および他の種類の神経損傷を含めた様々な障害と関連している。

【0074】

本明細書で使用する場合、「アルツハイマー病」という用語は、進行性記憶欠損、混乱、行動上の問題、自分の身の回りのことができないこと、段階的な肉体的劣化および、最終的には死亡を臨床的特徴とする退行性脳障害を指す。組織学的には、この疾患は、老人斑を特徴とし、老人斑は、主に連合野、大脳辺縁系および基底核に見られる。これらのプラークの主要成分は、アミロイドβペプチド（Aβ）であり、これは、βアミロイド前駆タンパク質（βAPPまたはAPP）の分解産物である。APPは、大きな異所性のN末端ドメイン、膜貫通ドメインおよび小さな原形質のC末端テイルを含有するI型膜貫通型グリコプロテインである。第21染色体上の単一のAPP遺伝子の転写物の選択的スプライシングにより、アミノ酸の数が異なるいくつかのアイソフォームが生じる。Aβは、アルツハイマー病神経病理の中心的役割を担っているようにみえる。この疾患の家系性の形態は、APPおよびそのプレセニリン遺伝子の変異と連結している（Tanzila、1996年、Neurobiol. Dis.、第3巻：159～168頁、Hardy、1996年、Ann. Med.、第28巻：255～258頁）。これら遺伝子における疾患関連の変異により、アミロイド斑中に見られる主な形態、Aβの42-アミノ酸形態の産生が増加する結果となる。ミトコンドリアの機能不全もまたアルツハイマー病の重要

10

20

30

40

50

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、第57巻(5号)、695~703頁、Wangら、Insights into amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease、Free Radical Biology & Medicine、2007年、第43巻、1569~1573頁、Swerdlowら、Mitochondria in Alzheimer's disease、Int. Rev. Neurobiol.、2002年、第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、第49巻(3号)、618~32頁)。ミトコンドリアの機能不全は、ニューロン機能(神経伝達物質合成および分泌を含む)および生存度と因果関係があることが提示されている。したがって、ミトコンドリアを安定させる化合物が、アルツハイマー型患者に対して有利な影響を与えることができる。

【0075】

本明細書で使用する場合、「ハンチントン病」という用語は、例えば不随意運動、認知機能障害または認知機能の損失および広い範囲の行動障害などの症状を臨床的特徴とする致命的な神経学的障害を指す。ハンチントン病に伴う一般的運動症状には、舞蹈病(不随意のものがきおよびれん縮)、不器用さ、および歩行能力、会話(例えば、不明りょうな発語を示す)および飲み込みの進行性損失が含まれる。ハンチントン病の他の症状として、例えば、知性的スピード、注意および短期記憶の損失などの認知症状、ならびに／または人格の変化、うつ病、非理性的、感情的噴出および感情鈍麻の範囲にも及び得る行動上の症状を挙げることができる。臨床症状は通常、30歳代または40歳代に現れる。ハンチントン病は、壊滅的で、遅延性の疾病であることが多く、症状の開始から約10~20年後に通常死に至る。ハンチントン病は、ミュータントハンチンチンタンパク質と呼ばれる異常なタンパク質をコードする変異または異常な遺伝子を介して遺伝し、この変異したハンチンチンタンパク質は、脳の多くの異なる領域でニューロン変性を生成する。この変性は、協調動作を含めた多くの重要な機能を制御する脳の深い部分の構造である基底核に位置するニューロン、および思考、認知および記憶を制御する脳の外側表面または皮質上のニューロンに集中している。

【0076】

「筋萎縮性側索硬化症」または「ALS」は、上部運動ニューロン(脳の運動ニューロン)および／または下位運動ニューロン(脊髄の運動ニューロン)に影響を与え、運動ニューロン死を生じる進行性の神経変性疾患を意味するために本明細書中で使用されている。本明細書で使用する場合、「ALS」という用語は、当技術分野で公知のALSの分類のすべてを含み、これには、古典的ALS(通常下部および上部の運動ニューロンの両方に影響を与える)、原発性側索硬化症(PLS、通常上部運動ニューロンのみに影響を与える)、進行性球麻痺(PBPまたは球麻痺型、通常は、飲み込み、咀嚼および会話が困難になることから始まるALSの1つの型)、進行性筋萎縮(PMA、通常は、下位運動ニューロンのみに影響を与える)および家系性ALS(ALSの遺伝子バージョン)が含まれるが、これらだけに限らない。

【0077】

「パーキンソン病」という用語は、本明細書で使用する場合、個体が、パーキンソン病に伴う1つまたは複数の症状、例えば制限なしで、以下の症状: 静止時振戦、歯車様固縮、動作緩慢、姿勢反射機能障害、1ドopa処置に良い反応を示す症状、顕著な動眼神経麻痺がない、小脳または錐体路兆候、筋萎縮、統合運動障害および／または失語症のうちの1つまたは複数を経験する任意の病状を指す。特定の実施形態では、本発明は、ドーパミン作動性機能不全に関連した障害の処置に利用される。特定の実施形態では、パーキンソン病を患った個体は、パーキンソン病に関連しているシヌクレイン、パーキンまたはNU

R R 1 核酸に変異または多形性を有する。一実施形態では、パーキンソン病を患った個体は、核酸の発現に欠陥または低下があるか、またはドーパミンニューロンの発現および／または生存を調節している核酸に変異がある。

【0078】

本明細書で使用する場合、「イヌの認知機能障害症候群」または「CCDS」という用語は、病気に罹ったイヌの、正常に機能するための能力に影響を与える多発性認知機能障害を特徴とする精神的機能の年齢関連性の劣化を指す。CCDSに伴う認知能力の低下は、例えば腫瘍、感染症、感覚の機能障害、または器官不全などの一般的病状に完全に起因することはできない。イヌなどのイヌ科の動物のCCDSの診断は、一般的に、徹底的な行動歴および病歴、ならびに他の疾患プロセスと無関係なCCDSの臨床症状の存在に基づく除外の診断である。年齢関連性の行動の変化を所有者が観察することは、年老いた飼

いイヌに起こり得るCCDSの開始を検出するために使用される実際的な手段である。いくつかの実験室で認知された作業課題の使用を、CCDSの診断に役立てることができる一方、血算、化学検査および尿検査を使用することによって、CCDSの臨床症状の模倣である可能性のある他の基礎疾患を除外することができる。CCDSの症状には、飼

いイヌでは、失見当識および／または混乱、家族との相互作用および／または挨拶行動の減少または変化、睡眠覚醒サイクルの変化、活動レベルの低下、およびしつけの忘失、または頻繁な、不適当な排泄により明らかになる記憶損失が含まれる。CCDSを患ったイヌは、以下の臨床上または行動上の症状：食欲減退、周囲の認識の低下、馴染みの場所、人々

または他の動物を認識する能力の低下、聴力低下、階段を上り下りする能力の低下、単独でいることに対する忍耐の低下、強迫性挙動もしくは反復行動または嗜癖の発現、旋回、振戦または振盪、失見当識、活動レベルの低下、異常な睡眠覚醒のサイクル、しつけの忘失、家族への反応の減少または変化、および挨拶行動の低下または変化のうちの1つまたは複数を示すことがある。CCDSは、疾患に罹ったイヌの健康および快適な暮らしに劇的に影響を与える可能性がある。さらに、CCDSに罹ったペットから与えられる仲間付き合

いは、疾患の重症度が増加し、その症状がより重篤になればなるほど、得られるものが少なくなる可能性がある。

【0079】

本明細書で使用する場合、「年齢性記憶障害」または「AAMI」という用語は、老化プロセスおよび進行性の変性認知症を7つの主要な段階に分化している包括的劣化スケール(GDS)(Reisberg、ら(1982年)Am. J. Psychiatry、第139巻：1136～1139頁)のGDSの段階2と特定することができる状態を指す。GDSの段階1は、任意の年齢の個体が、認知機能障害の主観的な訴えも、機能障害の客観的証拠のどちらもない状態である。これらのGDSの段階1の個体は、正常と考えられる。GDSの第2段階は、一般的に、記憶および認知機能障害、例えば、5または10年前のようによく名前を思い出せない、または5または10年前のよう

にものを置いた場所をよく思い出せないなどの症状を訴える高齢者に適用される。これら主観的愁訴は、他の正常な高齢者においては非常に一般的のように見える。AAMIとは、GDSの段階2の人間を指し、この人間は、正常で、主観的な愁訴のない高齢者、すなわちGDSの段階1とは神経生理学的に異なる可能性がある。例えば、AAMI対象は、GDSの段階1の高齢者よりも、コンピュータ解析したEEG上でより多くの電気生理学的減速を有することが判明した(Pritchep、John、Ferris、Reisbergら、(1994年)Neurobiol Aging、第15巻：85～90頁)。

【0080】

本明細書で使用する場合、「軽度の認知機能障害」または「MCI」という用語は、正常な年齢関連性の低下に特有の認知機能の劣化よりも明白な認知機能の劣化を特徴とする認知障害の一種類を指す。その結果、MCIに罹った初老または高齢の患者は、複雑な毎日の仕事および学習を行う上で、通常の困難を超える困難を有するが、アルツハイマー病、または最終的には認知症となる他の同様の神経変性障害に罹っている患者の典型である、正常な社会的、日常的、および／または専門的機能を実施する能力に欠けるわけではな

い。MCIは、他の機能障害でも、認知、記憶、および機能におけるかすかな、臨床的に明らかな欠陥を特徴とするが、これらは、アルツハイマー病または他の認知症の診断に対する基準を満たすのに十分な程度ではない。MCIはまた、ある特定の種類の傷害、例えば神経損傷（すなわち、脳振盪後症候群を含めた戦傷など）、神経毒性のある処置（すなわち、「ケモブレイン」を生じるアジュバント化学療法など）、肉体的傷害または他の神経変性から生じる組織損傷などから生じる本明細書中で認識機能障害と定義される傷害関連のMCIも包含し、これは、脳卒中、虚血、出血性侵襲、鈍的外傷などから生じる軽度の認識機能障害とは別の異なるものである。

【0081】

本明細書で使用する場合、「外傷性脳損傷」または「TBI」という用語は、急性外傷、例えば殴打または衝撃または穿通性頭部外傷などにより引き起こされる脳傷害を指し、これは、機能を乱し、または脳を損傷する。TBIの症状は、軽度、中等度から重度までの範囲に及び、多くの認知（言語およびコミュニケーション、情報処理、記憶、および知覚的スキルの欠損）、肉体的（歩行運動、バランス、協調、微細な運動スキル、強さ、および持久力）、および心理的スキルに著しく影響し得る。

【0082】

「ニューロン死で媒介された眼疾患」とは、ニューロン死に全体的または部分的に関係づけられた眼疾患を意図する。この疾患は、光受容体の死を含み得る。この疾患は、レチナール細胞死を含み得る。この疾患は、アポトーシスによる眼神経の死を含み得る。特定のニューロン死で媒介された眼疾患として、黄斑変性症、緑内障、網膜色素変性症、先天性定常夜盲症（小口病）、小児期開始の重篤なレチナールジストロフィー、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、視神経症からの失明、レーバー遺伝性視神経萎縮症、色盲およびHansen-Larson-Berg症候群が挙げられるが、これらに限らない。

【0083】

本明細書で使用する場合、「黄斑変性症」という用語は、当技術分野で公知のすべての形態および分類の黄斑変性症を含み、これらには、ブルッフ膜、脈絡膜、神経網膜および／またはその網膜色素上皮の異常に伴う中心視の進行性の損失を特徴とする疾患が含まれるが、これらだけに限らない。したがってこの用語は、加齢黄斑変性（AMD）ならびに10歳未満の場合によっては検出できる、より稀な、早期開始のジストロフィーなどの障害を包含する。他の黄斑症としては、ノースカロライナ黄斑ジストロフィー、ソースビー黄斑変性症、シュタルガルト病、パターンジストロフィー、ベスト病、およびマラッティアレベンティネースが挙げられる。

【0084】

本明細書で使用する場合、「自閉症」という用語は、対人相互作用およびコミュニケーションを損ない、通常は乳児期または初期の小児期の間に現れる限定された反復行動を引き起こす脳発現障害を指す。認知および行動の欠陥は、部分的には、変化した神経結合性から生じると考えられている。自閉症は、時には「自閉症スペクトラム障害」と呼ばれる関連障害ならびにアスペルガー症候群およびレット症候群を包含する。

【0085】

本明細書で使用する場合、「神経傷害」または「神経損傷」という用語は、神経への肉体的損傷、例えば裂離傷害（すなわち、神経（複数可）が、裂傷または引き裂かれている場合）または脊椎損傷（すなわち、感覚および脳との間の運動信号を保有する白質または有髄線維路の損傷）などを指す。脊椎損傷は、多くの原因から起こり得るが、これらには、肉体的外傷（すなわち、自動車事故、スポーツでの負傷など）、脊柱に影響を及ぼす腫瘍、発達障害、例えば脊椎披裂などが含まれる。

【0086】

本明細書で使用する場合、「重症筋無力症」または「MG」という用語は、骨格筋の神経筋接合部でのアセチルコリン受容体の免疫媒介された損失により引き起こされる非認知の神経筋障害を指す。臨床的に、MGは通常、最初は、約3分の2の患者において、最も

10

20

30

40

50

一般的に外眼性の筋肉に時々起こる筋力低下として現れる。これら最初の症状は、最終的には悪化して、眼瞼下垂（下垂）および／または複視（二重視）を引き起こし、多くの場合、これが原因で患者が処置を求めることになる。最終的に多くの患者は、毎週、毎日、またはさらにより頻繁に変動し得る全般的な筋力低下を発現する。全身性のMGは、表情、咀嚼、会話、飲み込み、および呼吸を制御する筋肉に影響を与えることが多く、最近になって処置が進歩する前は、呼吸不全が最も一般的死因であった。

【0087】

本明細書で使用する場合、「ギランバレー症候群」という用語は、身体の免疫系が末梢神経系部分を攻撃する非認知障害を指す。この障害の第1の症状として、脚における異なる度合の衰弱または刺痛感覚が挙げられる。多くの場合、この衰弱および知覚異常は、腕および身体上部へと広がる。これらの症状は、ある特定の筋肉が全く使用できなくなるまで、強度を増す可能性があり、重篤な場合、患者は、ほとんど完全に麻痺している。これらの場合、障害は生命にかかわり、つまり潜在的に呼吸、時には、血圧または心拍を妨害し、医学的な緊急事態と考えられる。しかしほとんどの患者は、ギランバレー症候群の一番重症例からでも回復する。ただし、継続して、ある程度衰弱している者もある。

【0088】

本明細書で使用する場合、「多発性硬化症」または「MS」という用語は、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性状態を指す。これは、多数の症状を引き起こす可能性があり、これらの多くが、非認知であり、肉体的能力障害へと進行することが多い。MSは、白質として公知の脳および脊髄の部位に影響を与える。白質細胞は、その内部でプロセッシングが行われる灰白質部位と、身体の残りの部分との間の信号を伝達する。より具体的には、MSは、脂肪層の生成および維持に関与しているオリゴデンドロサイトを破壊し、この脂肪層は、ミエリン鞘として公知であり、電気的信号を伝達するニューロンを補助する。MSにより、ミエリンは薄くなるか、または完全に損失し、それほど頻繁ではないが、ニューロンの拡張部分またはアクソンを切る（切断）結果となる。ミエリンが損失した場合、ニューロンは、電気的信号を効果的に伝導することがもはやできなくなる。任意の神経学的症状の大部分は、この疾患を伴う可能性がある。MSには、いくつかの型があるが、新しい症状は、分散した発病が起こる（再発型）か、または時間と共にゆっくりと蓄積する（進行性型）かのいずれかにより起こる。大部分の人々は、最初に再発性一寛解性MSと診断されるが、数年後第二次進行性MS（SPMS）を発現する。発病と発病の間には、症状は、完全に消えることもあるが、永久的な神経学的問題は、特に疾患が進行するにつれ、持続することが多い。

【0089】

本明細書で使用する場合、「統合失調症」という用語は、1つ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、鈍化した感情および無関心）および／または混乱症状（例えば、混乱した思考および言語または混乱した認知および行動）を特徴とする慢性的精神疾患を指す。本明細書で使用する場合、統合失調症は、当技術分野で公知のすべての統合失調症の形態および分類が含まれるが、例として、緊張型、破瓜型、混乱型、妄想型、残存型または未分化型の統合失調症および欠乏症候群および／またはAmerican Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第4版、Washington D. C.、2000年またはInternational Statistical Classification of Diseases and Related Health Problemsに記載のもの、または他の当業者の公知のものが挙げられるが、これらだけに限らない。

【0090】

「統合失調症に伴う認識機能障害」または「CIAS」には、注意、作業記憶、言語学習、および問題解決における神経心理学的欠損が含まれる。これら欠損は、機能的状態（例えば、社会的行動、職務遂行能力、および日常生活の活動）における機能障害に連結していると考えられている。

【0091】

本明細書で使用する場合「老化防御活性」または「老化防御活性体」とは、老化を遅らせ、および／または寿命を延ばし、および／または生命を脅かすわけではないが、老化プロセスに伴い、高齢者らにとっては典型的な病状または状態の量および／または強さの程度を低下させることを介して、生活の質を向上もしくは改善する生物活性を意味する。生命を脅かすわけではないが、老化プロセスに伴う病状または状態として、失明（白内障）、皮膚の毛が生えている外皮の悪化（脱毛症）、および筋肉および／または脂肪細胞の死による、年齢に伴う体重減が挙げられる。

【0092】

本明細書で使用する場合、注意欠陥多動性障害（ADHD）は、学童期の子供達に存在する最も一般的な小児神経精神医学的状态で、この集団の約5～8％に影響を及ぼしている。ADHDとは、小児期において最初に現れ、多動性、衝動性、および／または不注意を特徴とする慢性的な障害を指す。ADHDは、同じ発育レベルまたは段階にある個体に観察されるものよりいっそう極端な不注意および／または衝動性－多動性の持続性パターンを特徴とする。家族および双子の調査から、ADHDは、相当な遺伝要素があるという重要な証拠が存在する。この障害は、環境および遺伝因子の相互作用が原因であると考えられている。ADHDは、すべての公知である種類のADHDを含む。例えば、Diagnostic & Statistical Manual for Mental Disorders（DSM－IV）では、3つのサブタイプのADHDが特定されている：（1）ADHD混合型、これは、不注意および多動性－衝動性の両症状を特徴とする、2．ADHD主に不注意型、これは、多動性－衝動性の症状ではなく、不注意を特徴とする、および3．ADHD主に多動性－衝動性型、これは、不注意の症状ではなく、多動性－衝動性を特徴とする。

【0093】

本明細書で使用する場合、注意欠陥障害（ADD）は、結果として、行動を制御できなくなり、個体の社会的、学問的、または職業性機能および発展を損なう可能性のある、注意散漫および衝動性を特徴とする、神経性刺激を処理する上での障害を指す。ADDは、行動の観察、診断インタビューの技術を含む公知の方法で診断することができる。

【0094】

本明細書で使用する場合、「アレルギー性疾患」は、肥満細胞および塩基好性の過剰な活性化ならびにIgEイムノグロブリンの産生を特徴とする免疫系の障害を指し、その結果、極端な炎症反応が生成される。これは、アレルゲンとして公知の環境物質に対して過敏症の形態を表し、後天性疾患である。通常のアレルギー反応として、湿疹、じんま疹、枯草熱、喘息、食物アレルギー、ならびに昆虫、例えばスズメバチおよびハナバチなどの毒液の刺痛に対する反応が挙げられる。アレルギー反応は、ヒスタミンの過剰な放出を伴い、したがって、抗ヒスタミン剤を用いて処置することができる。

【0095】

本明細書で使用する場合、「併用療法」は、2つ以上の異なる化合物を含む処置を意味する。したがって、一態様では、本明細書中で詳述されている化合物と、別の化合物とを含む併用療法が提供される。一部の变形では、併用療法は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または添加剤、非薬学的活性化化合物、および／または不活性物質の場合によって含む。様々な実施形態では、併用療法を用いた処置は、本発明の単一の化合物の単独での投与と比較して、相加的またはさらに相乗的（例えば、相加的を超える）結果を生じ得る。一部の実施形態では、個別の処置に一般的に使用される量と比較して、より低量の各化合物を併用療法の一部として使用する。個々の化合物のいずれかを単独で用いる場合よりも、同じまたはそれ以上の処置利益が併用療法を用いて達成されることが好ましい。一部の実施形態では、個々の化合物または処置に対して一般的に使用される量より少量（例えば、より低い用量またはより少ない回数の投薬計画）の化合物を用いて、同じまたはそれ以上処置利益が併用療法で達成される。好ましくは、少量の化合物の使用は、化合物に伴う1つまたは複数の副作用の数、重症度、頻度、および／または持続時間を減少させ

る結果となる。

【0096】

本明細書で使用する場合、「有効量」という用語は、その効力および毒性のパラメータと組み合わせて、ならびに実施する専門医の知識に基づき、所与の処置形態で有効であるべき本発明の化合物のそのような量を意図する。当技術分野で理解されているように、有効量は、1回または複数回の投与分であってよく、すなわち、所望の処置終了点に到達するために、単回投与または複数回投与が必要であってよい。有効量は、1つまたは複数の処置薬を投与するという状況で考えてもよいし、1つまたは複数の他の薬剤と一緒に、所望のまたは有利な結果が達成し得るまたは達成される場合、単一薬剤が有効量で与えられると考えてもよい。共投与される任意の化合物の適切な用量は、化合物の組合せによる作用（例えば、相加的または相乗的な効果）により、場合によって削減することができる。

10

【0097】

本明細書で使用する場合、「単位剤形」は、単位用量として適切な、物理的に分散した単位を指し、各単位は、必要な薬学的担体と一緒に、所望の処置効果が得られるように計算された、有効成分の所定の含量を含有する。単位剤形は、単一または併用療法を含有し得る。

【0098】

本明細書で使用する場合、「徐放」という用語は、薬剤の放出が即時ではない薬剤含有製剤またはその画分を指し、「徐放」製剤を用いた場合、投与することにより、薬剤は、吸収プールへの即時放出されない結果となる。この用語は、より長い時間にわたり薬剤化合物を徐々に放出することを目的とするデポー製剤を包含する。徐放製剤は、多種多様なドラッグデリバリーシステムを含むことができ、一般的に、薬剤化合物、ポリマーまたは所望の放出特徴を有する他の化合物（例えば、pH依存性または非pH依存性溶解度、異なる程度の水溶性など）を担体に混合するステップと、所望の送達経路に応じて混合物を処方するステップと（例えば、コーティングカプセル剤、移植可能な貯蔵所、生分解性カプセル剤を含有する注射用溶液剤など）を含む。

20

【0099】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」または「薬理学的に許容される」とは、生物学上または他の点で望ましくない物質、例えば、任意の重大な望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、またはそれが含有されている組成物の他方の成分のいずれかと有害に相互作用することなしに、患者に投与される医薬組成物へと取り込むことができる物質を意味する。薬学的に許容される担体または添加剤は、中毒学的試験および製造試験の必要標準を満たすこと、ならびに／または米国食物医薬品局で作成されている *Inactive Ingredient Guide* に含まれていることが好ましい。

30

【0100】

「薬学的に許容される塩」とは、遊離（非塩）化合物の生物活性のうちの少なくとも一部を保持し、個体に薬剤または製薬として投与できるような塩である。このような塩として挙げられるのは、例えば：（1）無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などと共に形成される酸付加塩、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などと共に形成される酸付加塩、（2）親化合物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、アルカリの土イオン、もしくはアルミニウムイオンなどで置き換えられているか、または有機塩基と共に配位結合するかのいずれかである場合に形成される塩である。許容可能な有機塩基として、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挙げられる。許容可能な無機塩基として、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挙げられる。薬学的に許容される塩のさらなる例として、*Berge's Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci., 1977年1月、第66巻（1号）：1～19頁に列挙されているものが挙げられる。薬学的に許容される塩は、製造工程においてインサイチュで調製することができるか、またはそれぞれ適切な有機または無機の塩基または酸と共に形成される、遊離酸また

40

50

は遊離塩基の形態での精製された本発明化合物を別々に反応させ、こうして形成された塩をその後の精製の間に単離させることによって調製することができる。薬学的に許容される塩の言及には、その溶媒付加形態またはその結晶形、特に溶媒和物または多形体が含まれることを理解されたい。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的な量のいずれかの量の溶媒を含有し、結晶化過程の間に形成されることが多い。水和物は、溶媒が水の場合形成され、アルコールは、溶媒がアルコールの場合形成される。多形体には、化合物の同じ元素の組成の異なる結晶充填配列が含まれる。多形体は通常、異なるエックス線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬さ、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、および溶解性を有する。様々な要素、例えば、再結晶溶媒、結晶化速度、および保存温度などが原因で、単一の結晶形が優位を占める。

10

【0101】

「添加剤」という用語は、本明細書で使用する場合、薬剤または製薬、例えば、本発明の化合物を有効成分として含有する錠剤などの製造に使用し得る不活性 (i n e r t) または不活性 (i n a c t i v e) な物質を意味する。添加剤という用語には様々な物質が含まれていてもよく、これには、制限なしで、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、加圧／封入補助剤、クリームまたはローション、滑沢剤、非経口投与用溶液、咀嚼錠用材料、甘味剤または風味剤、懸濁剤／ゲル剤、または湿式造粒剤として使用される任意の物質などが挙げられる。結合剤としては、例えば、カルボマー、ポビドン、キサントガムなどが挙げられ、コーティング剤としては、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶コーティングなどが挙げられ、加圧／封入補助剤としては、例えば、炭酸カルシウム、ブドウ糖、フルクトース d c (d c = 「直接圧縮性」)、ハチミツ d c、ラクトース (無水物または一水和物、場合によってアスパルテム、セルロース、または微結晶性のセルロースと組み合わせる)、デンプン d c、スクロースなどが挙げられ、崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウム、などが挙げられ、クリームまたはローションとしては、例えば、マルトデキストリン、カラゲナンなどが挙げられ、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられ、咀嚼錠用材料としては、例えば、ブドウ糖、フルクトース d c、ラクトース (一水和物、場合によってアスパルテムまたはセルロースと組み合わせる) などが挙げられ、懸濁剤／ゲル化剤として、例えば、カラゲナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサントガムなどが挙げられ、甘味剤として、例えば、アスパルテム、ブドウ糖、フルクトース d c、ソルビトール、スクロース d c などが挙げられ、湿式造粒剤として、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挙げられる。

20

30

【0102】

「アルキル」は、飽和した直鎖状、分枝、または環状の一価の炭化水素構造体およびこれらの組合せを指し、および含む。特定のアルキル基は、1 から 20 個の炭素原子 (「C₁ ~ C₂₀ アルキル」) を有する基である。より特定のアルキル基は、1 から 8 個の炭素原子 (「C₁ ~ C₈ アルキル」) を有するものである。特定の数の炭素を有するアルキル残基の名称が挙げられた場合、その数の炭素を有するすべての幾何異性体を、包含し、記載することを意図しているので、例えば、「ブチル」は、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびシクロブチルを含むことを意図し、「プロピル」は、n-プロピル、イソプロピルおよびシクロプロピルを含むことを意図する。この用語は、例えばメチル、t-ブチル、n-ヘプチル、オクチル、シクロヘキシルメチル、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、シクロヘキシルのように 1 つの環からなることができるか、またはアダマンチルなどのように複数の環からなることができる。1 つを超える環を含むシクロアルキルは、縮合しているか、スピロまたは架橋されているか、またはこれらの組合せであってよい。好ましいシクロアルキルは、3 から 13 個の環状炭素原子を有する、飽和した環状の炭化水素である。より好ましいシクロアルキルは、3 から 8 個の環状炭素原子を有する、飽和した

40

50

環状の炭化水素である（「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル」）。シクロアルキル基の例として、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、シクロヘキシルなどが挙げられる。

【0103】

「アルキレン」は、アルキルと同じであるが、二価性を有する残基を指す。アルキレンの例として、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、ブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）などが挙げられる。

【0104】

「アルケニル」は、少なくとも1つのオレフィン不飽和部位を有する不飽和の炭化水素基（すなわち、式 $C=C$ の少なくとも1つの部分を有する）を指し、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。アルケニルの例として、これらに限らないが、 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ および $-CH_2-CH_2-$ シクロヘキセニルが挙げられるが、ここで、後者の例のエチル基は、環上の任意の利用可能な位置でシクロヘキセニル部分に結合することができる。シクロアルケニルは、アルケニルのサブセットであり、シクロヘキシルのように1つの環からなることができるか、または、ノルボルネニルのように複数の環からなることができる。より好ましいシクロアルケニルは、3から8個の環状炭素原子を有する不飽和の環状炭化水素（「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル」）である。シクロアルケニル基の例として、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。

【0105】

「アルキニル」は、好ましくは2から10個の炭素原子を有し、より好ましくは3から8個の炭素原子を有する、少なくとも1つのアセチレン性不飽和部位（すなわち、式 $C \equiv C$ の少なくとも1つの部分を有する）を有する不飽和の炭化水素基を指す。

【0106】

「置換されたアルキル」は、これらだけに限らないが、例えばアルコキシ、置換されたアルコキシ、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、置換もしくは非置換のアミノ、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、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、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、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、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含めた、1から5つの置換基を有するアルキル基を指す。

【0107】

「置換されたアルケニル」は、これだけに限らないが、例えばアルコキシ、置換されたアルコキシ、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、置換もしくは非置換のアミノ、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、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、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、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、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含めた、1から5つの置換基を有するアルケニル基を指す。

【0108】

「置換されたアルキニル」は、これだけに限らないが、例えばアルコキシ、置換されたアルコキシ、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、置換もしくは非置換のアミノ、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、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル

ル、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、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含めた、1から5つの置換基を有するアルキニル基を指す。

【0109】

「アシル」は、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換されたアルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、アルケニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換されたアルケニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換されたシクロアルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、アルキニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換されたアルキニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、アリール- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換されたアリール- $\text{C}(\text{O})-$ 、ヘテロアリール- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換されたヘテロアリール- $\text{C}(\text{O})-$ 、複素環の- $\text{C}(\text{O})-$ 、および置換された複素環の- $\text{C}(\text{O})-$ の基を指し、ここでアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環および置換された複素環は、本明細書中で定義された通りである。

10

【0110】

「アシルオキシ」は、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換されたアルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アルケニル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換されたアルケニル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アルキニル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換されたアルキニル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、シクロアルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換されたシクロアルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、アリール- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換されたアリール- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、ヘテロアリール- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、置換されたヘテロアリール- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、複素環の- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、および置換された複素環の- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ の基を指し、ここでアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環および置換された複素環は、本明細書中で定義された通りである。

20

【0111】

「複素環」、「複素環の」、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個の環状炭素原子および1から4個の環状ヘテロ原子、例えば窒素、硫黄または酸素を有する、飽和または不飽和の非芳香族基を指す。1つを超える環を含む複素環は、縮合、スピロまたは架橋されているか、またはこれらの任意の組合せであってよい。縮合環系では、1つまたは複数の環は、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つの環が芳香族である、1つを超える環を有する複素環は、非芳香環の位置または芳香環の位置のいずれかで親構造に結合していてもよい。一変形では、そのうちの少なくとも1つの環が芳香族である、1つを超える環を有する複素環は、非芳香環の位置で、親構造と結合している。

30

【0112】

「置換された複素環」または「置換されたヘテロシクリル」は、これらだけに限らないが、例えば、アルコキシ、置換されたアルコキシ、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、置換もしくは非置換のアミノ、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、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、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、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、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含めた、1から3つの置換基で置換された複素環基を指す。一変形では、置換された複素環は、追加の環で置換された複素環であり、この追加の環は、芳香族または非芳香族であってよい。

40

【0113】

「アリール」または「Ar」は、単一の環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（

50

例えば、ナフチルまたはアントリル)を有する不飽和の芳香族炭素環基を指し、この縮合環は、芳香族であってもなくてもよい。一変形では、アリール基は、6から14個の環状炭素原子を含有する。少なくとも1つの環が非芳香族である、1つを超える環を有するアリール基は、芳香環の位置または非芳香環の位置のいずれかの位置で親構造に結合していてもよい。一変形では、少なくとも1つの環が非芳香族である、1つを超える環を有するアリール基は、芳香環の位置で親構造に結合している。

【0114】

「ヘテロアリール」または「HetAr」は、1から10個の環状炭素原子および少なくとも1個の環状ヘテロ原子、例えばこれに限らないが、窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子を含めたものを有する、不飽和の芳香族炭素環基を指す。ヘテロアリール基は、単一の環(例えば、ピリジル、フリル)または複数の縮合環(例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル)を有していてもよく、この縮合環は、芳香族であってもなくてもよい。少なくとも1つの環が非芳香族である、1つを超える環を有するヘテロアリール基は、芳香環の位置または非芳香環の位置のいずれかの位置で親構造に結合していてもよい。一変形では、少なくとも1つの環が非芳香族である、1つを超える環を有するヘテロアリール基は、芳香環の位置で親構造に結合している。

【0115】

「置換されたアリール」は、これだけに限らないが、例えば、アルコキシ、置換されたアルコキシ、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、置換もしくは非置換のアミノ、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、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、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、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、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含めた、1から5個の置換基を有するアリール基を指す。

【0116】

「置換されたヘテロアリール」は、これだけに限らないが、例えば、アルコキシ、置換されたアルコキシ、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、置換もしくは非置換のアミノ、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、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アリールオキシ、置換されたアリールオキシ、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、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、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含めた、1から5個の置換基を有するヘテロアリール基を指す。

【0117】

「アラルキル」は、アリール部分が、アルキル残基に結合していて、アラルキル基が、アリールまたはアルキル残基のいずれかの位置で親構造に結合していてもよい残基を指す。好ましくは、アラルキルは、アルキル部分を介して親構造に結合している。一変形では、アラルキルは、少なくとも1つのシクロアルキル部分が、少なくとも1つのアリール部分に縮合している縮合環系である。「置換されたアラルキル」は、アリール部分が、置換されたアルキル残基に結合していて、アラルキル基が、アリールまたはそのアルキル残基のいずれかの位置で親構造に結合していてもよい残基を指す。アラルキルが、アルキル部分を介して親構造に結合している場合、これを「アルカリル」と呼ぶこともできる。より特定のアルカリル基は、アルキル部分内で1から3個の炭素原子を有するものである(「C₁~C₃アルカリル」)。

【0118】

「アルコキシ」は、アルキル- O -基を指し、これらを例として挙げれば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 $tert$ -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である。同様に、アルケニルオキシは、「アルケニル- O -」基を指し、アルキニルオキシは、「アルキニル- O -」基を指す。「置換されたアルコキシ」は、アルキル- O で置換された基を指す。

【0119】

「非置換のアミノ」は、 $-NH_2$ の基を指す。

【0120】

「置換されたアミノ」は、 $-NR_aR_b$ 基を指し、ここで、(a) 各 R_a および R_b 基は、独立して、 H 、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環、置換された複素環からなる群から選択されるが、ただし、 R_a および R_b 基は、両方とも H ではない、または(b) R_a および R_b は、窒素原子と一緒に結合することによって、複素環または置換された複素環式環を形成する、のいずれかである。

【0121】

「アシルアミノ」は、 $-C(O)NR_aR_b$ 基を指し、ここで、 R_a および R_b は、独立して、 H 、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環の、置換された複素環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することによって、複素環または置換された複素環式環を形成する。

【0122】

「アミノカルボニルアルコキシ」は、 $-NR_aC(O)OR_b$ 基を指し、各 R_a および R_b 基は、 H 、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環、および置換されたヘテロシクリルからなる群から独立して選択される。

【0123】

「アミノアシル」は、 $-NR_aC(O)R_b$ 基を指し、ここで、各 R_a および R_b 基は、独立して、 H 、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環または置換された複素環からなる群から選択される。好ましくは、 R_a は、 H またはアルキルである。

【0124】

「アミノスルホニル」は、 $-NRSO_2$ -アルキル、 $-NRSO_2$ 置換アルキル、 $-NRSO_2$ -アルケニル、 $-NRSO_2$ -置換アルケニル、 $-NRSO_2$ -アルキニル、 $-NRSO_2$ -置換アルキニル、 $-NRSO_2$ -シクロアルキル、 $-NRSO_2$ -置換シクロアルキル、 $-NRSO_2$ -アリール、 $-NRSO_2$ -置換アリール、 $-NRSO_2$ -ヘテロアリール、 $-NRSO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRSO_2$ -複素環、および $-NRSO_2$ -置換複素環の基を指し、ここで R は、 H またはアルキルであり、ここで、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環および置換された複素環は、本明細書中で定義された通りである。

【0125】

「スルホニルアミノ」は、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR$ -アルキル、 $-SO_2NR$ -置換アルキル、 $-SO_2NR$ -アルケニル、 $-SO_2NR$ -置換アルケニル、 $-SO_2NR$ -アルキニル、 $-SO_2NR$ -置換アルキニル、 $-SO_2NR$ -アリール、 $-SO_2NR$ -置換アリール、 $-SO_2NR$ -ヘテロアリール、 $-SO_2NR$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2NR$ -複素環、および $-SO_2NR$ -置換複素環の基を指し、ここで R は、 H またはアルキルであり、ここで、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環および置換された複素環は、本明細書中で定義された通りである。

R-置換アリール、 $-\text{SO}_2\text{NR}$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2\text{NR}$ -置換されたヘテロアリール、 $-\text{SO}_2\text{NR}$ -複素環、および $-\text{SO}_2\text{NR}$ -置換複素環の基を指し、Rは、Hまたはアルキル、または $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ であり、ここで、2つのR基は、一緒になって、およびこれらが結合している窒素原子と共に、複素環または置換された複素環式環を形成する。

【0126】

「スルホニル」は、 $-\text{SO}_2$ -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、 $-\text{SO}_2$ -置換されたアリール、 $-\text{SO}_2$ -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、および $-\text{SO}_2$ -置換複素環の基を指す。

10

【0127】

「カルボニルアルキレンアルコキシ」は、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}$ 基を指し、ここで、Rは、置換もしくは非置換のアルキルであり、nは1から100の整数、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。

【0128】

「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。好ましいハロ基として、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の基が挙げられる。残基が1つ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相当する接頭辞を用いて呼ぶことができ、例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリールなどは、2つ（「ジ」）または3つ（「トリ」）のハロ基で置換されたアリールおよびアルキルを指すが、これらは、必ずしも同じハロゲンでなくてもよく、したがって4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリールの範囲内である。各Hがハロ基で置き換えられているアルキル基は、「ペルハロアルキル」と呼ばれている。好ましいペルハロアルキル基は、トリフルオロアルキル（ $-\text{CF}_3$ ）である。同様に、「ペルハロアルコキシ」は、アルコキシ基のアルキル部分を構成している炭化水素において、ハロゲンが各Hを置き換えているアルコキシ群を指す。ペルハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ（ $-\text{OCF}_3$ ）である。

20

【0129】

「カルボニル」は、 $\text{C}=\text{O}$ 基を指す。

30

【0130】

「シアノ」は、 $-\text{CN}$ 基を指す。

【0131】

「オキソ」は、 $=\text{O}$ 部分を指す。

【0132】

「ニトロ」は、 $-\text{NO}_2$ 基を指す。

【0133】

「チオアルキル」は、 $-\text{S}$ -アルキル基を指す。

【0134】

「アルキルスルホニルアミノ」は、 $-\text{R}^1\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 基を指し、ここで、 R_a および R_b は、独立して、H、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、複素環、置換された複素環からなる群から独立して選択されるか、またはこの R_a および R_b 基は、窒素原子と一緒に、複素環または置換された複素環式環を形成し、 R^1 は、アルキル基である。

40

【0135】

「カルボニルアルコキシ」は、本明細書で使用する場合、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換ヘ

50

テロアリアル、 $-C(O)O-$ 複素環または $-C(O)O-$ 置換複素環の基を指す。

【0136】

「ジェミナル」は、同じ原子に結合している2つの部分の関係を指す。例えば、残基 $-CH_2-CHR^1R^2$ 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 のジェミナルR基と呼ぶこともできる。

【0137】

「ビシナル」は、隣接する原子に結合した2つの部分の関係を指す。例えば、残基 $-CHR^1-CH_2R^2$ において、 R^1 および R^2 は、近接しており、 R^1 は、 R^2 に対するビシナルR基と呼ぶこともできる。

【0138】

「実質的に純粋な」化合物の組成物は、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、またはさらにより好ましくは3%以下、最も好ましくは1%以下の不純物を含有する組成物を意味し、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)化合物の組成物は、15%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)形態を含有する組成物を意味する。

本発明の化合物

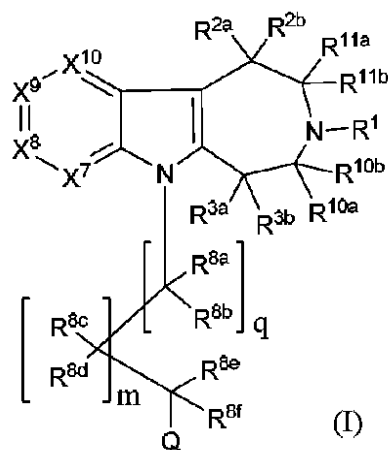
本発明による化合物は、発明の概要および付随する特許請求の範囲を含めた、本明細書中で詳述されている。本発明は、本明細書中に記載されている化合物の、幾何異性体(シス/トランス)またはE/Z異性体を含めた任意およびすべての立体異性体、塩および溶媒和物を含めた、本明細書中に記載されているすべての化合物のヒスタミン受容体モジュレーターとしての使用、ならびにそのような化合物を生成する方法を含む。

【0139】

本発明は、式(I)の化合物：

【0140】

【化16】



またはその塩もしくは溶媒和物を包含する

(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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換のヘテロアリアル、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

10

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

20

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、Nまたは CR^4 であり、

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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

各 m および q は、独立して、0または1であり、

各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、またはジェミナル R^8 と一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成するが、ただし、 R^8 がビシナル R^8 と一緒になって結合を形成する場合、前記ジェミナル R^8 は、ヒドロキシル以外であり、

40

Q は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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

50

キシ、シアノまたはアルキニルであるが、ただし、この化合物は表1の化合物以外とする)。

【0141】

一般式(I)の化合物は、新規なヒスタミンモジュレーター受容体として記載されている。本発明の化合物はまた、神経変性疾患の処置においてその使用を見出すことができる。

【0142】

一変形では、本発明の化合物、その医薬組成物、その単離した形態ならびに本明細書中に詳述されている化合物を使用および投与する方法は、表1に列挙されているものを含めた式(I)の化合物またはその塩のいずれも包含する。

【0143】

一変形では、式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供され、ここで、各 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q および m は、式(I)で定義された通りであり、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒に、カルボニル部分を形成し、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、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り、これが結合している炭素およびジェミナル R^8 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するか、ジェミナル R^8 と一緒に、メチレンまたは置換されたメチレン形成するか、ビシナル R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル R^8 と一緒に、結合を形成するが、ただし、(i)最大限でも、ビシナル R^8 基の1つのペアが、一緒に、結合を形成し、(ii) R^8 が、ビシナル R^8 と一緒に、結合を形成する場合、このジェミナル R^8 はヒドロキシル以外であり、 Q は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、非置換のアミノ、置換されたアミノ、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、ただし、この化合物は表1の化合物以外とする。このような一変形では、化合物、その医薬組成物、その単離した形態ならびに本明細書中に詳述されている化合物を使用および投与する方法は、表1に列挙されているものを含めた式(I)化合物のまたはその塩のいずれかを包含する。

【0144】

別の変形では、本発明の化合物は、式(I)の化合物であり、ここで、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R 基と一緒に、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成する。また別の変形では、化合物は、式(I)の化合物であり、ここで、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シ

アノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒に
 なって、カルボニル部分を形成し、各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独
 立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、またはこれが結合して
 いる炭素およびジェミナルR基と一緒に、カルボニル部分もしくはシクロアルキル
 部分を形成する（例えばシクロプロピル）。別の変形では、化合物は、式（I）の化合物
 であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロア
 リール、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim$
 C_8 シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換
 のアミノ、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。

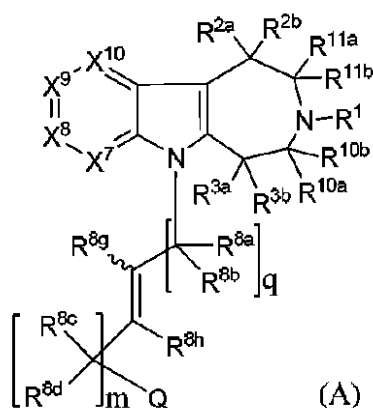
10

【0145】

本発明はまた、式（A）の化合物：

【0146】

【化17】



20

またはその塩もしくは溶媒和物を包含する

（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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

30

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナルR²もしくはR³と一緒に、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

40

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の C

50

$C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、チオール、チオアルキル、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、N または CR^4 であり、

10

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

各 m および q は、独立して、0 または 1 であり、

20

各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} および R^{8d} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ 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、またはジェミナル $R^{8(a \sim d)}$ と一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成し、

各 R^{8g} および R^{8h} は、独立して、H、ハロ、アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、

30

【0147】

【化18】



の結合は、E または Z のいずれかの二重結合配置の存在を示すか、または R^{8g} および R^{8h} は、一緒になって、結合を形成し、

Q は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアノまたはアルキニルである)。

40

【0148】

一変形では、式 (A) の化合物が提供され、ここで、各 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q および m は、式 (A) に対して定義された通りであり、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換も

50

しくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒にあって、カルボニル部分を形成し、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} および R^{8d} は、独立して、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、これが結合している炭素およびジェミナル R^8 と一緒にあって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒にあって、メチレンもしくは置換されたメチレンを形成し、 R^{8g} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルであるか、または、 R^{8h} およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、

【0149】

【化19】



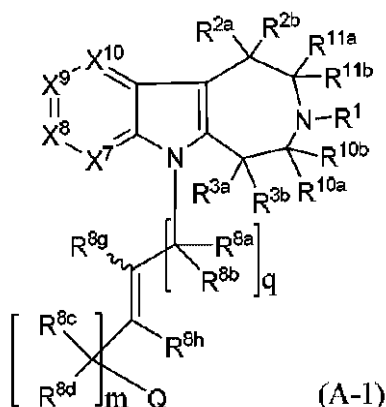
の結合は、EまたはZのいずれかの二重結合配置の存在を示し、 R^{8h} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルであるか、または R^{8g} およびこれらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、非置換のアミノ、置換されたアミノ、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。

【0150】

本発明は、式(A-1)の化合物

【0151】

【化20】



またはその塩もしくは溶媒和物をさらに包含する

(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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、Nまたは CR^4 であり、

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

各 m および q は、独立して、0または1であり、

各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} および R^{8d} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、またはジェミナル R^8 と一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成し、

R^{8g} は、H、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルであるか、または R^{8h} およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、

【0152】

10

20

30

40

【化 2 1】



の結合は、EまたはZのいずれかの二重結合配置の存在を示し、

R^{8h} は、H、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルであるか、または R^{8g} およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、

Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアノまたはアルキニルである）。 10

【0153】

一変形では、式(A-1)の化合物が提供され、ここで、各 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、qおよびmは、式(A-1)に対して定義された通りであり、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒にあって、カルボニル部分を形成し、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} および R^{8d} は、独立して、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、これが結合している炭素およびジェミナル R^8 と一緒にあって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒にあって、メチレンもしくは置換されたメチレンを形成し、 R^{8g} は、H、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルであるか、または、 R^{8h} およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、 20 30

【0154】

【化 2 2】



の結合は、EまたはZのいずれかの二重結合配置の存在を示し、 R^{8h} は、H、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルであるか、または R^{8g} およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、非置換のアミノ、置換されたアミノ、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 40 50

ある。

【0155】

式(A)の化合物に適していると本明細書中に記載されている置換基 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8g} 、 R^{8h} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 m 、 q 、 Q 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、および X^{10} はまた、式(A-1)の化合物にも適している。全体を通して詳述されている式(A)の変形は、適用可能であれば、各およびすべての変形が具体的および個々に式(A-1)に対して列挙されているかのごとく、同様に式(A-1)に適用される。

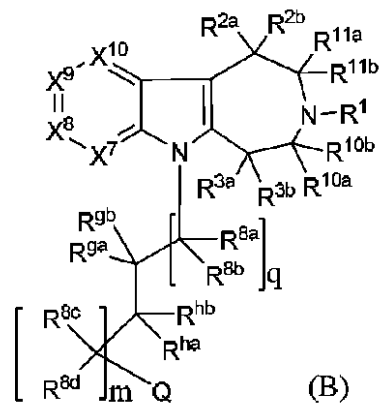
【0156】

本発明はまた、式(B)の化合物：

10

【0157】

【化23】



20

または塩もしくは溶媒和物を包含する

(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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

30

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒にあって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

40

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、

50

置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、チオール、チオアルキル、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、N または CR^4 であり、

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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、カルボニルアルコキシ、チオール、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

各 m および q は、独立して、0 または 1 であり、

各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} および R^{8d} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ 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、またはジェミナル R^8 と一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成し、

各 R^{8a} および R^{8b} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、置換されたまたは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ 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か、または R^{8a} および R^{8b} は、一緒になって、結合を表してもよく、

R^{8b} および R^{8c} は、こ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、

Q は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアンまたはアルキニルである)。

【0158】

一変形では、式 (B) の化合物が提供され、ここで、各 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^{11} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q および m は、式 (B) に対して定義された通りであり、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、チオール、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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

10

20

30

40

50

ル、スルホニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、カルボニル部分を形成し、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} および R^{8d} は、独立して、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、こ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もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンもしくは置換されたメチレンを形成し、各 R^{8a} および R^{8b} は、独立して、H、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、または R^{8a} および R^{8b} は、一緒になって、結合を表してもよく、 R^{8c} および R^{8d} は、こ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、非置換のアミノ、置換されたアミノ、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

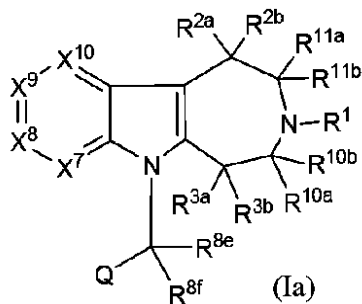
【0159】

本発明はまた、式 (Ia) 化合物：

【0160】

【化24】

20



またはその塩もしくは溶媒和物を包含する

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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

40

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒にな

50

って、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、
 各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒に
 10
 なって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、Nまたは CR^4 であり、
 各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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
 20
 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、

各 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ 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 R^{8e} および R^{8f} は、一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分、メチレンもしくは置換されたメチレンを形成するか、または R^{8e} および R^{8f} は、
 30
 これらが結合している炭素一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアンまたはアルキニルである)。

【0161】

一変形では、式(Ia)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供され、ここで、
 各 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、qおよびmは、式(Ia)に対して定義された通りであり、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および
 40
 R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒に
 50
 なって、カルボニル部分を形成し、各 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、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、これが結合している炭素およびジェミナルR⁸と一緒に、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナルR⁸と一緒に、メチレンもしくは置換されたメチレンを形成し、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、非置換のアミノ、置換されたアミノ、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。

【0162】

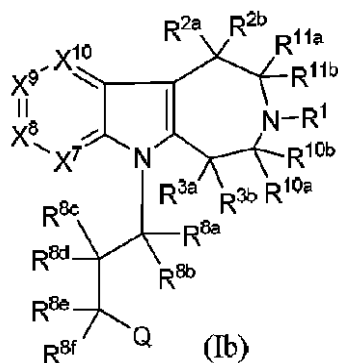
一変形では、本発明の化合物は、式(I a)の化合物であり、ここで、各R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}およびR^{11b}は、独立して、H、置換もしくは非置換のC₁~C₈アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒に、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成する。別の変形では、化合物は、式(I)の化合物であり、ここで、各R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}およびR^{3b}は、独立して、H、置換もしくは非置換のC₁~C₈アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、または、これが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒に、カルボニル部分を形成し、各R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}およびR^{11b}は、独立して、H、置換もしくは非置換のC₁~C₈アルキルであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒に、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成する(例えば、シクロプロピル)。別の変形では、化合物は、式(I a)の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のC₃~C₈シクロアルキル、置換もしくは非置換のC₃~C₈シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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。

【0163】

本発明は、式(I b)の化合物

【0164】

【化25】



またはその塩もしくは溶媒和物も包含する

(式中、

R¹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のC₁~C₈アルキル、置換もしくは非置換のC₂~C₈アルケニル、置換もしくは非置換の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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、C₁~C₈ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリールオキシ、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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ

、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、
 各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シア
 ノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$
 アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もし
 くは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のア
 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシ
 であるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒にな
 って、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

10

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニト
 ロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$
 アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、
 置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非
 置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシで
 あるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒に
 なって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

20

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、Nまたは CR^4 であり、
 各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ ア
 ルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール
 、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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
 くは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換も
 しくは非置換のアミノ、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

各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、H、ヒドロキシ
 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、アルコキシ、ハ
 ロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もし
 くは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換
 もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、またはジェミナル R^8 と一緒になっ
 て、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェ
 ミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル
 R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$
 シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もし
 くは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル R^8 と一緒になって、結
 合を形成するが、ただし、 R^8 がビシナル R^8 と一緒になって結合を形成する場合、前記
 ジェミナル R^8 は、ヒドロキシル以外であり、

40

Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もし
 くは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非
 置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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

50

キシ、シアノまたはアルキニルである)。

【0165】

一変形では、式 (I b) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供され、ここで、各 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q および m は、式 (I b) で定義された通りであり、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、カルボニル部分を形成し、各 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、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り、こ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するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成するが、ただし、(i) 最大限でも、ビシナル R^8 基の1つのペアが、一緒になって、結合を形成し、(ii) R^8 が、ビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成する場合、このジェミナル R^8 はヒドロキシル以外であり、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、非置換のアミノ、置換されたアミノ、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。

【0166】

一変形では、本発明の化合物は、式 (I b) の化合物であり、ここで、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R 基と一緒に、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成する。別の変形では、化合物は、式 (I) の化合物であり、ここで、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、または、これが結合している炭素およびジェミナル R 基と一緒に、カルボニル部分を形成し、各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R 基と一緒に、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成する (例えば、シクロプロピル)。別の変形では、化合物は、式 (I b) の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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。

【0167】

本発明は、式 (I c) の化合物

10

20

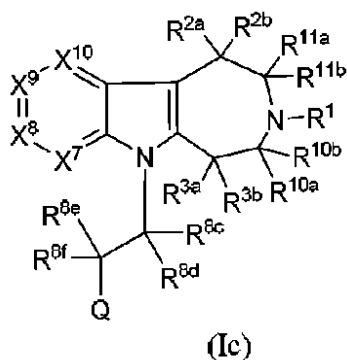
30

40

50

【0168】

【化26-1】



10

またはその塩もしくは溶媒和物も包含する

(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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

20

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

30

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^{10} もしくは R^{11} と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

40

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、NまたはCR⁴であり、

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ ア

50

ルコキシ、アリーールオキシ、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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

各 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、アルコキシ、ハロ、置換もしくは非置換のアリーール、置換もしくは非置換のヘテロアリーール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、またはジェミナル R^8 と一緒になって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分を形成するか、こ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もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成するが、ただし、 R^8 がビシナル R^8 と一緒になって結合を形成する場合、前記ジェミナル R^8 は、ヒドロキシル以外であり、

Qは、置換もしくは非置換のアリーール、置換もしくは非置換のヘテロアリーール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアノまたはアルキニルである)。

【0169】

一変形では、式 (Ic) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供され、ここで、各 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、q および m は、式 (Ic) で定義された通りであり、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリーール、置換もしくは非置換のヘテロアリーール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R^2 もしくは R^3 と一緒になって、カルボニル部分を形成し、各 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} および R^{8f} は、独立して、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り、こ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するか、ジェミナル R^8 と一緒になって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル R^8 およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成するが、ただし、(i) 最大限でも、ビシナル R^8 基の1つのペアが、一緒になって、結合を形成し、(ii) R^8 が、ビシナル R^8 と一緒になって、結合を形成する場合、このジェミナル R^8 はヒドロキシル以外であり、Qは、置換もしくは非置換のアリーール、置換もしくは非置換のヘテロアリーール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、非置換のアミノ、置換されたアミノ、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。

【0170】

一変形では、本発明の化合物は、式 (I c) の化合物であり、ここで、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒に、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成する。別の変形では、化合物は、式 (I) の化合物であり、ここで、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、または、これが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒に、カルボニル部分を形成し、各 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒に、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成する（例えば、シクロプロピル）。別の変形では、化合物は、式 (I c) の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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。別の変形では、化合物は、式 (I c) の化合物であるが、ただし、 R^{8c} および R^{8d} が水素であり、 R^{8e} および R^{8f} が、これらが結合している炭素と一緒に、カルボニル部分を形成する場合、Qは、 $-NHR$ （式中、Rは、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択される）以外とする。

【0171】

一実施形態では、化合物は、式 (I c) の化合物であり、ここで、 R^{8c} および R^{8e} は、一緒に、結合を形成し、各 R^{8d} および R^{8f} は、独立して、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 R^{8d} および R^{8f} は、こ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成する。一実施形態では、化合物は、式 (C) の化合物：

(

【0172】

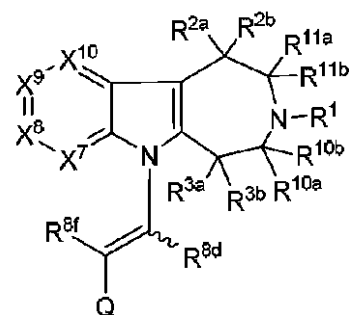
【化26-2】



の結合は、EまたはZのいずれかの二重結合配置の存在を示す)

【0173】

【化27】



(C)

である。

【0174】

一変形では、化合物は、式 (C) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物であり、ここで、

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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$ 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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル R と一緒になって、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成し、

各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は、独立して、N または CR^4 であり、

各 R^4 は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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^{8d} は、H、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、アルコキシ、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、または R^{8f} およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、

【0175】

【化28】



の結合は、E または Z のいずれかの二重結合配置の存在を示し、

R^{8f} は、H、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、アルコキシ、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニルであるか、または R^{8d} およびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、

Q は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、カルボキシル、シアノまたはアルキニルである。

【0176】

一変形では、式 (C) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供され、ここで、各 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b}

10

20

30

40

50

b 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 q および m は、式(C)に対して定義された通りであり、 R^8 ^dは、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルであるか、または、 R^8 ^fおよびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、

【0177】

【化29】



の結合は、EまたはZのいずれかの二重結合配置の存在を示し、 R^8 ^hは、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルであるか、または R^8 ^dおよびこ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の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成し、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、非置換のアミノ、置換されたアミノ、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。

【0178】

一変形では、化合物は、式(C)の化合物であり、ここで、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの少なくとも1つは CR^4 であり、ここで、各 R^4 は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアン、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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る。別の変形では、各 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} は CR^4 である。別の変形では、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの1つが CR^4 であり、 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} のうちの2つが CR^4 であり、 X^9 は CR^4 （式中、 R^4 は、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである）である。別の変形では、各 X^7 、 X^8 および X^{10} はCHであり、 X^9 は CR^4 （式中、 R^4 は、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである）である。別の変形では、各 X^7 、 X^8 および X^{10} はCHであり、 X^9 は CR^4 （式中、 R^4 は、ハロ、例えばクロロまたはフルオロなどである）である。別の変形では、各 X^7 、 X^8 および X^{10} はCHであり、 X^9 は CR^4 （式中、 R^4 は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、例えばメチルなどである）である。別の変形では、各 X^7 、 X^8 および X^{10} はCHであり、 X^9 は CR^4 （式中、 R^4 は、非置換の $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキル、例えば CF_3 などである）である。一変形では、化合物は、式(C)の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。別の変形では、Qは、置換もしくは非置換のヘテロアリール、例えば置換もしくは非置換のピリジルなどである。別の変形では、Qは、置換もしくは非置換のアリール、例えば置換もしくは非置換のフェニルなどである。別の変形では、Qは、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルおよびアルコキシ、例えば4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-メトキシ

-2-フルオロフェニル、4-メトキシル-3-フルオロフェニルおよび3-メトキシ-4-フルオロフェニルなどから選択される1つまたは複数の置換基で置換されたフェニルである。一変形では、化合物は、式(C)の化合物であり、ここで、各 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} は、独立して、H、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである。別の変形では、 R^1 は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、例えばメチルなどである。別の変形では、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} はHである。別の変形では、 R^1 は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、例えばメチルなどであり、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} はHである。一変形では、化合物は、式(C)の化合物であり、ここで、各 R^{8d} および R^{8f} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである。別の変形では、各 R^{8d} および R^{8f} は、独立して、Hまたは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、例えば、メチル、エチルおよびシクロプロピルなどである。別の変形では、化合物は、式(C)の化合物であり、ここで、各 X^7 、 X^8 および X^{10} は、CHであり、 X^9 は CR^4 であり、ここで、 R^4 は、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ ペルハロアルキルまたは置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル（例えばメチル）であり、 R^1 は置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル（例えばメチル）であり、各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} および R^{11b} はHであり、各 R^{8d} および R^{8f} は、独立して、Hまたは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、Qは置換もしくは非置換のアリール、例えば置換もしくは非置換のフェニルなどである。

10

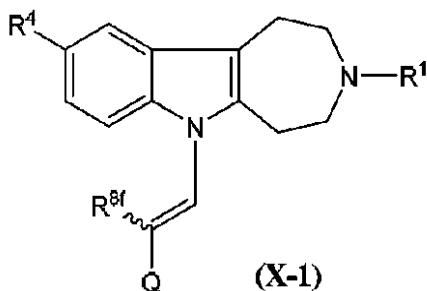
20

【0179】

一変形では、式(X-1)の化合物：

【0180】

【化30】



30

またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^{8f} およびQは、式(C)、さらに適用可能であれば、本明細書中に詳述されているその任意の変形に対して定義された通りである)。すなわち、全体を通して詳述されている式(C)の変形は、適用可能であれば、各およびすべての変形が、具体的および個々に、式(X-1)に対して列挙されているかのごとく、式(X-1)に同様に適用される。

【0181】

一変形では、式(X-1)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物が提供され、ここで、 R^1 は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 R^4 は、H、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキル、または置換されたアミノであり、 R^{8f} は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換のアリール、ハロおよびアルコキシであり、Qは、置換されたアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

40

【0182】

【化31】



の結合は、EまたはZのいずれかの二重結合配置の存在を示す。式(X-1)の一変形では、 R^1 は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロもしくはヒドロキシル基で置換され

50

た $C_1 \sim C_8$ アルキルである。このような一変形では、 R^1 は、メチル、2-ハロエチル（例えば、2-フルオロエチル）、2, 2, 2-トリフルオロエチル、またはヒドロキシル置換されたペンチル基である。式 (X-1) のある特定の変形では、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ である。式 (X-1) の別の 변形では、 R^1 は、H、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、または式 $-N(H)(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})$ の置換されたアミノである。 R^4 がハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）の場合、一態様では R^4 はクロロである。式 (X-1) の一変形では、 R^4 は、H、メチルまたはクロロである。式 (X-1) の一変形では、 R^4 はメチルまたはクロロである。 R^4 が式 $-N(H)(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})$ の置換されたアミノの場合、一態様では、 $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキルは直鎖状の $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキル、例えばメチルまたはエチルなどである。式 (X-1) のある特定の変形では、 R^4 は $-N(H)(CH_3)$ である。式 (X-1) に対する任意の R^1 は、各およびすべての組合せが、具体的および個々に列挙されているかのごとく、式 (X-1) の任意の R^4 と同様に組み合わせることができることを理解されたい。例えば、 R^1 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ であり、 R^4 が H、クロロ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、または $-N(H)(CH_3)$ である、式 (X-1) の化合物が提供される。同様に、 R^1 がメチルであり、 R^4 が H、ハロ、メチルまたは式 $-N(H)(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})$ の置換されたアミノである、式 (X-1) の化合物が提供される。このような一態様では、 R^1 がメチルであり、 R^4 が H、ハロまたはメチルである、式 (X-1) の化合物が提供される。このような一態様では、 R^1 がメチルであり、 R^4 がハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、トリフルオロメチル、またはメチルである、式 (X-1) 化合物が提供される。式 (X-1) の一変形では、 R^{8f} は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、またはハロ、ヒドロキシル、カルボキシルもしくはアシルアミノ基で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルである。このような一変形では、 R^{8f} は、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ハロ（例えば、フルオロ）、カルボキシル置換されたメチル基またはアミド置換メチル基である。ある特定の変形では、 R^{8f} はメチルである。式 (X-1) の Q が置換されたアリールの場合、一態様では、Q は置換されたフェニルである。一態様では、Q は一置換されたフェニルである。ある特定の態様では、式 (X-1) の Q は、ハロ置換されたフェニル、アルコキシ置換されたフェニルまたはアシルアミノ置換されたフェニルである。したがって、一変形では、Q が、フルオロ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ（例えば、メトキシ）、式 $-C(O)NH(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})$ のアシルアミノ部分または式 $-C(O)N(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})_2$ のアシルアミノ部分で一置換されたフェニル、例えば 2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、4- $(C(O)NH(CH_3))$ および 4- $(C(O)N(CH_3)_2)$ フェニルなどである、式 (X-1) の化合物が提供される。一態様では、Q は、二置換されたフェニルである。一態様では、式 (X-1) の Q は、二ハロ置換されたフェニル基、例えば 3, 4-ジフルオロフェニルなどである。ある特定の態様では、式 (X-1) の Q は、1つのハロ基および1つの $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基（例えば、メトキシ）で置換されたフェニル基である。したがって、一変形では、Q が、フルオロおよび $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基で置換されたフェニル、例えば 3-フルオロ-4-メトキシフェニルなどである、式 (X-1) の化合物が提供される。式 (X-1) の Q が、置換または非置換のヘテロアリールの場合、一変形では置換もしくは非置換のヘテロアリールは、ピリジルまたはピリミジル部分である。したがって、式 (X-1) の一態様では、Q は非置換のピリジルまたはピリミジル、例えば 3-ピリジル、4-ピリジルおよび 4-ピリミジルである。式 (X-1) の別の態様では、Q は、置換されたピリジル、例えば 6-メチル-3-ピリジルなどである。式 (X-1) に対する任意の Q は、各およびすべての組合せが具体的および個々に列挙されているかのごとく、式 (X-1) の任意の R^1 および/または R^4 と同様に組み合わせることができることを理解されたい。例えば、 R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$

10

20

30

40

50

)₂OHであり、R⁴が、H、クロロ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、または-N(H)(CH₃)であり、Qが、4-ピリジル、3-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、6-ピリミジル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニルまたは4-ジメチルカルバモイルフェニルである、式(X-1)の化合物が提供される。同様に、R¹がメチルであり、R⁴が、H、ハロまたはメチルであり、Qが非置換のピリジルである、式(X-1)の化合物が提供される。式(X-1)の任意の変形において、一態様では、

【0183】

【化32-1】



の結合は、E二重結合配置の存在を示す。式(X-1)の任意の変形において、一態様では、

【0184】

【化32-2】



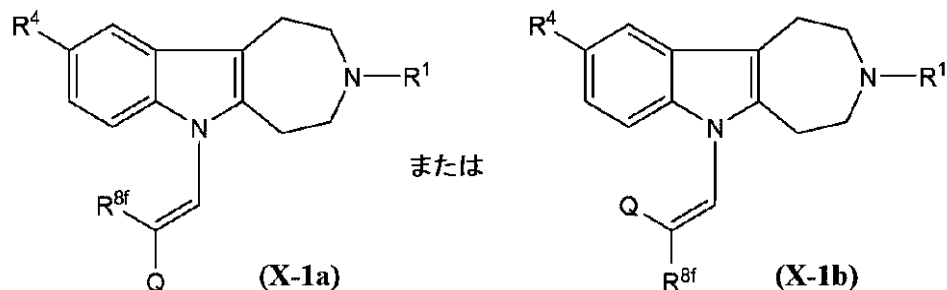
の結合は、Z二重結合配置の存在を示す。

【0185】

特定の変形では、式(X-1)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物は、式：

【0186】

【化33】



を有する

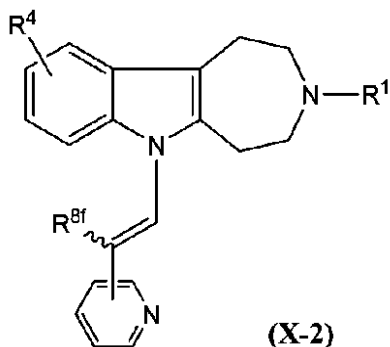
(式中、R¹、R⁴、R^{8f}およびQは、式(X-1)、さらに適用可能であれば、本明細書中に詳述されているその任意の変形に対して定義された通りである)。すなわち、全体を通して詳述されている式(X-1)の変形は、適用可能であれば、各およびすべての変形が、具体的および個々に、式(X-1a)および(X-1b)に対して列挙されているかのごとく、式(X-1a)および(X-1b)に同様に適用される。式(X-1a)の特定の一態様では、R¹は、-CH₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CF₃、または-CH₂CH₂C(CH₃)₂OHであり、R⁴は、H、クロロ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、または-N(H)(CH₃)である。R^{8f}は、非置換のC₁~C₈アルキルまたはハロ、ヒドロキシル、カルボキシルもしくはアシルアミノ基で置換されたC₁~C₈アルキルである。このような一変形では、R¹は、メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ハロ(例えば、フルオロ)、カルボキシル置換されたメチル基またはアミド置換されたメチル基であり、Qは、4-ピリジル、3-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、6-ピリミジル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニルまたは4-ジメチルカルバモイルフェニルである。式(X-1a)の別の態様では、R¹はメチルであり、R⁴は、H、クロロまたはメチルであり、R^{8f}はメチルであり、Qは置換または非置換のピリジルである。式(X-1b)のある特定の態様では、R¹はメチルであり、R⁴はメチルであり、R^{8f}はメチルであり、Qは、置換もしくは非置換のピリジルである。式(X-1)、(X-1a)および(X-1b)の化合物の薬学的に許容される塩も提供される。

【0187】

一変形では、式 (X-2) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供される：

【0188】

【化34】



10

(式中、 R^1 は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 R^4 は、H、ハロまたは $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキルであり、 R^{8f} は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換のアリール、ハロおよびアルコキシであり、

【0189】

【化35】



の結合は、EまたはZのいずれかの二重結合配置の存在を示し、 R^4 およびピリジル部分は、任意の利用可能な位置で親構造に結合していてもよい)。式 (X-2) の一変形では、 R^1 は、非置換の $C_1 \sim 8$ アルキルまたはハロもしくはヒドロキシル基で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルである。このような一変形では、 R^1 は、メチル、2-ハロエチル（例えば、2-フルオロエチル）、2, 2, 2-トリフルオロエチル、またはヒドロキシル置換されたペンチル基である。式 (X-2) のある特定の変形では、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ である。式 (X-2) の別の変形では、 R^4 は、H、ハロ、トリフルオロメチル、またはメチルである。 R^4 がハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）の場合、一態様では R^4 はクロロである。式 (X-2) の一変形では、 R^4 は、H、メチルまたはクロロである。式 (X-2) の一変形では、 R^4 は、メチルまたはクロロである。式 (X-1) の一変形では、 R^{8f} は、非置換の $C_1 \sim 8$ アルキル、またはハロ、ヒドロキシル、カルボキシルもしくはアシルアミノ基で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルである。このような一変形では、 R^1 は、メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ハロ（例えば、フルオロ）、カルボキシル置換されたメチル基またはアミド置換されたメチル基である。ある特定の変形では、 R^{8f} はメチルである。式 (X-2) に対する任意の R^1 は、各およびすべての組合せが、具体的および個々に列挙されているかのごとく、同様に式 (X-2) の任意の R^4 と組み合わせることができることを理解されたい。例えば、 R^1 が $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ であり、 R^4 が H、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、またはメチルである、式 (X-2) の化合物が提供される。同様に、 R^1 がメチルであり、 R^4 が H、ハロまたはメチルである、式 (X-2) の化合物が提供される。このような一態様では、 R^1 がメチルであり、 R^4 がハロ（例えば、フルオロまたはクロロ）、トリフルオロメチル、またはメチルである、式 (X-2) の化合物が提供される。式 (X-2) の任意の変形において、一態様では、

【0190】

【化36】



の結合は、E二重結合配置の存在を示す。式 (X-2) の任意の変形において、一態様では、

【0191】

50

【化 3 7】



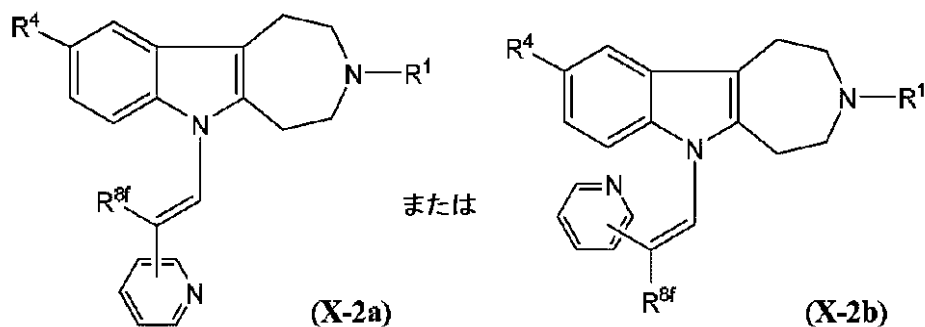
の結合は、Z二重結合配置の存在を示す。

【0192】

特定の変形では、式 (X-2) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物は、式：

【0193】

【化 3 8】



10

を有する

(式中、 R^1 、 R^4 および R^{8f} は、式 (X-2) に対して定義された通りである)。すなわち、全体を通して詳述されている式 (X-2) の変形は、適用可能であれば、各およびすべての変形が具体的および個々に、式 (X-2 a) および (X-2 b) に対して列挙されているかのごとく、式 (X-2 a) および (X-2 b) に同様に適用される。式 (X-2)、(X-2 a) および (X-2 b) の化合物の薬学的に許容される塩もまた提供される。

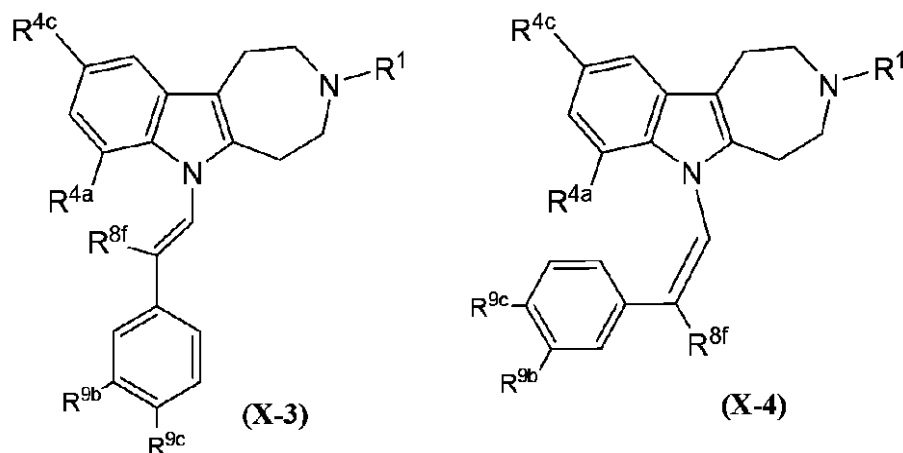
20

【0194】

式 (X-3) および (X-4) の化合物：

【0195】

【化 3 9】



30

またはその塩もしくは溶媒和物もまた提供される

40

(式中、 R^1 は、 CH_3 、 $-CH_2CH_2-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2F$ であり、 R^{4a} は、H または F であり、 R^{4c} は、H、 CH_3 、Cl、F、 CF_3 、または $-NHCH_3$ であり、 R^{9b} は、H または F であり、 R^{9c} は、F、 OCH_3 、 $-CONH(CH_3)$ または $-CON(CH_3)_2$ であり、 R^{8f} は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロ、ヒドロキシル、カルボキシルもしくはアシルアミノ基で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルである)。式 (X-3) および (X-4) の一実施形態では、 R^1 は CH_3 であり、 R^{4a} は H であり、 R^{4c} は CH_3 、Cl、F または $-NHCH_3$ であり、 R^{9b} は H または F であり、 R^{9c} は F、 OCH_3 、 $-CONH(CH_3)$ または $-CON(CH_3)_2$ であり、 R^{8f} はメチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ハロ (例えば、フルオロ

50

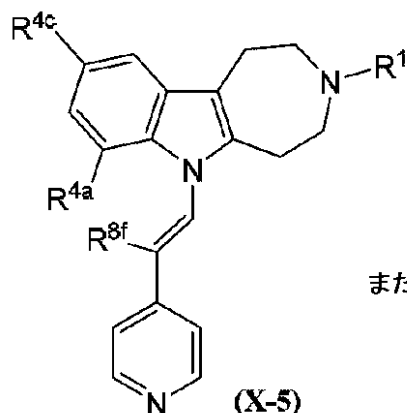
)、カルボキシル置換されたメチル基またはアミド置換されたメチル基である。さらなる実施形態では、 R^1 は CH_3 であり、 R^{4a} は H であり、 R^{4c} は CH_3 、Cl、F または $-NHCH_3$ であり、 R^{9b} は H であり、 R^{9c} は F、 OCH_3 であり、 R^{8f} はメチルである。

【0196】

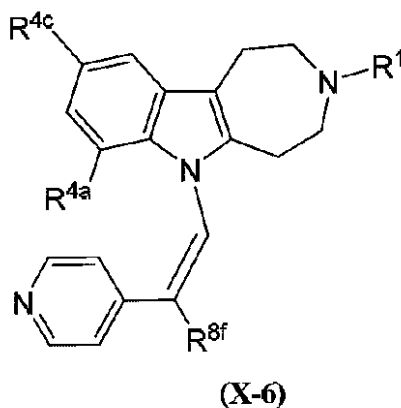
式 (X-5) および (X-6) の化合物

【0197】

【化40】



または



(X-6)

またはその塩もしくは溶媒和物もまた包含される

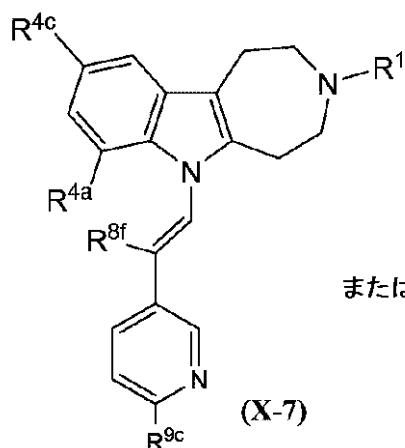
(式中、 R^1 は、 CH_3 、 $-CH_2CH_2-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2F$ であり、 R^{4a} は、H または F であり、 R^{4c} は、H、 CH_3 、Cl、F、 CF_3 、または $-NHCH_3$ であり、 R^{8f} は、メチル、エチル、イソプロピル、 t -ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ハロ (例えば、フルオロ)、カルボキシル置換されたメチル基またはアミド置換されたメチル基である)。式 (X-5) および (X-6) の一実施形態では、 R^1 は CH_3 であり、 R^{4a} は H であり、 R^{4c} は、 CH_3 、Cl、F または $-NHCH_3$ であり、 R^{8f} は CH_3 である。また別の変形では、 R^1 は CH_3 であり、 R^{4a} は H であり、 R^{4c} は、 CH_3 、Cl または F であり、 R^{8f} は CH_3 である。

【0198】

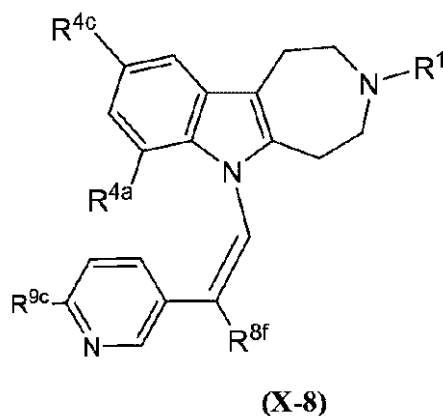
一変形では、式 (X-7) または (X-8) の化合物

【0199】

【化41】



または



(X-8)

またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

(式中、 R^1 は、 CH_3 、 $-CH_2CH_2-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2F$ であり、 R^{4a} は、H または F であり、 R^{4c} は、H、 CH_3 、Cl、F、 CF_3 、または $-NHCH_3$ であり、 R^{9c} は、H、F、 CH_3 、 CF_3 、O

CH_3 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ または $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ であり、 R^{8f} は、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ハロ（例えば、フルオロ）、カルボキシル置換されたメチル基またはアミド置換されたメチル基である）。式 (X-7) および (X-8) の一変形では、 R^1 は CH_3 であり、 R^{4a} は H、 R^{4c} は CH_3 、Cl、F、 CF_3 、または $-\text{NHCH}_3$ であり、 R^{9c} は H、F、 CF_3 、または CH_3 であり、 R^{8f} はメチルである。ある特定の変形では、 R^1 は CH_3 であり、 R^{4a} は H であり、 R^{4c} は CH_3 、 CF_3 、Cl または F であり、 R^{9c} は、H、 CF_3 、または CH_3 である。

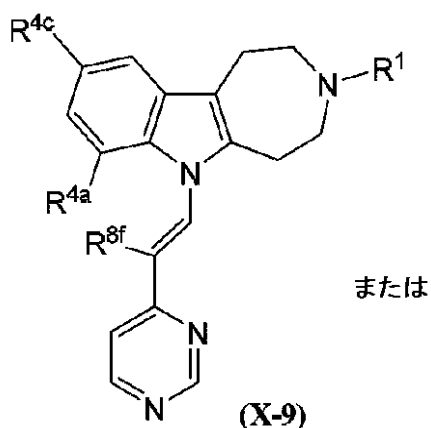
【0200】

別の変形では、式 (X-9) および (X-10) の化合物：

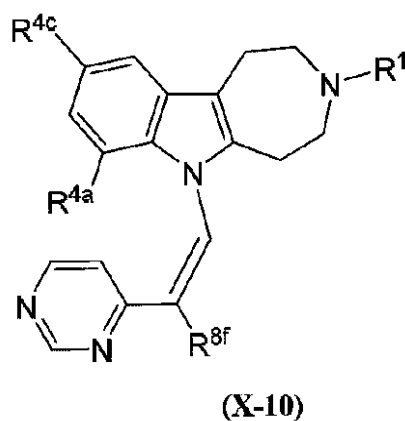
10

【0201】

【化42】



または



20

またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

(式中、 R^1 は、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ であり、 R^{4a} は H または F であり、 R^{4c} は、H、 CH_3 、Cl、F、 $-\text{CF}_3$ 、または $-\text{NHCH}_3$ であり、 R^{8f} は、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ハロ（例えば、フルオロ）、カルボキシル置換されたメチル基またはアミド置換されたメチル基である）。式 (X-9) および (X-10) の一実施形態では、 R^1 は CH_3 であり、 R^{4a} は H であり、 R^{4c} は CH_3 、Cl、F、 CF_3 、または $-\text{NHCH}_3$ である。一実施形態では、 R^1 は CH_3 であり、 R^{4a} は H であり、 R^{4c} は CH_3 、 CF_3 、Cl または F であり、 R^{8f} はメチルである。

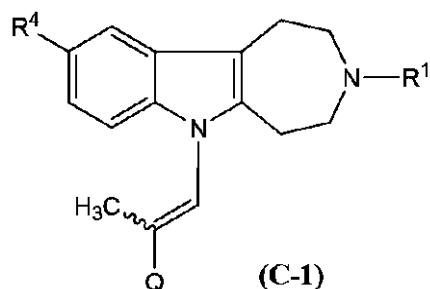
30

【0202】

一変形では、式 (C-1) の化合物：

【0203】

【化43】



40

またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

(式中、 R^1 、 R^4 および Q は、式 (C)、さらに適用可能であれば、本明細書中に詳述されているその任意の変形に対して定義された通りである)。すなわち、全体を通して詳述されている式 (C) の変形は、適用可能であれば、各およびすべての変形が、具体的お

50

よび個々に、式 (C-1) に対して列挙されているかのごとく、式 (C-1) に同様に適用される。

【0204】

一変形では、式 (C-1) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供され、ここで、 R^1 は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 R^4 は、H、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキルまたは置換されたアミノであり、Q は、置換されたアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

【0205】

【化44】



の結合は、E または Z のいずれかの二重結合配置の存在を示す。式 (C-1) の一変形では、 R^1 は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロもしくはヒドロキシル基で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルである。このような一変形では、 R^1 は、メチル、2-ハロエチル (例えば、2-フルオロエチル)、2, 2, 2-トリフルオロエチル、またはヒドロキシル置換されたペンチル基である。式 (C-1) のある特定の変形では、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ である。式 (C-1) の別の 변形では、 R^4 は H、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、または式 $-N(H)(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})$ で置換されたアミノである。 R^4 がハロ (例えば、フルオロまたはクロロ) の場合、一態様では R^4 はクロロである。式 (C-1) の一変形では、 R^4 は H、メチルまたはクロロである。式 (C-1) の一変形では、 R^4 はメチルまたはクロロである。 R^4 が式 $-N(H)(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})$ の置換されたアミノの場合、一態様では、 $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキルは、直鎖状の $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキル、例えばメチルまたはエチルである。式 (C-1) のある特定の変形では、 R^4 は $-N(H)(CH_3)$ である。式 (C-1) に対する任意の R^1 は、各およびすべての組合せが、具体的におよび個々に列挙されているかのごとく、式 (C-1) の任意の R^4 と同様に組み合わせてもよいことを理解されたい。例えば、 R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ であり、 R^4 が、H、クロロ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、または $-N(H)(CH_3)$ である式 (C-1) の化合物が提供される。同様に、 R^1 がメチルであり、 R^4 が H、ハロ、メチルまたは式 $-N(H)(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})$ の置換されたアミノである、式 (C-1) の化合物が提供される。このような一態様では、 R^1 がメチルであり、 R^4 が H、ハロ、トリフルオロメチル、またはメチルである、式 (C-1) の化合物が提供される。このような一態様では、 R^1 がメチルであり、 R^4 がハロ (例えば、フルオロまたはクロロ) またはメチルである、式 (C-1) の化合物が提供される。式 (C-1) の Q が置換されたアリールの場合、一態様では、Q は、置換されたフェニルである。一態様では、Q は、一置換されたフェニルである。ある特定の態様では、式 (C-1) の Q は、ハロ置換されたフェニル、アルコキシ置換されたフェニルまたはアシルアミノ置換されたフェニルである。したがって、Q が、一変形では、フルオロ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ (例えば、メトキシ)、式 $-C(O)NH(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})$ のアシルアミノ部分または式 $-C(O)N(C_1 \sim C_8 \text{ 非置換のアルキル})_2$ のアシルアミノ部分で一置換されたフェニル、例えば 2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、4- $(C(O)NH(CH_3))$ および 4- $(C(O)N(CH_3)_2)$ フェニルである、式 (C-1) の化合物が提供される。一態様では、Q は、二置換されているフェニルである。一態様では、式 (C-1) の Q は、二ハロ置換されているフェニル基、例えば、3, 4-ジフルオロフェニルなどである。ある特定の態様では、式 (C-1) の Q は、1つのハロ基および1つの $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ) で置換されたフェニル基である。したがって、一変形では、Q が、フルオロおよび $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基で置換されたフェニル、例えば 3-フルオロ-4-メトキシフェニルなどである、式 (C-1) の化合物が提供される。式 (C-1) の Q が、置換または非置換のヘテロアリールの場合、一変形では置換もしくは非置換のヘテロアリールは

、ピリジルまたはピリミジル部分である。したがって、式 (C-1) の一態様では、Q は非置換のピリジルまたはピリミジル、例えば 3-ピリジル、4-ピリジルおよび 4-ピリミジルである。式 (C-1) の別の態様では、Q は、置換されたピリジル、例えば 6-メチル-3-ピリジルなどである。式 (C-1) に対する任意の Q は、各およびすべての組合せが、具体的および個々に列挙されているかのごとく、式 (C-1) の任意の R^1 および/または R^4 と同様に組み合わせてもよいことを理解されたい。例えば、 R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ であり、 R^4 が、H、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、メチルまたは $-N(H)(CH_3)$ であり、Q が、4-ピリジル、3-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、6-トリフルオロメチル-3-ピリジル、6-ピリミジル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニルまたは 4-ジメチルカルバモイルフェニルである、式 (C-1) の化合物が提供される。同様に、 R^1 がメチルであり、 R^4 が、H、ハロまたはメチルであり、Q が非置換のピリジルである、式 (C-1) の化合物が提供される。式 (C-1) の任意の変形において、一態様では、

【0206】

【化45】



の結合は、E 二重結合配置の存在を示す。式 (C-1) の任意の変形において、一態様では、

【0207】

【化46】



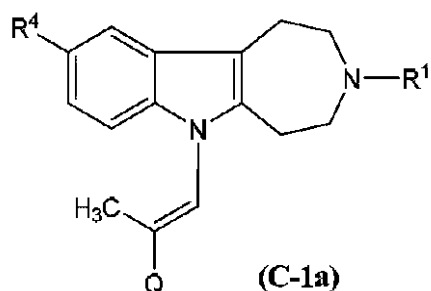
の結合は、Z 二重結合配置の存在を示す。

【0208】

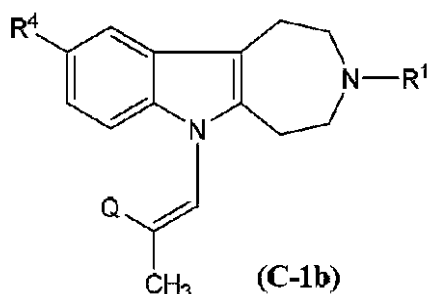
特定の変形では、式 (C-1) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物は、式：

【0209】

【化47】



または



を有する

(式中、 R^1 、 R^4 および Q は、式 (C-1)、さらに適用可能であれば、本明細書中に詳述されているその任意の変形に対して定義された通りである)。すなわち、全体を通して詳述されている式 (C-1) の変形、さらに適用可能であれば、各およびすべての変形が、具体的および個々に、式 (C-1a) および (C-1b) に対して列挙されているかのごとく、式 (C-1a) および (C-1b) に同様に適用される。式 (C-1a) の特定の一態様では、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ であり、 R^4 は、H、クロロ、フルオロ、メチルトリフルオロメチル、または $-N(H)(CH_3)$ であり、Q は、4-ピリジル、3-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、6-トリフルオロメチル-3-ピリジル、6-ピリミジル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニルまたは 4-ジメチルカルバモイルフェニルである。式 (C-1a) の別の態様では、 R^1 はメチル、 R^4 は H、クロロまたはメチルであり、Q は置換もしくは非置換のピリジルである。式 (C-1b) の特定の一態様では、 R^1 はメチルであり、 R^4 はメチルであ

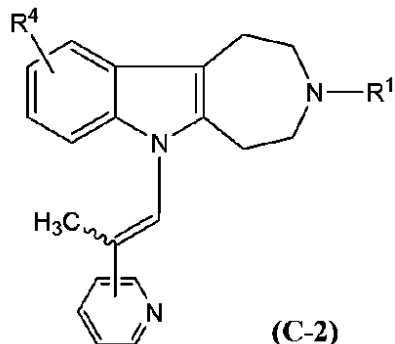
り、Qは置換もしくは非置換のピリジルである。式(C-1)、(C-1a)および(C-1b)の化合物の薬学的に許容される塩もまた提供される。

【0210】

一変形では、式(C-2)の化合物：

【0211】

【化48】



10

またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

(式中、 R^1 は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 R^4 は、H、ハロまたは $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキルであり、

【0212】

【化49】

20

~~~~~

の結合は、EまたはZのいずれかの二重結合配置の存在を示し、 $R^4$ およびピリジル部分は、任意の利用可能な位置で親構造に結合していてもよい)。式(C-2)の一変形では、 $R^1$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロもしくはヒドロキシル基で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルである。このような一変形では、 $R^1$ は、メチル、2-ハロエチル(例えば、2-フルオロエチル)、2, 2, 2-トリフルオロエチル、またはヒドロキシル置換されたペンチル基である。式(C-2)のある特定の变形では、 $R^1$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ である。式(C-2)の別の变形では、 $R^4$ は、H、ハロ、トリフルオロメチル、またはメチルである。 $R^4$ がハロ(例えば、フルオロまたはクロロ)の場合、一態様では $R^4$ はクロロである。式(C-2)の一変形では、 $R^4$ は、H、メチルまたはクロロである。式(C-2)の一変形では、 $R^4$ は、メチルまたはクロロである。式(C-2)に対する任意の $R^1$ は、各およびすべての組合せが、具体的および個々に列挙されているかのごとく、式(C-2)任意の $R^4$ と同様に組み合わせることができることを理解されたい。例えば、 $R^1$ が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ であり、 $R^4$ が、H、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、またはメチルである、式(C-2)の化合物が提供される。同様に、 $R^1$ がメチルであり、 $R^4$ が、H、ハロまたはメチルである、式(C-2)の化合物が提供される。このような一態様では、 $R^1$ が、メチルであり、 $R^4$ がハロ(例えば、フルオロまたはクロロ)またはメチルである、式(C-2)の化合物が提供される。式(C-2)の任意の变形において、一態様では、

30

40

【0213】

【化50】

~~~~~

の結合は、E二重結合配置の存在を示す。式(C-2)の任意の变形において、一態様では、

【0214】

【化51】

~~~~~

50

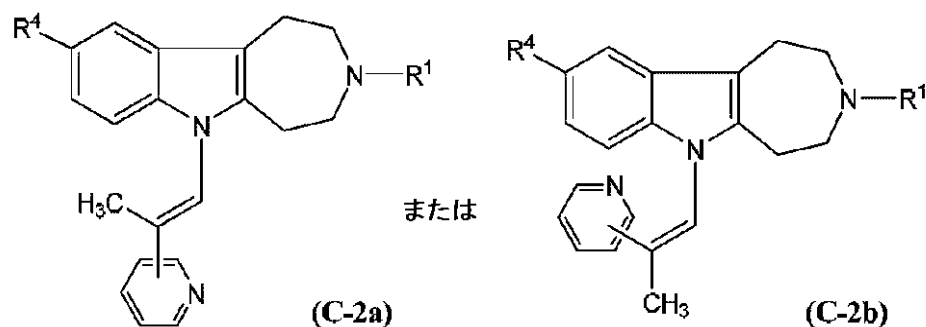
の結合は、Z二重結合配置の存在を示す。

【0215】

特定の変形では、式(C-2)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物は、式：

【0216】

【化52】



10

を有する

(式中、 $R^1$  および  $R^4$  は、式(C-2)に対して定義された通りである)。すなわち、全体を通して詳述されている式(C-2)の変形は、適用可能であれば、各およびすべての変形が、具体的におよび個々に、式(C-2a)および(C-2b)に対して列挙されているかのごとく、式(C-2a)および(C-2b)に同様に適用される。式(C-2)、(C-2a)および(C-2b)の化合物の薬学的に許容される塩もまた提供される。

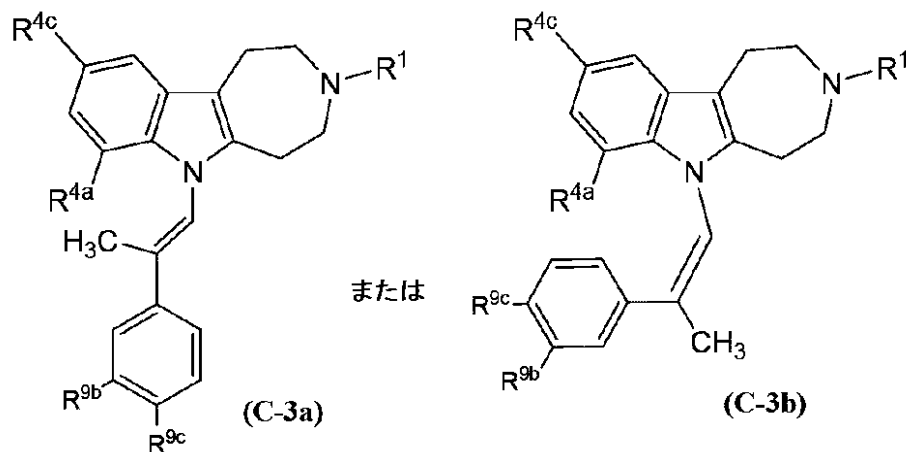
20

【0217】

式(C-3a)および(C-3b)の化合物：

【0218】

【化53】



30

またはその塩もしくは溶媒和物もまた提供される

(式中、 $R^1$  は、 $CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2F$ であり、 $R^{4a}$  は、HまたはFであり、 $R^{4c}$  は、H、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、Cl、Fまたは $-NHCH_3$ であり、 $R^{9b}$  は、HまたはFであり、 $R^{9c}$  は、F、 $OCH_3$ 、 $-CONH(CH_3)$ または $-CON(CH_3)_2$ である。式(C-3a)および(C-3b)の一実施形態では、 $R^1$  は $CH_3$ であり、 $R^{4a}$  はHであり、 $R^{4c}$  は、 $CH_3$ 、Cl、F、 $CF_3$ 、または $-NHCH_3$ であり、 $R^{9b}$  は、HまたはFであり、 $R^{9c}$  は、F、 $OCH_3$ 、 $-CONH(CH_3)$ または $-CON(CH_3)_2$ である。さらなる実施形態では、 $R^1$  は $CH_3$ であり、 $R^{4a}$  はHであり、 $R^{4c}$  は、 $CH_3$ 、Cl、Fまたは $-NHCH_3$ であり、 $R^{9b}$  はHであり、 $R^{9c}$  は、F、 $OCH_3$ である)。

40

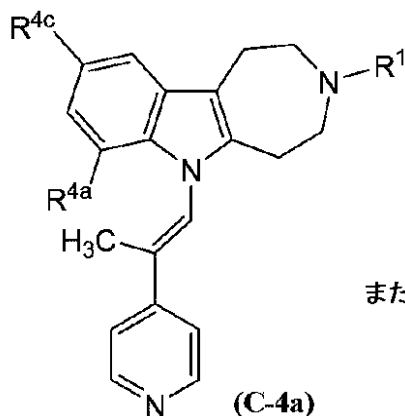
【0219】

50

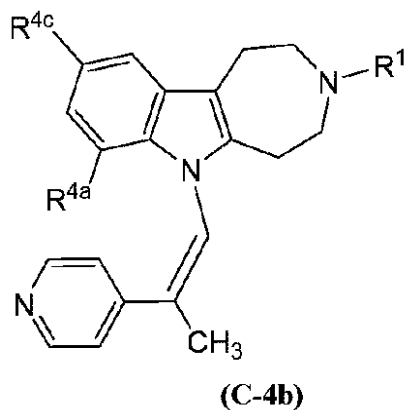
式 (C-4 a) および (C-4 b) の化合物

【0220】

【化54】



または



10

またはその塩もしくは溶媒和物もまた包含される

(式中、 $R^1$  は、 $CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-C(CH_3)_2(OH)$  または  $-CH_2CH_2F$  であり、 $R^{4a}$  は、 $H$  または  $F$  であり、 $R^{4c}$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $Cl$ 、 $F$  または  $-NHCH_3$  である。式 (C-4 a) および (C-4 b) の一実施形態では、 $R^1$  は、 $CH_3$  であり、 $R^{4a}$  は  $H$  であり、 $R^{4c}$  は  $CH_3$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $CF_3$ 、または  $-NHCH_3$  である。また別の変形では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^{4a}$  は  $H$  であり、 $R^{4c}$  は、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $Cl$  または  $F$  である)。

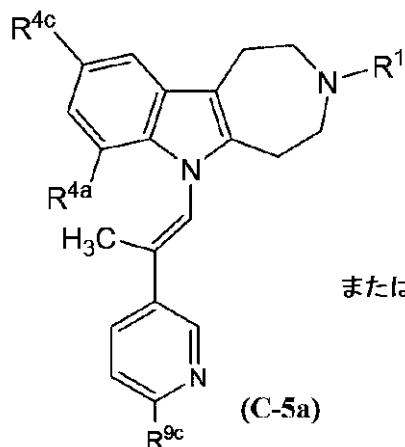
20

【0221】

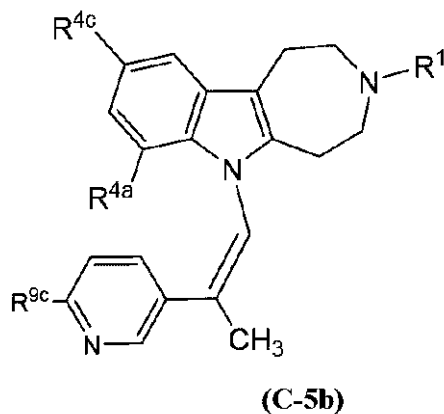
一変形では、式 (C-5 a) または (C-5 b) の化合物

【0222】

【化55】



または



30

またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

(式中  $R^1$  は、 $CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または  $-CH_2CH_2F$  であり、 $R^{4a}$  は、 $H$  または  $F$  であり、 $R^{4c}$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $CF_3$ 、または  $-NHCH_3$  であり、 $R^{9c}$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $-CONH(CH_3)$  または  $-CON(CH_3)_2$  である。式 (C-5 a) および (C-5 b) の一変形では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^{4a}$  は  $H$  であり、 $R^{4c}$  は、 $CH_3$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $CF_3$ 、または  $-NHCH_3$  であり、 $R^{9c}$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $CF_3$ 、または  $CH_3$  である。ある特定の変形では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^{4a}$  は  $H$  であり、 $R^{4c}$  は、 $CH_3$ 、 $Cl$  または  $F$  であり、 $R^{9c}$  は、 $H$ 、 $CF_3$ 、または  $CH_3$  である)。

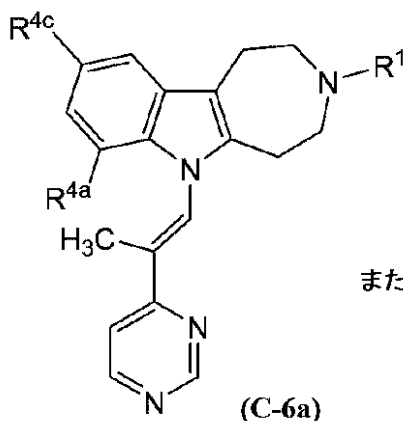
40

【0223】

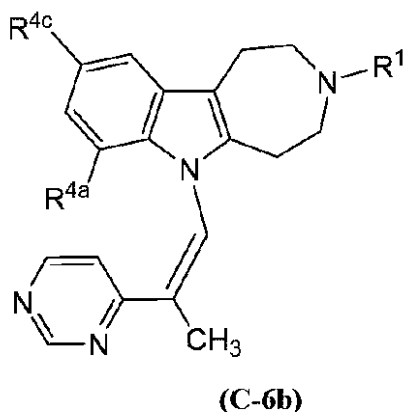
別の変形では、式 (C-6 a) および (C-6 b) の化合物：

【0224】

【化 5 6】



または



またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

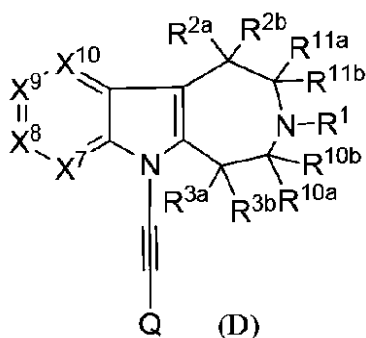
(式中、 $R^1$  は、 $CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2F$ であり、 $R^{4a}$  は、HまたはFであり、 $R^{4c}$  は、H、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、Cl、Fまたは $-NHCH_3$ である。式 (C-6a) および (C-6b) の一実施形態では、 $R^1$  は $CH_3$ であり、 $R^{4a}$  はHであり、 $R^{4c}$  は、 $CH_3$ 、Cl、F、 $CF_3$ 、または $-NHCH_3$ である。一実施形態では $R^1$  は $CH_3$ であり、 $R^{4a}$  はHであり、 $R^{4c}$  は、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、ClまたはFである)。

【0225】

一実施形態では、化合物は、式 (Ic) の化合物であり、ここで、 $R^{8c}$  および  $R^{8e}$  は、一緒になって、結合を形成し、 $R^{8d}$  および  $R^{8f}$  は、一緒になって、結合を形成する。一実施形態では、化合物は、式 (D) の化合物：

【0226】

【化 5 7】



一変形では、化合物は、式 (D) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物であり、ここで

$R^1$  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の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換のヘテロアリアル、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

各  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、独立して、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒に、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成し、

各  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、独立して、N または  $CR^4$  であり、  
 各  $R^4$  は、独立して、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の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアノまたはアルキニルである)。

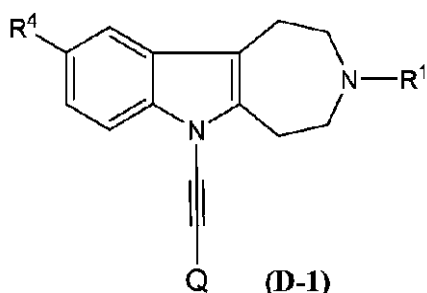
10

【0227】

一変形では、式 (D-1) の化合物：

【0228】

【化58】



20

またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

(式中、 $R^1$ 、 $R^4$  および Q は、式 (D) に対して定義された通りである]。一変形では、式 (D-I) の Q は、置換もしくは非置換のアリール、例えばフェニルなどである。一変形では、式 (D-1) の  $R^4$  は、ハロ、例えばクロロなどである。一態様では、式 (D-1) の Q は、一置換されたフェニル、例えば一ハロ置換されたフェニル、例えば 4-フルオロフェニルである。別の態様では、式 (D-I) の Q は、二置換されたフェニル、例えば 3, 4-ジ置換されたフェニル、例えば 3-フルオロ-4-メトキシフェニルなどである。別の変形では、式 (D-1) の Q は、二置換されたフェニルであり、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル例えばメチルなどである。別の変形では、式 (D-I) の Q は、置換されたフェニルであり、 $R^4$  はハロ、例えばクロロなどである。別の変形では、式 (D-I) の Q は、二置換されたフェニルであり、 $R^4$  は、ハロ、例えばクロロなどであり、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル例えばメチルである。

30

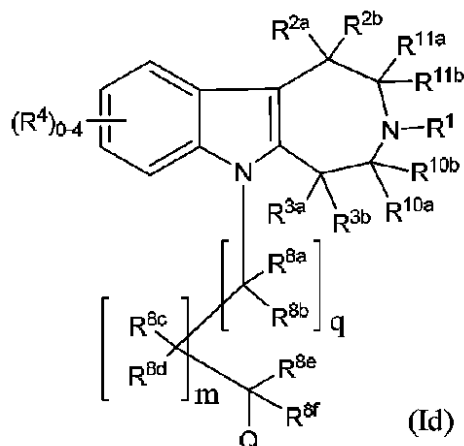
【0229】

本発明は、式 (Id) の化合物：

【0230】

40

【化 5 9】



10

またはその塩もしくは溶媒和物も包含する

(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の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$  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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであり、

20

各  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$  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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル  $R^2$  もしくは  $R^3$  と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

30

各  $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$  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、置換されたアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル  $R^{10}$  もしくは  $R^{11}$  と一緒になって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成し、

40

各  $R^4$  は、独立して、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の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換のアリール

50

、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

各 $m$ および $q$ は、独立して、0または1であり、

各 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ および $R^{8f}$ は、独立して、H、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、アルコキシ、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$  アルケニルであるか、またはジェミナル $R^8$ と一緒にになって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分形成するか、これが結合している炭素およびジェミナル $R^8$ と一緒にになって、シクロアルキル部分もしくはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル $R^8$ と一緒にになって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル $R^8$ およびこ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の $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル $R^8$ と一緒にになって、結合を形成するが、ただし、(i) 最大限でも、ビシナル $R^8$ 基の1つのペアが、一緒にになって、結合を形成し、(ii)  $R^8$ が、ビシナル $R^8$ と一緒にになって、結合を形成する場合、このジェミナル $R^8$ はヒドロキシル以外であり、

$Q$ は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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、シアノまたはアルキニルである)。

#### 【0231】

一変形では、式(I d)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供され、ここで、各 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $q$ および $m$ は、式(I d)で定義された通りであり、各 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、独立して、H、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、ハロ、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$  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のアミノ、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、アルキルスルホニルアミノ、またはカルボニルアルキレンアルコキシであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル $R^2$ もしくは $R^3$ と一緒にになって、カルボニル部分を形成し、各 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ および $R^{8f}$ は、独立して、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り、これが結合している炭素およびジェミナル $R^8$ と一緒にになって、シクロアルキル部分またはカルボニル部分を形成するか、ジェミナル $R^8$ と一緒にになって、メチレンまたは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル $R^8$ およびこ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の $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、またはビシナル $R^8$ と一緒にになって、結合を形成するが、ただし、(i) 最大限でも、ビシナル $R^8$ 基の1つのペアが、一緒にになって、結合を形成し、(ii)  $R^8$ が、ビシナル $R^8$ と一緒にになって、結合を形成する場合、このジェミナル $R^8$ はヒドロキシル以外であり、 $Q$ は、置換もし

10

20

30

40

50



くは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、非置換のアミノ、置換されたアミノ、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。

#### 【0232】

一変形では、本発明の化合物は、式 (I d) の化合物であり、ここで、各  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、独立して、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒にあって、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成する。別の変形では、化合物は、式 (I) の化合物であり、ここで、各  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立して、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであるか、または、これが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒にあって、カルボニル部分を形成し、各  $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、独立して、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナルR基と一緒にあって、カルボニル部分もしくはシクロアルキル部分を形成する（例えば、シクロプロピル）。別の変形では、化合物は、式 (I d) の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアミノ、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。

#### 【0233】

別の変形では、化合物またはその塩もしくは溶媒和物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(C) もしくは (I d) の化合物または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。一変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(C) もしくは (I d) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Qは炭素環、例えば5、6または7員の炭素環である。一変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(C) もしくは (I d) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Qは、複素環、例えば、5、6または7員の炭素環などである。

#### 【0234】

別の変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(C) もしくは (I d) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、またはその塩もしくは溶媒和物である。別の変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(C) もしくは (I d) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のヘテロアリール、例えば5、6または7員のヘテロアリール、またはその塩もしくは溶媒和物などである。一変形では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(C) もしくは (I d) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリール、例えば5、6または7員のアリール、またはその塩もしくは溶媒和物などである。

#### 【0235】

一変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(C) もしくは (I d) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $R^1$  は、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  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のヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換のアリ

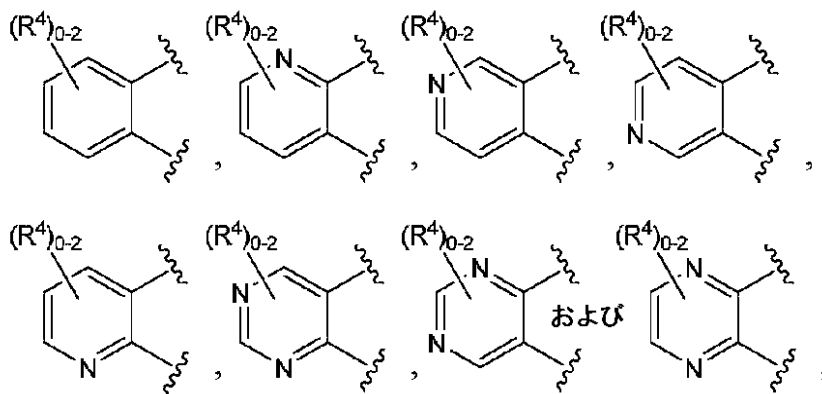
ールであり、各  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立して、H、メチル、フルオロであるか、または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、カルボニル部分を形成し、各  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立して、Hまたはフルオロであり、各  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、独立して、H、ハロ、ヒドロキシルまたはメチルであるか、または  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、一緒になって、カルボニルを形成し、各  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、独立して、Hまたはメチルであるか、または  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、一緒になって、カルボニルを形成する。この変形は、式「I e」と呼ばれる。式(I)を参照しているすべての変形は、適用可能であれば、各およびすべての変形が、具体的および個々に列挙されているかのごとく、式(1a)～(I e)のいずれかに同様に、等しく適用することができる。

#### 【0236】

別の変形では、本発明の化合物は、式(I)または(I e)の化合物であり、ここで、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、一緒になって、以下の構造体から選択される芳香族の部分を提供する：

#### 【0237】

#### 【化60】



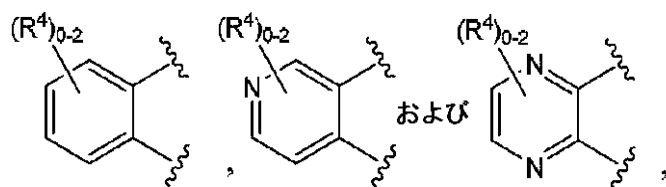
(式中、各  $R^4$  は、式(I)または(I e)に対して、またはある特定の変形において定義された通りであり、ここで、各  $R^4$  は、独立して、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、またさらなる変形では、 $R^4$  は、独立して、ハロ、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_4$  ペルハロアルキルである)。別の変形では、各  $R^4$  は、独立して、ハロまたは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。一実施形態では、前述の環は、 $(R^4)_1$  置換基で置換されており、よって置換されている芳香族部分が、単一の  $R^4$  基であり、この  $R^4$  基は、一変形では、ハロまたは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。ある特定の変形では、 $R^4$  は、H以外である。このような一変形では、前述の環は、 $(R^4)_0$  置換基を有し、よって芳香族部分が非置換であり、 $R^4$  基を含有しない。

#### 【0238】

別の変形では、前述の式のいずれかの化合物が提供され、ここで、適用可能であれば、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、一緒になって、以下の構造：

#### 【0239】

## 【化 6 1】



から選択される芳香族部分を提供する

(式中、各  $R^4$  は、その式に対して、またはある特定の变形において定義された通りであり、ここで、各  $R^4$  は、独立して、アルキル、ペルハロアルキルまたはハロであるか、またはさらにより特定の变形では、各  $R^4$  は、独立して、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)。一実施形態では、前述の環は、 $(R^4)_1$  置換基で置換されており、よって置換されている芳香族部分が、単一の  $R^4$  基であり、この  $R^4$  基は、一变形ではハロまたは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。ある特定の变形では、 $R^4$  は、H 以外である。このような一变形では、前述の環は、 $(R^4)_0$  置換基を有し、よって芳香族部分は非置換であり、 $R^4$  基を含有しない。

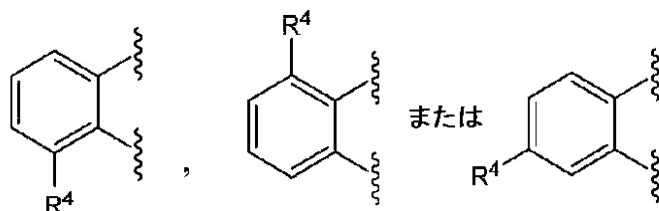
10

## 【0 2 4 0】

さらなる变形では、前述の式のいずれかの化合物が提供され、ここで、適用可能であれば、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、一緒になって、以下の式の構造：

## 【0 2 4 1】

## 【化 6 2】



20

を提供する

(式中、 $R^4$  は、本明細書中の上記の任意の变形で定義された通りであってよい)。このような一变形では、 $R^4$  は、ハロまたは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。

30

## 【0 2 4 2】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は  $CR^4$  である。別の実施形態では、化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの少なくとも 1 つは N である。別の变形は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物を提供し、ここで、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの少なくとも 2 つは N である。さらなる变形は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物を提供し、ここで、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの 2 つは N であり、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの 2 つは  $CR^4$  である。 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの 1 つが N であり、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの 3 つが  $CR^4$  である、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物もまた本発明に包含される。

40

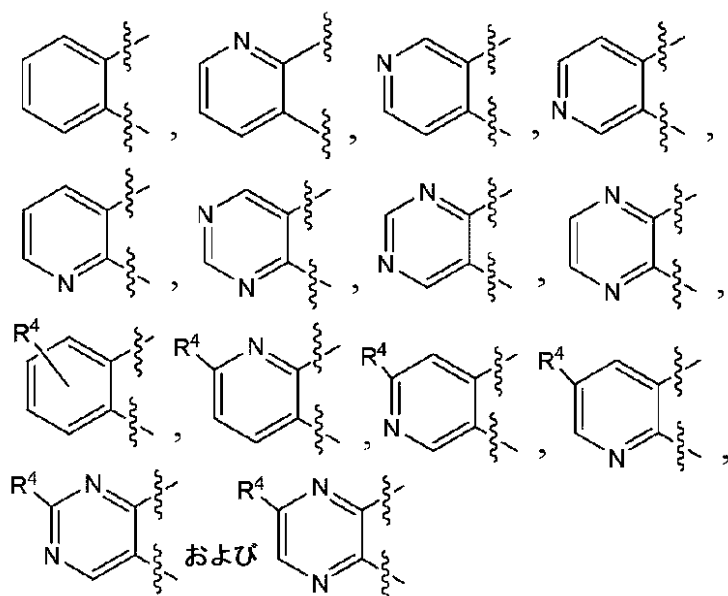
## 【0 2 4 3】

またさらなる变形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、一緒になって、以下の構造から選択される芳香族部分を提供する：

50

【0244】

【化63】



10

から選択される芳香族部分を提供する

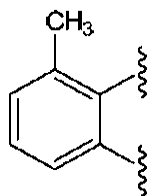
(式中、 $R^4$  は、式 (I) において、またはある特定の变形において定義された通りであり、 $R^4$  は、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルキル、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、またさらなる变形では、各  $R^4$  は、独立して、ハロ、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_4$  ペルハロアルキルである)。別の变形では、 $R^4$  は、ハロまたは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。また別の变形では、前述の式のいずれかの化合物が提供され、適用可能であれば、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、一緒になって、式：

20

30

【0245】

【化64】



の構造を提供する。

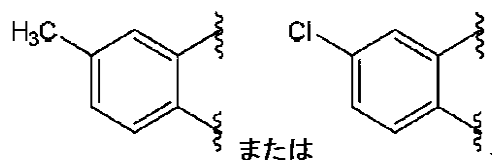
【0246】

40

ある特定の变形では、本発明の化合物は、式 (1)、(1a)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、一緒になって、

【0247】

【化65】



50

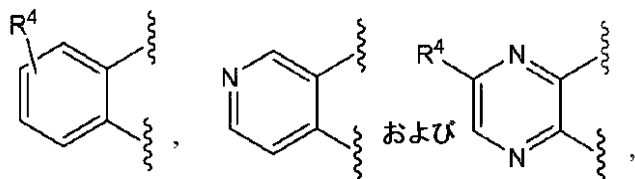
を提供する。

【0248】

またさらなる変形では、前述の式のいずれかの化合物が提供され、適用可能であれば、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、一緒になって、以下の構造：

【0249】

【化66】



10

から選択される芳香族部分を提供する

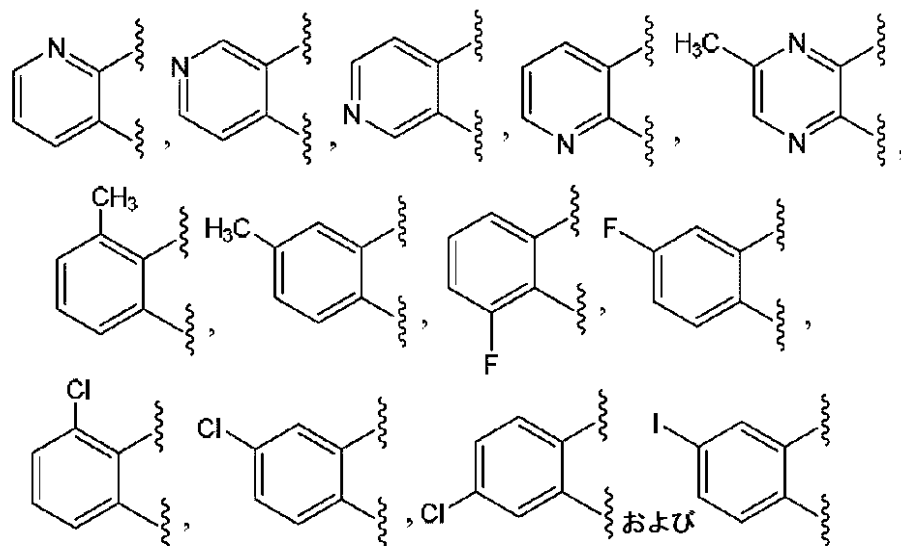
(式中、 $R^4$  は、式または本明細書中の任意の特定の変形で定義された通りであり、よって、各  $R^4$  は、独立して、アルキルまたはハロであり、またはさらにより特定の変形では、各  $R^4$  は、独立して、メチル、クロロ、ヨードまたはフルオロである)。

【0250】

また別の変形では、前述の式のいずれかの化合物が提供され、適用可能であれば、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、一緒になって、以下の構造：

【0251】

【化67】



30

から選択される芳香族部分を提供する。

【0252】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C) またはその本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形で定義された通りであるか、または本明細書中の任意の変形で詳述されている通りであり、ここで、 $R^1$  は、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルである。さらなる実施形態では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  は、式 (I) において定義された通りであるか、または本明細書中の任意の変形で詳述されている通りであり、ここで、 $R^1$  は、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、アシル、アシルオキシ、

40

50

カルボニルアルコキシ、置換もしくは非置換のヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換のアリールである。ある特定の变形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであり、ここで、 $R^1$  は、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、置換されたフェニル、ペペリジシン-4-イル、ヒドロキシシクロペンター-3-イル、ヒドロキシシクロペンター-2-イル、ヒドロキシシクロプロパー-2-イル、1-ヒドロキシ-1-メチルシクロプロパー-2-イル、または1-ヒドロキシ-1, 2, 2-トリメチル-シクロプロパー-3-イルである。

#### 【0253】

別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであり、ここで、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立して、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、カルボニル部分を形成し、各  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立して、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノまたはニトロである。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形で定義された通りであり、各  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立して、H、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロであるか、または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、カルボニル部分を形成し、各  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立して、H、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロであるか、または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、一緒になって、カルボニル部分を形成する。本発明はまた、式 (I) による本発明の化合物を包含し、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであり、ここで、各  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立して、H、メチル、ハロであるか、または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、カルボニル部分を形成し、各  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立して、H、メチル、ハロであるか、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する。本発明は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形による本発明の化合物をさらに包含し、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであり、ここで、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  のそれぞれはHである。一変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (C) または任意の变形の本明細書中に詳述されている化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであり、ここで、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  のうちの少なくとも1つは、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、または、これが結合している炭素およびジェミナル  $R^2$  もしくは  $R^3$  と一緒になって、カルボニル部分を形成する。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形

において定義されている通りであり、ここで、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  のうちの少なくとも2つは、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、または、これが結合している炭素およびジェミナル  $R^2$  もしくは  $R^3$  と一緒になって、カルボニル部分を形成する。また別の变形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであり、ここで、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  のうちの少なくとも1つは、フルオロまたはメチルであるか、または、これが結合している炭素およびジェミナル  $R^2$  もしくは  $R^3$  と一緒になって、カルボニル部分を形成する。さらなる別の变形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$  および  $R^1$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであり、ここで、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  のいずれかは、それぞれメチルまたはフルオロ（例えば、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  の両方ともメチルであるか、または1つがフルオロであり、1つがメチルである）であるか、または一緒になって、カルボニル部分を形成する。一变形では、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、カルボニル部分を形成する。別の变形では、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルまたはアルコキシである。ある特定の变形では、各  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立して、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、カルボニルを形成する。別の变形では、 $X^1$  がNの場合、各  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立して、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロ、シアノ、ニトロであるか、または  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、一緒になって、カルボニルを形成する。

#### 【0254】

本発明はまた、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形による化合物を包含し、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであり、ここで、各  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、独立して、H、ハロ、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシルであるか、または  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニルを形成する。同様に包含されているのは、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形による化合物であって、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであるか、または本明細書中の任意の变形において詳述されている通りであり、ここで、各  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、独立して、H、ハロ、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキル、ヒドロキシルであるか、または  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニルを形成する。別の变形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形において定義された通りであり、ここで、各  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、独立して、H、プロモ、メチル、ヒドロキシルであるか、または  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、一緒になって、シクロプロピルまたはカルボニルを形成する。また別の变形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の变形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしく

は (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  のうちの少なくとも1つは、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシル、ハロであるか、または  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニルを形成する。またさらなる変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  のうちの少なくとも1つは、メチル、プロモ、ヒドロキシルであるか、または  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、一緒になって、シクロプロピルまたはカルボニルを形成する。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は両方ともメチルである。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、一緒になって、カルボニルを形成する。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{10a}$  は H であり、 $R^{10b}$  はメチルである。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{10a}$  は H であり、 $R^{10b}$  はプロモである。 $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  を保持している、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の炭素が、光学活性の場合、これは、S または R 配置にあってよく、任意の量の、実質的に純粋な R もしくは S 化合物またはこの混合物を含む組成物は、本発明に包含される。

#### 【0255】

本発明はまた、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形による化合物を包含し、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C) または本明細書中任意の変形において定義された通りであり、ここで、各  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、独立して、H、ハロ、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシルであるか、または  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニルを形成する。同様に包含されているのは、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形による化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであるか、または本明細書中の任意の変形に詳述されている通りであり、ここで、各  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、独立して、H、ハロ、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキル、ヒドロキシルであるか、または  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニルを形成する。別の変形では、本

10

20

30

40

50



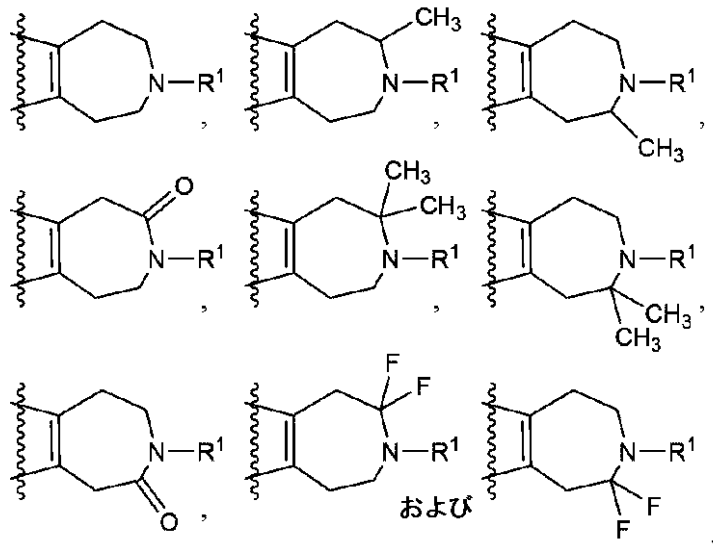
発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、各  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、独立して、H、プロモ、メチル、ヒドロキシルであるか、または  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、一緒になって、シクロプロピルまたはカルボニルを形成する。また別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  のうちの少なくとも1つは、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ヒドロキシル、ハロであるか、または  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、一緒になって、シクロアルキルまたはカルボニルを形成する。またさらなる変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  のうちの少なくとも1つは、メチル、プロモ、ヒドロキシルであるか、または  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、一緒になって、シクロプロピルまたはカルボニルを形成する。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は両方ともメチルである。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{11a}$  はHであり、 $R^{11b}$  はメチルである。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $X^7 \sim X^{10}$ 、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、および  $R^{3b}$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであり、ここで、 $R^{11a}$  はHであり、 $R^{11b}$  はプロモである。  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  を保持している、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の炭素が光学活性の場合、これは、SまたはR配置にあってよく、任意の量の、実質的に純粋なRもしくはS化合物またはこの混合物を含む組成物は、本発明に包含される。

#### 【0256】

ある特定の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、一緒になって、以下の構造：

#### 【0257】

## 【化 6 8】



10

から選択される環を形成する

(式中、上記構造の  $R^1$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の特定の変形に対して定義された通りである)

。

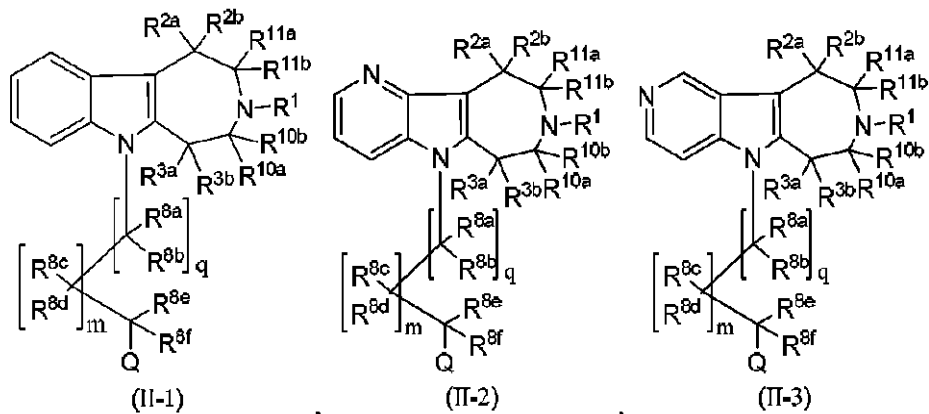
20

## 【0258】

式 (II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4)、(II-5)、(II-6)、(II-7) および (II-8) の化合物：

## 【0259】

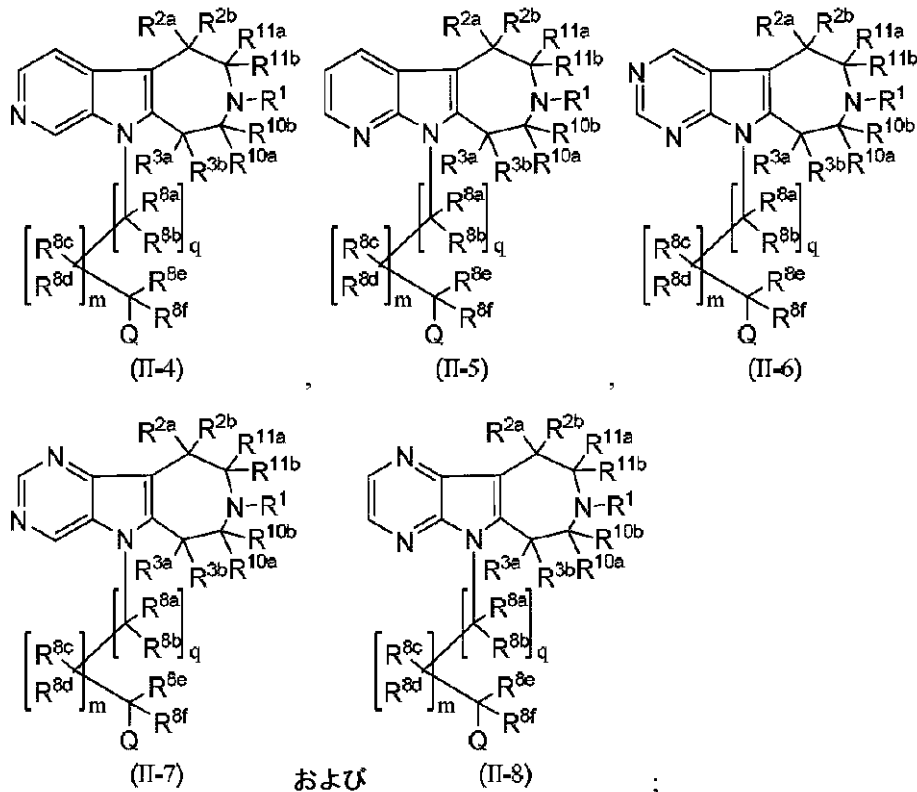
## 【化 6 9】



30

## 【0260】

【化 7 0】



10

20

もまた本発明に包含される

(式中、(II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4)、(II-5)、(II-6)、(II-7) および (II-8) のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{8a} \sim R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$  および  $Q$  は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C) または任意の適用可能なその変形に対して記載された通りである)。

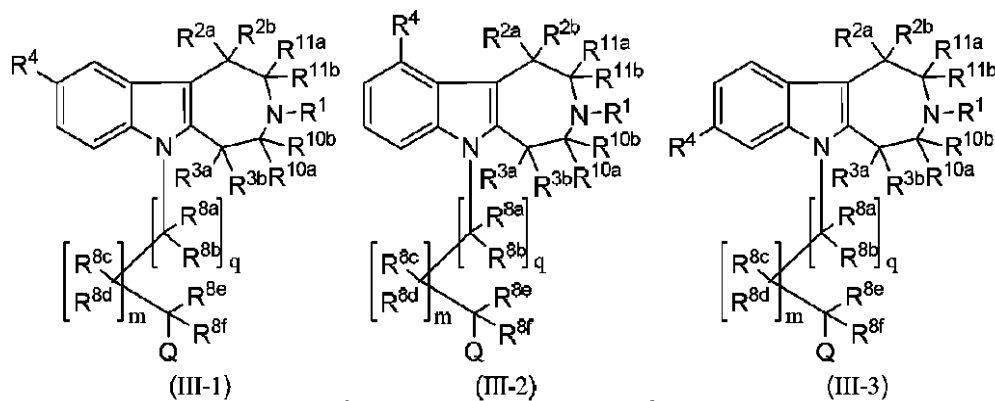
【0261】

式 (III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-5)、(III-6)、(III-7)、(III-8)、(III-9)、(III-10)、(III-11)、(III-12)、(III-13)、(III-14) および (III-15) の化合物：

30

【0262】

【化 7 1】



40

【0263】

(III-4)

[illegible]

(III-6)

(III-7)

(III-8)

(III-9)

(III-10)

(III-11)

$$\begin{array}{c}
 R^4 \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_3\text{N} \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 \text{C}_7\text{H}_{10}\text{NR}^1 \\
 | \\
 \text{R}^{2a}, \text{R}^{2b}, \text{R}^{11a}, \text{R}^{11b} \\
 | \\
 \text{R}^{3a}, \text{R}^{3b}, \text{R}^{10a}, \text{R}^{10b} \\
 | \\
 \left[ \begin{array}{l} \text{R}^{8c} \\ \text{R}^{8d} \end{array} \right]_m - \left[ \begin{array}{l} \text{R}^{8a} \\ \text{R}^{8b} \end{array} \right]_q - \left[ \begin{array}{l} \text{R}^{8e} \\ \text{R}^{8f} \end{array} \right]_n \\
 | \\
 Q
 \end{array}$$

(III-12)

(III-13)

(III-14)

(III-15)

および

(式中、式 (I I I-1)、(I I I-2)、(I I I-3)、(I I I-4)、(I I I-5)、(I I I-6)、(I I I-7)、(I I I-8)、(I I I-9)、(I I I-10)、(I I I-11)、(I I I-12)、(I I I-13)、(I I I-14) および (I I I-15) のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{8a} \sim R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$  および  $Q$  は

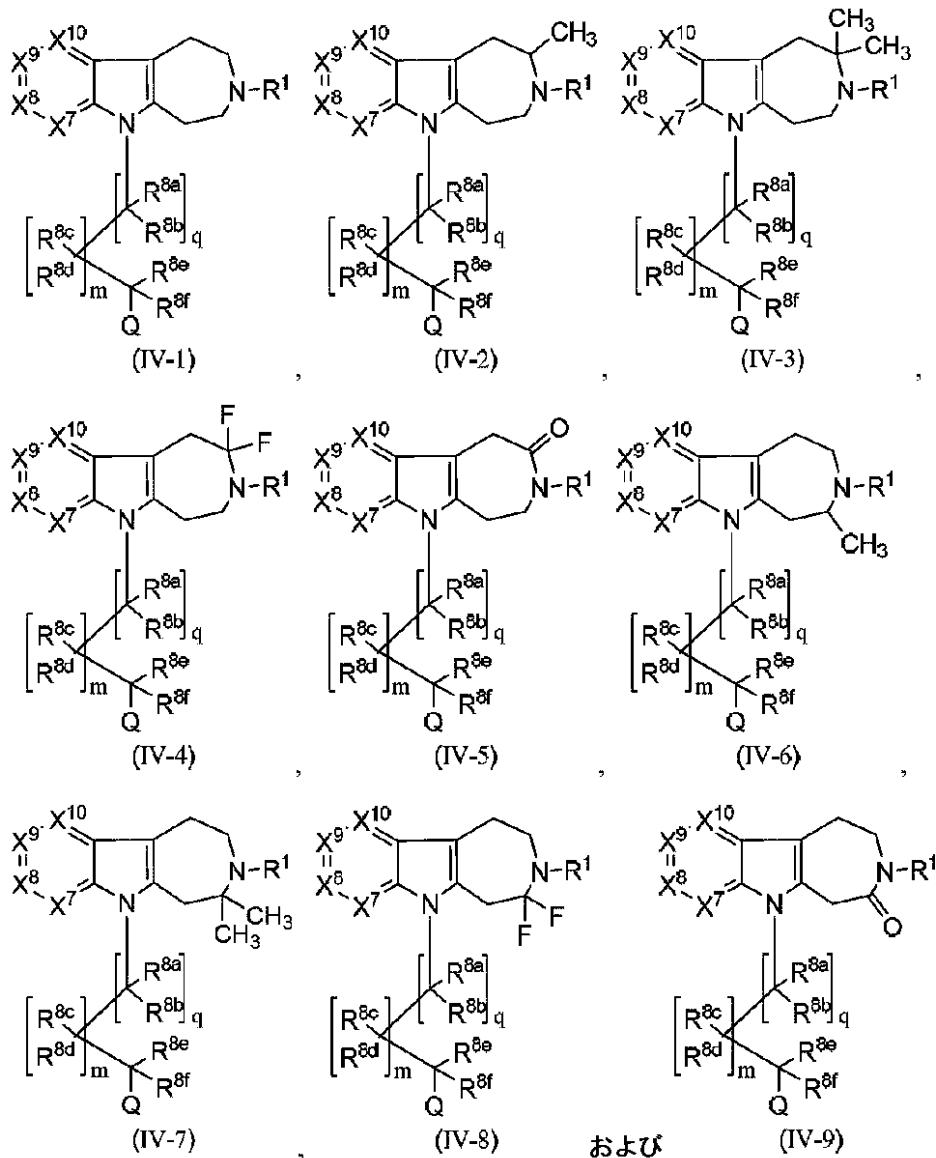
、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C) または任意の適用可能な変形に対して記載された通りである)。

【0264】

式 (IV-1)、(IV-2)、(IV-3)、(IV-4)、(IV-5)、(IV-6)、(IV-7)、(IV-8) および (IV-9) の化合物：

【0265】

【化73】



は、本発明にさらに包含される

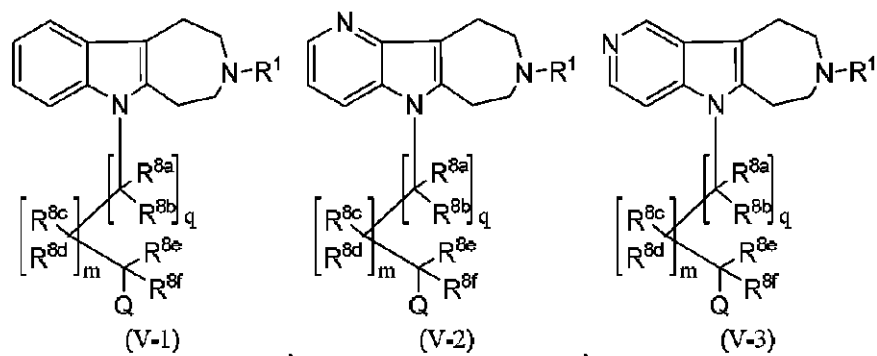
(式中、式 (IV-1)、(IV-2)、(IV-3)、(IV-4)、(IV-5)、(IV-6)、(IV-7)、(IV-8) および (IV-9) のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{8a} \sim R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$  および  $Q$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C) または任意の応用できる変形に対して記載された通りである)。

【0266】

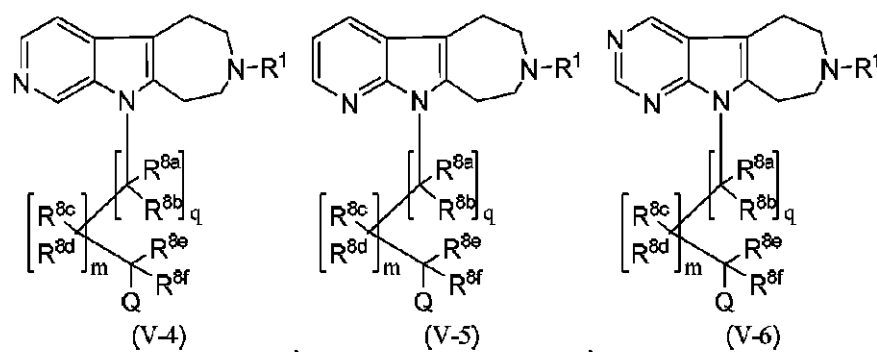
本発明はまた、式 (V-1)、(V-2)、(V-3)、(V-4)、(V-5)、(V-6)、(V-7)、(V-8)、(V-9)、(V-10)、(V-11)、(V-12)、(V-13)、(V-14)、(V-15)、(V-16)、(V-17)、(V-18)、(V-19)、(V-20)、(V-21)、(V-22)、(V-23)、(V-24)、(V-25)、(V-26) および (V-27) の化合物：

【 0 2 6 7 】

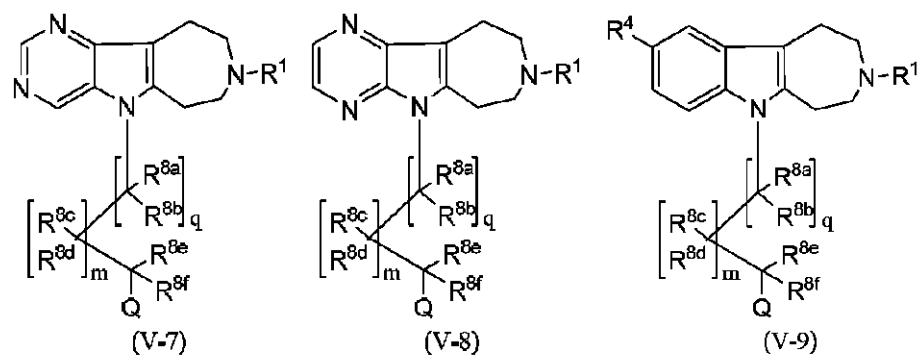
【 化 7 4 】



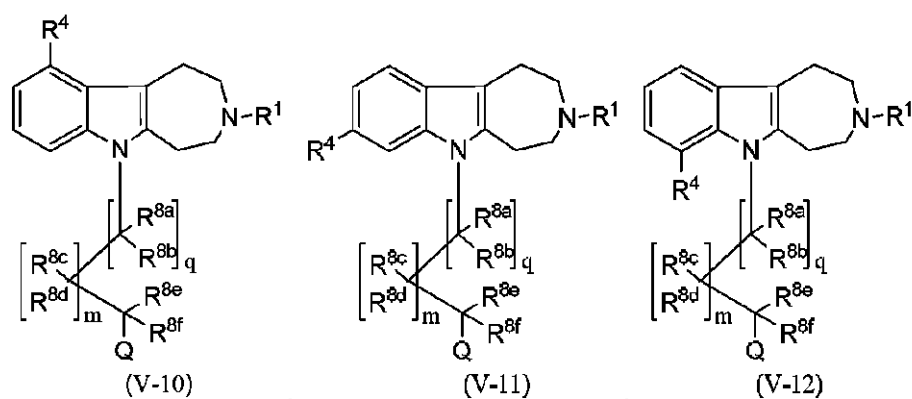
10



20



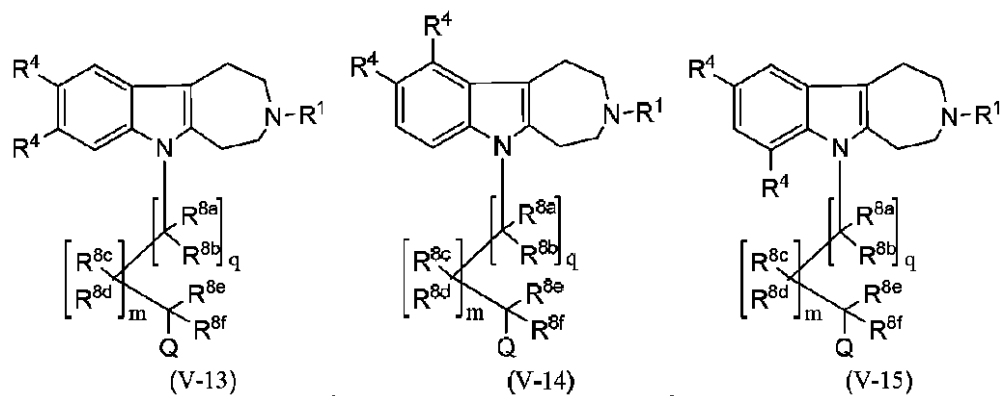
30



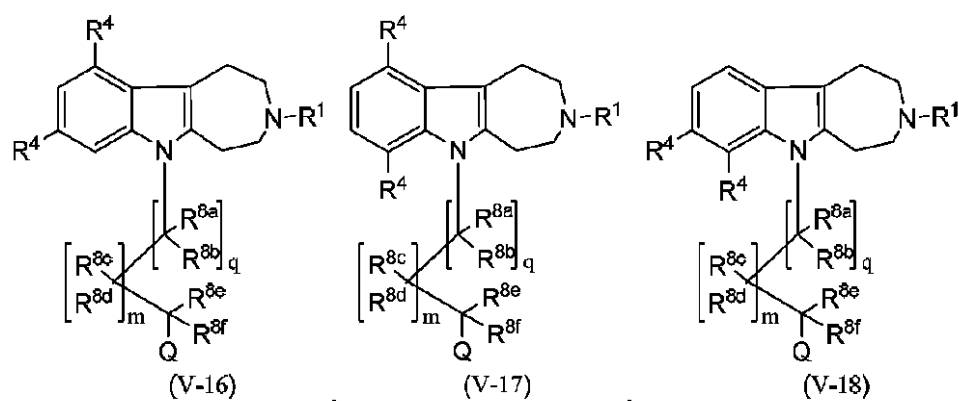
40

【 0 2 6 8 】

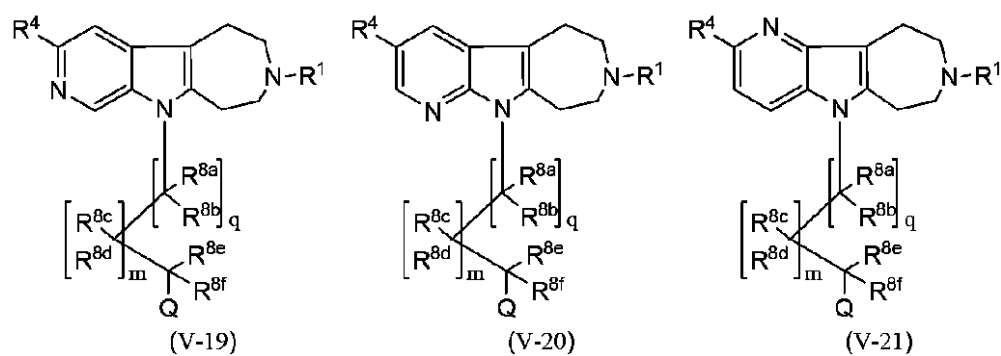
【化 7 5】



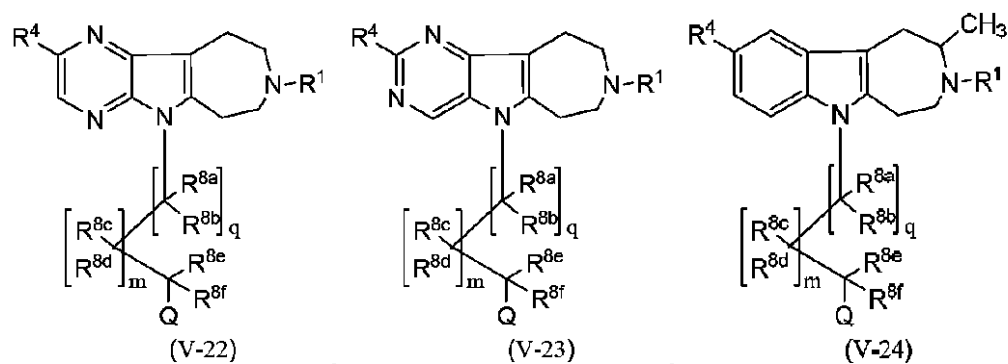
10



20



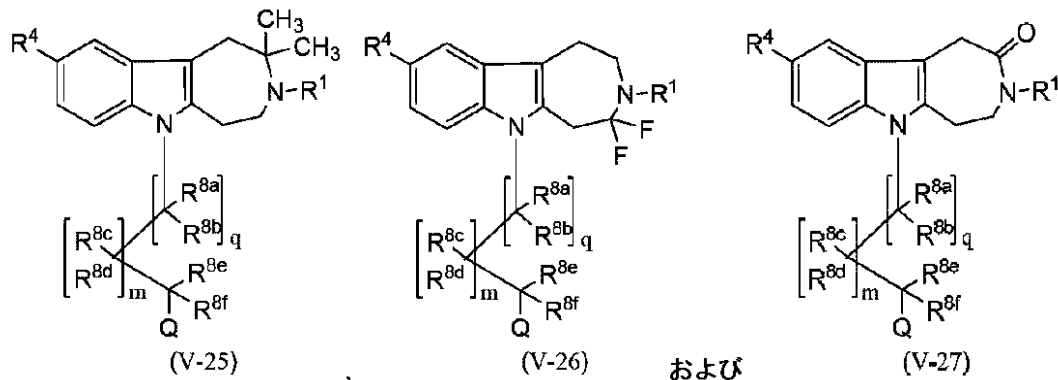
30



40

【 0 2 6 9 】

【化 7 6】



10

を包含する

(式中、式 (V-1)、(V-2)、(V-3)、(V-4)、(V-5)、(V-6)、(V-7)、(V-8)、(V-9)、(V-10)、(V-11)、(V-12)、(V-13)、(V-14)、(V-15)、(V-16)、(V-17)、(V-18)、(V-19)、(V-20)、(V-21)、(V-22)、(V-23)、(V-24)、(V-25)、(V-26) および (V-27) のそれぞれにおいて、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{8a} \sim R^{8f}$ 、 $m$ 、 $q$  および  $Q$  は、記述した式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C) または任意の応用できる変形に対して記載された通りである)。

20

【0270】

本発明は、式 (I)、(Ia)、(Ib) もしくは (Ic) または本明細書中に詳述されているその任意の変形による化合物、または式 (II-1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物を包含し、ここで、各  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は、独立して、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り、こ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するか、ジェミナル  $R^8$  と一緒になって、メチレンもしくは置換されたメチレンを形成するか、ビシナル  $R^8$  およびこ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の  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成するか、または、ビシナル  $R^8$  一緒になって、結合を形成するが、ただし、(i) 最大限でも、ビシナル  $R^8$  基の 1 つのペアが、一緒になって、結合を形成し、(ii)  $R^8$  がビシナル  $R^8$  と一緒になって、結合を形成する場合、ジェミナル  $R^8$  はヒドロキシル以外である。一変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib) もしくは (Ic) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (II-1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つの化合物であり、ここで、各  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は、独立して、H、ヒドロキシル、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであるか、または、こ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を形成する。一変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib) もしくは (Ic) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (II-1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つの化合物であり、ここで、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  のうちの少なくとも 1 つは、こ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、カルボニル部分を形成する。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib) もしくは (Ic) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (II-1

30

40

50



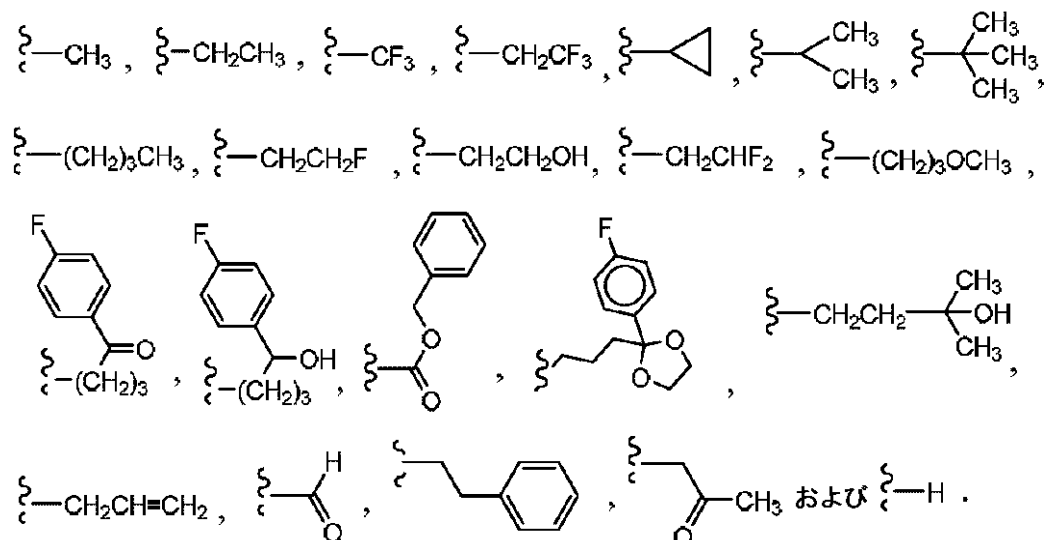
) ~ (I I - 8)、(I I I - 1) ~ (I I I - 15)、(I V - 1) ~ (I V - 9) もしくは (V - 1) ~ (V - 27) のいずれか1つの化合物であり、ここで、各  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は、独立して、H、ヒドロキシル、メチルであるか、またはこれが結合している炭素およびジェミナル  $R^8$  と一緒になって、シクロプロピル部分を形成する。一変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b) もしくは (I c) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (I I - 1) ~ (I I - 8)、(I I I - 1) ~ (I I I - 15)、(I V - 1) ~ (I V - 9) もしくは (V - 1) ~ (V - 27) のいずれか1つの化合物であり、ここで、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  のうちの少なくとも1つは、ジェミナル  $R^8$  と一緒になって、メチレン ( $CH_2=$ ) または置換されたメチレン、例えば  $CH_3CH=$  などを形成する。別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b) もしくは (I c) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (I I - 1) ~ (I I - 8)、(I I I - 1) ~ (I I I - 15)、(I V - 1) ~ (I V - 9) もしくは (V - 1) ~ (V - 27) のいずれか1つの化合物であり、ここで、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  のうちの少なくとも1つは、ビシナル  $R^8$  と一緒になって、結合を形成し、ここで、生成した二重結合は、E または Z 配置にある。一変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b) もしくは (I c) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (I I - 1) ~ (I I - 8)、(I I I - 1) ~ (I I I - 15)、(I V - 1) ~ (I V - 9) もしくは (V - 1) ~ (V - 27) のいずれか1つの化合物であり、ここで、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  のうちの少なくとも1つは、ビシナル  $R^8$  およびこれらが結合している炭素と一緒に、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリル部分を形成する。一変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b) もしくは (I c) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (I I - 1) ~ (I I - 8)、(I I I - 1) ~ (I I I - 15)、(I V - 1) ~ (I V - 9) もしくは (V - 1) ~ (V - 27) のいずれか1つの化合物であり、ここで、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  のうちの少なくとも1つは、ビシナル  $R^8$  およびこれらが結合している炭素と一緒に、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルを形成する。一変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b) もしくは (I c) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (I I - 1) ~ (I I - 8)、(I I I - 1) ~ (I I I - 15)、(I V - 1) ~ (I V - 9) もしくは (V - 1) ~ (V - 27) のいずれか1つの化合物であり、ここで、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$  およびこれらが結合している炭素は、互いにジェミナルである、2つの他の  $R^8$  基およびこれらが結合している炭素と一緒に、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニルを形成する。また別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I d) もしくは (I e) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (I I - 1) ~ (I I - 8)、(I I I - 1) ~ (I I I - 15)、(I V - 1) ~ (I V - 9) もしくは (V - 1) ~ (V - 27) のいずれか1つの化合物であり、ここで、q は0であり、m は1である。本発明はまた、式 (I)、(I d) もしくは (I e) または本明細書中に詳述されているその任意の変形による本発明の化合物、または式 (I I - 1) ~ (I I - 8)、(I I I - 1) ~ (I I I - 15)、(I V - 1) ~ (I V - 9) もしくは (V - 1) ~ (V - 27) のいずれか1つによる化合物を包含し、ここで、q および m は両方とも0である。

#### 【0271】

特定の実施形態では、本明細書中に詳述されている式の化合物が提供され、ここで、 $R^1$  は、以下の部分：

#### 【0272】

## 【化 7 7】



10

から選択される。

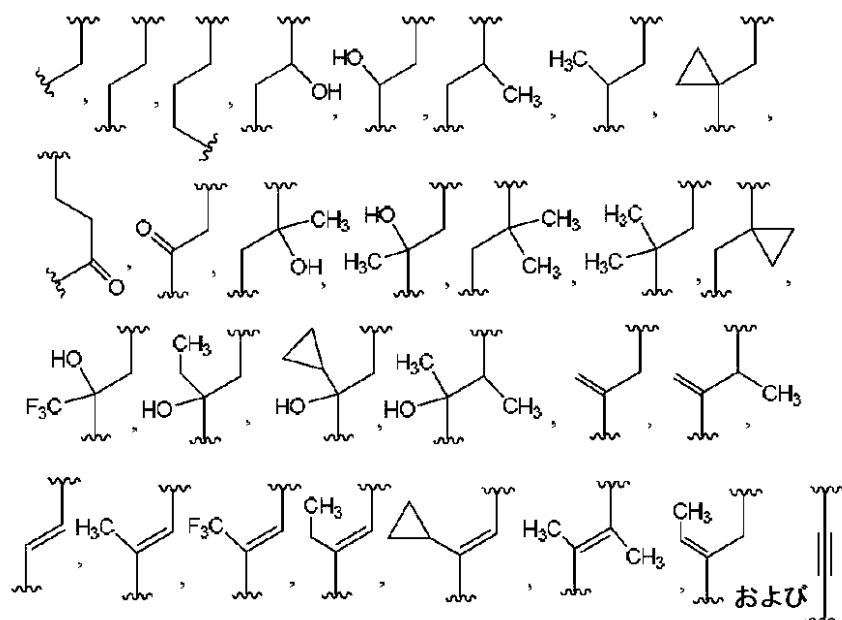
## 【0 2 7 3】

本発明は、式 (I)、(I a)、(I b) もしくは (I c) または本明細書中に詳述されているその任意の変形による化合物、または式 (I I - 1) ~ (I I - 8)、(I I I - 1) ~ (I I I - 15)、(I V - 1) ~ (I V - 9) もしくは (V - 1) ~ (V - 27) のいずれか1つによる化合物をさらに包含し、ここで、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> は、一緒になって、以下の構造：

20

## 【0 2 7 4】

## 【化 7 8】



30

40

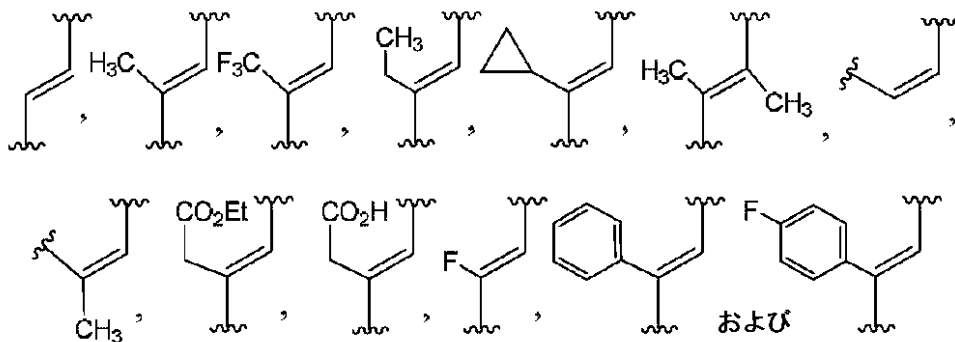
からなる群から選択される部分を形成する。

## 【0 2 7 5】

本発明は、式 (A) もしくは (A - 1) または本明細書中に詳述されているその任意の変形による化合物をさらに包含し、ここで、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 g</sup> および R<sup>8 h</sup> は、これらが結合している炭素と一緒に、以下の構造：

## 【0 2 7 6】

## 【化 7 9】



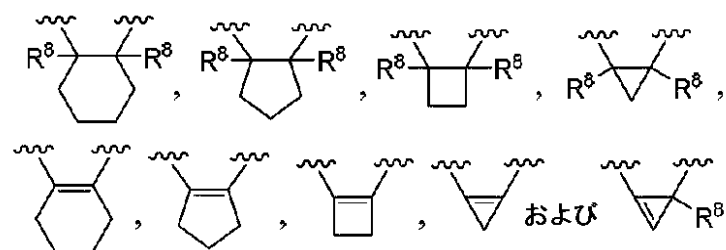
からなる群から選択される部分を形成する。

【 0 2 7 7 】

本発明は、式（Ⅰ）、（Ⅰa）、（Ⅰb）もしくは（Ⅰc）または本明細書中に詳述されているその任意の変形による化合物、または式（ⅠⅠ-1）～（ⅠⅠ-8）、（ⅠⅠⅠ-1）～（ⅠⅠⅠ-15）、（ⅠⅣ-1）～（ⅠⅣ-9）もしくは（Ⅴ-1）～（Ⅴ-27）のいずれか1つによる化合物をさらに包含し、ここで、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup> およびこれらが結合している炭素は、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup> およびこれらが結合している炭素、またはR<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup> およびこれらが結合している炭素と一緒に、以下の構造：

【 0 2 7 8 】

## 【化 8 0】



からなる群から選択される部分を形成する（これらのそれぞれは、場合によって置換されていてもよく、各 R<sup>8</sup> は、独立して、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、カルボキシまたはカルボニルアルコキシである）。

【 0 2 7 9 】

別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式 (I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物であり、ここで、各 R<sup>4</sup> は、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換の 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、置換もしくは非置換のヘテロシクリルまたは置換もしくは非置換のアリールである。また別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物であり、ここで、各 R<sup>4</sup> は、独立して、H または置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキルである。さらなる別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であるか、または式 (I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物であり、ここで、各 R<sup>4</sup> は H である。本発明はまた、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式 (I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物を包含し、ここで、各 R<sup>4</sup> は、独立して、H、

ハロ、非置換の $C_1 \sim C_4$ 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のアリールである。本発明は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)または(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物をさらに包含し、ここで、各 $R^4$ は、独立して、H、ハロ、メチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルである。

【0280】

本発明はまた、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(III-1)~(III-8)、(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)または(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物を包含し、ここで、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、これらは、置換もしくは非置換のピリジル、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、ピロリエウまたはチオフェニル基であってよいが、限定されない。一変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(III-1)~(III-8)、(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)もしくは(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のフェニルまたはピリジル基である。ある特定の変形では、Qは、少なくとも1つ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。別の変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(III-1)~(III-8)、(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)もしくは(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、ハロまたはペルハロアルキル部分の少なくとも1つで置換された、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、ピラジニル、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。さらなる別の変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(III-1)~(III-8)、(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)もしくは(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。また別の変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(III-1)~(III-8)、(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)もしくは(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のピリジル、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。ある特定の変形では、Qは、メチルまたはハロ基の少なくとも1つで置換されたピリジル、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。一変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(III-1)~(III-8)、(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)もしくは(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、非置換のシクロアルキルまたは非置換のヘテロシクリルである。別の変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(III-1)~(III-8)、(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)もしくは(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、置換もしくは非置換のシクロヘキシル、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。また別の変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明

10

20

30

40

50

細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、(I e) または本明細書中で前に詳述されているその任意の変形の化合物、または式 (I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、置換されたシクロヘキシル、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少なくとも1つのカルボニル、ヒドロキシメチル、メチルまたはヒドロキシル基で置換されたピロリジニル部分である。

#### 【0281】

別の変形では、化合物は、式 (I)、(I d)、(I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) または (V-1) ~ (V-27) の化合物であり、ここで、各mおよびqは0である。別の変形では、化合物は、式 (I)、(I d)、(I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) または (V-1) ~ (V-27) の化合物であり、ここで、各mおよびqは1である。別の変形では、化合物は、式 (I)、(I d)、(I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) または (V-1) ~ (V-27) の化合物であり、ここで、m=1およびq=0である。

#### 【0282】

別の変形では、化合物は、式 (I)、(I d)、(I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27)、または任意の適用可能なその変形の化合物であり、Qは、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリル、またはその塩もしくは溶媒和物である。一変形では、化合物は、式 (I)、(I d)、(I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27)、または任意の適用可能なその変形の化合物であり、Qは、炭素環、例えば5、6または7員の炭素環である。一変形では、化合物は、式 (I)、(I d)、(I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) または任意の適用可能なその変形の化合物であり、Qは、複素環、例えば5、6または7員の炭素環である。

#### 【0283】

別の変形では、化合物は、式 (I)、(I d)、(I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) または任意の適用可能なその変形の化合物であり、Qは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、またはその塩もしくは溶媒和物である。別の変形では、その化合物は、式 (I)、(I d)、(I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) または任意の適用可能なその変形の化合物であり、Qは、置換もしくは非置換のヘテロアリール、例えば5、6または7員のヘテロアリール、またはその塩もしくは溶媒和物などである。一変形では、化合物は、式 (I)、(I d)、(I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) または任意の適用可能なその変形の化合物であり、Qは、置換もしくは非置換のアリール、例えば5、6または7員のアリールなど、またはその塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0284】

Q基は、Q部分の任意の利用可能な位置で親構造に結合していてもよい。したがって、ある特定のQ部分に対する特定の結合点が本明細書中で記載されているが、このようなQ部分は、任意の利用可能な位置で親構造に結合していてもよいことを理解されたい。例えば、2-フルオロフェニルが本明細書中で記載されている場合、他のモノフルオロフェニル、例えば、3-フルオロフェニルおよび4-フルオロフェニルなどが意図されることを理解されたい。本明細書中に詳述されているその任意の式は、適用可能であれ

10

20

30

40

50

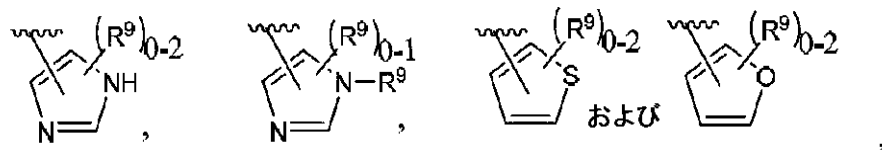
ば、一変形では、本明細書中に詳述されているQ部分を有し得ることも理解されたい。

【0285】

また別の変形では、本発明の化合物は、式または本明細書中で前に詳述されている任意の変形の化合物であり、ここで、Qは、以下の構造：

【0286】

【化81】



10

から選択される部分である

(式中、各 $R^9$ は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のヘテロシクリル、アルコキシ、置換もしくは非置換のアミノ、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)。一変形では、Qは、1つ以下の $R^9$ 基で置換されている。別の変形では、Qは、1つの $R^9$ 基のみで置換されている。一変形では、Qは、2つの $R^9$ 基で置換されている。さらなる変形では、Qは、詳述されて

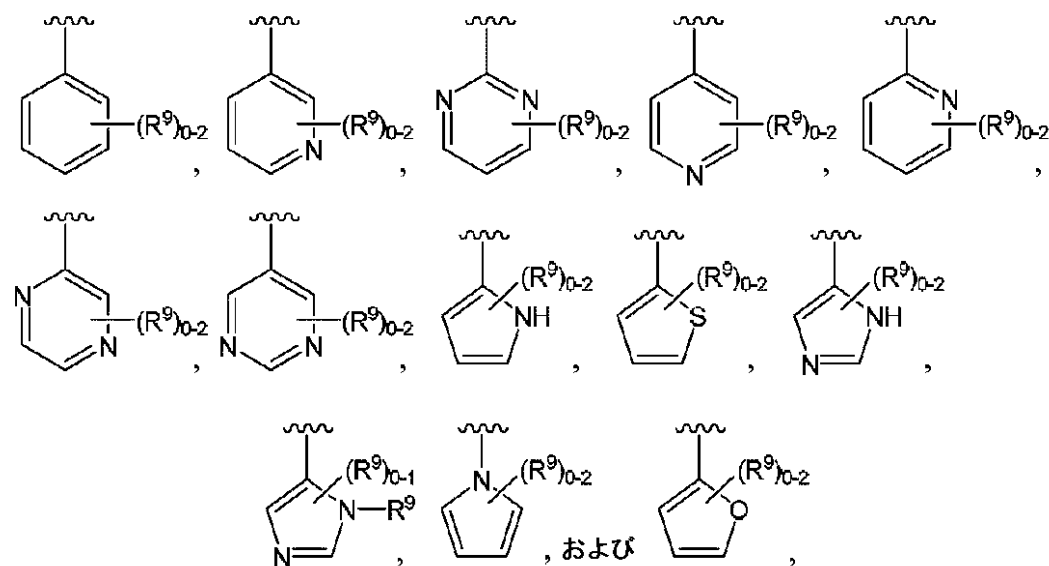
20

【0287】

さらなる別の変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(II-1)~(II-8)、(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)もしくは(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、以下の構造：

【0288】

【化82】



40

から選択される部分である

(式中、各 $R^9$ は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルキニル、アシル、アシルオキシ、カルボ

50

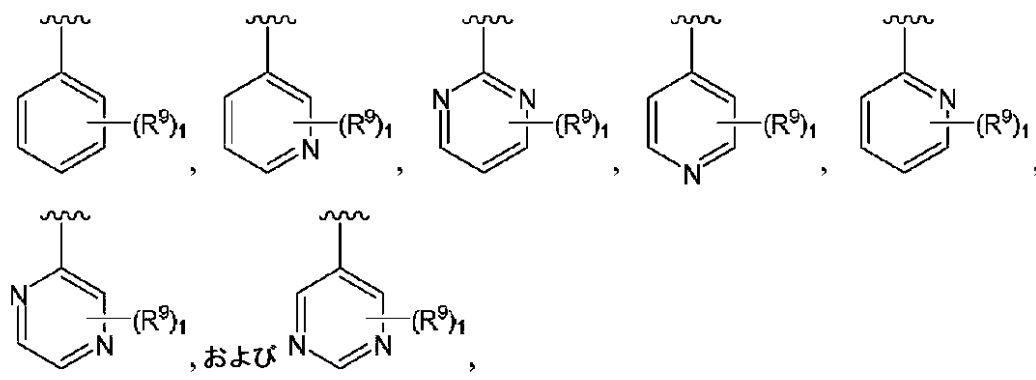
ニルアルコキシ、チオアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、アルコキシ、置換もしくは非置換のアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、カルボニル、アミノアシルまたはアミノカルボニルアミノである。一変形では、Qは、1つ以下の $R^9$ 基で置換されている）。別の変形では、Qは、1つの $R^9$ 基のみで置換されている。一変形では、Qは、2つの $R^9$ 基で置換されている。さらなる変形では、Qは、詳述されている芳香族構造から選択され、ここで、残基は、 $(R^9)_0 \sim 2$ の部分を有し、よってQは、 $R^9$ 官能基を含有しないか、または式 $N-R^9$ の部分を含むかのいずれかである。

【0289】

別の変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(II-1)~(II-8)、(III-1)~(III-15)、(IV-1)~(IV-9)もしくは(V-1)~(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、以下の構造：

【0290】

【化83】

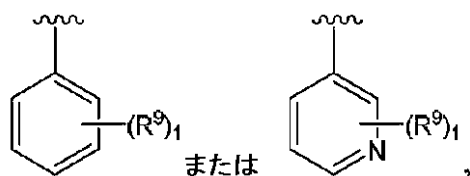


から選択される部分である

(式中、 $R^9$ は、 $R^{8e}$ および $R^{8f}$ を保持する炭素にQが結合している位置に対して、Qのオルトまたはパラへ結合している)。ある特定の変形では、Qは、式：

【0291】

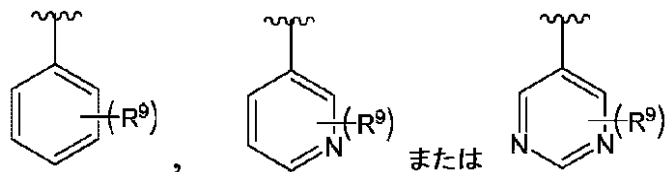
【化84】



の構造であり、 $R^9$ は、 $R^{8e}$ および $R^{8f}$ を保持する炭素にQが結合している位置に対して、Qのパラへ結合している。別の特変形では、Qは、式

【0292】

【化85】



の構造であり、各 $R^9$ は、独立して、アルキル、ペルハロアルキルまたはハロである。

【0293】

別の変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(II-

10

20

30

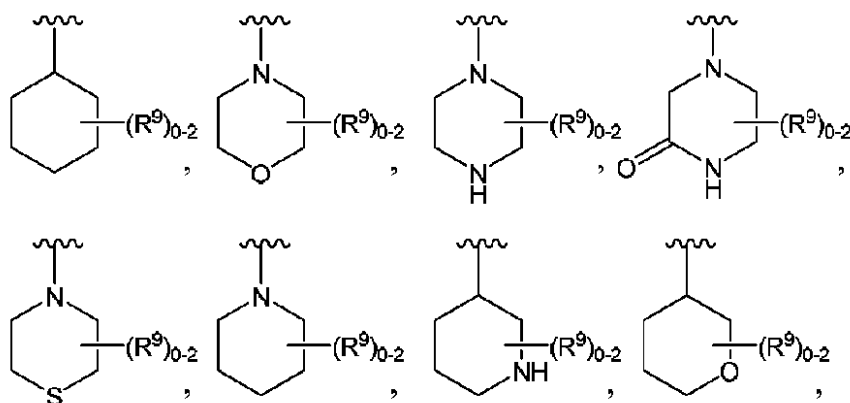
40

50

1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物であり、ここで、Q は、以下の構造：

【0294】

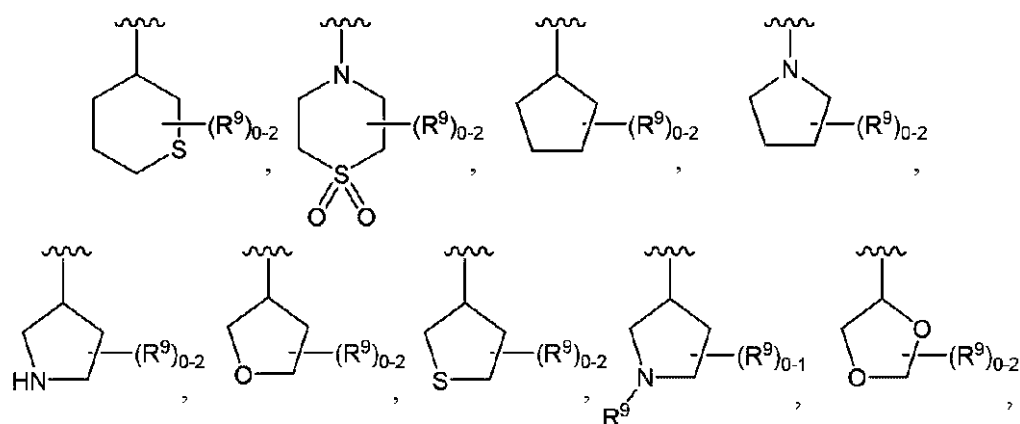
【化86】



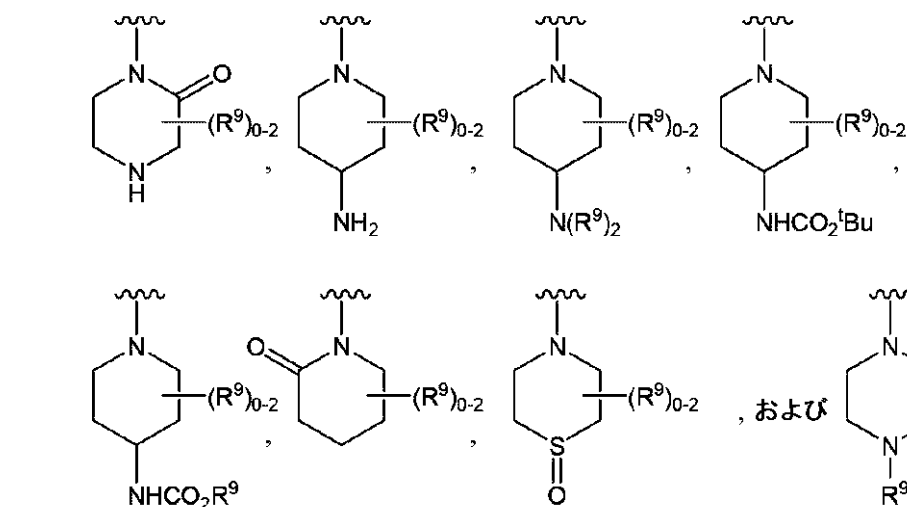
10

【0295】

【化87】



20



30

40

から選択される部分である

(式中、各  $R^9$  は、独立して、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の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  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のアミノ、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

50



アミノである)。一変形では、Qは、1つ以下の $R^9$ 基で置換されている。別の変形では、Qは、1つの $R^9$ 基のみで置換されている。また別の変形では、Qは、2つの $R^9$ 基で置換されている。ある特定の変形では、Qは、詳述されている炭素環および複素環の構造から選択され、ここで、残基は、 $(R^9)_{0 \sim 2}$ の部分を含し、よってQは、 $R^9$ 官能基を含有しないか、または式 $N-R^9$ の部分を含するかのいずれかである。

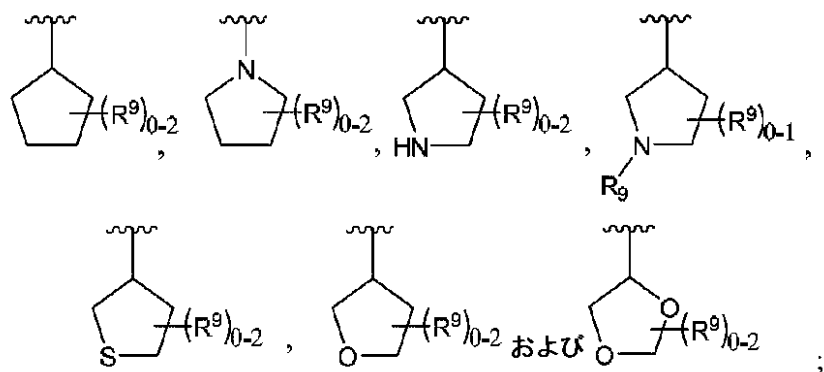
【0296】

別の変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(II-1)～(II-8)、(III-1)～(III-15)、(IV-1)～(IV-9)もしくは(V-1)～(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、

10

【0297】

【化88】



20

から選択される部分である

(式中、各 $R^9$ は、独立して、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の $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_8$ 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のアミノ、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)。一変形では、Qは、1つ以下の $R^9$ 基で置換されている。別の変形では、Qは、1つの $R^9$ 基のみで置換されている。また別の変形では、Qは、2つの $R^9$ 基で置換されている。ある特定の変形では、Qは、詳述されている炭素環および複素環の構造から選択され、ここで、残基は、 $(R^9)_{0 \sim 2}$ の部分を含し、よってQは、 $R^9$ 官能基を含有しないか、または式 $N-R^9$ の部分を含するかのいずれかである。

30

【0298】

$R^9$ 基を含有する本明細書中に詳述されているその任意の構造または変形において、一変形では、各 $R^9$ は、独立して、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ 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。別の変形では、各 $R^9$ は、独立して、メチル、 $-CH_2OH$ 、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。

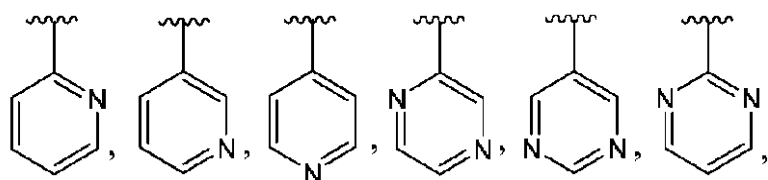
40

【0299】

一変形では、本発明の化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式(II-1)～(II-8)、(III-1)～(III-15)、(IV-1)～(IV-9)もしくは(V-1)～(V-27)のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、以下の構造：

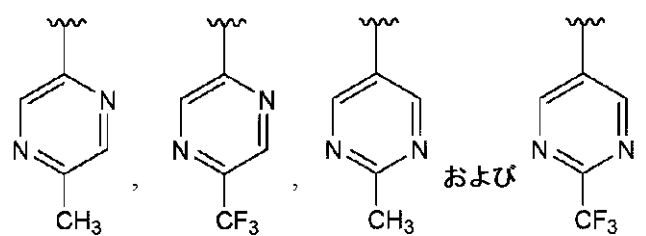
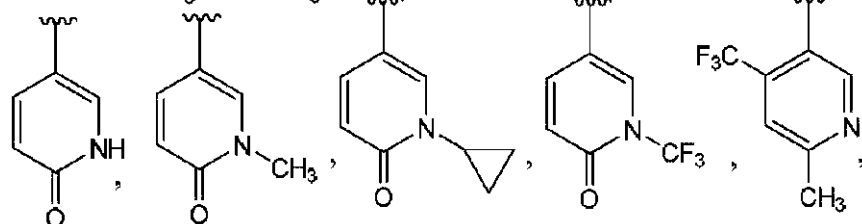
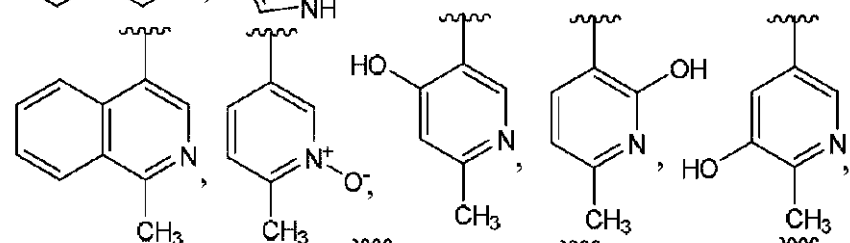
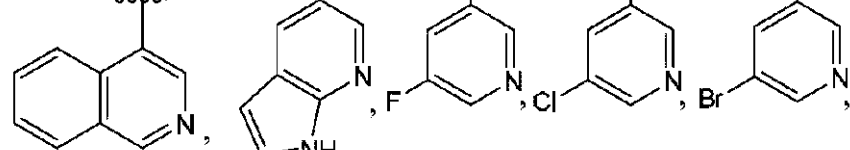
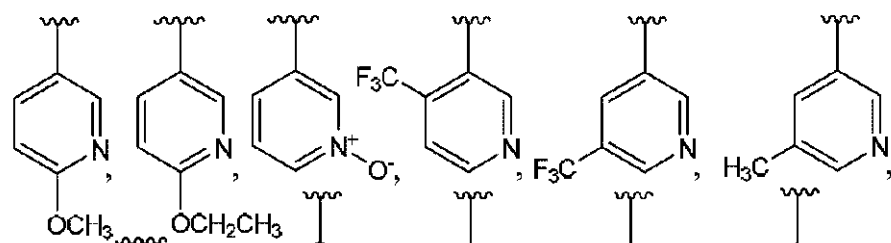
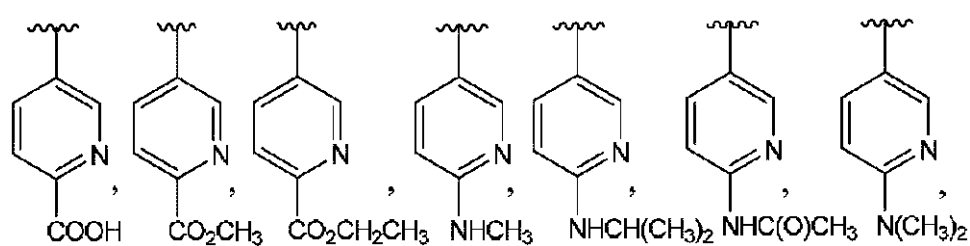
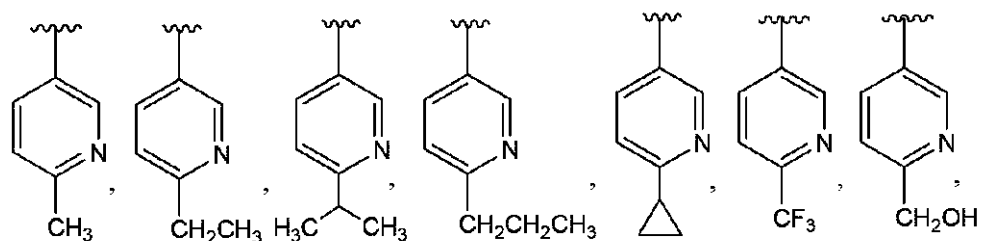
【0300】

【化 8 9】



【 0 3 0 1】

【化 9 0】



および

10

20

30

40

50

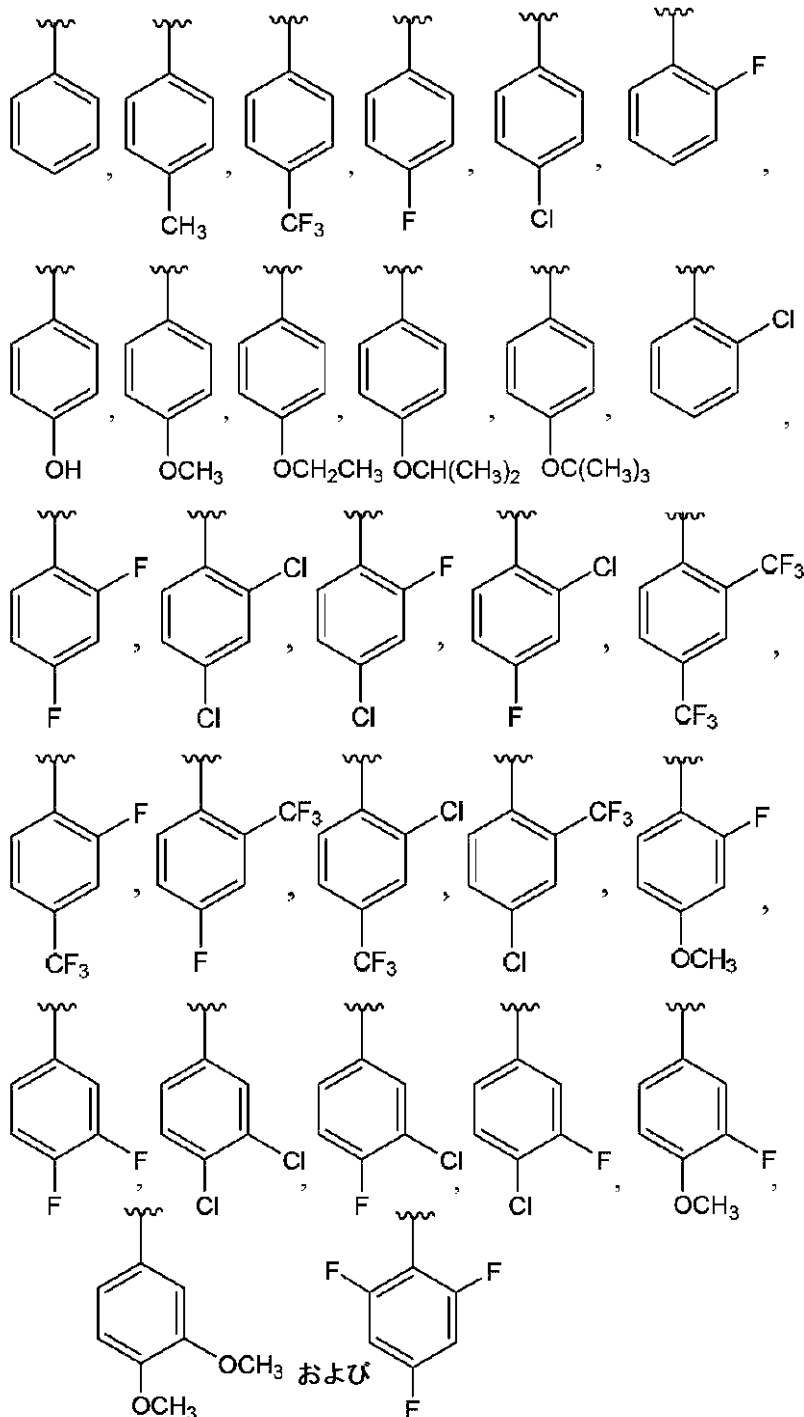
から選択される部分である。

【0302】

別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形、または式 (I I-1) ~ (I I-8)、(I I I-1) ~ (I I I-15)、(I V-1) ~ (I V-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、以下の構造：

【0303】

【化91】



から選択される部分である。

【0304】

また別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式 (I

10

20

30

40

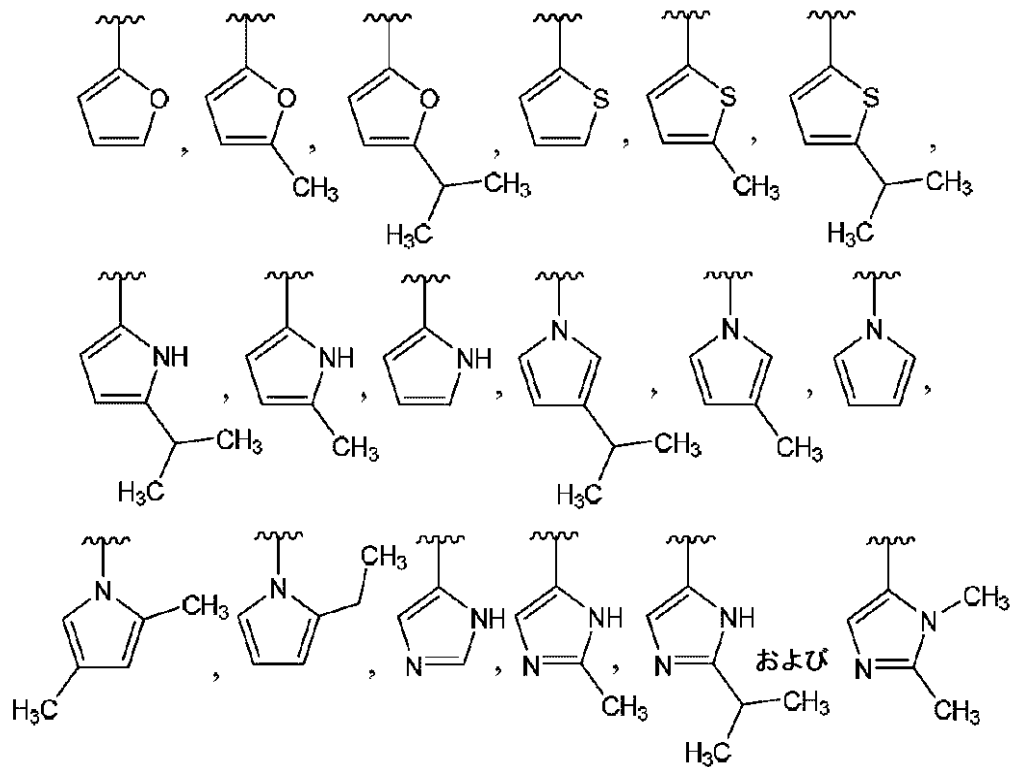
50

I-1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Q

は、以下の構造：

【0305】

【化92】



10

20

から選択される部分である。

【0306】

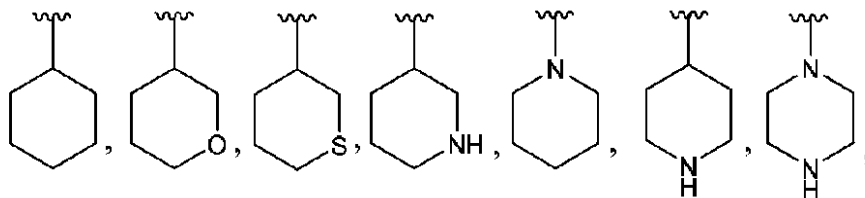
一変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式 (I)、(I

30

d)、(II-1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか1つによる化合物であり、ここで、Qは、以下の構造：

【0307】

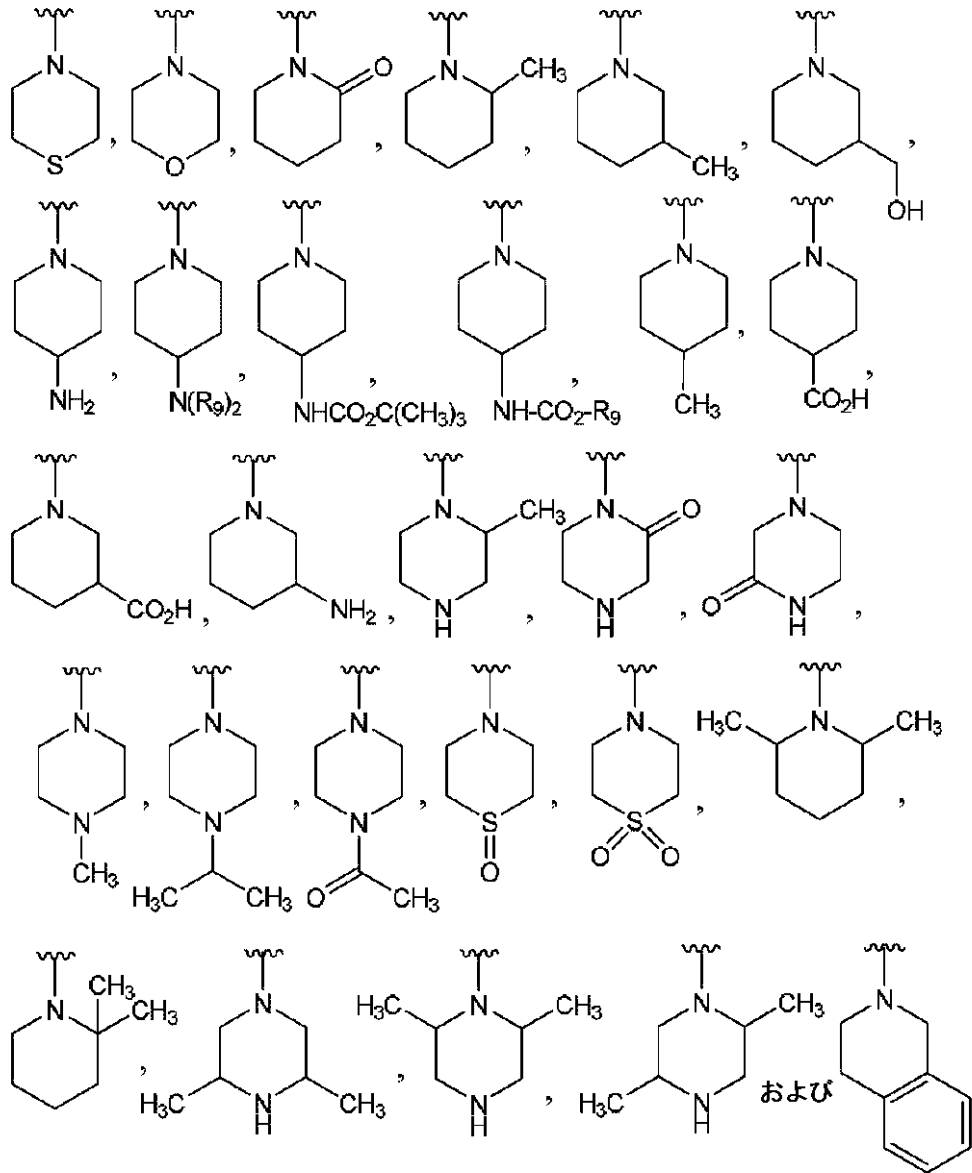
【化93】



40

【0308】

## 【化 9 4】



10

20

30

から選択される部分である。

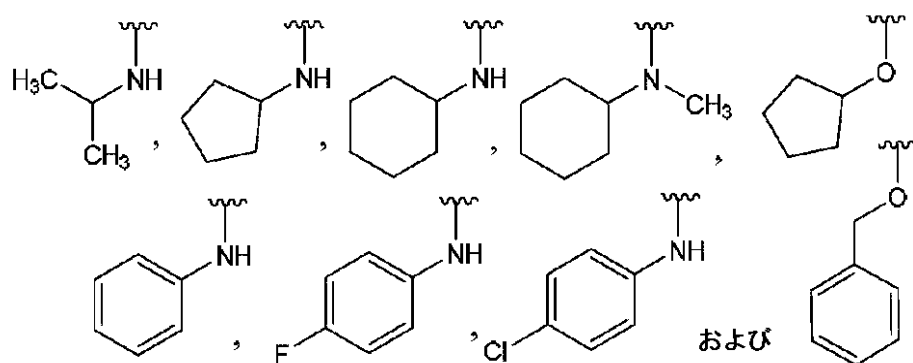
## 【0309】

別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式 (I)、(Id)、(II-1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物であり、ここで、Q は、以下の構造：

## 【0310】

40

## 【化 9 5】



10

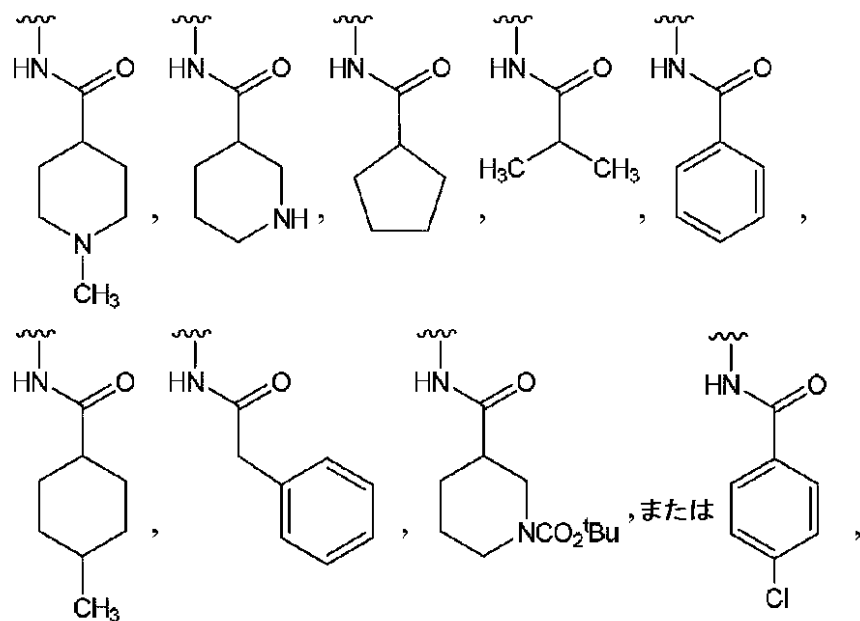
から選択される部分である。

## 【0311】

また別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式 (I)、(I d)、(II-1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物であり、ここで、Q は、以下の構造：

## 【0312】

## 【化 9 6】



20

30

から選択される部分である。

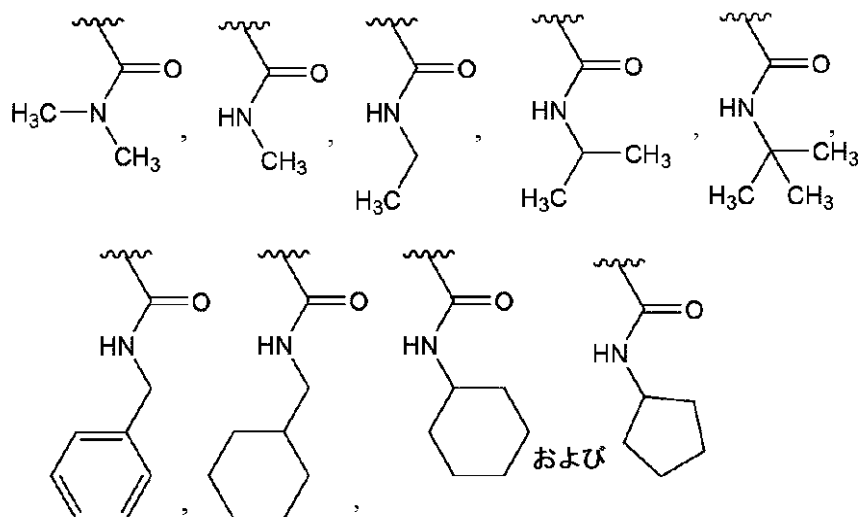
## 【0313】

また別の変形では、本発明の化合物式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式 (I)、(I d)、(II-1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物であり、ここで、Q は、以下の構造：

40

## 【0314】

## 【化 9 7】



10

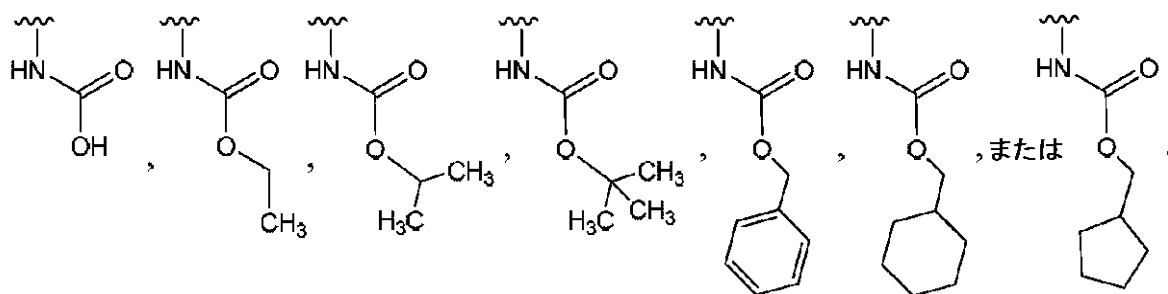
から選択される部分である。

## 【0315】

また別の変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物、または式 (I) 20  
(I d)、(II-1) ~ (II-8)、(III-1) ~ (III-15)、(IV-1) ~ (IV-9) もしくは (V-1) ~ (V-27) のいずれか 1 つによる化合物であり、ここで、Q は、以下の構造：

## 【0316】

## 【化 9 8】



30

から選択される部分である。

## 【0317】

さらなる変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b) もしくは (I c) 20  
) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、R<sup>1</sup> は非置換のアルキルであり、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>10a</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>11a</sup> および R<sup>11b</sup> は、それぞれ H であり、各 X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup> および X<sup>10</sup> は、独立して、N または CH であり、各 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、独立して、H またはヒドロキシルであり、Q は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは置換されたヘテロアリールであり、例えば、これだけに限らないが、置換もしくは非置換のフェニルまたはピリジル基などが挙げられる。Q が置換されたフェニルまたはピリジル基の場合、一変形では、これは、少なくとも 1 つのメチル基で置換されている。

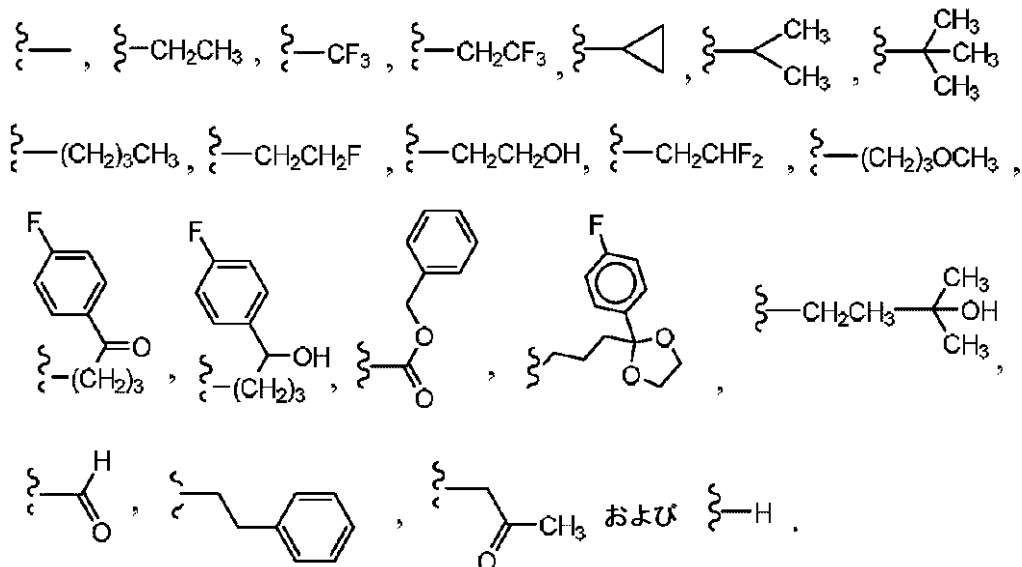
40

## 【0318】

一変形では、本明細書中に詳述されている式の化合物、例えば、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物などが提供され、ここで、R<sup>1</sup> は、以下の部分：

## 【0319】

## 【化 9 9】



10

から選択される。

## 【0320】

またさらなる変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $R^1$  は、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリールであり、各  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立して、H、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、各  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立して、Hまたはハロであり、各  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は、 $CR^4$  であり、(式中、 $R^4$  は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形において定義された通りであるか、またはある特定の变形では、 $R^4$  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る)、各  $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$ 、および  $R^{11b}$  は、独立して、H、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、Qは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、例えば、これらだけに限らないが、置換もしくは非置換のピリジル、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などが挙げられる。ある特定の变形では、Qは、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ハロまたはベルハロアルキル部分の少なくとも1つで置換されている、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。一変形では、本明細書中に詳述されている変形の化合物が提供され、ここで、 $R^1$  は、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-メチルー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、置換されたフェニル、ピペリジン-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-トリメチルーシクロプロパ-3-イルである。

20

30

40

## 【0321】

またさらなる変形では、本発明の化合物は、式 (I)、(I a)、(I b) もしくは (I c) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $R^1$  は、置換または非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、各  $R^{2a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立して、Hまたはハロであり、各  $R^4$  は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  ベルハロアルキル、置換または非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、各  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R$

50



$R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は H であり、Q は、置換もしくは非置換のシクロヘキシル、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。本発明はまた、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (C)、または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物を包含し、ここで、 $R^1$  はメチルであり、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  のうちの少なくとも 1 つは  $CR^4$  であり、各  $R^4$  は、独立して、H、ハロ、メチルまたはトリフルオロメチルである。本発明は、詳述されている任意の変形の Q が、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の少なくとも 1 つで置換されている化合物を包含する。

#### 【0322】

ある特定の変形では、化合物は、式 (I)、(Ia)、(Ib) または (Ic) または本明細書中に詳述されているその任意の変形の化合物であり、ここで、 $R^1$  は、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、各  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は H であり、各  $R^4$  は、独立して、H、ハロまたは置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、各  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  は H であり、各  $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、独立して、H、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、フルオロであるか、または  $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は一緒になって、カルボニルを形成するか、または  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は一緒になって、カルボニルを形成する。この変形の一態様では、Q は、置換もしくは非置換のピリジル、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ってよい。この変形の別の態様では、Q は、メチルまたはハロ基の少なくとも 1 つで置換された、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。この変形の別の態様では、Q は、置換されたアミノ、アルコキシまたは置換されたアルコキシである。この変形のまた別の態様では、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$  および  $X^{10}$  は  $CR^4$  であり、各  $R^4$  は、独立して、H、ハロまたはメチルである。

#### 【0323】

本発明による化合物の例が表 2 に記載されている。記載されている化合物は、塩が記載されていないとしても、塩として存在することができ、本発明は、当業者であればよく理解しているように、本明細書に記載されている化合物のすべての塩および溶媒和物、ならびに化合物の非塩および非溶媒和物の形態を包含することを理解されたい。

#### 【0324】

【表 2 - 1】

表2. 代表的な、本発明による化合物

| No. | 構造 | No. | 構造 |
|-----|----|-----|----|
| 1   |    | 2   |    |
| 3   |    | 4   |    |
| 5   |    | 6   |    |
| 7   |    | 8   |    |

【 0 3 2 5 】

10

20

30

40

【表 2 - 2】

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 9  |  | 10 |  |
| 11 |  | 12 |  |
| 13 |  | 14 |  |
| 15 |  | 16 |  |

【 0 3 2 6 】

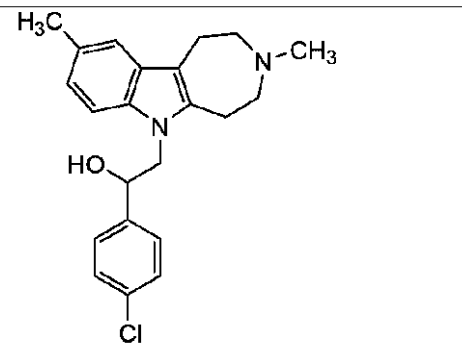
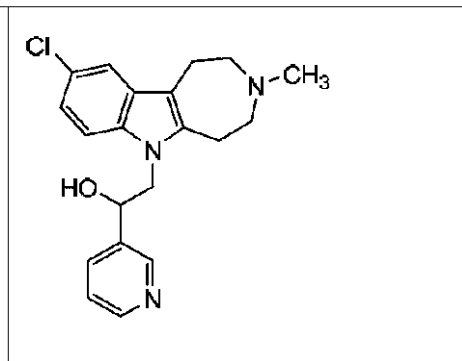
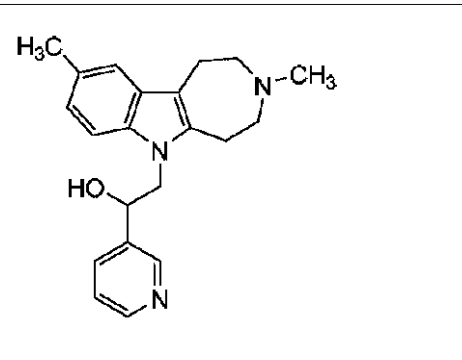
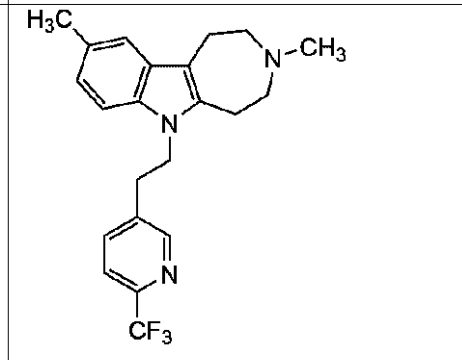
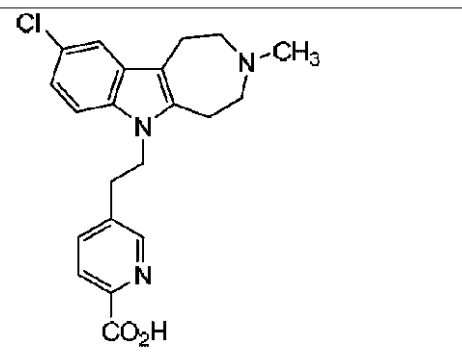
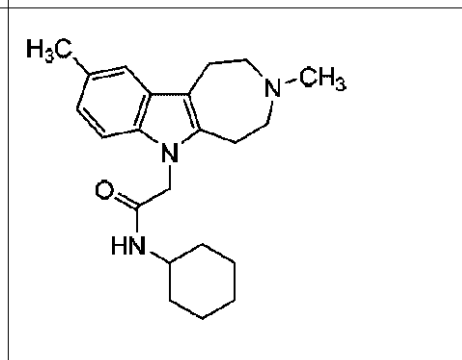
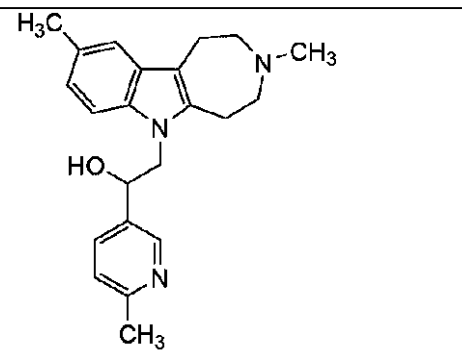
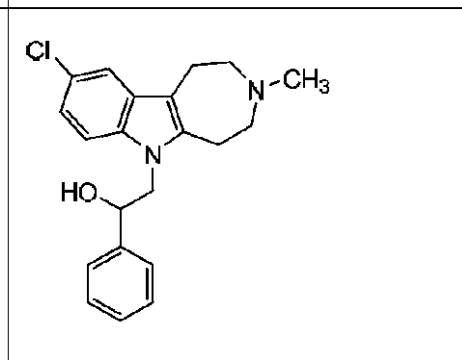
10

20

30

40

【表 2 - 3】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 |    | 18 |    |
| 19 |    | 20 |    |
| 21 |   | 22 |   |
| 23 |  | 24 |  |

【 0 3 2 7 】

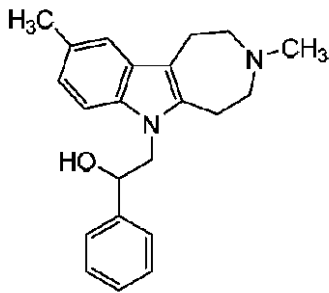
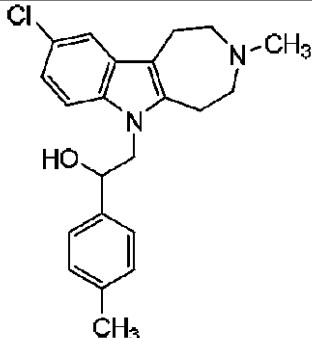
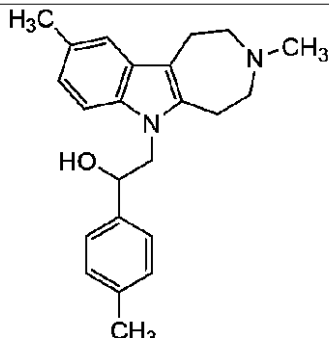
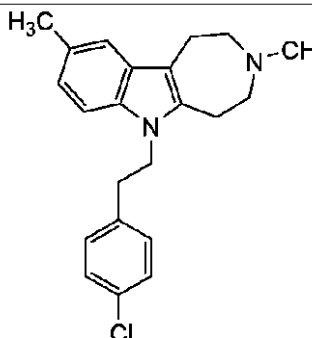
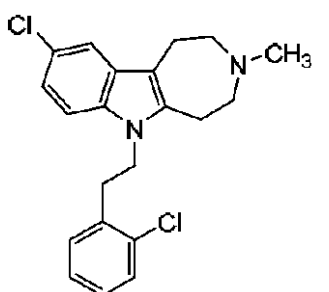
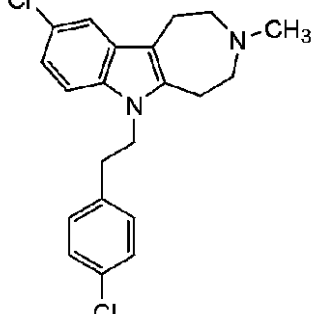
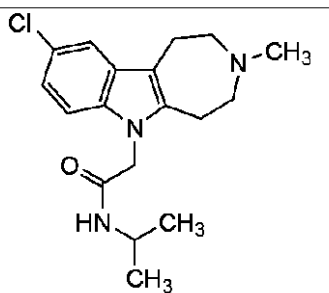
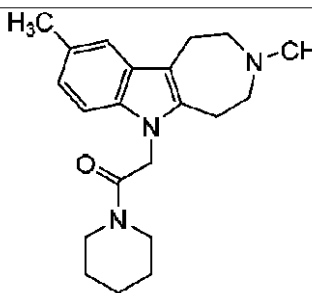
10

20

30

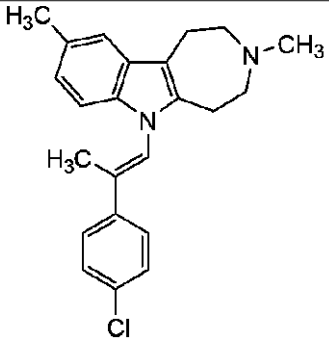
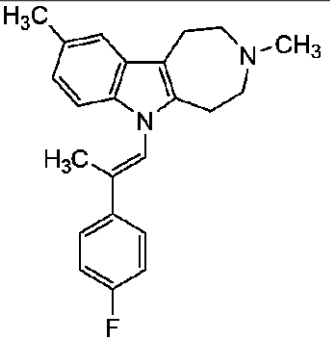
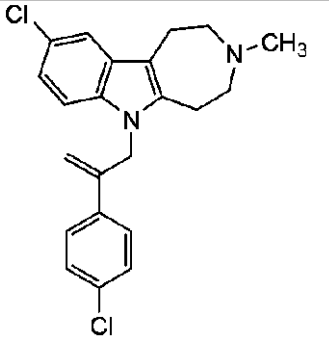
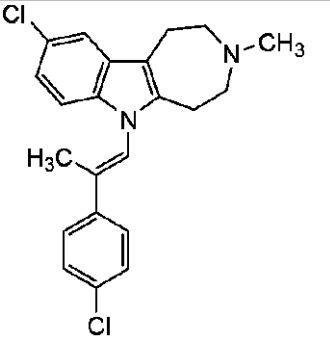
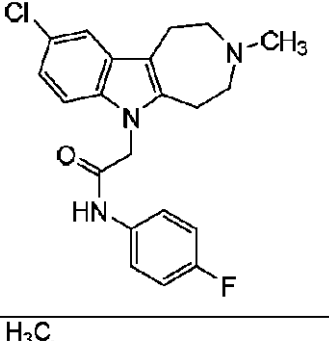
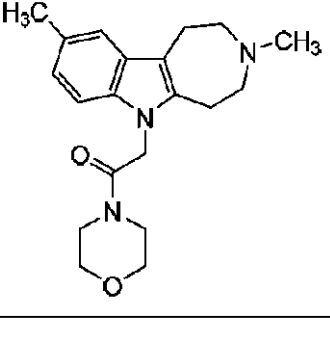
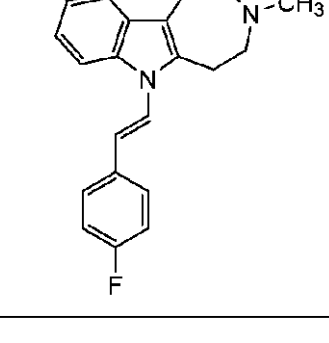
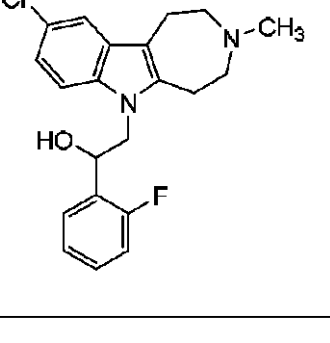
40

【表 2 - 4】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 25 |    | 26 |    | 10 |
| 27 |    | 28 |    | 20 |
| 29 |   | 30 |   | 30 |
| 31 |  | 32 |  |    |

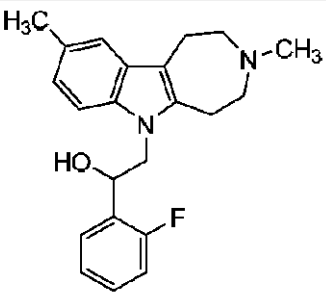
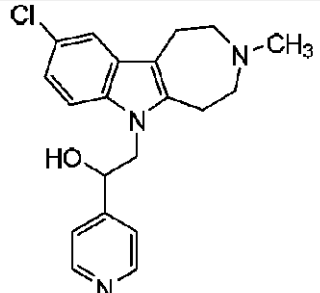
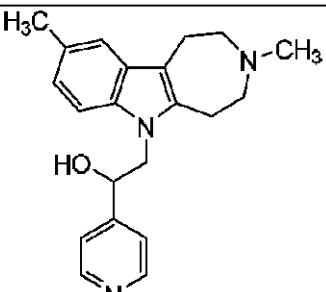
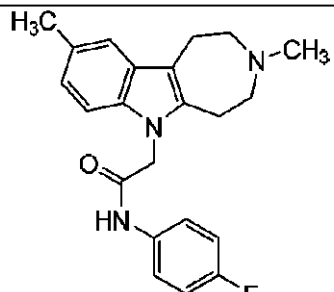
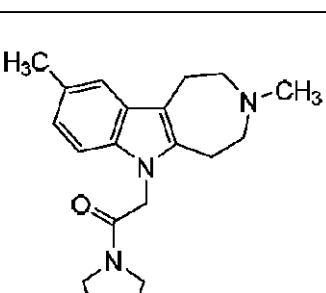
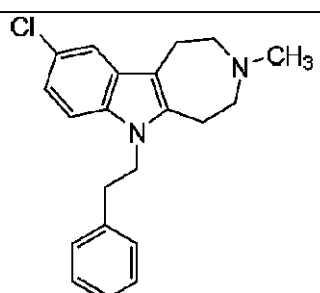
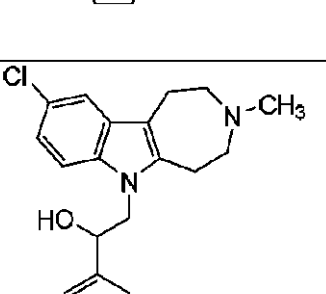
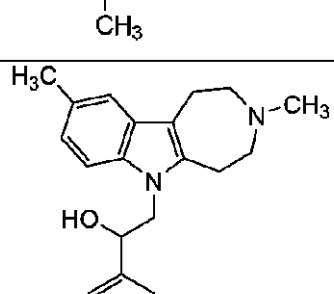
【 0 3 2 8 】

【表 2 - 5】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 33 |    | 34 |    | 10 |
| 35 |    | 36 |    | 20 |
| 37 |   | 38 |   | 30 |
| 39 |  | 40 |  |    |

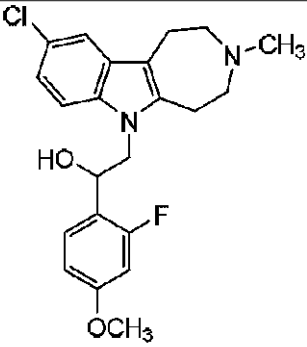
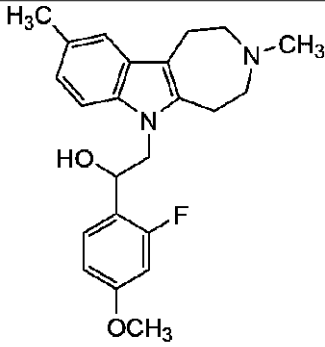
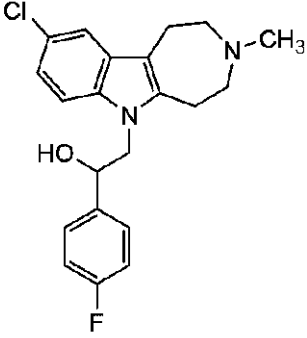
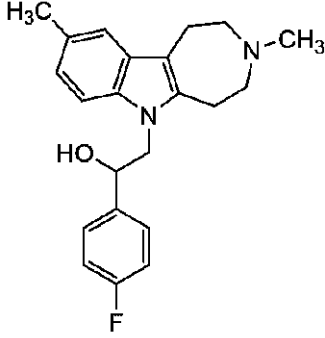
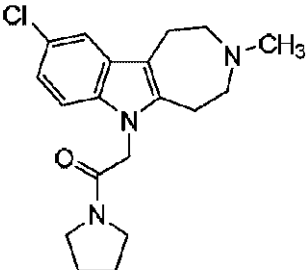
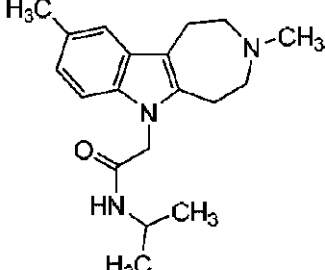
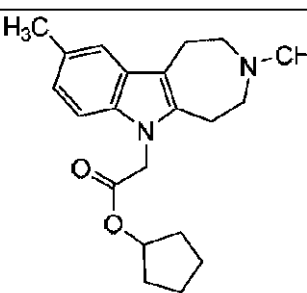
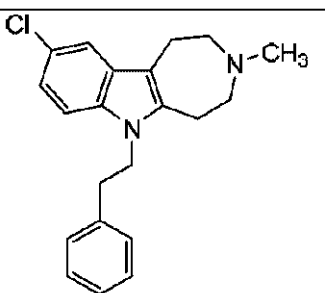
【 0 3 2 9 】

【表 2 - 6】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 41 |    | 42 |    |
| 43 |    | 44 |    |
| 45 |   | 46 |   |
| 47 |  | 48 |  |

【 0 3 3 0 】

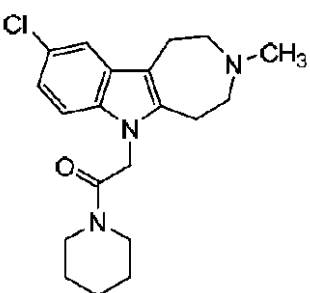
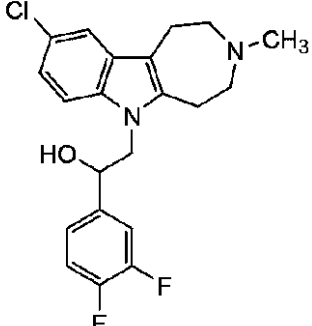
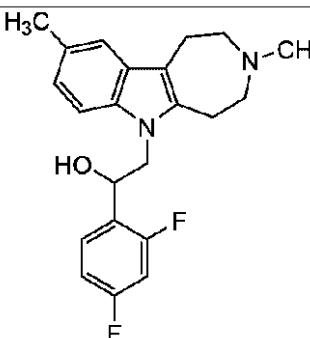
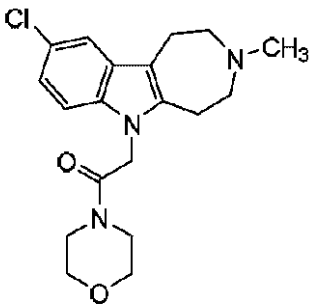
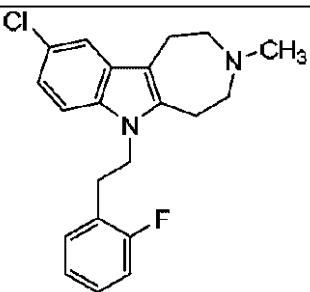
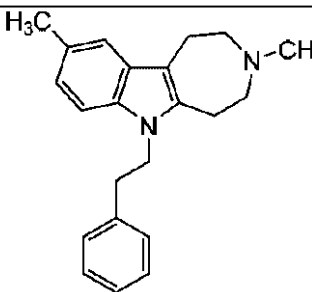
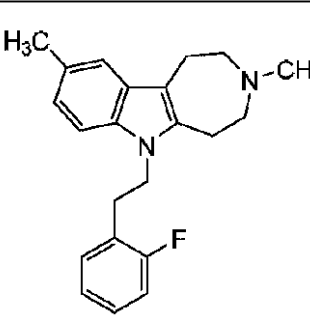
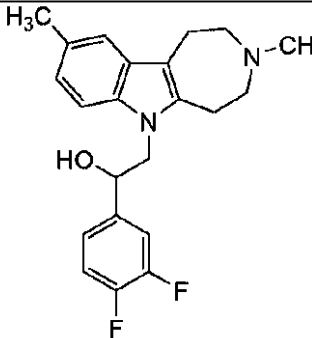
【表 2 - 7】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 49 |    | 50 |    | 10 |
| 51 |    | 52 |    | 20 |
| 53 |   | 54 |   | 30 |
| 55 |  | 56 |  |    |

【 0 3 3 1 】

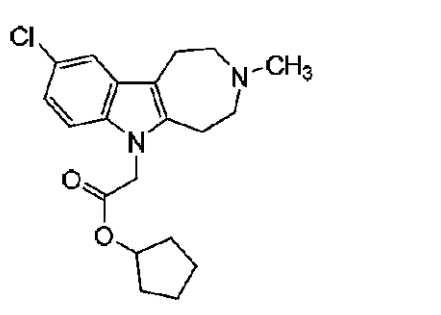
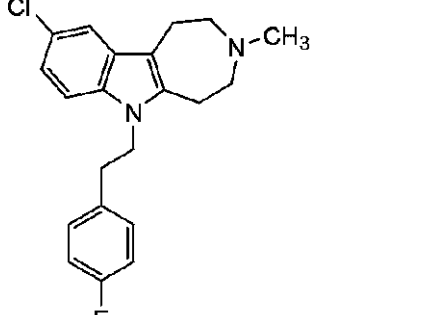
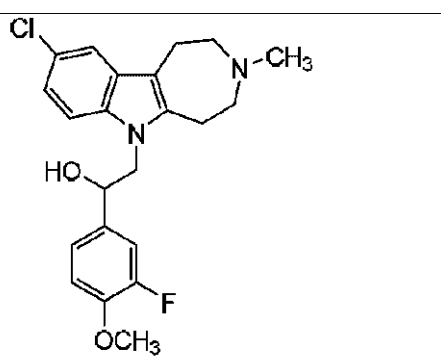
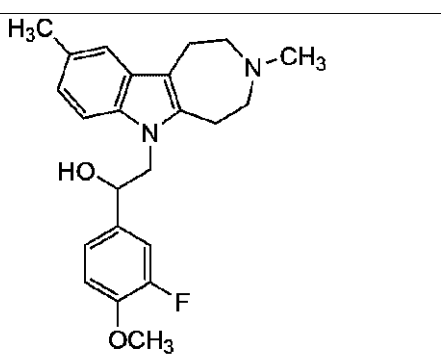
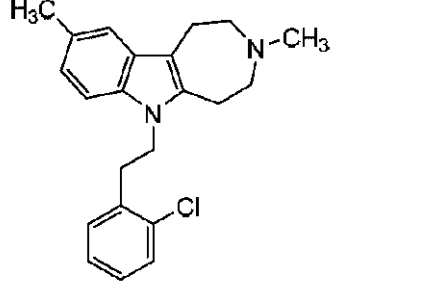
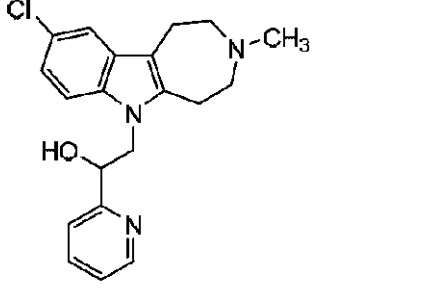
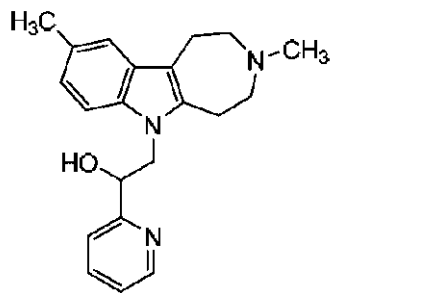
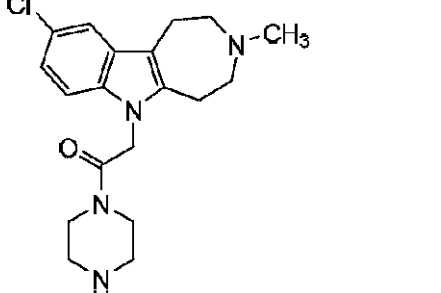


【表 2 - 8】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 57 |    | 58 |    |
| 59 |    | 60 |    |
| 61 |   | 62 |   |
| 63 |  | 64 |  |

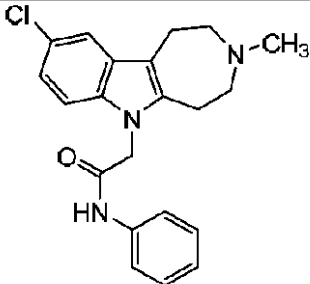
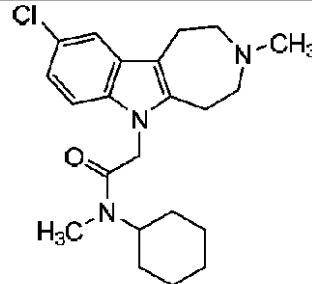
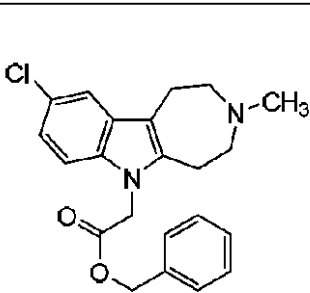
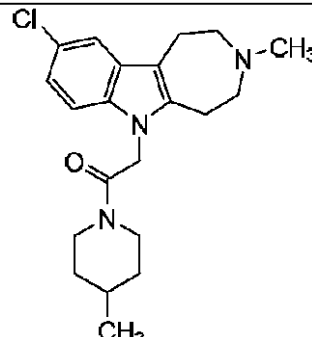
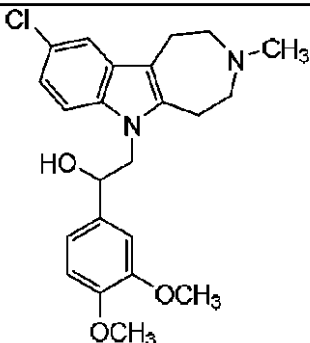
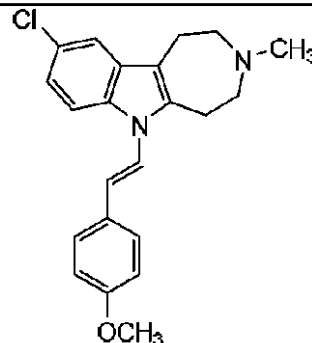
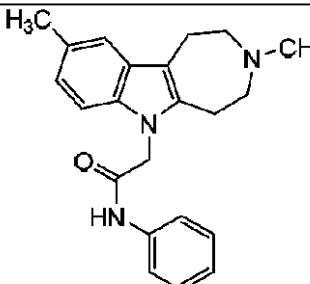
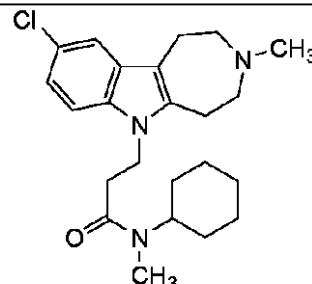
【 0 3 3 2 】

【表 2 - 9】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 65 |    | 66 |    | 10 |
| 67 |    | 68 |    | 20 |
| 69 |   | 70 |   | 30 |
| 71 |  | 72 |  |    |

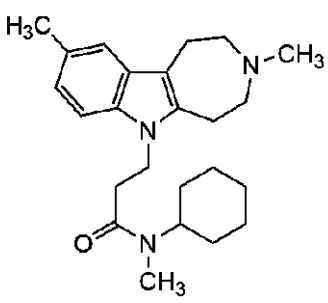
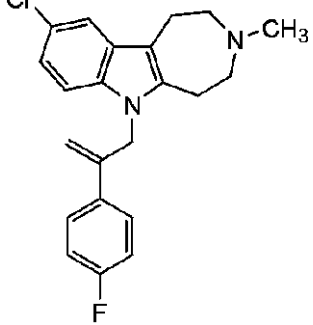
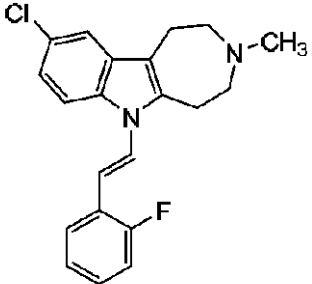
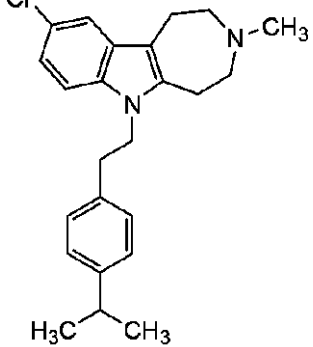
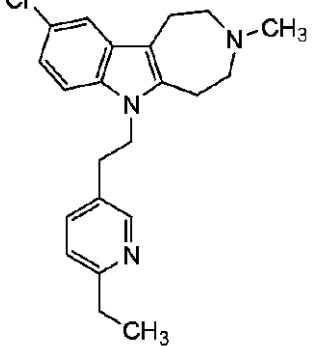
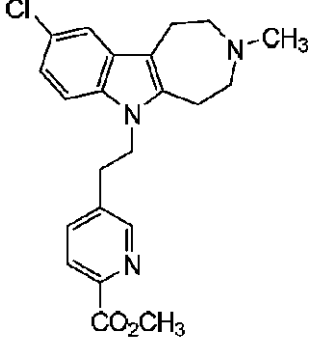
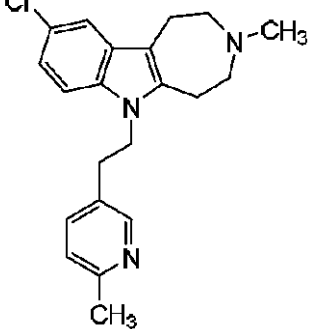
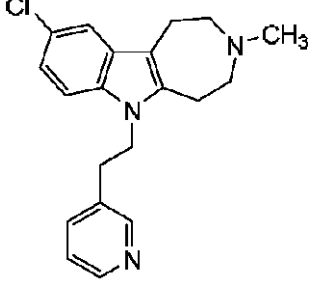
【 0 3 3 3 】

【表 2 - 1 0】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 73 |    | 74 |    |
| 75 |    | 76 |    |
| 77 |   | 78 |   |
| 79 |  | 80 |  |

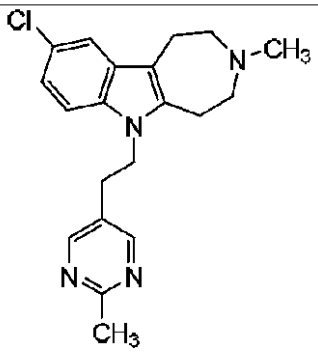
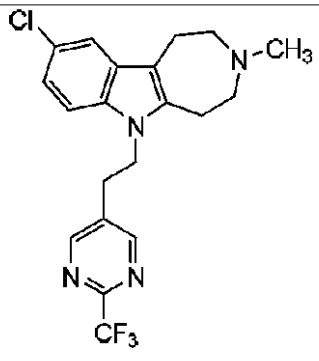
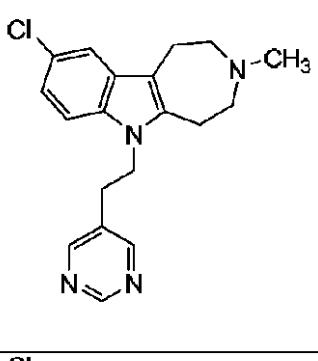
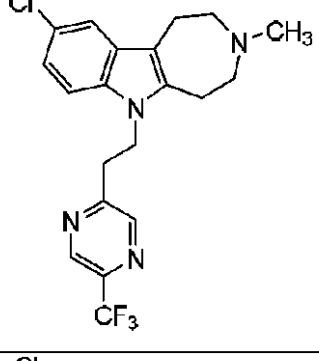
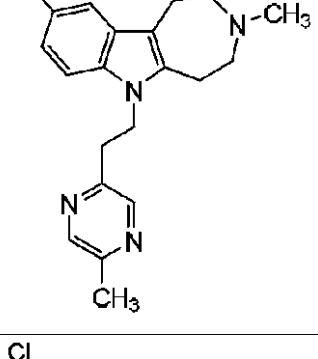
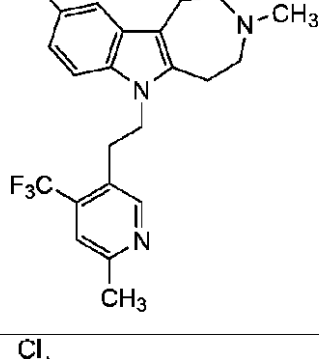
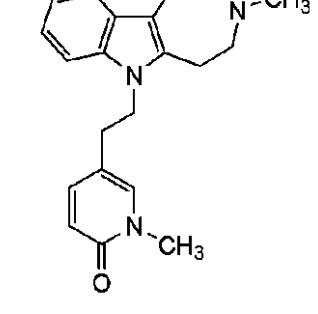
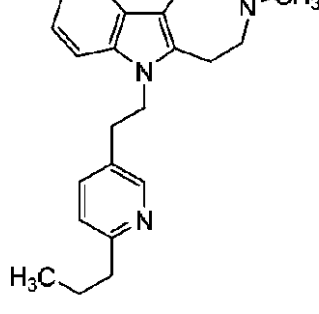
【 0 3 3 4】

【表 2 - 1 1】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 81 |    | 82 |    | 10 |
| 83 |    | 84 |    | 20 |
| 85 |   | 86 |   | 30 |
| 87 |  | 88 |  | 40 |

【 0 3 3 5】

【表 2 - 1 2】

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 89 |    | 90 |    |
| 91 |    | 92 |    |
| 93 |   | 94 |   |
| 95 |  | 96 |  |

【 0 3 3 6】

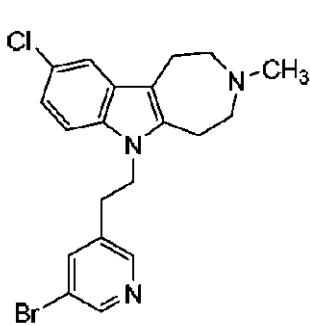
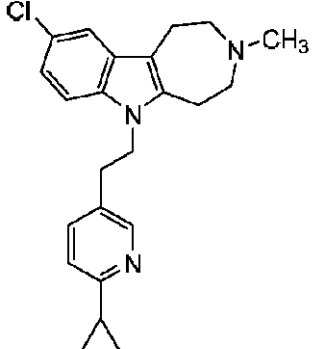
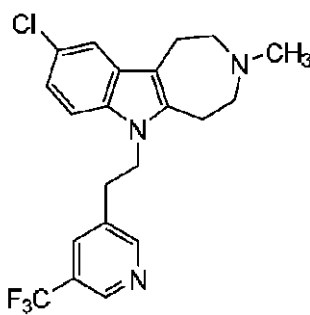
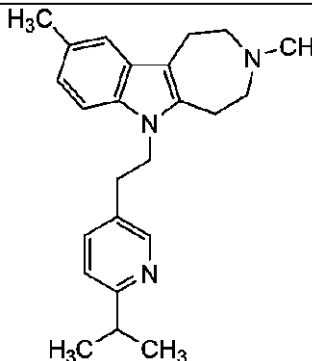
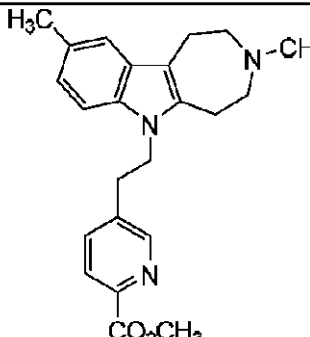
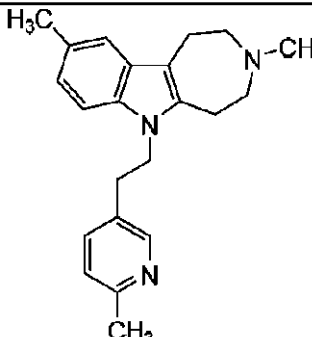
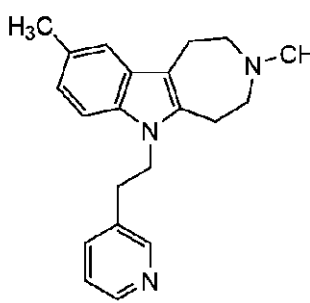
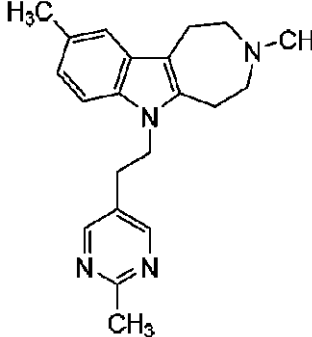
10

20

30

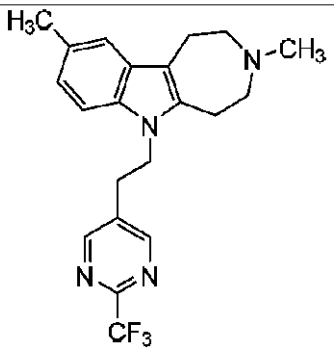
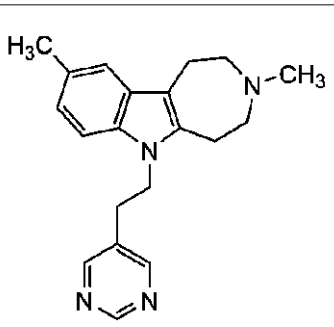
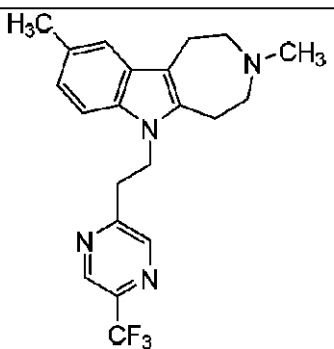
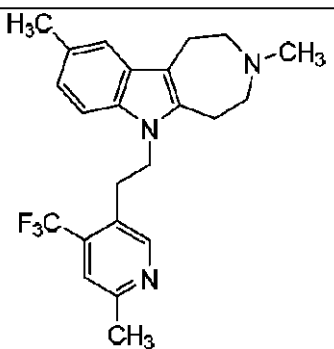
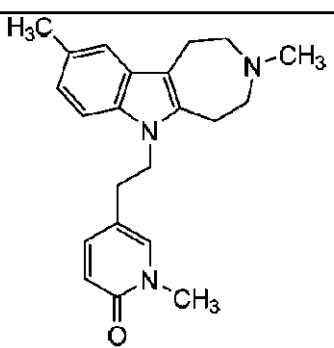
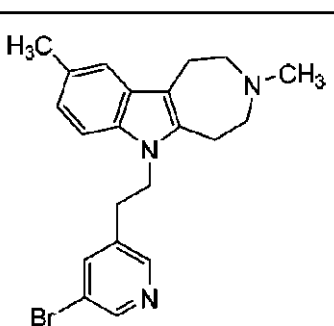
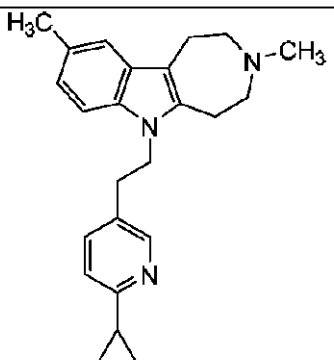
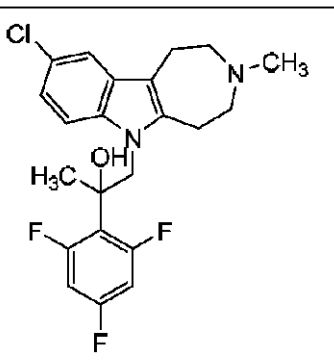
40

【表 2 - 1 3】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 97  |    | 98  |    |
| 99  |    | 100 |    |
| 101 |   | 102 |   |
| 103 |  | 104 |  |

【 0 3 3 7 】

【表 2 - 1 4】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 105 |    | 106 |    |
| 107 |    | 108 |    |
| 109 |   | 110 |   |
| 111 |  | 112 |  |

【 0 3 3 8 】

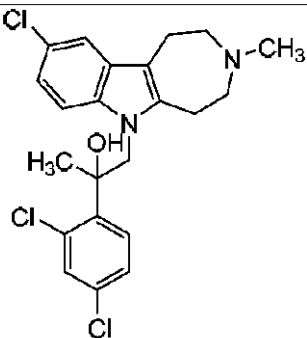
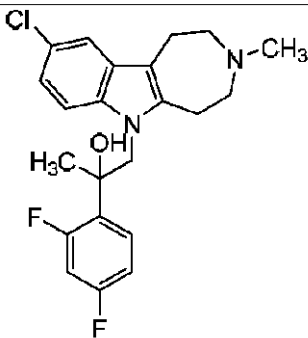
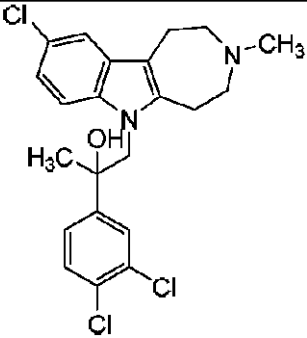
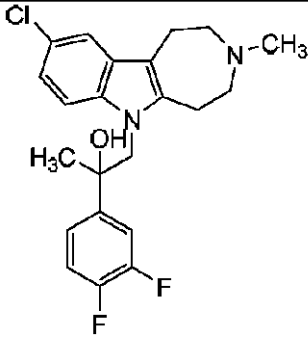
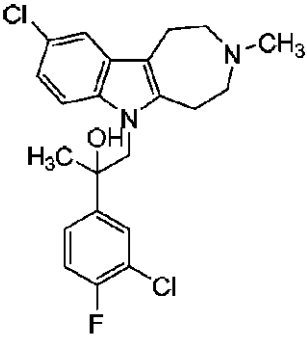
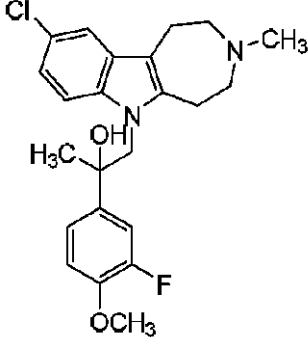
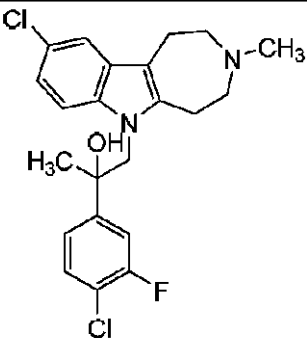
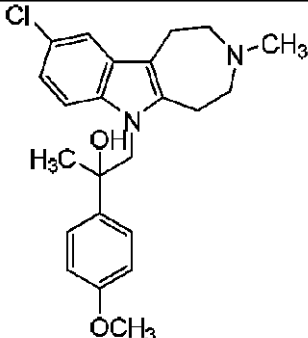
10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 113 |    | 114 |    |
| 115 |    | 116 |    |
| 117 |   | 118 |   |
| 119 |  | 120 |  |



【表 2 - 1 6】

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 121 |  | 122 |  |
| 123 |  | 124 |  |
| 125 |  | 126 |  |
| 127 |  | 128 |  |

【 0 3 4 0】

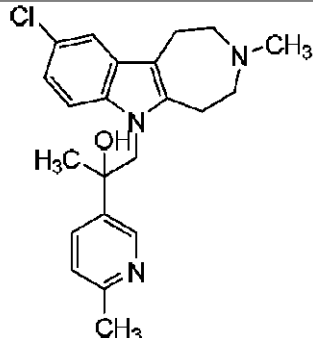
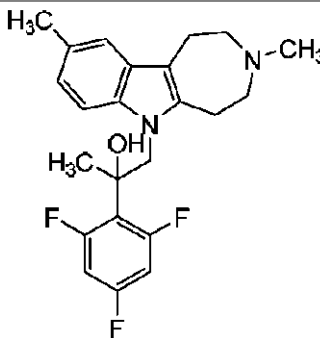
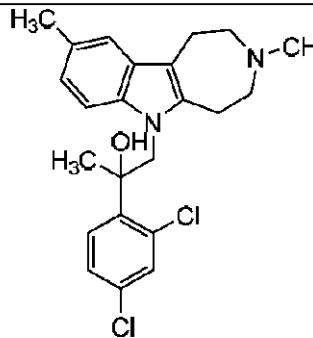
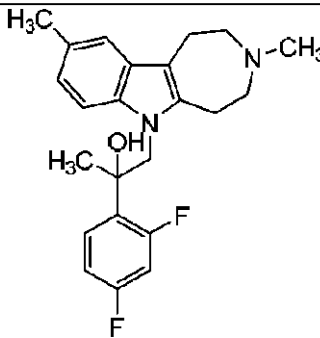
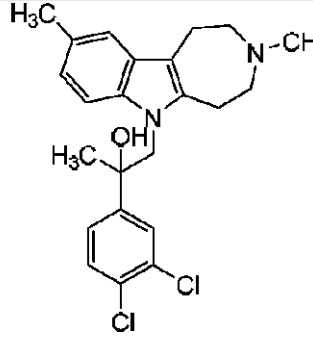
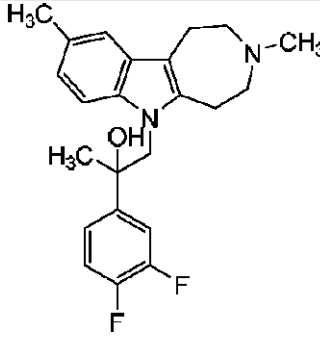
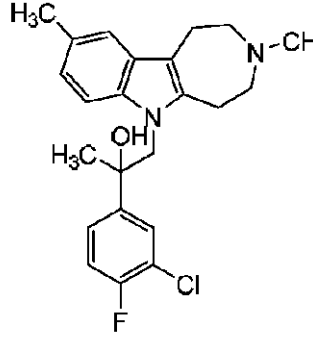
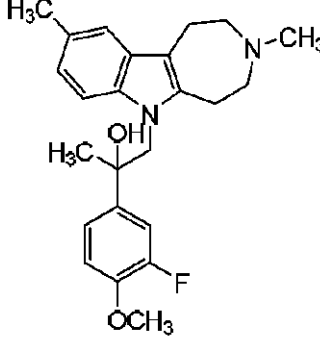
10

20

30

40

【表 2 - 1 7】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 129 |    | 130 |    |
| 131 |    | 132 |    |
| 133 |   | 134 |   |
| 135 |  | 136 |  |

【 0 3 4 1 】

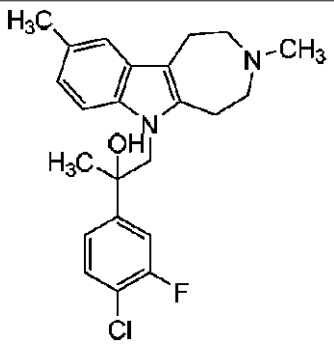
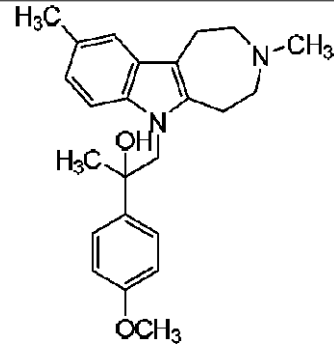
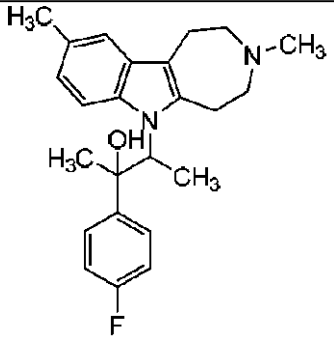
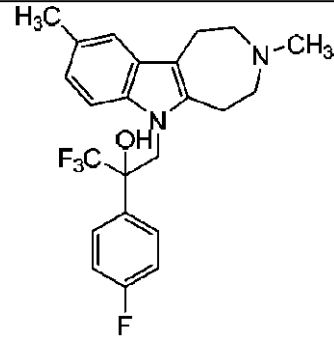
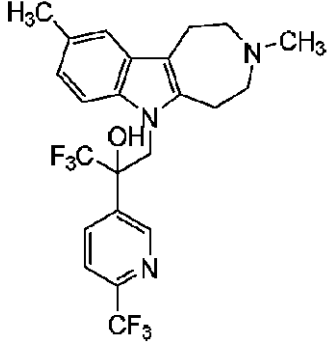
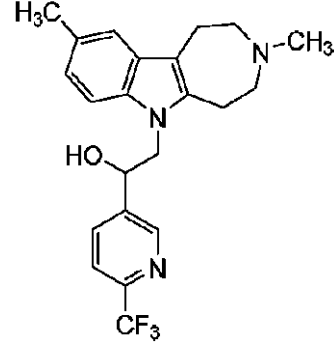
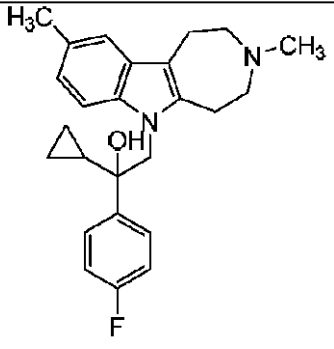
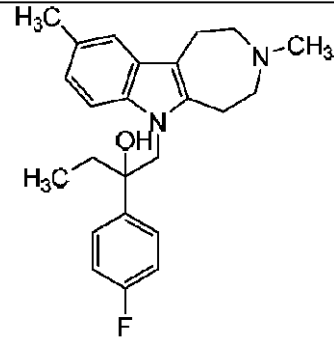
10

20

30

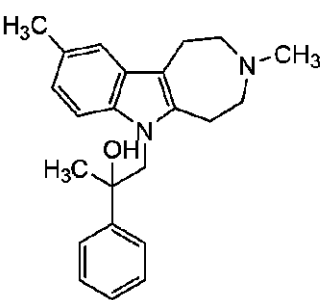
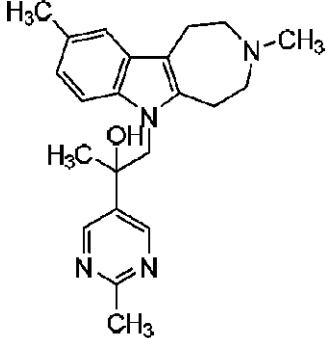
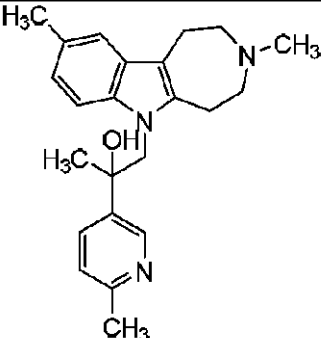
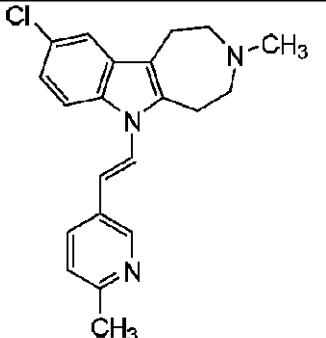
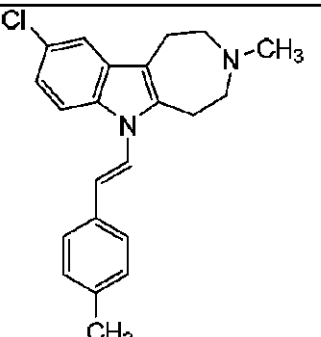
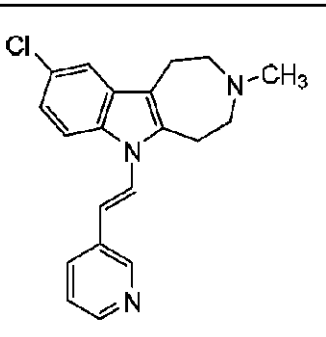
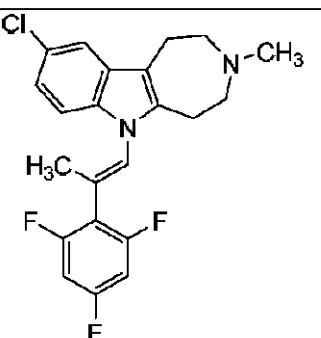
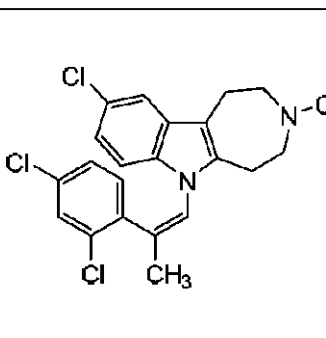
40

【表 2 - 1 8】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 137 |    | 138 |    | 10 |
| 139 |    | 140 |    | 20 |
| 141 |   | 142 |   | 30 |
| 143 |  | 144 |  | 40 |

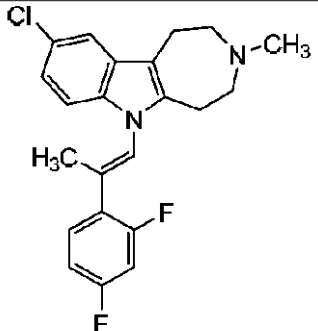
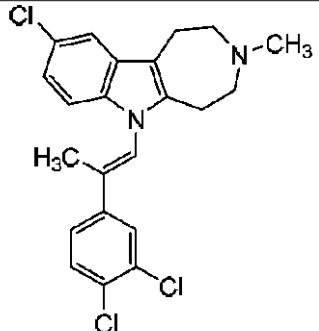
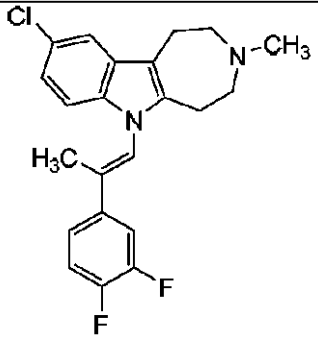
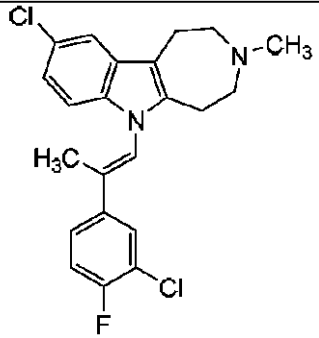
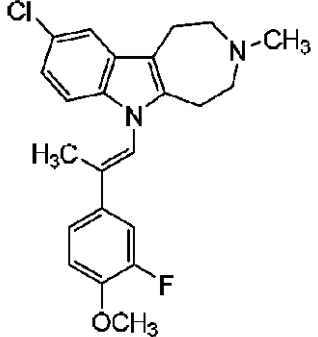
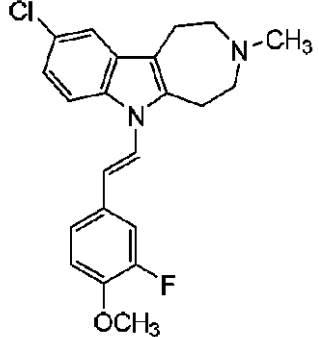
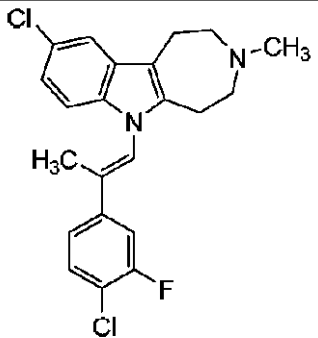
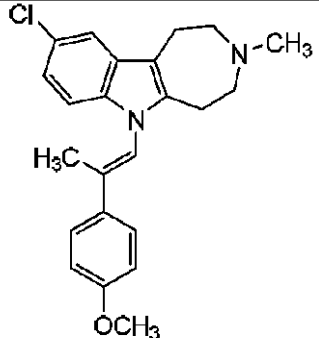
【 0 3 4 2 】

【表 2 - 1 9】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 145 |    | 146 |    | 10 |
| 147 |    | 148 |    | 20 |
| 149 |   | 150 |   | 30 |
| 151 |  | 152 |  | 40 |

【 0 3 4 3】

【表 2 - 2 0】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 153 |    | 154 |    |
| 155 |    | 156 |    |
| 157 |   | 158 |   |
| 159 |  | 160 |  |

【 0 3 4 4 】

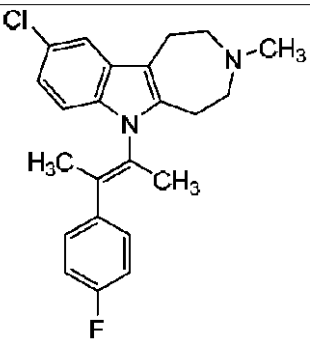
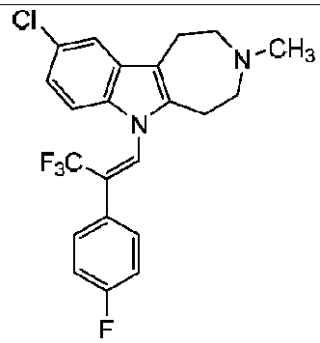
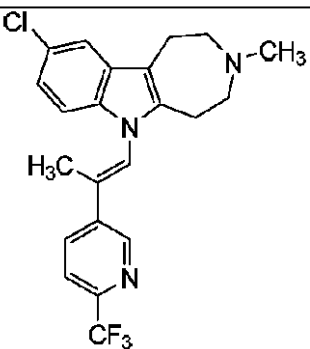
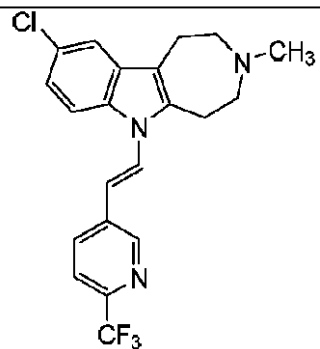
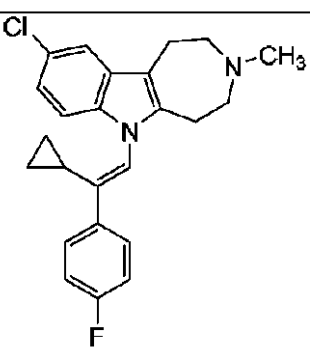
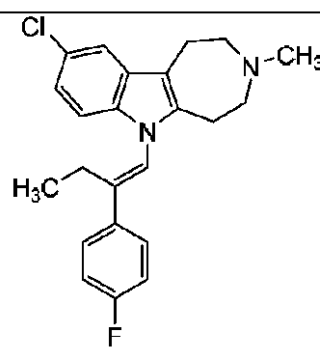
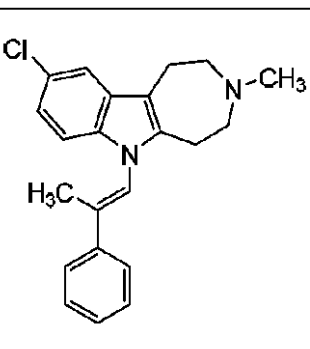
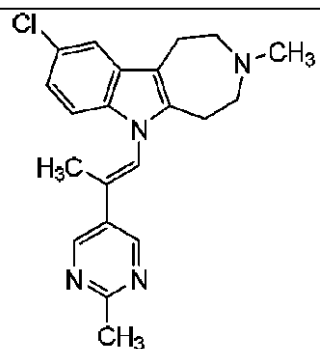
10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 161 |    | 162 |    |
| 163 |    | 164 |    |
| 165 |   | 166 |   |
| 167 |  | 168 |  |

【 0 3 4 5】

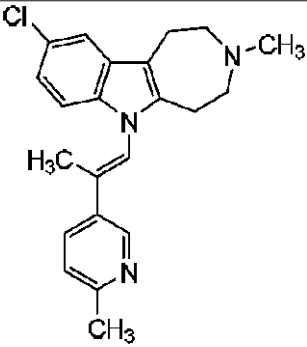
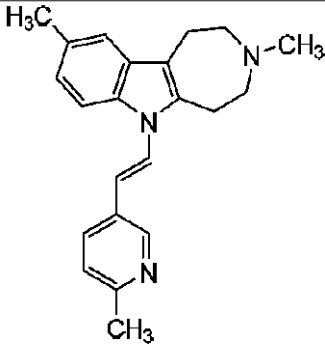
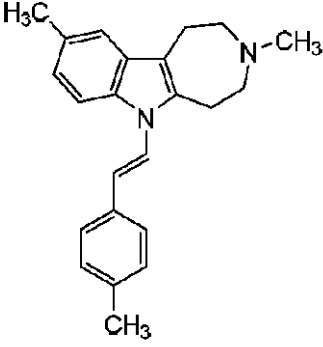
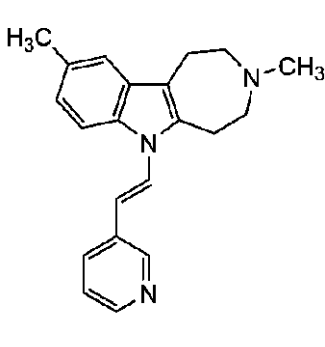
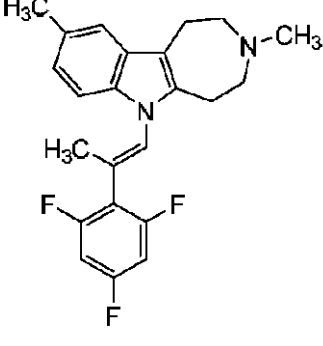
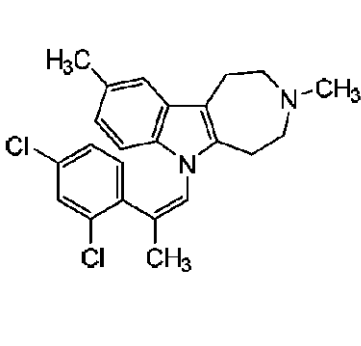
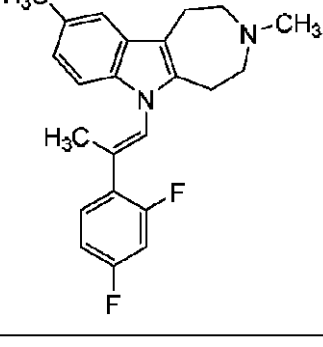
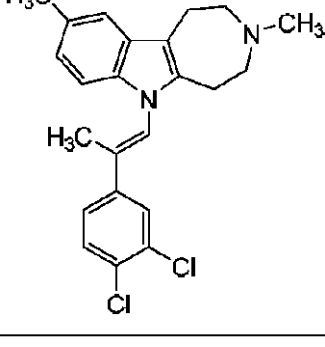
10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 169 |    | 170 |    |
| 171 |    | 172 |    |
| 173 |   | 174 |   |
| 175 |  | 176 |  |

【 0 3 4 6 】

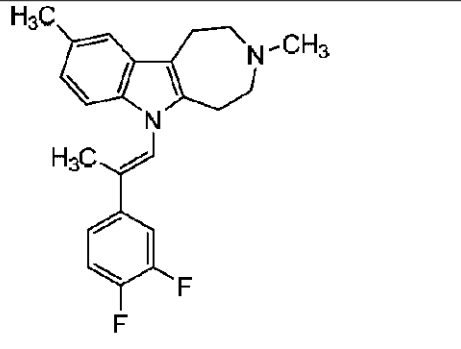
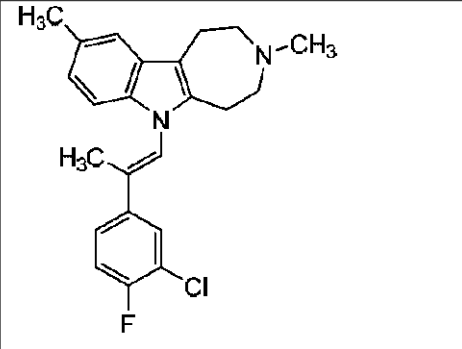
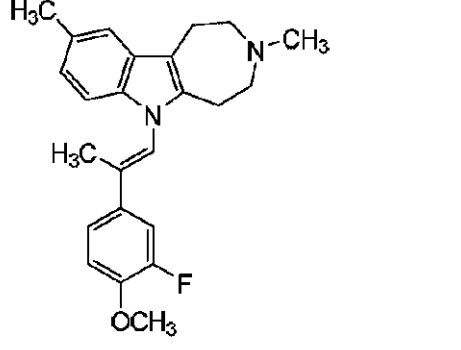
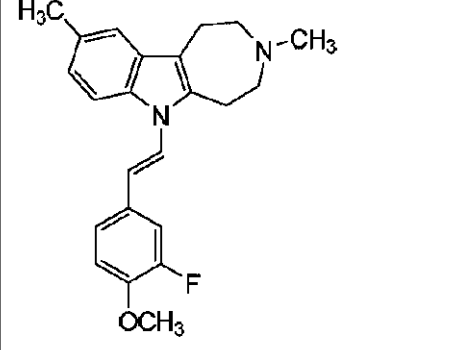
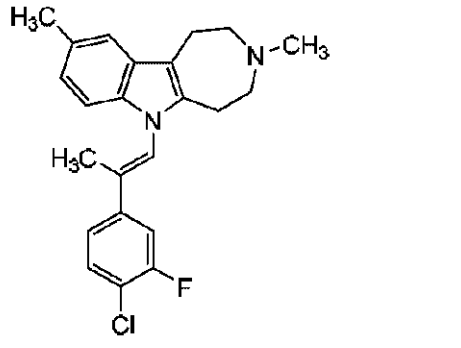
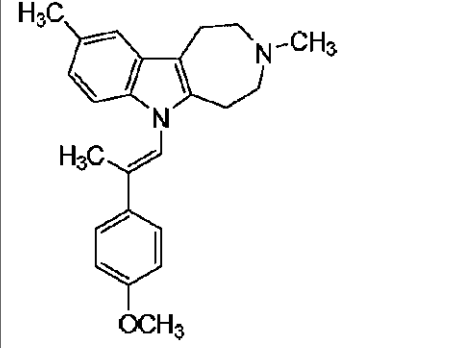
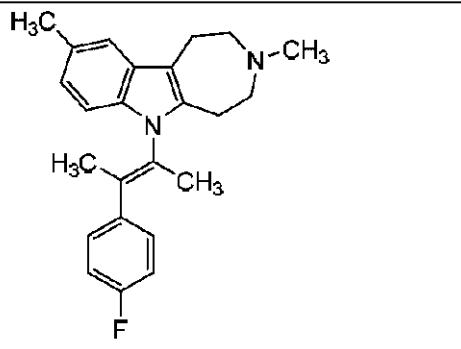
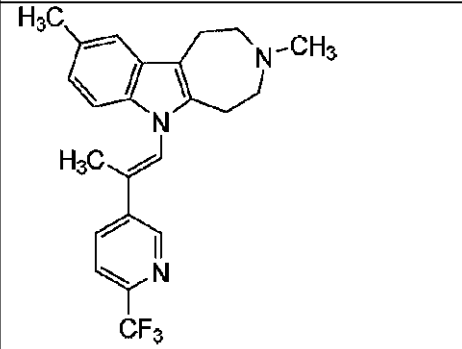
10

20

30

40

【表 2 - 2 3】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 177 |    | 178 |    |
| 179 |    | 180 |    |
| 181 |   | 182 |   |
| 183 |  | 184 |  |

【 0 3 4 7 】

10

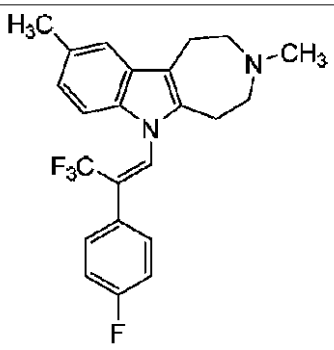
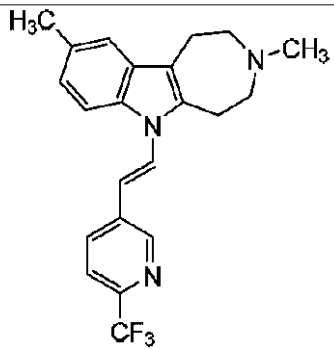
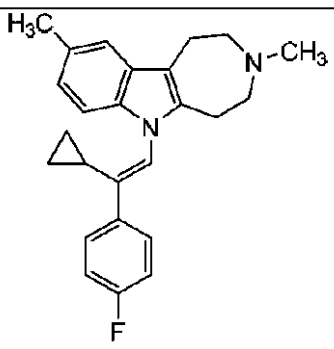
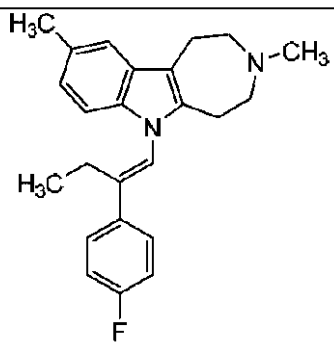
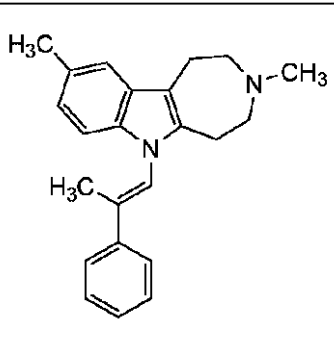
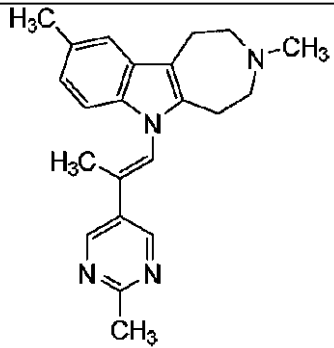
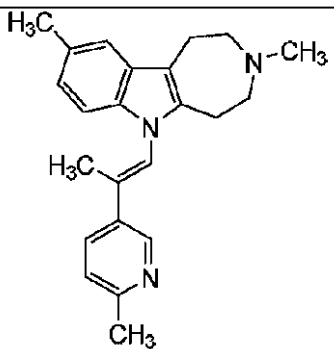
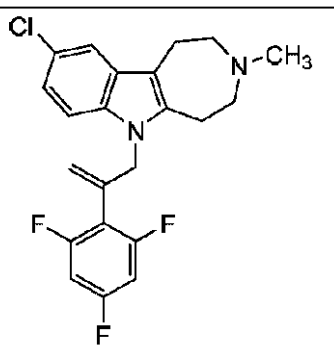
20

30

40



【表 2 - 2 4】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 185 |    | 186 |    |
| 187 |    | 188 |    |
| 189 |   | 190 |   |
| 191 |  | 192 |  |

【 0 3 4 8 】

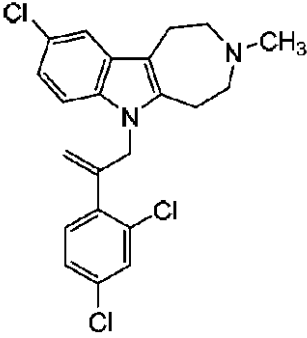
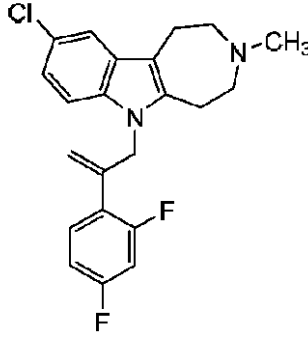
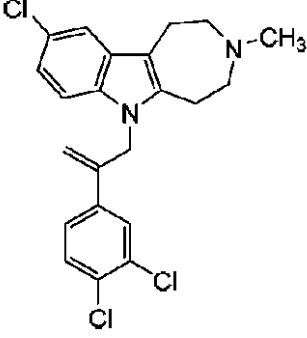
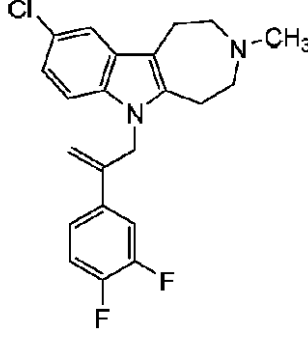
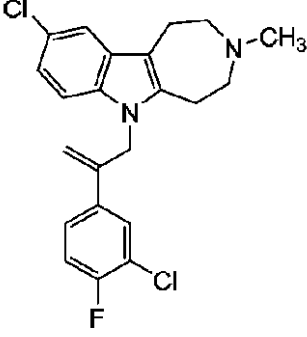
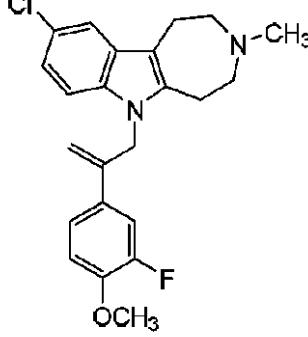
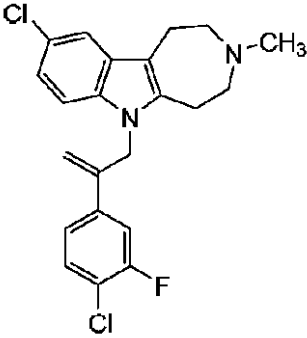
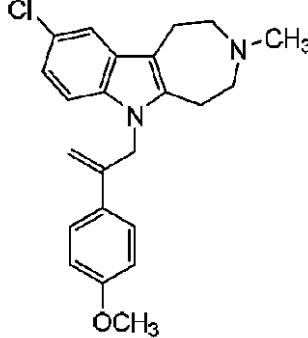
10

20

30

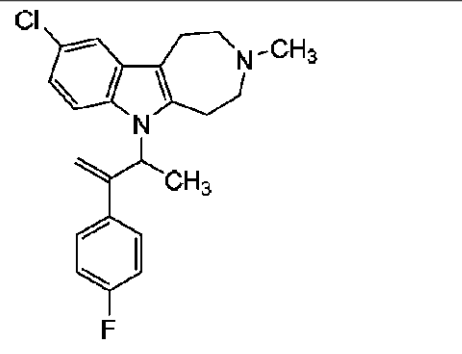
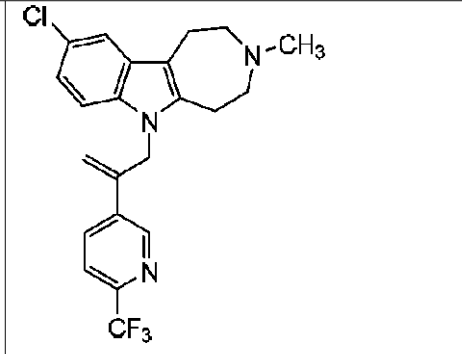
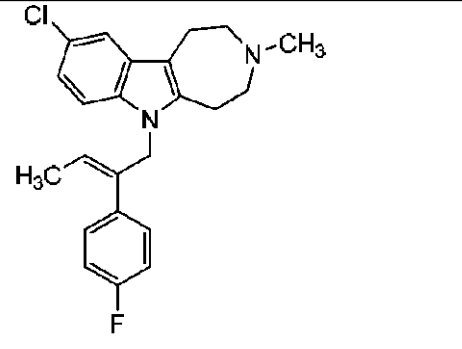
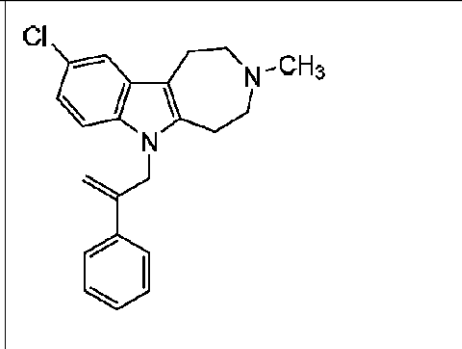
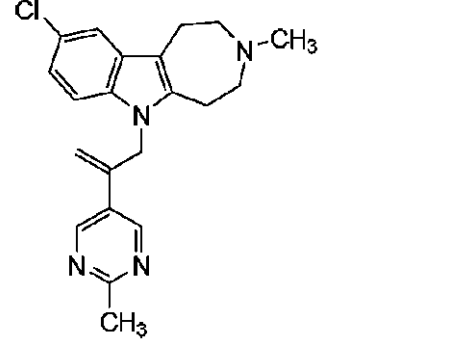
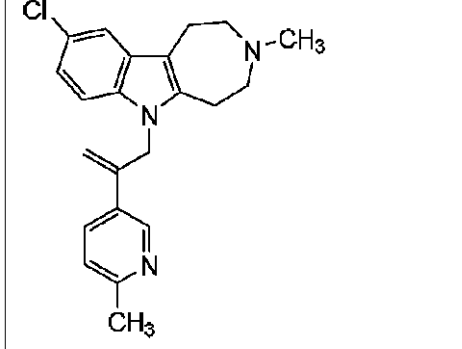
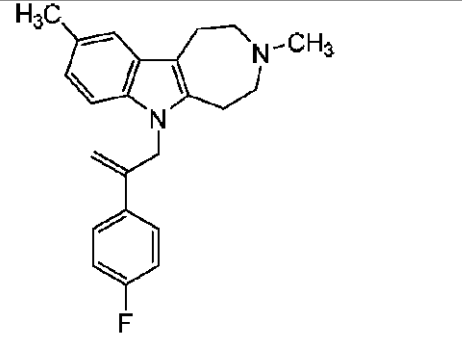
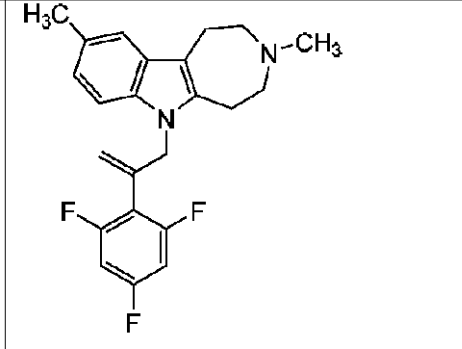
40

【表 2 - 2 5】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 193 |    | 194 |    |
| 195 |    | 196 |    |
| 197 |   | 198 |   |
| 199 |  | 200 |  |

【 0 3 4 9 】

【表 2 - 2 6】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 201 |    | 202 |    |
| 203 |    | 204 |    |
| 205 |   | 206 |   |
| 207 |  | 208 |  |

【 0 3 5 0 】

10

20

30

40

【表 2 - 2 7】

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 209 |  | 210 |  |
| 211 |  | 212 |  |
| 213 |  | 214 |  |
| 215 |  | 216 |  |

【 0 3 5 1 】

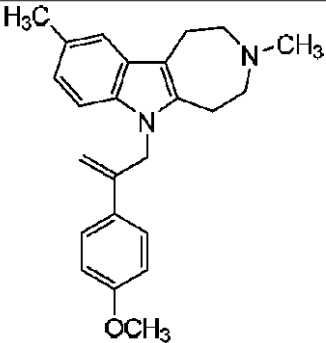
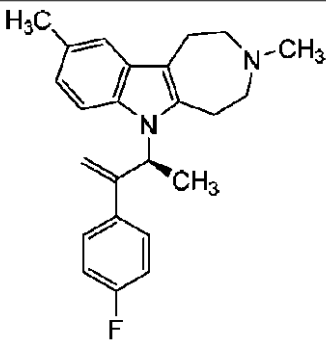
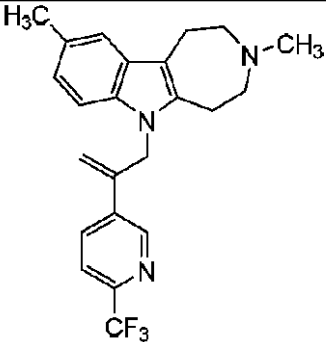
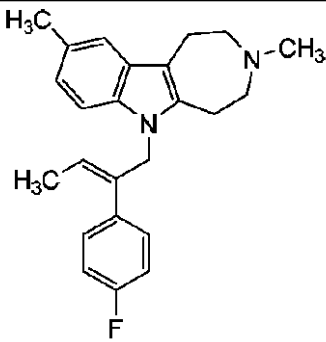
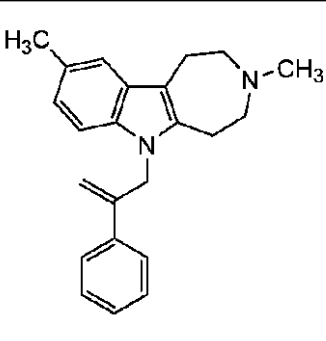
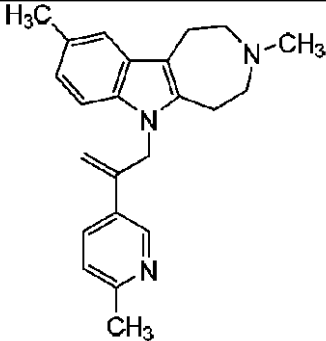
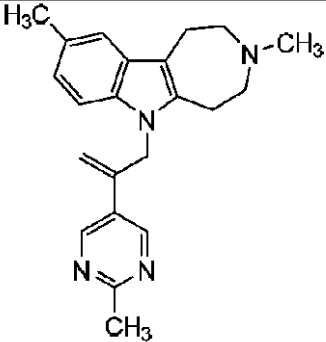
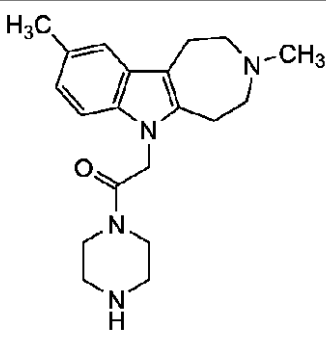
10

20

30

40

【表 2 - 2 8】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 217 |    | 218 |    |
| 219 |    | 220 |    |
| 221 |   | 222 |   |
| 223 |  | 224 |  |

【 0 3 5 2】

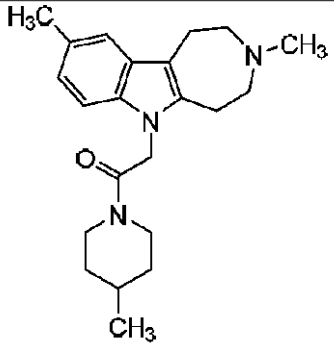
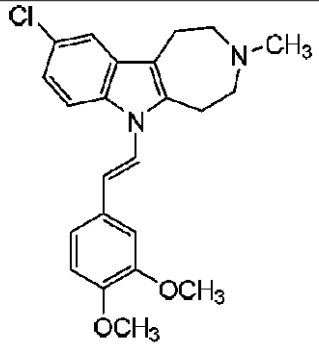
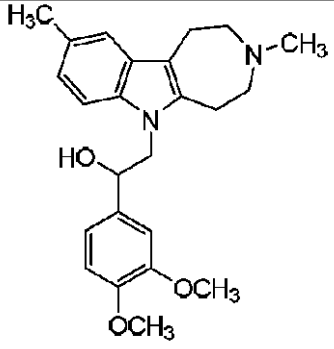
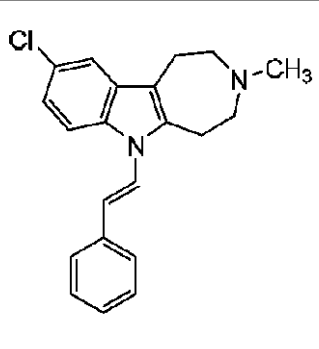
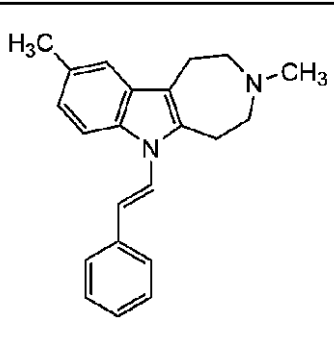
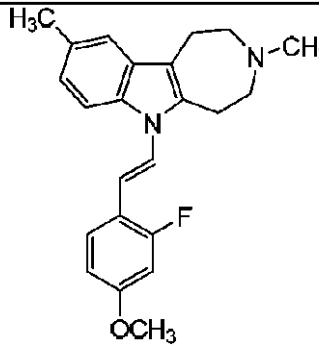
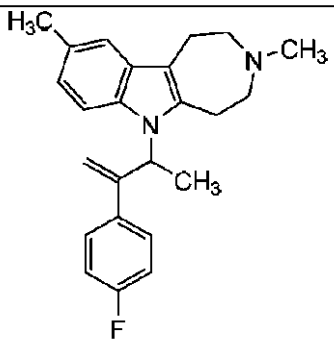
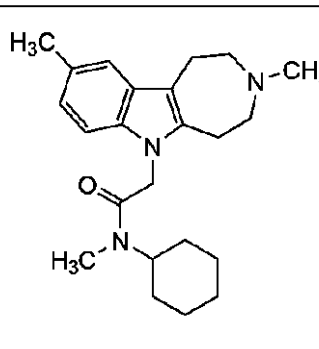
10

20

30

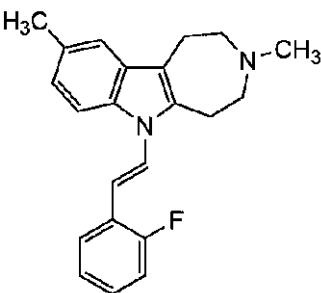
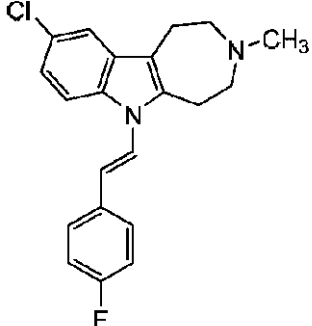
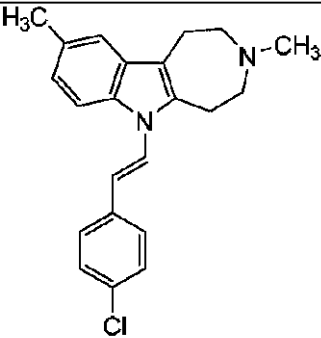
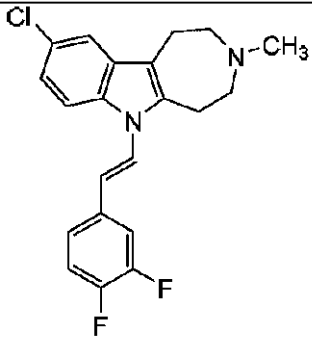
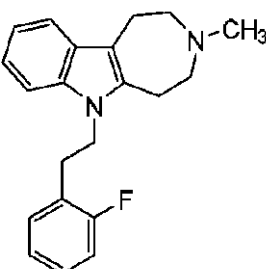
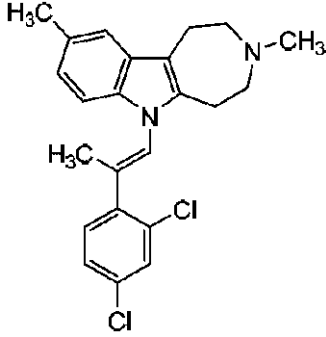
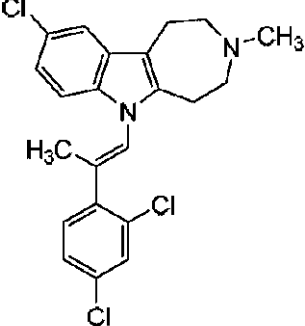
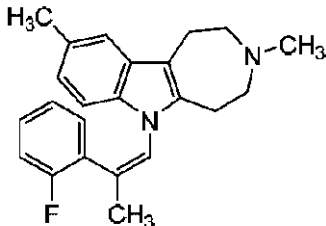
40

【表 2 - 2 9】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 225 |    | 226 |    | 10 |
| 227 |    | 228 |    | 20 |
| 229 |   | 230 |   | 30 |
| 231 |  | 232 |  | 40 |

【 0 3 5 3 】

【表 2 - 3 0】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 233 |    | 234 |    |
| 235 |    | 236 |    |
| 237 |   | 238 |   |
| 239 |  | 240 |  |

【 0 3 5 4】

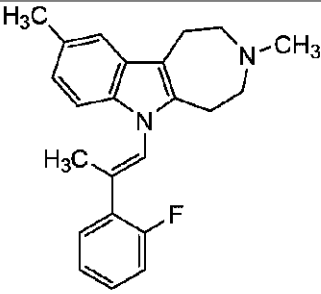
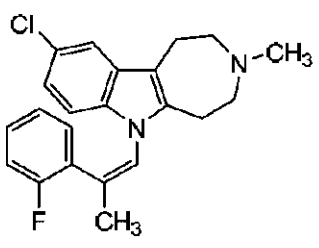
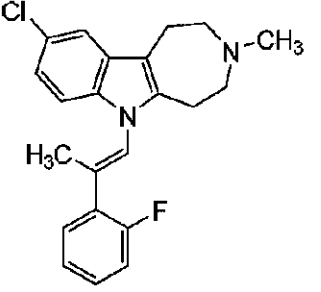
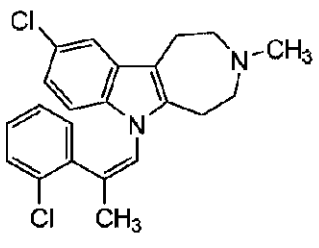
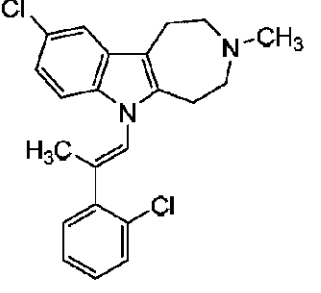
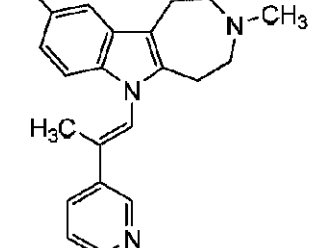
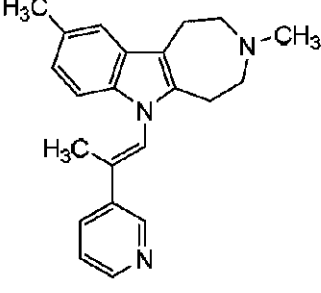
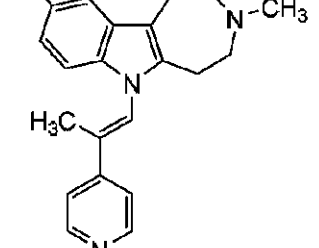
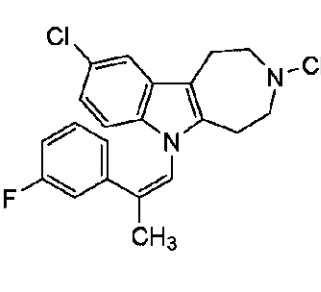
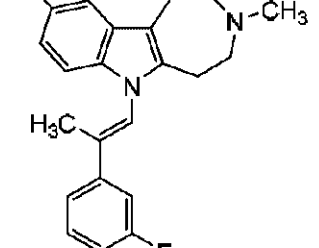
10

20

30

40

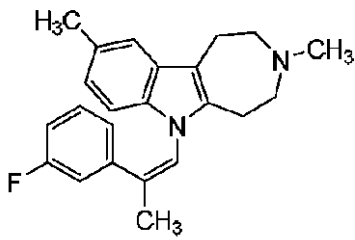
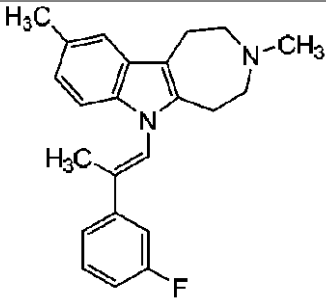
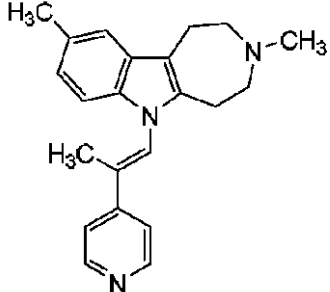
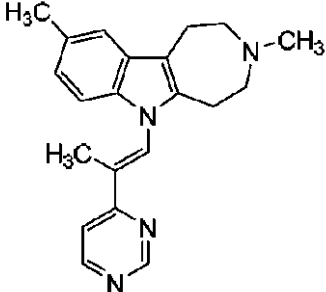
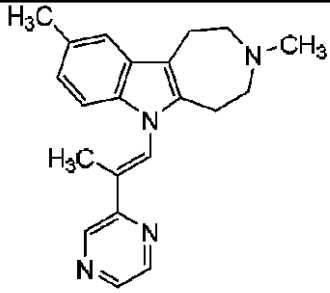
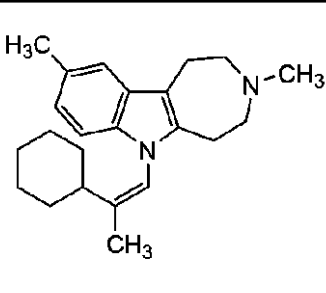
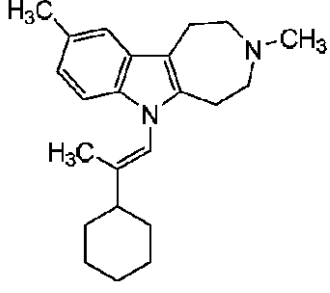
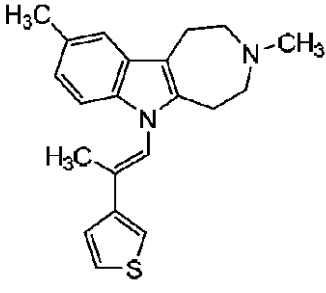
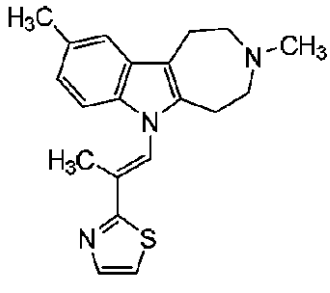
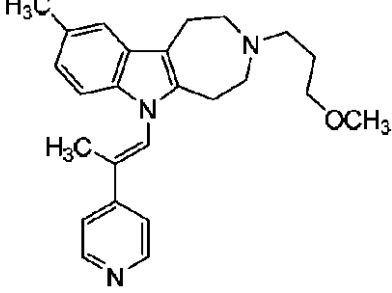
【表 2 - 3 1】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 241 |    | 242 |    |
| 243 |    | 244 |    |
| 245 |   | 246 |   |
| 247 |  | 248 |  |
| 249 |  | 250 |  |

【 0 3 5 5】



【表 2 - 3 2】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 251 |    | 252 |    |
| 253 |    | 254 |    |
| 255 |   | 256 |   |
| 257 |  | 258 |  |
| 259 |  | 260 |  |

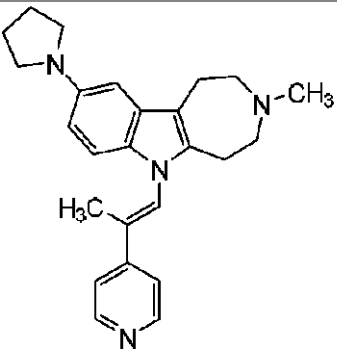
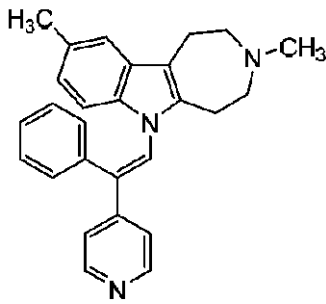
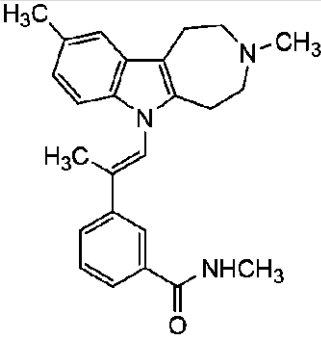
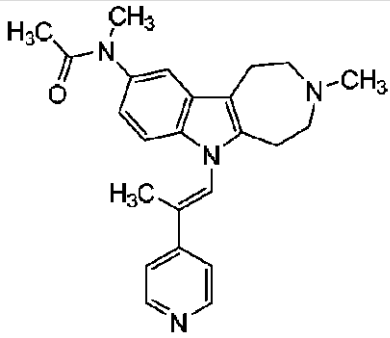
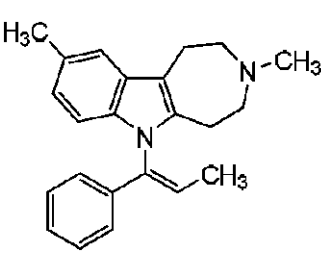
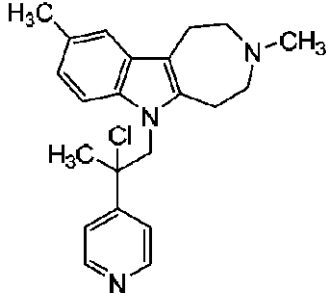
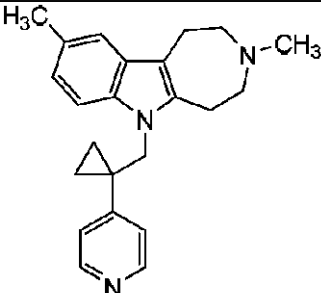
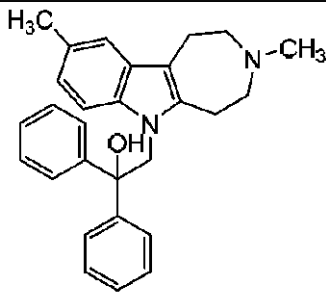
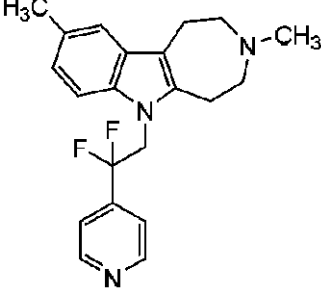
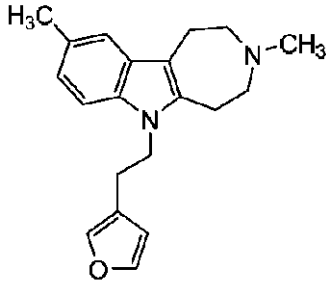
【 0 3 5 6 】

【表 2 - 3 3】

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 261 |  | 262 |  |
| 263 |  | 264 |  |
| 265 |  | 266 |  |
| 267 |  | 268 |  |
| 269 |  | 270 |  |

【 0 3 5 7 】

【表 2 - 3 4】

|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 271 |    | 272 |    |
| 273 |    | 274 |    |
| 275 |   | 276 |   |
| 277 |  | 278 |  |
| 279 |  | 280 |  |

【 0 3 5 8】

【表 2 - 3 5】

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 281 |  | 282 |  |
| 283 |  | 284 |  |
| 285 |  | 286 |  |

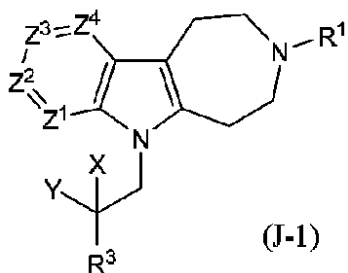
本発明の追加の化合物が、以下で詳述されている式（J-1）～（J-11）により提供される。

【0359】

式（J-1）の化合物：

【0360】

【化100】



またはその塩もしくは溶媒和物が提供される

（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の C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub> アルキル、置換もしくは非置換の C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub> アルケニル、置換もしくは非置換の 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

10

20

30

40

50

しくは非置換のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$  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のアミノ、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、

各  $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  は、独立して、N または  $CR^2$  であり、

各  $R^2$  は、独立して、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の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

X は、H、OH、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、または Y と一緒になって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の部分を形成するか、または Y およびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成し、

Y は、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル；カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルであるか、または X と一緒になって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の部分を形成するか、または X およびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成し、

$R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシであるが、ただし、 $R^3$  がカルボニルアルコキシの場合、Y は、ハロ、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル；カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルであるか、または X と一緒になって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の部分を形成するか、または X およびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成する)。

#### 【0361】

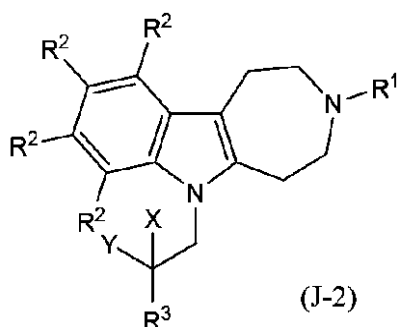
一変形では、式 (J-1) の塩は、薬学的に許容される塩である。

#### 【0362】

式 (J-1) の一変形では、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  は、それぞれ  $CR^2$  であり、化合物は、式 (J-2) の化合物：

#### 【0363】

#### 【化101】

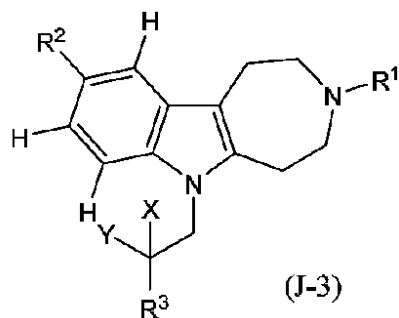


であり、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X および Y は、式 (J-1) に対して定義された通りである。式 (J-2) の一態様では、 $R^2$  部分のうちの少なくとも1つはHである。式 (J-2) の別の態様では、少なくとも2つの  $R^2$  部分はHである。式 (J-2) のさら

なる態様では、少なくとも3つの $R^2$ 部分は、例えば(J-2)が式(J-3)の化合物である場合のように、Hである。

【0364】

【化102】



10

式(J-3)の一変形では、 $R^2$ は、例えば $R^2$ がクロロまたはメチルの場合のように、ハロまたは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである。一態様では、式(J-3)の化合物が提供され、ここで、化合物は、以下の構造上の特徴のうちの1つまたは複数をさらに有する：(i)  $R^1$ は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである、(ii)  $R^3$ は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシまたはアミノアシル部分である、(iii) Xは、H、OH、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、またはYと一緒に、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分形成するか、または、Yおよびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成する、(iv) Yは、ハロ、非置換のアリール、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル；カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであるか、またはXと一緒に、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分形成するか、またはXおよびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成する、(v)  $R^2$ は、ハロまたは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである。ある特定の变形では、(i) ~ (v)の条件のうちの少なくとも2つが適用される式(J-3)の化合物が提供される。ある特定の变形では、(i) ~ (v)の条件のうちの少なくとも3つが適用される、式(J-3)の化合物が提供される。式(J-3)のある特定の变形では、XおよびYは、(iii)および(iv)の条件で定義される通りである。さらなるこのような变形では、XおよびYは、(iii)および(iv)の条件で定義される通りであり、(i)、(ii)および(v)のうちの少なくとも1つの条件もまた適用される。

20

30

【0365】

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ のうちの少なくとも1つがNである式(J-1)の化合物もまた包含される。一態様では、 $Z^1$ はNである。別の態様では、 $Z^2$ はNである。さらなる態様では、 $Z^3$ はNである。また別の態様では、 $Z^4$ はNである。 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ のうちの2つ以上がNの場合、N原子は、任意の利用可能な環状の環位置に位置することができる。例えば、 $Z^1$ がNの場合、 $Z^2$ 、 $Z^3$ または $Z^4$ のいずれもがNであってもよい。

【0366】

式(J-1)、(J-2)または(J-3)の別の变形では、 $R^1$ は、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである。式(J-1)、(J-2)または(J-3)のさらなる变形では、 $R^1$ は、非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、例えばメチルなどである。

40

【0367】

式(J-1)、(J-2)または(J-3)のまたさらなる变形では、 $R^3$ は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシまたはアミノアシル部分である。式(J-1)、(J-2)または(J-3)の一態様では、 $R^3$ がアシルアミノ部分の場合、 $R^3$ は、非環式アシルアミノ部分、例えば、 $R^3$ が、式 $-C(O)NR_aR_b$  (式中 $R_a$ は、Hまたは $C_1 \sim C_8$ 置換もしくは非置換のアルキルであり、 $R_b$ は、H、 $C_1 \sim C_8$ 置換もしくは非置換のアルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピルまたはベンジル) または複素環であ

50

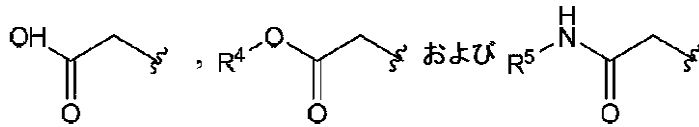
る)の非環式アシルアミノ部分である場合などである。式(J-1)、(J-2)または(J-3)の別の態様では、 $R^3$ がアシルアミノ部分の場合、 $R^3$ は、非環式アシルアミノ部分、例えば $R^3$ が式 $-C(O)NR_aR_b$ (式中、 $R_a$ は、 $R_b$ およびこれらが結合している窒素と一緒にあって、3~8員の複素環式環を形成する(例えば、 $-C(O)(1-ピペリジニル)$ ))の非環式アシルアミノ部分である場合などである。式(J-1)、(J-2)または(J-3)の一態様では、 $R^3$ がカルボニルアルコキシ部分の場合、 $R^3$ は、式 $-C(O)O-アルキル$ (例えば、メチル、エチル、シクロペンチル)のカルボニルアルコキシ部分または $-C(O)O-$ 置換されたアルキルであり、Yは、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル;カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであるか、またはXと一緒にあって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分形成するか、またはXおよびこれらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピル部分を形成する。例えば、式(J-1)、(J-2)または(J-3)の一変形では、 $R^3$ は、式 $-C(O)OR$ (式中、Rは、 $C_1 \sim C_8$ 置換もしくは非置換のアルキルであり、一変形では、 $C_1 \sim C_8$ 置換されたアルキル上の置換基は、1つまたは複数のハロ基、例えばペルハロアルキル部分で置換されたアルキルである)のカルボニルアルコキシ部分である。 $R^3$ が式 $-NR_aC(O)R_b$ (式中 $R_a$ はHであり、 $R_b$ は、非置換もしくは置換されたアルキル、非置換もしくは置換されたアリール、非置換もしくは置換されたヘテロアリール、または置換もしくは非置換の複素環の部分)のアミノアシル部分である、式(J-1)、(J-2)または(J-3)の化合物が提供される。式(J-1)、(J-2)または(J-3)の一態様では、 $R^3$ は、式 $-NR_aC(O)R_b$ (式中、 $R_a$ はHであり、 $R_b$ は $C_1 \sim C_8$ の非置換または置換されたアルキルであり、別のこのような態様では、 $R_a$ はHであり、 $R_b$ は非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである)のアミノアシル部分である。式(J-1)、(J-2)または(J-3)の別の態様では、 $R^3$ は、式 $-NR_aC(O)R_b$ (式中、 $R_a$ は、Hであり、 $R_b$ は、非置換もしくは置換された単一の環アリール部分、非置換もしくは置換された単一の環ヘテロアリール部分、または置換もしくは非置換の単式環の複素環の部分であり、ヘテロアリールまたは複素環の部分は、一変形では、窒素ヘテロ原子を有する(例えば、ピリジニル、ピペリジニル))のアミノアシル部分である。

#### 【0368】

Xが、H、OH、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであるか、またはYと一緒にあって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分形成するか、またはYおよびこれらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピル部分を形成し、Yがハロ、非置換のアリール、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル;カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであるか、またはXと一緒にあって、式 $-OCH_2CH_2O-$ の部分形成するか、またはXおよびこれらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピル部分を形成する、式(J-1)、(J-2)または(J-3)の化合物もまた提供される。式(J-1)、(J-2)または(J-3)の一変形では、Xは、H、OHまたは非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル(例えば、メチル)であり、Yは、ハロ、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル(例えば、メチル、イソプロピル、n-ブチルまたはシクロブチル)または非置換の単式環のアリール部分(例えば、フェニル)である。式(J-1)、(J-2)または(J-3)の一変形では、XはOHであり、Yは非置換のアリールである。一態様では、Yは、フェニルである。別の変形では、XはHであり、Yはカルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキルである。一態様では、Yは、カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換されたメチレンである。ある特定の態様では、Yは、以下の構造:

#### 【0369】

## 【化 1 0 3】

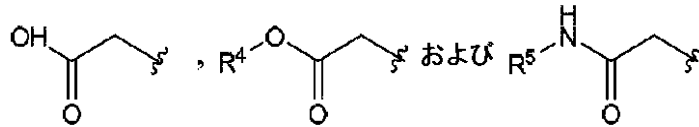


から選択される部分である

(式中、各  $R^4$  および  $R^5$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである)。一変形では、 $Y$  は、以下の構造：

## 【0 3 7 0】

## 【化 1 0 4】



から選択される部分である

(式中、各  $R^4$  および  $R^5$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $X$  は  $H$  である。別の变形では、 $X$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $Y$  はハロである。ある特定の態様では、 $Y$  はフルオロである)。

## 【0 3 7 1】

式 (J-1)、(J-2) または (J-3) のある特定の变形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $X$  は、 $H$ 、 $OH$ 、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、または  $Y$  と一緒になって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の部分を形成するか、または  $Y$  およびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成し、 $Y$  は、ハロ、非置換のアリール、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル；カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、または  $X$  と一緒になって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の部分を形成するか、または  $X$  およびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成し、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシまたはアミノアシル部分であるが、ただし、 $R^3$  がカルボニルアルコキシの場合、 $Y$  は、ハロ、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル；カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルであるか、または  $X$  と一緒になって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の部分を形成するか、または  $X$  およびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成する。式 (J-1)、(J-2) または (J-3) の別の变形では、 $R^1$  は非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $X$  は、 $H$ 、 $OH$ 、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、または  $Y$  と一緒になって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の部分を形成するか、または  $Y$  およびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成し、 $Y$  は、ハロ、非置換のアリール、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル；カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルであるか、または  $X$  と一緒になって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の部分を形成するか、または  $X$  およびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成し、 $R^3$  は、アシルアミノまたはアミノアシル部分である。 $R^3$  がアシルアミノ、カルボニルアルコキシまたはアミノアシル部分の場合、 $R^3$  は、これらだけに限らないが、本明細書中で上に提供されている部分を含めた、本明細書中に詳述されている、このようないかなる部分であってよいことを理解されよう。よって、一態様では、 $R^1$  が非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $X$  が  $H$ 、 $OH$ 、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、または  $Y$  と一緒になって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の部分を形成するか、または  $Y$  およびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成し、 $Y$  が、ハロ、非置換のアリール、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル；カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルであるか、または

10

20

30

40

50



Xと一緒に、式 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ の部分形成するか、またはXおよびこれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル部分を形成し、 $\text{R}^3$ が、本明細書中に詳述されている非環式または環状のアシルアミノであるか、または式 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ （式中、 $\text{R}_a$ はHであり、 $\text{R}_b$ は、非置換もしくは置換されたアルキル、非置換もしくは置換されたアリール、非置換もしくは置換されたヘテロアリール、または置換もしくは非置換の複素環の部分である）のアミノアシル部分である、式（J-1）、（J-2）または（J-3）の化合物が提供されることを理解されよう。

#### 【0372】

式（J-3）の一変形では、 $\text{R}^1$ は、非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、またはペルハロアルキル部分で $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり、 $\text{R}^2$ は、独立して、H、ハロ、非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルまたは非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルコキシである。式（J-3）の一変形では、 $\text{R}^1$ は、非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり、 $\text{R}^2$ は、非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、Hまたはハロ、および $\text{R}^3$ は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。

#### 【0373】

式（J-3）の一変形では、XはOHおよびYは置換もしくは非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルである。（J-3）の別の変形では、XはOHであり、化合物は、以下の構造上の特徴のうちの1つまたは複数でさらに定義される：（i）Yは置換もしくは非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルである（一態様では、メチル、ブチルまたはイソプロピル）、（ii） $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は独立して、非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル（一態様では $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は両方ともメチル）、（iii） $\text{R}^3$ はアシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。式（J-3）のある特定の変形では、XはOHであり、Yは置換もしくは非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は各メチルおよび $\text{R}^3$ はアシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。

#### 【0374】

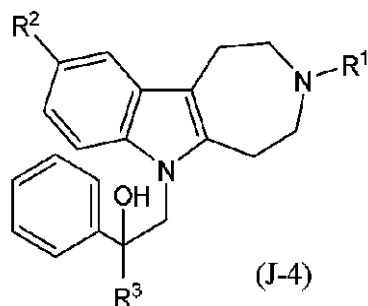
式（J-3）の一変形では、XはOHであり、YはHである。式（J-3）の一変形では、XはOHであり、YはHであり、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、独立して、非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルである。式（J-3）のある特定の変形では、XはOHであり、YはHであり、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、独立して、非置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり、 $\text{R}^3$ は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。式（J-3）の一変形では、XはOHであり、YはHであり、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれメチルであり、 $\text{R}^3$ は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。式（J-3）のある特定の変形では、XはOHであり、YはHであり、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれメチルであり、 $\text{R}^3$ はアシルアミノ、カルボニルアルコキシまたはアミノアシルである。

#### 【0375】

式（J-4）の化合物：

#### 【0376】

#### 【化105】



またはその塩もしくは溶媒和物は、本明細書中に詳述されている

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (J-1) に対して定義された通りである)。式 (J-4) の一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。式 v のある特定の変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれメチルであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。式 (J-4) の別の变形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、ハロまたは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^3$  はアミノアシルである。式 (J-4) のこのような一変形では、 $R^1$  はメチルであり、 $R^2$  はハロまたは  $C_1 \sim C_4$  非置換のアルキルであり、 $R^3$  は、式  $-NR_aC(O)R_b$  (式中、 $R_a$  は H であり、 $R_b$  は、非置換もしくは置換されたアルキル、非置換もしくは置換されたアリール、非置換もしくは置換されたヘテロアリール、または置換もしくは非置換の複素環の部分である) のアミノアシルである。

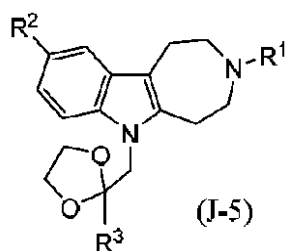
10

【0377】

式 (J-5) の化合物：

【0378】

【化106】



20

またはその塩もしくは溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (J-1) に対して定義された通りである)。式 (J-5) の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチル) である。式 (J-5) の別の变形では、 $R^2$  は H、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチル) またはハロ (例えば、クロロ) である。式 (J-5) の一態様では、 $R^1$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は H、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロである。式 (J-5) の別の变形では、 $R^2$  はハロまたは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^1$  は非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。式 (J-5) のある特定の変形では、 $R^1$  はメチルであり、 $R^2$  は H、メチルまたはクロロである。式 (J-5) の一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、例えばメチルである。式 (J-5) のさらなる変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は H、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^3$  はアシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。ある特定の変形では、 $R^1$  がメチルであり、 $R^2$  が H、メチルまたはクロロであり、 $R^3$  がアシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである、式 (J-5) の化合物が提供される。式 (J-5) のさらなる変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、ハロまたは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^3$  は式  $-C(O)NR_aR_b$  (式中、 $R_a$  は H であり、 $R_b$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである) のアシルアミノである。

30

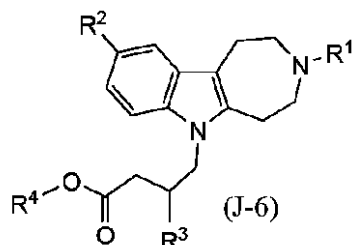
40

【0379】

式 (J-6) の化合物：

【0380】

## 【化 107】



またはその塩もしくは溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

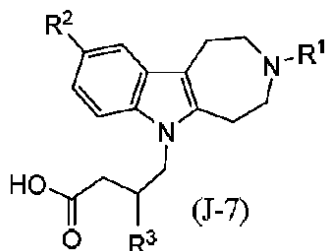
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (J-1) に対して詳述されている通りであり、 $R^4$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである)。式 (J-6) の一変形では、 $R^1$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである)。式 (J-6) の一変形では、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロである。式 (J-6) の一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチルまたはエチル) である。式 (J-6) の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチルまたはエチル) であり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロである。式 (J-6) のある特定の変形では、 $R^4$  は、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。式 (J-6) のさらなる変形では、 $R^4$  は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。一態様では、 $R^4$  は、イソプロピルである。別の態様では、 $R^4$  は、tert-ブチルである。式 (J-6) のある特定の変形では、 $R^1$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換のアルキルまたはハロであり、 $R^4$  は、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。式 (J-6) のさらなる変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^4$  は非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。ある特定の変形では、 $R^1$  がメチルまたはエチルであり、 $R^2$  が、メチルまたはクロロであり、 $R^4$  が、メチル、エチル、イソプロピルまたはtert-ブチルであり、 $R^3$  が、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである、式 (J-6) の化合物が提供される。式 (J-6) のさらなる変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルまたはハロであり、 $R^4$  は、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^3$  は、アシルアミノまたはアミノアシルである。式 (J-6) のまたさらなる変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルまたはハロであり、 $R^4$  は非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^3$  は、式  $-C(O)NR_aR_b$ 、(式中、 $R_a$  および  $R_b$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、または  $R_a$  および  $R_b$  は、これらが結合している窒素と一緒に、複素環の部分形成する) のアシルアミノまたはアミノアシルのいずれかである。

## 【0381】

式 (J-7) の化合物：

## 【0382】

## 【化 108】



またはその塩もしくは溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (J-1) に対して詳述されている通りである)。式 (J-7) の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチル) で

ある。式（J-7）の別の変形では、 $R^2$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル（例えば、メチル）またはハロ（例えば、クロロ）である。式（J-7）のある特定の変形では、 $R^1$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロである。（J-7）の別の変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル（例えば、メチル）である。式（J-7）の一変形では、 $R^1$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。式（J-7）のある特定の変形では  $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。式（J-7）の一変形では、 $R^3$  はアシルアミノである。

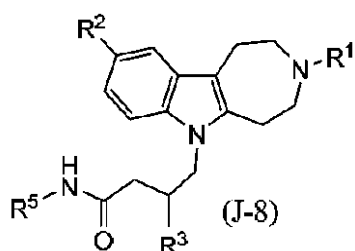
10

【0383】

式（J-8）の化合物：

【0384】

【化109】



20

またはその塩もしくは溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

（式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式（J-1）に対して詳述されている通りであり、 $R^5$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである）。式（J-8）の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である。式（J-8）の別の変形では、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル（例えば、メチル）またはハロ（例えば、クロロ）である。式（J-8）のある特定の変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロである。式（J-8）の別の変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。式（J-8）のある特定の変形では、 $R^5$  は非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。式（J-8）のさらなる変形では、 $R^5$  は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。一態様では、 $R^5$  はイソプロピルである。別の態様では、 $R^5$  は、tert-ブチルである。式（J-8）の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。式（J-8）のさらなる変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^3$  は、アシルアミノまたはアミノアシルである。

30

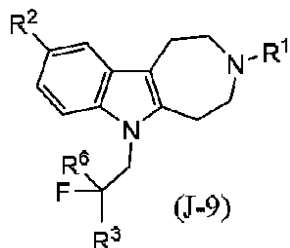
【0385】

式（J-9）の化合物：

40

【0386】

【化110】



またはその塩もしくは溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

50

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (J-1) に対して定義された通りであり、 $R^6$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである)。式 (J-9) の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル) である。式 (J-9) の別の变形では、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチル) またはハロ (例えば、クロロ) である。式 (J-9) のある特定の变形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロである。式 (J-9) の別の变形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。式 (J-9) のある特定の变形では、 $R^6$  は、非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。式 (J-9) のさらなる变形では、 $R^6$  は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。一態様では、 $R^6$  は、イソプロピルである。別の態様では、 $R^6$  は、tert-ブチルである。式 (J-9) の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。

10

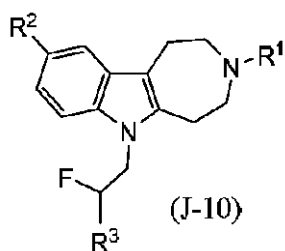
## 【0387】

式 (J-10) の化合物：

またはその塩もしくは溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

## 【0388】

## 【化111】



20

(式中  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (J-1) に対して定義された通りである)。式 (J-10) の一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル基である。式 (J-10) の別の变形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル基であり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。式 (J-10) の別の变形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^3$  はアシルアミノまたはアミノアシルである。

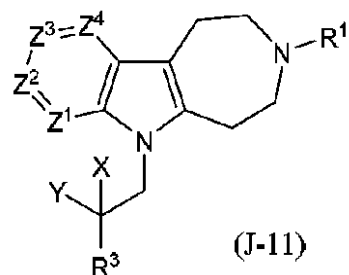
30

## 【0389】

式 (J-11) の化合物：

## 【0390】

## 【化112】



40

またはその塩もしくは溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

(式中、各  $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  は、独立して、Nまたは $CR^2$ であり、各  $R^2$  は、独立して、H、ハロ、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルコキシであり、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはベルハロアルキル部分で置換された  $C_1 \sim C$

50

$C_8$  アルキルであり、

Xは、OH、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、または、Yおよびこれらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピル部分を形成し、

Yは、H、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはXおよびこれらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピル部分を形成し、

$R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである）。

【0391】

一変形では、式 (J-11) の塩は、薬学的に許容される塩である。

【0392】

式 (J-11) の一変形では、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  のそれぞれは、 $CR^2$  である。式 (J-11) の別の变形では、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  のうちの少なくとも1つはNであり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  のいずれに位置してもよい。 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  および  $Z^4$  のうちの2つ以上がNの場合、環状の窒素原子は、任意の利用可能な位置に位置することができる。

【0393】

式 (J-11) の一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。式 (J-11) のある特定の变形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれメチルであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。式 (J-11) のある特定の变形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれメチルであり、 $R^3$  は、アシルアミノ、カルボニルアルコキシ、アシルオキシ、アミノアシルまたはアミノカルボニルアルコキシである。

【0394】

本発明による化合物の例が表2Aに記載されている。記載された化合物は、塩は記載されていなくとも、塩として存在することができ、当業者であればよく理解されているように、本発明は、本明細書に記載されている化合物のすべての塩および溶媒和物、ならびに化合物の非塩および非溶媒和物の形態を包含することを理解されたい。

【0395】

10

20

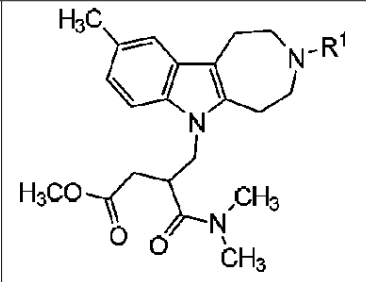
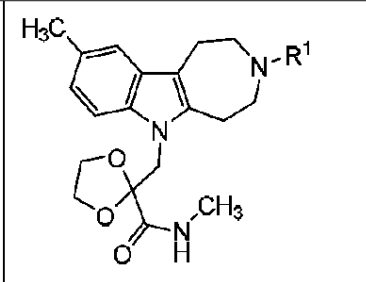
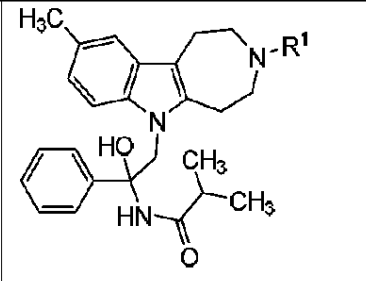
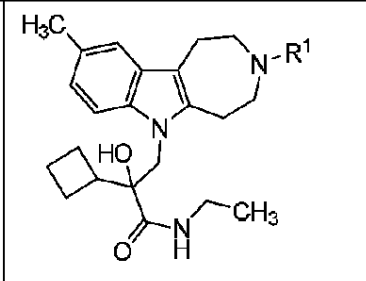
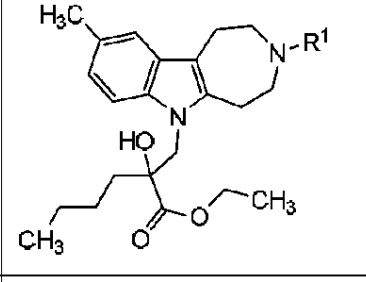
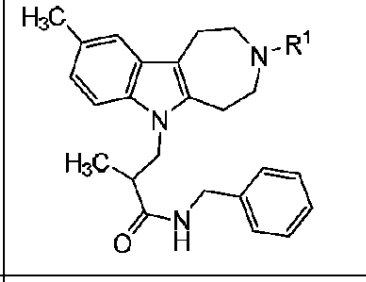
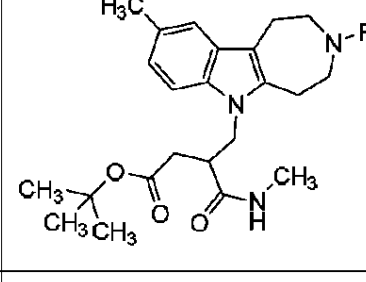
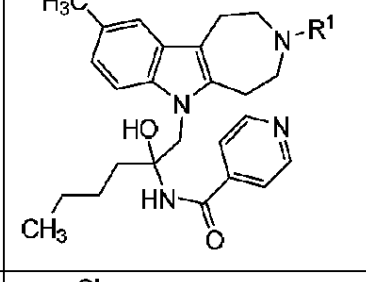
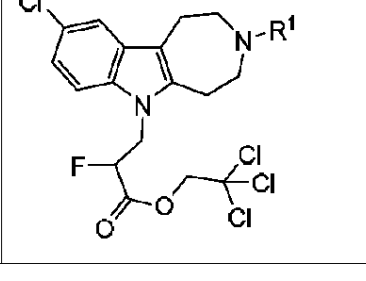
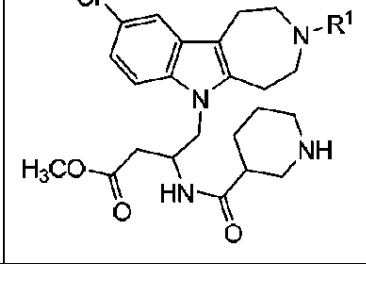
30

【表 2 A - 1】

表2A. 代表的化合物

| 化合物 | 構造 | 化合物  | 構造 |
|-----|----|------|----|
| J-1 |    | J-2  |    |
| J-3 |    | J-4  |    |
| J-5 |    | J-6  |    |
| J-7 |    | J-8  |    |
| J-9 |    | J-10 |    |

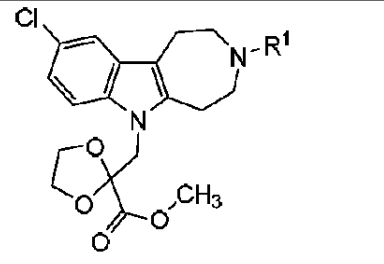
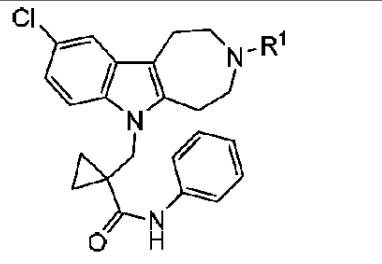
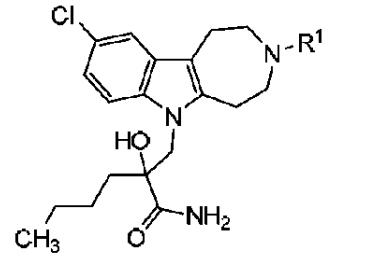
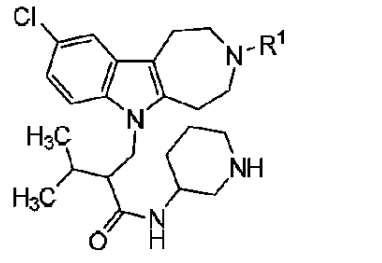
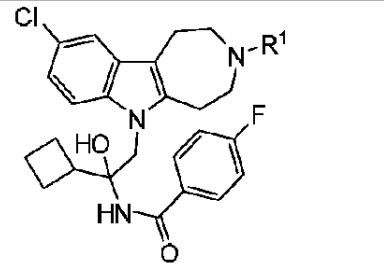
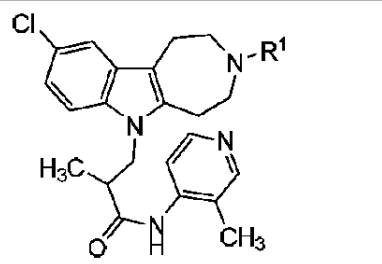
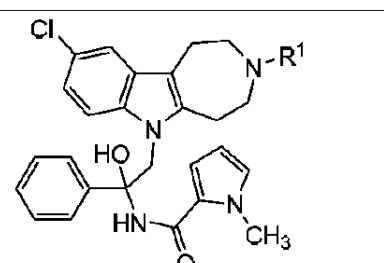
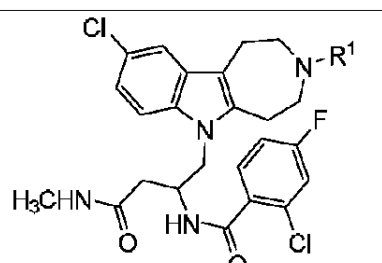
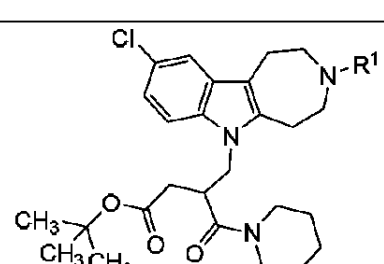
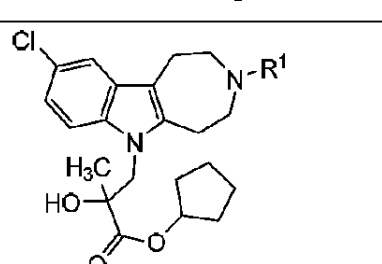
【表 2 A - 2】

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| J-11 |    | J-12 |    | 10 |
| J-13 |    | J-14 |    |    |
| J-15 |   | J-16 |   | 20 |
| J-17 |  | J-18 |  |    |
| J-19 |  | J-20 |  | 30 |
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |    |

【 0 3 9 7 】



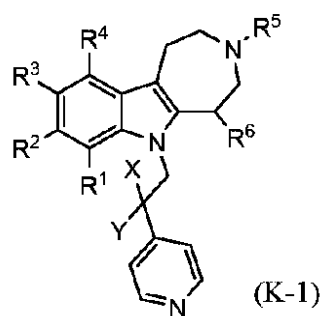
【表 2 A - 3】

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| J-21 |    | J-22 |    |
| J-23 |    | J-24 |    |
| J-25 |   | J-26 |   |
| J-27 |  | J-28 |  |
| J-29 |  | J-30 |  |

式 (K-1) の化合物：

【 0 3 9 8】

【化 1 1 3】



10

20

30

40

50

またはその塩、例えばその薬学的に許容される塩など、もしくは前述のものの溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

(式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキルまたは  $C_1 \sim C_8$  非置換のアルコキシであるが、ただし、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  がそれぞれ H であり、X が OH であり、Y がメチルの場合、 $R^3$  は、メチルまたはクロロ以外であり、 $R^5$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはベルハロアルキル部分で置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、

$R^6$  は、H または非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、

X は、OH、 $C_1 \sim C_8$  アルキルまたは Y と一緒になって、シクロプロピル部分を形成し、

Y は、H、 $C_1 \sim C_8$  アルキルまたは X と一緒になって、シクロプロピル部分を形成する)。

#### 【0399】

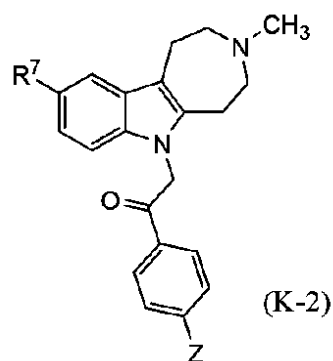
式 (K-1) の一変形では、 $R^1$  は、H、ハロまたは  $C_1 \sim C_8$  非置換のアルコキシであり、 $R^2$  は H であり、 $R^3$  は H、ハロ、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキルまたは  $C_1 \sim C_8$  非置換のアルコキシであるが、ただし、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  がそれぞれ H であり、X が OH であり、Y がメチルである場合、 $R^3$  はメチルまたはクロロ以外であり、 $R^4$  は H またはハロであり、 $R^5$  はメチルであり、 $R^6$  は H またはメチルであり、X は OH、 $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、または Y と一緒になって、シクロプロピル部分を形成し、Y は H、 $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、または X と一緒になって、シクロプロピル部分を形成する。式 (K-1) の別の変形では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  のうちの少なくとも2つは、ハロである (例えば、 $R^2$  および  $R^3$  がクロロの場合)。式 (K-1) の別の変形では、X は OH であり、Y は H、メチル、エチルまたはイソプロピルである。式 (K-1) のさらなる変形では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は H である。式 (K-1) の別の変形では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  のうちの3つは H であり、1つはメチル、メトキシ、イソプロピル、クロロまたはフルオロである。

#### 【0400】

式 (K-2) の化合物：

#### 【0401】

#### 【化114】



またはその塩、例えばその薬学的に許容される塩など、もしくは前述のものの溶媒和物もまた提供される

(式中、 $R^7$  は、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の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、  
Zは、H、ハロまたはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルである)。

【0402】

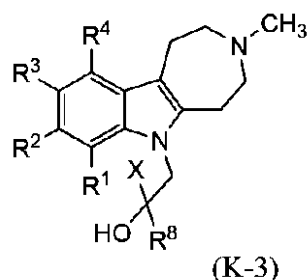
式(K-2)の一変形では、R<sup>7</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはハロである。  
式(K-2)の別の変形では、Zは、Hまたはハロである。式(K-2)のさらなる変形では、R<sup>7</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはハロであり、Zは、Hまたはハロである。ある特定の変形では、R<sup>7</sup>は、メチルまたはクロロであり、Zは、H、クロロまたはフルオロである。

【0403】

式(K-3)の化合物：

【0404】

【化115】



またはその塩、例えばその薬学的に許容される塩など、もしくは前述のものの溶媒和物もまた包含される

(式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、式(K-1)に対して定義された通りであり、  
R<sup>8</sup>は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

Xは、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>非置換のn-アルキルまたはシクロアルキルまたはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>非置換の分枝のアルキルである)。

【0405】

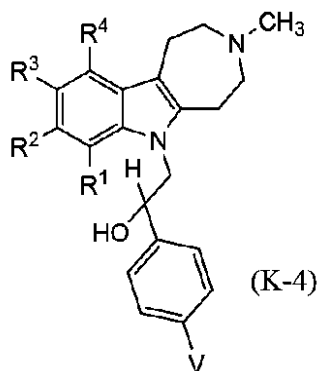
式(K-3)の一変形では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれHであり、R<sup>3</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル(例えば、メチル)またはハロ(例えば、クロロ)である。式(K-3)の別の変形では、Xは、シクロヘキシル、シクロブチル、n-ブチルまたはイソプロピルである。式(K-3)のある特定の変形では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれHであり、R<sup>3</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはハロであり、Xは、シクロヘキシル、シクロブチル、n-ブチルまたはイソプロピルである。式(K-3)のさらなる変形では、R<sup>8</sup>は、置換されたアリールまたは非置換のヘテロアリールである。一態様では、式(K-3)のR<sup>8</sup>は、置換されたフェニルまたは非置換のピリジルである。ある特定の態様では、式(K-3)のR<sup>8</sup>は、4-ハローフェニルまたは4-ピリジルである。式(K-3)の別の変形では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれHであり、R<sup>3</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはハロであり、Xは、シクロヘキシル、シクロブチル、n-ブチルであり、R<sup>8</sup>は、置換されたフェニルである。式(K-3)の別の変形では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれHであり、R<sup>3</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはハロであり、Xはイソプロピルであり、R<sup>8</sup>は非置換のピリジルである。

【0406】

式(K-4)の化合物：

【0407】

【化 1 1 6】



10

またはその塩、例えばその薬学的に許容される塩など、もしくは前述のものの溶媒和物もまた提供される

(式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 (K-1) に対して定義された通りであり、  
 $V$  は、ハロである)。

【0 4 0 8】

式 (K-4) の一変形では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は  $H$  であり、 $R^3$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、例えばメチルなどである。式 (K-4) の別の变形では、 $V$  はフルオロである。

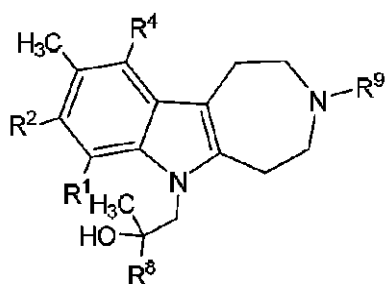
20

【0 4 0 9】

式 (K-5) の化合物：

【0 4 1 0】

【化 1 1 7】



(K-5)

30

またはその塩、例えばその薬学的に許容される塩など、もしくは前述のものの溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている：

(式中、

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は、式 (K-1) に対して定義された通りであり、

$R^8$  は、6-ピリミジル、3-メチル-4-ピリジルであるか、または、(i) 少なくとも1つのアルコキシまたはヒドロキシル基、または (ii) 少なくとも2つのハロ基、のいずれかで置換されたフェニルであり、

40

$R^9$  は非置換の  $C_1 \sim C_3$  アルキルである)。

【0 4 1 1】

式 (K-5) の一変形では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  はそれぞれ  $H$  である。式 (K-5) の別の变形では、 $R^9$  はメチルである。式 (K-5) のさらなる变形では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は、それぞれ  $H$  であり、 $R^9$  は、メチルである。式 (K-5) の別の变形では、 $R^8$  は、少なくとも1つの非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルコキシ基、例えばメトキシなど置換されたフェニルである。式 (K-5) の一態様では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は、それぞれ  $H$  であり、 $R^8$  は、メトキシ置換されたフェニルである。式 (K-5) の別の態様では、 $R^9$  はメチルであり、 $R^8$  は、メトキシまたはヒドロキシル置換されたフェニルである。別

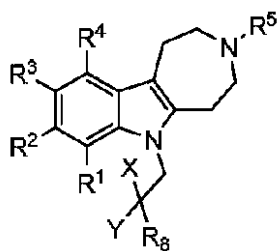
50

の変形では、 $R^8$  は、少なくとも2つのハロ基で置換されたフェニルであり、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は、それぞれHである。

式 (K-6) の化合物：

【0412】

【化118】



10

(K-6)

またはその塩、例えばその薬学的に許容される塩など、もしくは前述のものの溶媒和物もまた提供される

(式中、

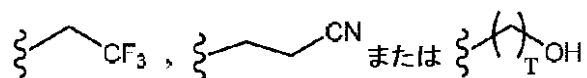
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 (K-1) に対して定義された通りであり、

$R^5$  は、

【0413】

【化119】

20



であり、

(式中、Tは、3または4であり、

XはHまたはOHであり、

YはHまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

$R^8$  は置換もしくは非置換のヘテロアリールである) )。

【0414】

式 (K-6) の一変形では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  はHである。式 (K-6) の別の变形では、 $R^3$  は非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである。式 (K-6) の別の变形では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  はHであり、 $R^3$  は非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである。式 (K-6) の別の变形では、 $R^8$  は、置換もしくは非置換のピリジルである。 $R^8$  が、非置換のピリジルの場合、それは、例えば、4-ピリジルなどの任意の利用可能な位置で親構造に結合していてもよい。 $R^8$  が置換されたピリジルの場合、一態様ではこのピリジルは、例えばメチルなどの非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルで置換されている。 $R^8$  が置換されたピリジルの場合、これは、例えば、6-メチル-3-ピリジルなど、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。式 (K-6) のある特定の变形では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  はHであり、 $R^3$  は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 $R^8$  は、置換もしくは非置換のピリジルである。式 (K-6) のさらなる变形では、XおよびYは、両方ともHである。例えば、一態様では、化合物は、式 (K-6) の化合物であり、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  はHであり、 $R^3$  は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 $R^8$  は、置換もしくは非置換のピリジルであり、XおよびYは両方ともHである。

30

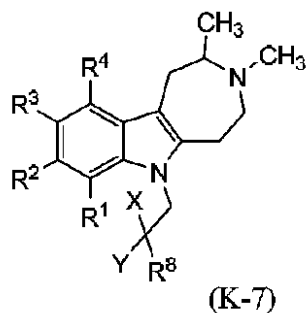
40

【0415】

式 (K-7) の化合物：

【0416】

【化 1 2 0】



10

またはその塩、例えばその薬学的に許容される塩など、もしくは前述のものの溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

(式中、

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は、式 (K-1) に対して定義された通りであり、

$R^3$  は、メチルまたはクロロであるが、ただし、 $R^8$  が置換されたヘテロアリールの場合、 $R^3$  はメチルであり、

X は、H または OH であり、

Y は、H または  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、

$R^8$  は、置換もしくは非置換のヘテロアリールである)。

【0 4 1 7】

20

式 (K-7) の一態様では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  はそれぞれ H である。式 (K-7) の別の態様では、X は H であり、Y は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。式 (K-7) の別の態様では、Y および Y は両方とも H である。式 (K-7) のある特定の変形では、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  はそれぞれ H であり、(i) X および Y は両方とも H である、または (i i) X は H であり、Y は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、例えばメチルである、のいずれかである。ある特定の変形では、 $R^8$  は置換もしくは非置換のピリジルである。式 (K-7) の特定の変形では、 $R^8$  は、置換もしくは非置換のピリジルであり、(i) X および Y は両方とも H である、または (i i) X は H であり、Y は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである、のいずれかである。

【0 4 1 8】

30

本発明による化合物の例が表 2 B に記載されている。記載された化合物は、塩は記載されていなくとも、塩として存在することができ、当業者であればよく理解されているように、本発明は、本明細書に記載されている化合物のすべての塩および溶媒和物、ならびに化合物の非塩および非溶媒和物の形態を包含することを理解されたい。

【0 4 1 9】

【表 2 B - 1】

表2B. 本発明による代表的化合物

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | 化合物<br>番号 | 化合物構造 |
|-----------|-------|-----------|-------|
| K-1       |       | K-2       |       |
| K-3       |       | K-4       |       |

10

20

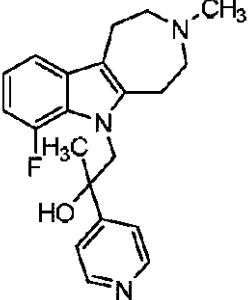
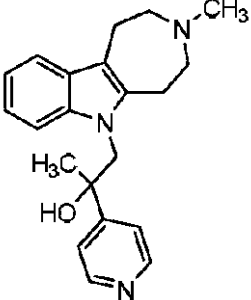
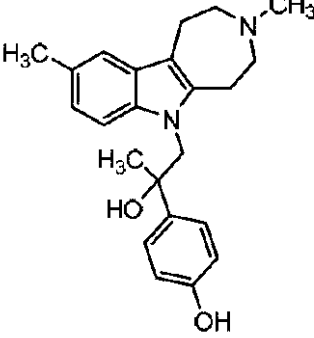
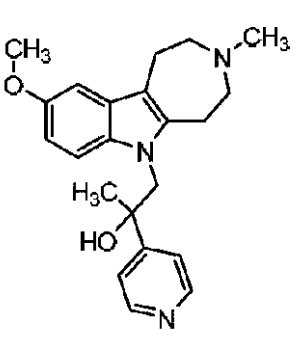
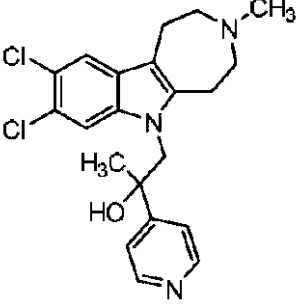
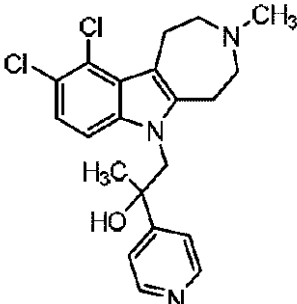
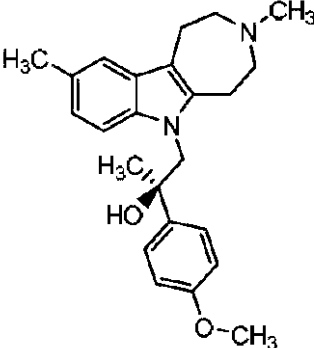
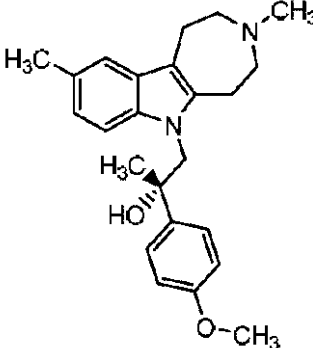
【 0 4 2 0 】

【表 2 B - 2】

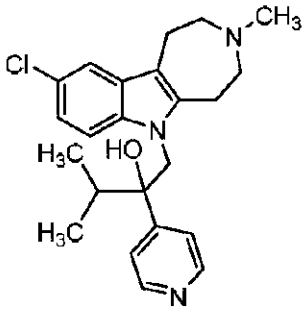
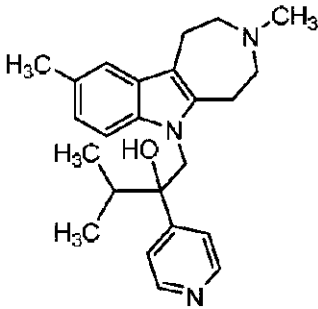
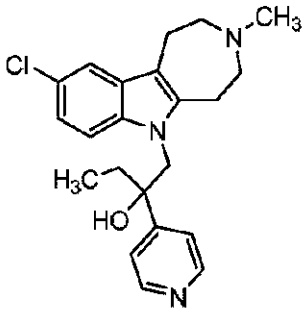
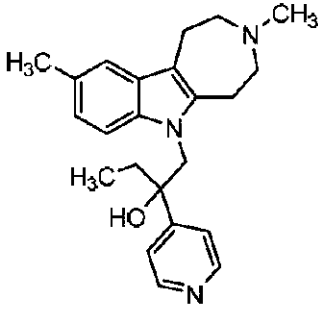
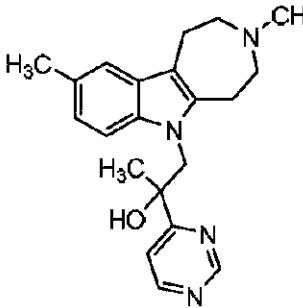
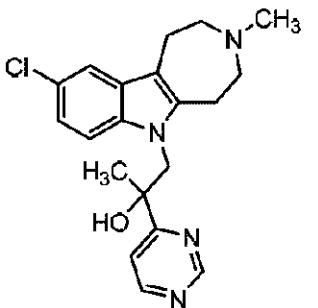
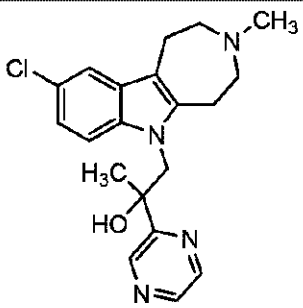
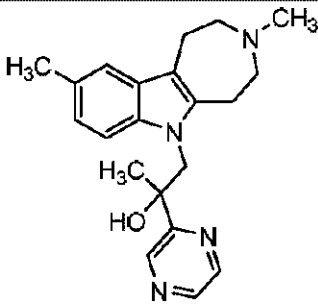
| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | 化合物<br>番号 | 化合物構造 |
|-----------|-------|-----------|-------|
| K-5       |       | K-6       |       |
| K-7       |       | K-8       |       |
| K-9       |       | K-10      |       |
| K-11      |       | K-12      |       |



【表 2 B - 3】

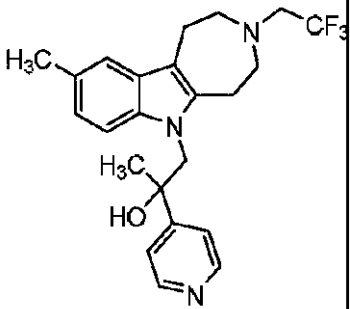
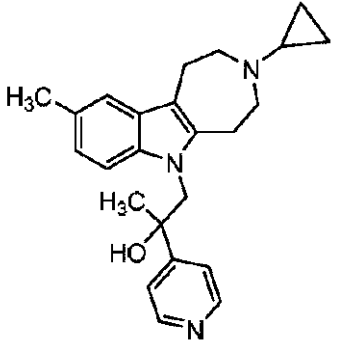
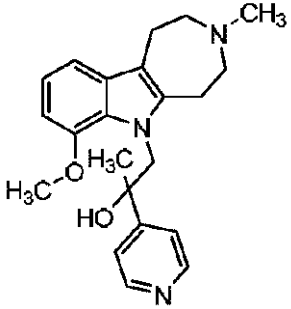
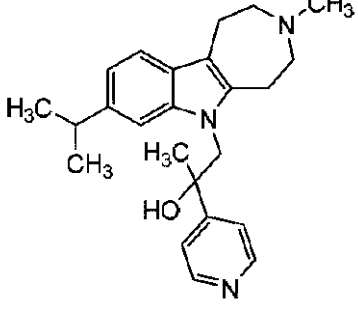
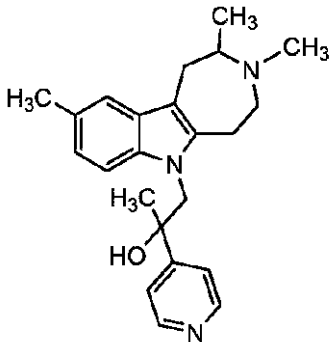
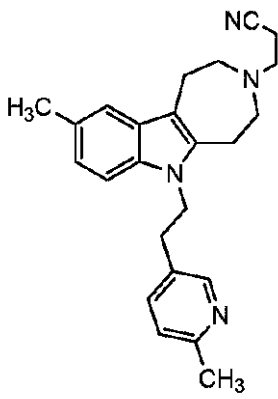
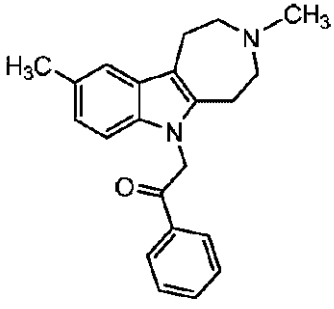
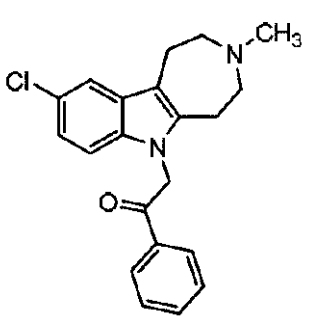
| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                                |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| K-13      |    | K-14      |    |
| K-15      |   | K-16      |   |
| K-17      |  | K-18      |  |
| K-19      |  | K-20      |  |

【表 2 B - 4】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                                |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| K-21      |    | K-22      |    |
| K-23      |    | K-24      |    |
| K-25      |  | K-26      |  |
| K-27      |  | K-28      |  |

【 0 4 2 3 】

【表 2 B - 5】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                                |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| K-29      |    | K-30      |    |
| K-31      |   | K-32      |   |
| K-33      |  | K-34      |  |
| K-35      |  | K-36      |  |

10

20

30

40

【表 2 B - 6】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | 化合物<br>番号 | 化合物構造 |
|-----------|-------|-----------|-------|
| K-37      |       | K-38      |       |
| K-39      |       | K-40      |       |
| K-41      |       | K-42      |       |

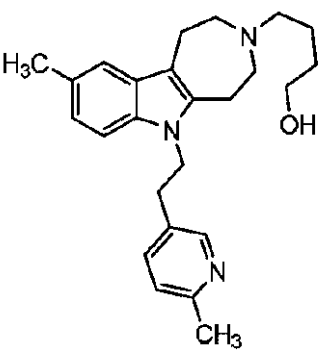
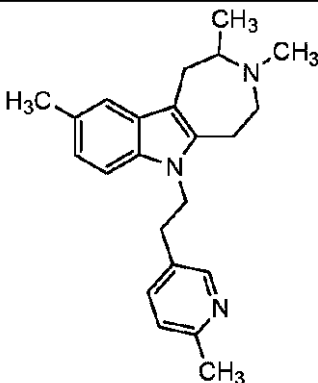
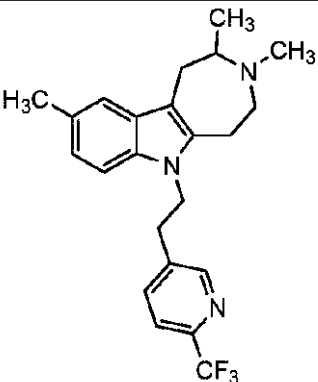
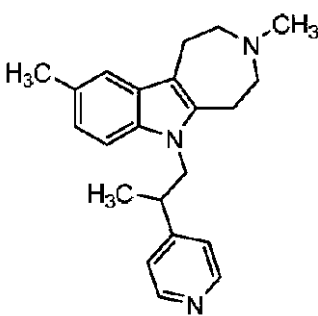
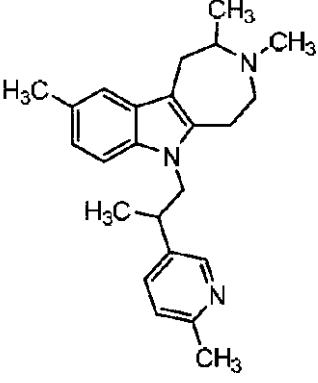
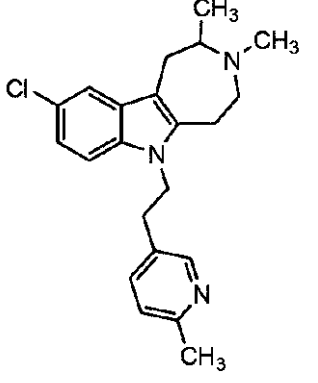
10

20

30

【 0 4 2 5 】

【表 2 B - 7】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                               | 化合物<br>番号 | 化合物構造                                                                                |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| K-43      |    | K-44      |    |
| K-45      |   | K-46      |   |
| K-47      |  | K-48      |  |

【 0 4 2 6 】

10

20

30

【表 2 B - 8】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | 化合物<br>番号 | 化合物構造 |
|-----------|-------|-----------|-------|
| K-49      |       | K-50      |       |
| K-51      |       | K-52      |       |
| K-53      |       | K-54      |       |
| K-55      |       | K-56      |       |

【 0 4 2 7 】

【表 2 B - 9】

| 化合物<br>番号 | 化合物構造 | 化合物<br>番号 | 化合物構造 |
|-----------|-------|-----------|-------|
| K-57      |       | K-58      |       |
| K-59      |       |           |       |

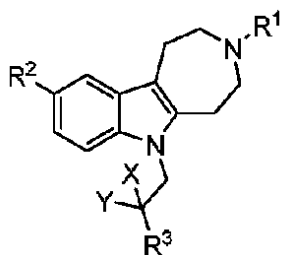
10

20

式 (L-1) 化合物:

【0428】

【化121】



(L-1)

30

またはその塩もしくは溶媒和物もまた提供される

(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の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、 $C_1 \sim C_8$  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のアミノ、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、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の  $C_1 \sim C_8$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_2 \sim C_8$  アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $C_1 \sim C_8$  ペルハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、ア

50

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のヘテロシクリル、置換もしくは非置換のアラルキル、チオアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、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、

Xは、OH、H、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキルであるか、またはYと一緒にあって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の環状部分を形成し、

Yは、ハロ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキルであるか、またはXと一緒にあって、式  $-OCH_2CH_2O-$  の環状部分を形成し、

$R^3$  は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロシクリルである)。

#### 【0429】

式 (L-1) の一変形では、 $R^1$  は、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキルであり、 $R^2$  は、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキル、Hまたはハロであり、 $R^3$  は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである。式 (L-1) のある特定の変形では、 $R^1$  は、メチル、エチルまたはイソプロピルであり、 $R^2$  は、メチル、Hまたはクロロおよび  $R^3$  は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである。 $R^3$  が非置換のアリールの場合、一変形ではそれはフェニル部分である。 $R^3$  が置換されたアリールである場合、一態様ではそれは置換されたフェニルである。 $R^3$  が置換されたフェニルの場合、そのフェニルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよい。例えば、一変形では、 $R^3$  は、一置換のフェニルであり、ここで、置換基は、ハロ基である。別の変形では、 $R^3$  は、同じでも異なってもよい、2つのハロ基で二置換されたフェニル置換基である。ある特定の変形では、 $R^3$  は、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メトキシフェニルまたは2, 4-ジフルオロフェニルである。 $R^3$  が、非置換のヘテロアリールの場合、一変形ではそれは、環状の窒素原子を含有するヘテロアリールである。一態様では、 $R^3$  が非置換のヘテロアリールの場合、このヘテロアリールは、窒素および炭素の環状原子のみを含有する。ある特定の変形では、 $R^3$  は、ピリジルまたはピリミジニルから選択される非置換のヘテロアリールであり、このような基は、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、一変形では、 $R^3$  は、4-ピリジル、3-ピリジルまたは6-ピリミジニルである。 $R^3$  が、置換されたヘテロアリールの場合、一態様では置換されたピリジルである。 $R^3$  が、置換されたピリジルの場合、ピリジルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよく、この置換されたピリジルは、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、一変形では、 $R^3$  は、一置換のピリジルであり、ここで、置換基は、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキル (例えば、メチル) である。ある特定の変形では、 $R^3$  は、2-メチル-4-ピリジル、6-メチル-3-ピリジルまたは3-メチル-4-ピリジルである。

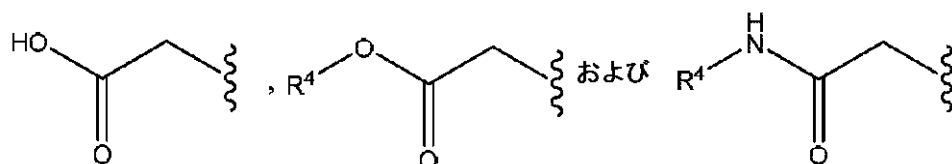
#### 【0430】

式 (L-1) の一変形では、XはOHであり、Yは非置換のアリールである。一態様では、Yはフェニルである。別の変形では、XはHであり、Yは、カルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換された  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。一態様では、Yはカルボニルアルコキシ、カルボキシルまたはアシルアミノ部分で置換されたメチレンである。ある特定の態様では、Yは、以下の構造：

#### 【0431】



【化 1 2 2】



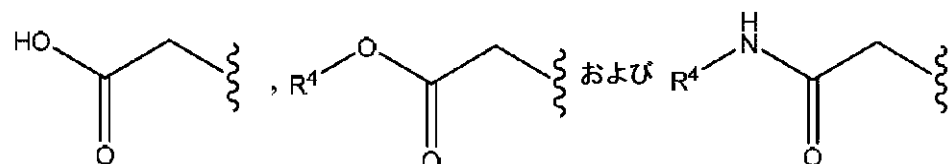
から選択される部分である

(式中、 $R^4$  は、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキルである)。一変形では、 $Y$  は、以下の構造：

【0 4 3 2】

10

【化 1 2 3】



から選択される部分である

(式中、 $R^4$  は、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキルであり、 $X$  は  $H$  である)。別の変形では、 $X$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $Y$  はハロである。ある特定の態様では、 $Y$  はフルオロである。

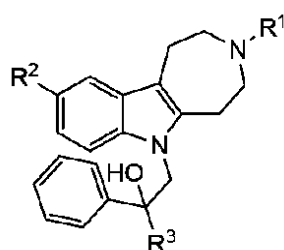
20

【0 4 3 3】

本発明はまた、式 (L-2) の化合物：

【0 4 3 4】

【化 1 2 4】



(L-2)

30

またはその塩もしくは溶媒和物を包含する、

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (L-1) に対して定義された通りである)。式 (L-2) の一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。式 (L-2) の別の変形では、 $R^3$  は、置換されたアリール、例えば置換されたフェニル基などであるか、または非置換のヘテロアリール、例えばピリジルなどである。一態様では、 $R^3$  は、ハロ置換されたフェニルまたはピリジル部分である。 $R^3$  がハロ置換されたフェニルの場合、ある特定の变形では、フェニルは、フェニル環上の任意の位置に存在し得るフルオロで置換されている。 $R^3$  がピリジル基の場合、これは、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。ある特定の態様では、 $R^3$  は 4-ピリジルである。式 (L-2) のある特定の变形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^3$  は、置換されたアリールまたは非置換のヘテロアリールである。一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれメチルであり、 $R^3$  は、置換されたアリールまたは非置換のヘテロアリールである。式 (L-2) のある特定の变形では、 $R^3$  および  $R^2$  はそれぞれメチルであり、 $R^3$  は、フルオロで置換されたフェニルまたはピリジル部分である。

40

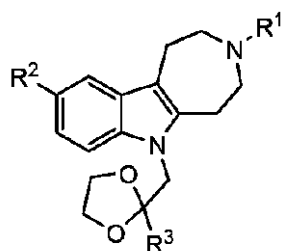
【0 4 3 5】

本発明はまた、式 (L-3) の化合物：

50

【0436】

【化125】



(L-3)

10

またはその塩もしくは溶媒和物を包含する

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、式(L-1)に対して定義された通りである)。式(L-3)の一変形では、 $R^1$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル(例えば、メチル)である。式(L-3)の別の変形では、 $R^2$ は、H、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル(例えば、メチル)またはハロ(例えば、クロロ)である。式(L-3)の一態様では、 $R^1$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 $R^2$ は、H、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロである。式(L-3)のある特定の変形では、 $R^1$ は、メチルであり、 $R^2$ は、H、メチルまたはクロロである。式(L-3)の一変形では、 $R^1$ および $R^2$ は、独立して、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、例えばメチルなどである。式(L-3)の一変形では、 $R^3$ は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、例えば、式(L-1)に対して本明細書中に列挙されているものである。例えば、 $R^3$ が非置換のアリールであり、一変形では、フェニル部分である、式(L-3)の化合物もまた意図されている。 $R^3$ が置換されたアリールであり、一態様では、これが、置換されたフェニルである、式(L-3)の化合物が意図されている。 $R^3$ が、置換されたフェニルの場合、フェニルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよい。例えば、一変形では、 $R^3$ は、一置換のフェニルであり、ここで、置換基は、ハロ基である。別の変形では、 $R^3$ は、同じでも異なってもよい2つのハロ基で二置換されているフェニル置換基である。ある特定の変形では、 $R^3$ は、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メトキシフェニルまたは2, 4-ジフルオロフェニルである。 $R^3$ が非置換のヘテロアリールであり、一変形では、環状の窒素原子を含有するヘテロアリールである、式(L-3)の化合物が提供される。一態様では、 $R^3$ が、非置換のヘテロアリールの場合、このヘテロアリールは、窒素および炭素の環状原子のみを含有する。式(L-3)のある特定の変形では、 $R^3$ は、ピリジルまたはピリミジニルから選択される非置換のヘテロアリールであり、このような基は、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式(L-3)の一変形では、 $R^3$ は、4-ピリジル、3-ピリジルまたは6-ピリミジルである。 $R^3$ が、置換されたヘテロアリールの場合、一態様ではそれは、置換されたピリジルである。 $R^3$ が、置換されたピリジルの場合、ピリジルは、1つまたは2つ以上の置換基により置換されていてもよく、置換されたピリジルは、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式(L-3)の一変形では、 $R^3$ は、一置換のピリジルであり、ここで、置換基は、 $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキル(例えば、メチル)である。式(L-3)のある特定の変形では、 $R^3$ は、2-メチル-4-ピリジル、6-メチル-3-ピリジルまたは3-メチル-4-ピリジルである。式(L-3)の別の変形では、 $R^3$ は、置換されたアリール、例えば置換されたフェニル基である。一態様では、 $R^3$ は、ハロ置換されたフェニルである。 $R^3$ が、ハロ置換されたフェニルの場合、ある特定の変形では、フェニルは、フェニル環の任意の位置に存在し得るフルオロまたはクロロで置換されている。その式(L-3)のさらなる変形では、 $R^1$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 $R^2$ は、H、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロであり、 $R^3$ は、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のピリジルまたは非置換のピリミジルである。ある特定の変形では、 $R^1$ がメチルであり、 $R^2$ がH、メチルまたはクロロであり、 $R^3$ が、置換もしくは非置換のフェニ

20

30

40

50

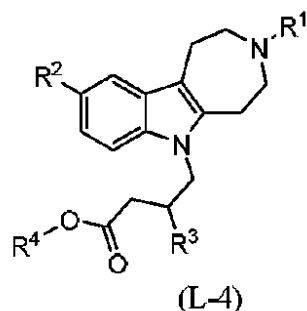
ル、置換もしくは非置換のピリジルまたは非置換のピリミジルである、式 (L-3) の化合物を提供する。

【0437】

式 (L-4) の化合物：

【0438】

【化126】



10

またはその塩もしくは溶媒和物もまた提供される

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (L-1) に対して詳述されている通りであり、 $R^4$  は非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである)。式 (L-4) の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルである。式 (L-4) の一変形では、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロである。式 (L-4) の一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチルまたはエチル) である。式 (L-4) の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチルまたはエチル) であり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロである。式 (L-4) のある特定の変形では、 $R^4$  は、 $C_1 \sim C_4$  非置換のアルキルである。式 (L-4) のさらなる変形では、 $R^4$  は、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。一態様では、 $R^4$  は、イソプロピルである。別の態様では、 $R^4$  は、tert-ブチルである。式 (L-4) のある特定の変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^4$  は、 $C_1 \sim C_4$  非置換のアルキルである。式 (L-4) の別の変形では、 $R^3$  は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、例えば、式 (L-1) に対して本明細書中で列挙されているものである。例えば、 $R^3$  が置換されたアリールであり、一態様ではこれが置換されたフェニルである、式 (L-4) の化合物が、意図されている。 $R^3$  が置換されたフェニルの場合、フェニルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよい。例えば、1つの変形では、 $R^3$  は、一置換のフェニルであり、ここで、置換基はハロ基である。別の変形では、 $R^3$  は、二ハロ置換されたフェニルであり、ここで、ハロ部分は、同じでも異なってもよい。ある特定の変形では、 $R^3$  は、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニルまたは4-メトキシフェニルである。 $R^3$  が、非置換のヘテロアリールであり、一変形では、環状の窒素原子を含有するヘテロアリールである、式 (L-4) の化合物もまた提供される。一態様では、 $R^3$  が非置換のヘテロアリールの場合、ヘテロアリールは、窒素および炭素の環状原子のみを含有する。式 (L-4) のある特定の変形では、 $R^3$  は、ピリジルまたはピリミジニルから選択される非置換のヘテロアリールであり、このような基は、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式 (L-4) の一変形では、 $R^3$  は、4-ピリジル、3-ピリジルまたは6-ピリミジルである。 $R^3$  が置換されたヘテロアリールの場合、一態様ではそれは、置換されたピリジルである。 $R^3$  が置換されたピリジルの場合、そのピリジルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよく、置換されたピリジルは、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式 (L-4) の一変形では、 $R^3$  は、一置換のピリジルであり、ここで、置換基は、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキル (例えば、メチル) である。式 (L-4) のある特定の変形では、 $R^3$  は、2-メチル-4-ピリジル、6-メチル-3-ピリジルまたは3-メチル-4-ピリジルである。さらなる式 (L-4) の変形

20

30

40

50

では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロであり、 $R^4$  は、 $C_1 \sim C_4$  非置換のアルキルであり、 $R^3$  は、置換されたフェニル、置換もしくは非置換のピリジルまたは非置換のピリミジルである。ある特定の変形では、 $R^1$  が、メチルまたはエチルであり、 $R^2$  が、メチルまたはクロロであり、 $R^4$  が、メチル、エチル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルであり、 $R^3$  が、置換されたフェニル、置換もしくは非置換のピリジルまたは非置換のピリミジルである、式 (L-4) の化合物が提供される。

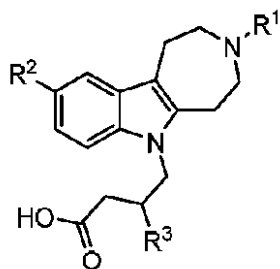
【0439】

同様に本明細書中に提供されているのは、式 (L-5) の化合物：

【0440】

10

【化127】



(L-5)

20

またはその塩もしくは溶媒和物である

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (L-1) に対して詳述されている通りである)。  
式 (L-5) の一変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチル) である。式 (L-5) の別の変形では、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチル) またはハロ (例えば、クロロ) である。式 (L-5) のある特定の変形では、 $R^1$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、 $R^2$  は、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルまたはハロである。式 (L-5) の別の変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、メチル) である。式 (L-5) の一変形では、 $R^3$  は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、例えば、式 (L-1) に対して本明細書中で列挙されているものである。例えば、 $R^3$  が、置換されたアリールであり、一態様ではそれは、置換されたフェニルである、式 (L-5) の化合物が意図されている。 $R^3$  が置換されたフェニルの場合、フェニルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてよい。例えば、一変形では、 $R^3$  は、一置換のフェニルであり、ここで置換基はハロ基である。別の変形では、 $R^3$  は、同じでも異なっていてよい、2つのハロ基で二置換されたフェニル置換基である。ある特定の変形では、 $R^3$  は、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニルまたは2,4-ジフルオロフェニルである。 $R^3$  が、非置換のヘテロアリールであり、一変形ではこれは、環状の窒素原子を含有するヘテロアリールである、式 (L-5) の化合物もまた提供される。一態様では、 $R^3$  が非置換のヘテロアリールの場合、ヘテロアリールは、窒素および炭素の環状原子のみを含有する。式 (L-5) のある特定の変形では、 $R^3$  は、ピリジルまたはピリミジニルから選択される非置換のヘテロアリールであり、このような基は、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式 (L-5) の一変形では、 $R^3$  は、4-ピリジル、3-ピリジルまたは6-ピリミジルである。 $R^3$  が置換されたヘテロアリールの場合、一態様ではそれは、置換されたピリジルである。 $R^3$  が置換されたピリジルの場合、ピリジルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよく、置換されたピリジルは、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式 (L-5) の一変形では、 $R^3$  は、一置換されたピリジルであり、ここで、置換基は、 $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキル (例えば、メチル) である。式 (L-5) のある特定の変形では、 $R^3$  は、2-メチル-4-ピリジル、6-メチル-3-ピリジルまたは3-メチル-4-ピリジルである。式 (L-5) の一変形では、 $R^1$  は、非置換の

30

40

50

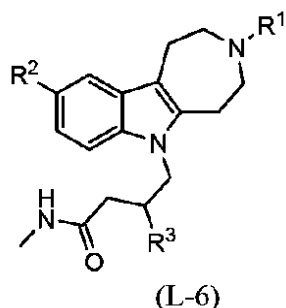
C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルであり、R<sup>2</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはハロであり、R<sup>3</sup>は、置換されたフェニル、置換もしくは非置換のピリジルまたは非置換のピリミジルである。式(L-5)のある特定の変形では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルであり、R<sup>3</sup>は、置換されたフェニル、置換もしくは非置換のピリジルまたは非置換のピリミジルである。

【0441】

本明細書中に詳述されている追加の化合物は、式(L-6)：

【0442】

【化128】



の化合物またはその塩もしくは溶媒和物である

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、式(L-1)に対して詳述されている通りである)。

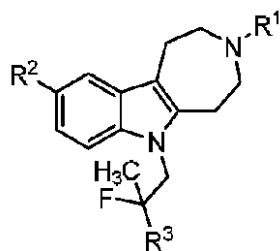
式(L-6)の一変形では、R<sup>1</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル(例えば、メチルまたはエチル)である。式(L-6)の別の変形では、R<sup>2</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル(例えば、メチル)またはハロ(例えば、クロロ)である。式(L-6)のある特定の変形では、R<sup>1</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルであり、R<sup>2</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはハロである。式(L-6)の別の変形では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルである。式(L-6)の一変形では、R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、例えば、式(L-1)に対して本明細書中で列挙されているものである。例えば、R<sup>3</sup>が、置換されたアリールであり、一態様ではそれは、置換されたフェニルである、式(L-6)の化合物が意図されている。R<sup>3</sup>が置換されたフェニルの場合、フェニルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよい。例えば、一変形では、R<sup>3</sup>は、一置換のフェニルであり、ここで、置換基はハロ基である。別の変形では、R<sup>3</sup>は、同じでも異なってもよい、2つのハロ基で二置換されたフェニル置換基である。ある特定の変形では、R<sup>3</sup>は、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニルまたは2,4-ジフルオロフェニルである。R<sup>3</sup>が、非置換のヘテロアリールであり、一変形では、環状の窒素原子を含有するヘテロアリールである、式(L-6)の化合物もまた提供される。一態様では、R<sup>3</sup>が非置換のヘテロアリールの場合、ヘテロアリールは、窒素および炭素の環状原子のみを含有する。式(L-6)のある特定の変形では、R<sup>3</sup>は、ピリジルまたはピリミジニルから選択される非置換のヘテロアリールであり、このような基は、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式(L-6)の一変形では、R<sup>3</sup>は、4-ピリジル、3-ピリジルまたは6-ピリミジルである。R<sup>3</sup>が置換されたヘテロアリールの場合、一態様ではそれは、置換されたピリジルである。R<sup>3</sup>が置換されたピリジルの場合、ピリジルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよく、置換されたピリジルは、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式(L-6)の一変形では、R<sup>3</sup>は、一置換のピリジルであり、置換基は、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>非置換のアルキル(例えば、メチル)である。式(L-6)のある特定の変形では、R<sup>3</sup>は、2-メチル-4-ピリジル、6-メチル-3-ピリジルまたは3-メチル-4-ピリジルである。式(L-6)の一変形では、R<sup>1</sup>は、非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルであり、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルまたはハロであり、R<sup>3</sup>は、置換されたフェニル、置換されたピリジルまたは非置換のピリミジルである。

【0443】

式(L-7)の化合物:

【0444】

【化129】



(L-7)

10

またはその塩もしくは溶媒和物もまた本明細書中に詳述されている

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、式(L-1)に対して定義された通りである)。式(L-7)の一変形では、 $R^1$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル(例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル)である。式(L-7)の別の変形では、 $R^2$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル(例えば、メチル)またはハロ(例えば、クロロ)である。式(L-7)のある特定の変形では、 $R^1$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 $R^2$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロである。式(L-7)の別の変形では、 $R^1$ および $R^2$ は、独立して、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルである。式(L-7)の一変形では、 $R^3$ は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、例えば、式(L-1)に対して本明細書中に列挙されているものである。例えば、 $R^3$ が置換されたアリールであり、一態様ではそれは置換されたフェニルである、式(L-7)の化合物が意図されている。 $R^3$ が置換されたフェニルの場合、フェニルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよい。例えば、一変形では、 $R^3$ は、一置換のフェニルであり、ここで、置換基はハロ基である。別の変形では、 $R^3$ は、同じでも異なってもよい、2つのハロ基で二置換されたフェニル置換基である。ある特定の変形では、 $R^3$ は、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニルまたは2, 4-ジフルオロフェニルである。 $R^3$ が、非置換のヘテロアリールであり、一変形ではそれは、環状の窒素原子を含有するヘテロアリールである、式(L-7)の化合物もまた提供される。一態様では、 $R^3$ が非置換のヘテロアリールの場合、ヘテロアリールは、窒素および炭素の環状原子のみを含有する。式(L-7)のある特定の変形では、 $R^3$ は、ピリジルまたはピリミジニルから選択される非置換のヘテロアリールであり、このような基は、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式(L-7)の一変形では、 $R^3$ は、4-ピリジル、3-ピリジルまたは6-ピリミジニルである。 $R^3$ が置換されたヘテロアリールの場合、一態様ではそれは、置換されたピリジルである。 $R^3$ が置換されたピリジルの場合、ピリジルは、1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよく、置換されたピリジルは、任意の利用可能な環位置で親構造に結合していてもよい。例えば、式(L-7)の一変形では、 $R^3$ は、一置換のピリジルであり、ここで、置換基は、 $C_1 \sim C_8$ 非置換のアルキル(例えば、メチル)である。式(L-7)のある特定の変形では、 $R^3$ は、6-メチル-3-ピリジルまたは3-メチル-4-ピリジルである。式(L-7)の一変形では、 $R^1$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 $R^2$ は、非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルまたはハロであり、 $R^3$ は、置換されたフェニル、置換されたピリジル、または非置換のピリミジニルである。

20

30

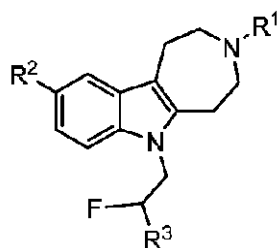
40

【0445】

式(L-8)化合物:

【0446】

【化 1 3 0】



(L-8)

またはその塩もしくは溶媒和物もまた提供される

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、式 (L-1) に対して定義された通りである)。式 (L-8) の一変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ  $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキル基である。式 (L-8) の別の変形では、 $R^3$  は、非置換のヘテロアリール、例えばピリジルなどである。式 (L-8) のある特定の変形では、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ  $C_1 \sim C_8$  非置換のアルキル基であり、 $R^3$  は非置換のヘテロアリールである。

【0 4 4 7】

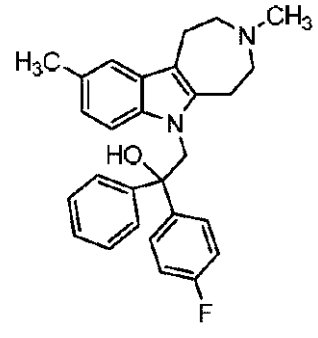
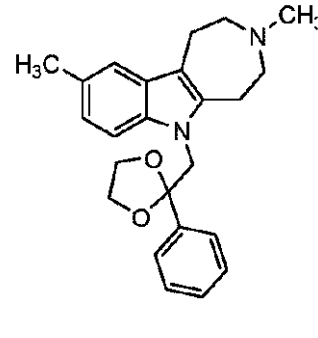
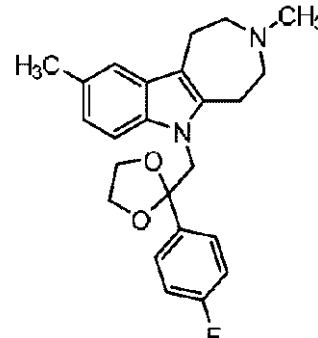
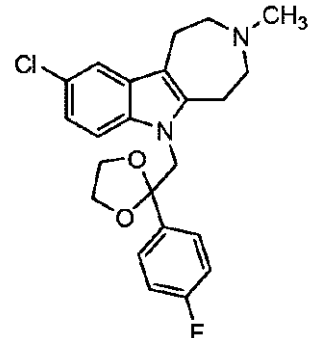
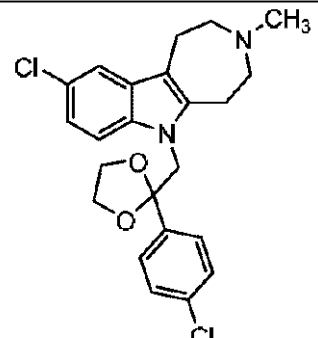
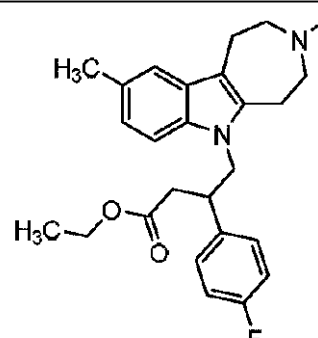
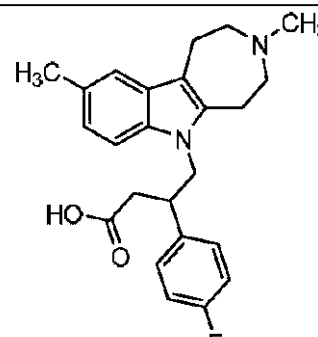
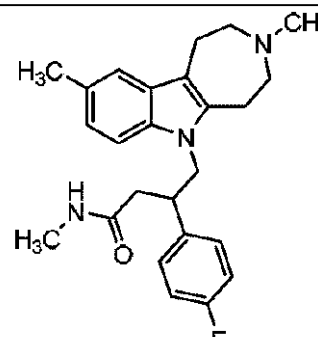
本発明による化合物の例が表 2 C に記載されている。記載されている化合物は、塩が記載されていないとしても、塩として存在することができ、本発明は、当業者であればよく理解するように、本明細書に記載されている化合物のすべての塩および溶媒和物、ならびに化合物の非塩および非溶媒和物の形態を包含することを理解されたい。

20

【0 4 4 8】

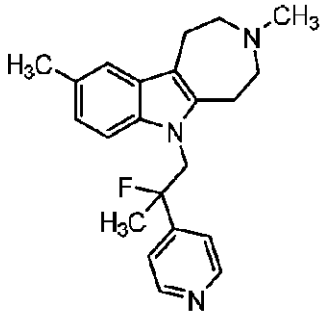
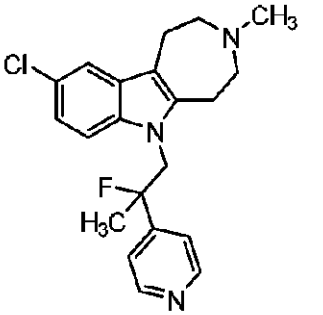
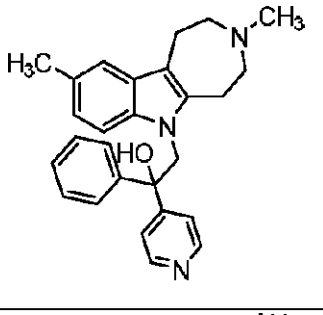
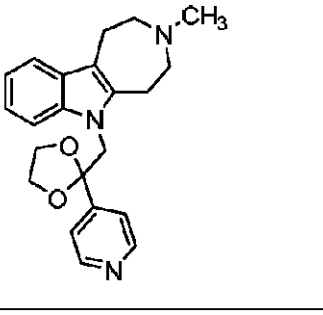
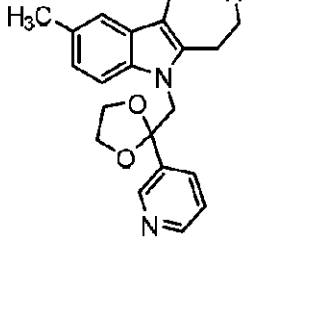
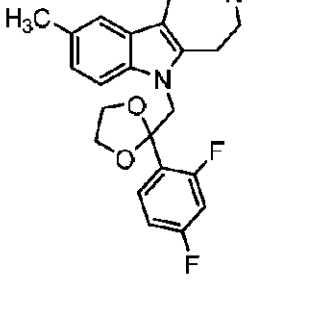
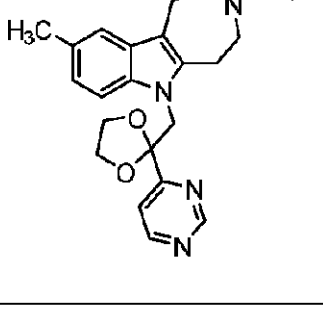
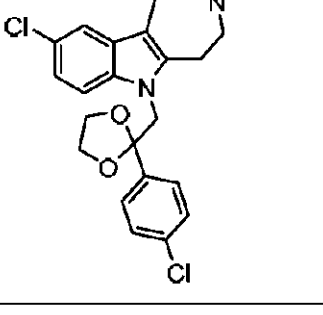
【表 2 C - 1】

表2C. 本発明による代表的化合物

| 化合物番号 | 化合物番号                                                                               | 化合物番号 | 化合物番号                                                                                |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| L-1   |    | L-2   |    |
| L-3   |   | L-4   |   |
| L-5   |  | L-6   |  |
| L-7   |  | L-8   |  |

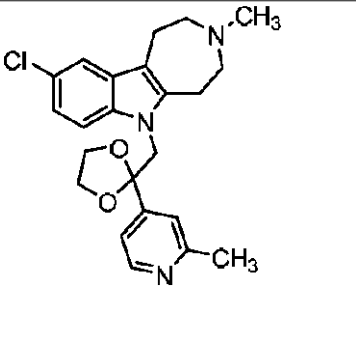
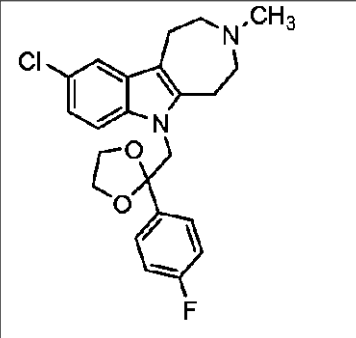
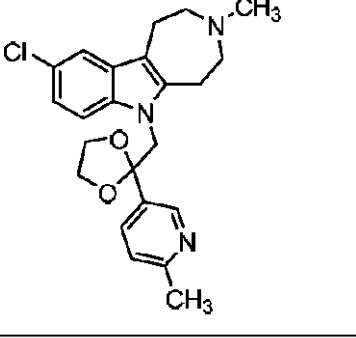
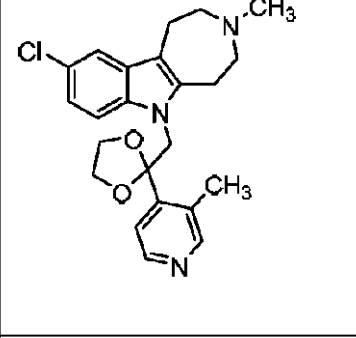
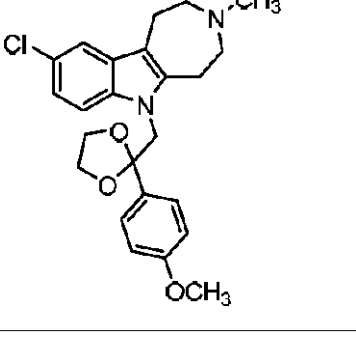
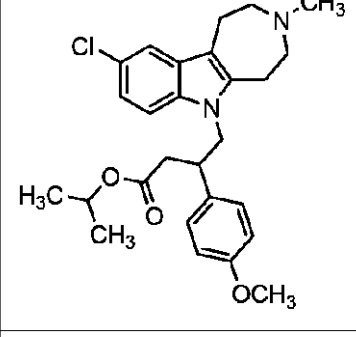
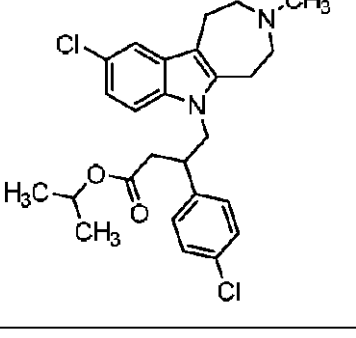
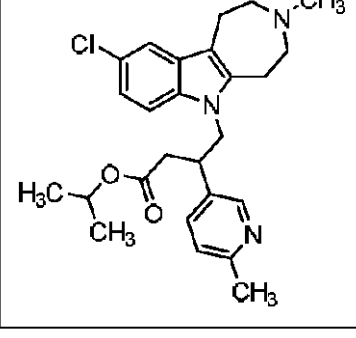


【表 2 C - 2】

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| L-9  |    | L-10 |    | 10 |
| L-11 |    | L-12 |    |    |
| L-13 |   | L-14 |   | 20 |
| L-15 |  | L-16 |  | 30 |

【 0 4 5 0 】

【表 2 C - 3】

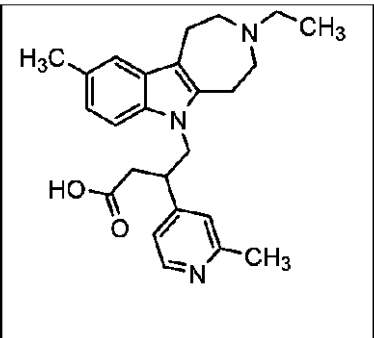
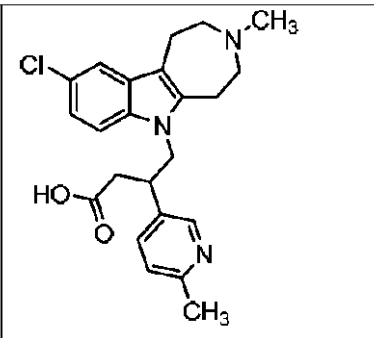
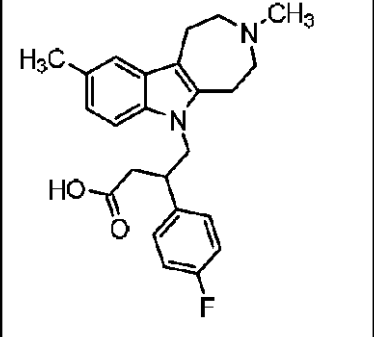
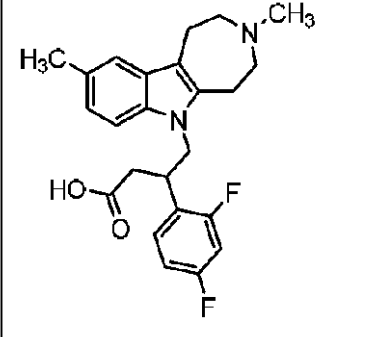
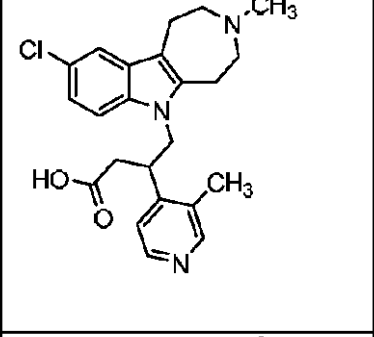
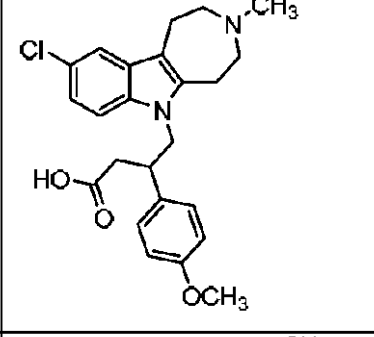
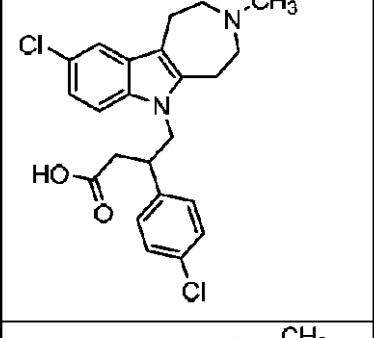
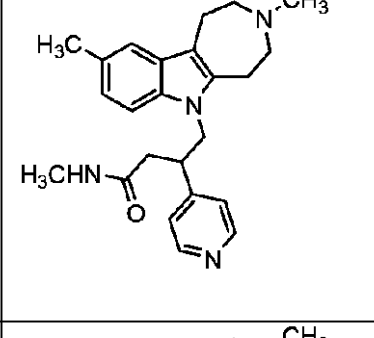
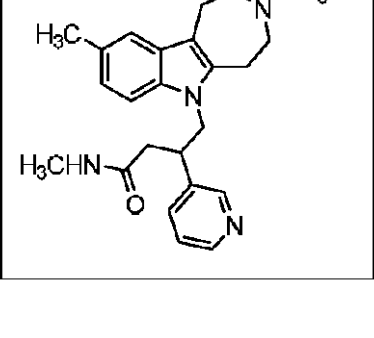
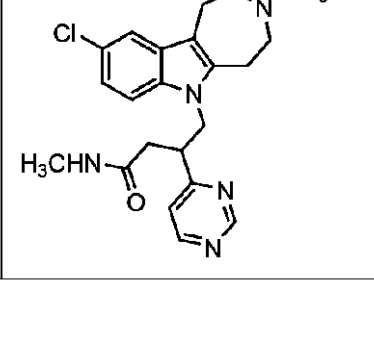
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| L-17 |    | L-18 |    |
| L-19 |    | L-20 |    |
| L-21 |   | L-22 |   |
| L-23 |  | L-24 |  |

【 0 4 5 1 】

【表 2 C - 4】

|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| L-25 |  | L-26 |  |
| L-27 |  | L-28 |  |
| L-29 |  | L-30 |  |
| L-31 |  | L-32 |  |
| L-33 |  | L-34 |  |

【表 2 C - 5】

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| L-35 |    | L-36 |    |
| L-37 |    | L-38 |    |
| L-39 |   | L-40 |   |
| L-41 |  | L-42 |  |
| L-43 |  | L-44 |  |

【 0 4 5 3 】

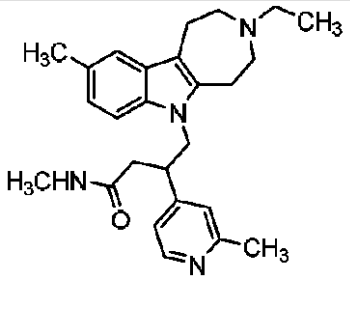
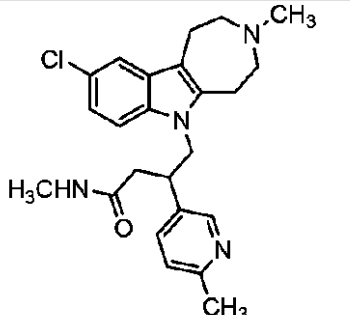
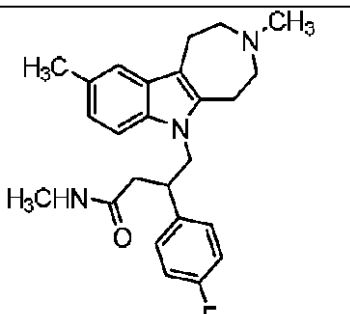
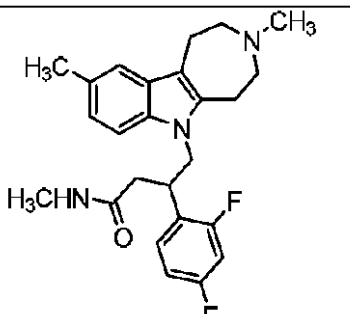
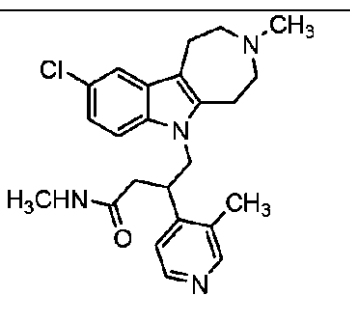
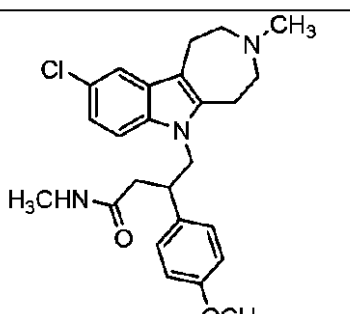
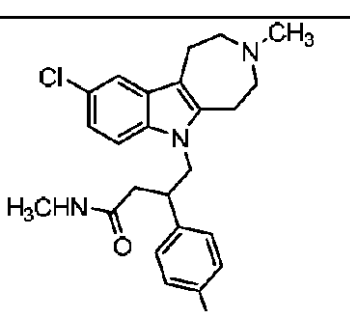
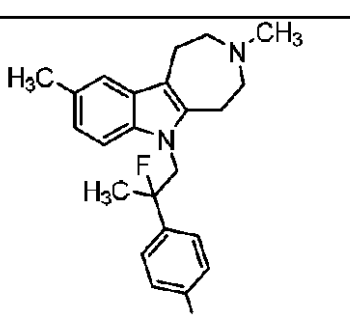
10

20

30

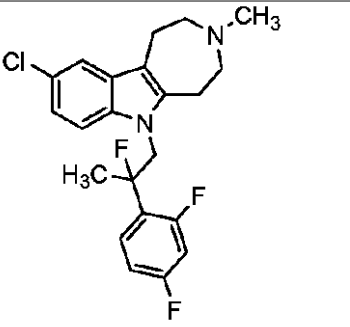
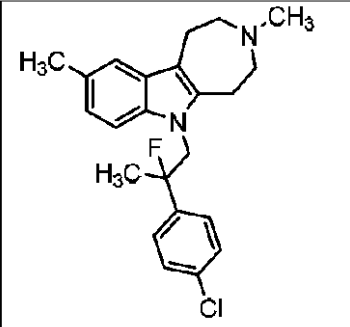
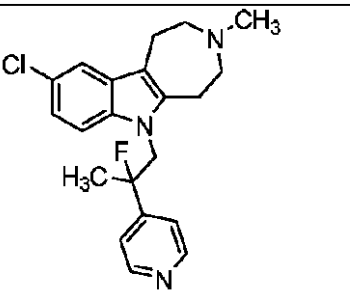
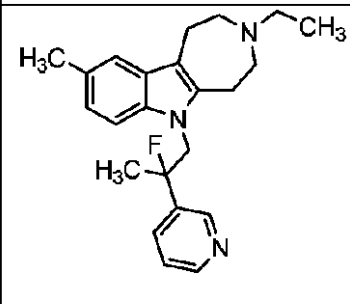
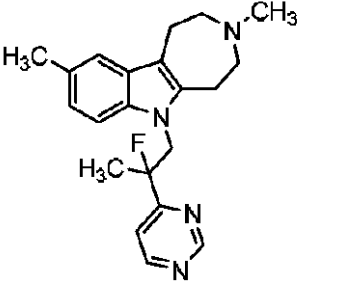
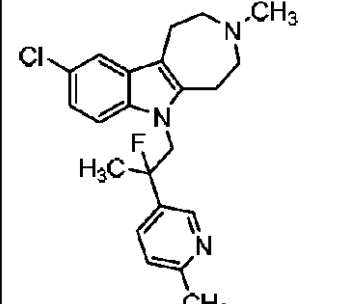
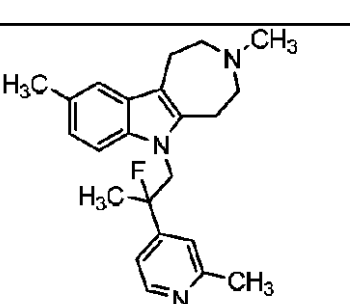
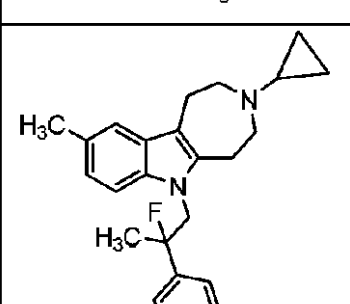
40

【表 2 C - 6】

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| L-45 |    | L-46 |    |
| L-47 |    | L-48 |    |
| L-49 |   | L-50 |   |
| L-51 |  | L-52 |  |

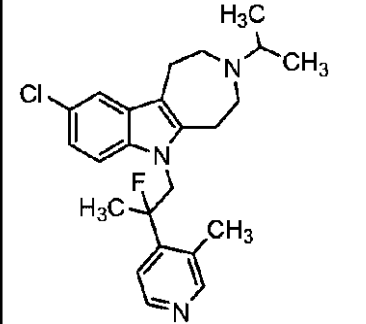
【 0 4 5 4 】

【表 2 C - 7】

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| L-53 |    | L-54 |    |
| L-55 |    | L-56 |    |
| L-57 |   | L-58 |   |
| L-59 |  | L-60 |  |

【 0 4 5 5 】

【表 2 C - 8】

|      |                                                                                     |  |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| L-61 |  |  |  |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

本明細書中に詳述されている任意の化合物の医薬組成物は、本発明に包含される。したがって、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または添加剤とを含む医薬組成物を含む。一態様では、薬学的に許容される塩は、酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸と共に形成される塩である。本発明による医薬組成物は、経口、口腔、非経口、経鼻、局所的または直腸の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。

#### 【0456】

本明細書中に詳述されている化合物は、一態様では、精製された形態であってよく、精製された形態の化合物を含む組成物が本明細書中に詳述されている。本明細書中に詳述されている化合物またはその塩を含む組成物、例えば実質的に純粋な化合物の組成物などが提供される。一部の実施形態では、本明細書中に詳述されている化合物またはその塩を含有する組成物は、実質的に純粋な形態である。特に明記しない限り、「実質的に純粋な」とは、35%以下の不純物を含有する組成物を意図し、この不純物とは、組成物の大部分を構成する化合物またはその塩以外の化合物を意味する。化合物1を例にとってみれば、実質的に純粋な化合物1の組成物とは、35%以下の不純物を含有する組成物を意図し、この不純物とは、化合物1またはその塩以外の化合物を意味する。一変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、25%以下の不純物を含有する。別の変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、20%以下の不純物を含有する。さらなる別の変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、10%以下の不純物を含有する。さらなる変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、5%以下の不純物を含有する。別の変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、3%以下の不純物を含有する。さらなる別の変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩が提供され、この組成物は、1%以下の不純物を含有する。さらなる変形では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、この組成物は、0.5%以下の不純物を含有する。

#### 【0457】

一変形では、本発明の化合物は、個体への投与のために調製された合成化合物である。別の変形では、実質的に純粋な形態の本発明の化合物を含有する組成物が提供される。別の変形では、本発明は、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を包含する。別の変形では、本発明の化合物を投与する方法が提供される。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、化合物11などの本明細書中に詳述されている任意の化合物または形態に適している。

#### 【0458】

驚くべきことに、置換されたビニル部分、例えばメチルビニルなどを含有する、本発明に含まれる化合物が、これに対応する非置換のビニル同等物と比較して、 $H_1$ に対してより低い結合親和性を示すことが発見された。したがって、置換されたビニル部分、例えばメチルビニルが、減少した $H_1$ 親和性の原因であり得ると考えられる。

#### 【0459】

ヒスタミン受容体 $H_1$ に対して親和性を示す化合物は、望ましくない副作用、例えば、メタボリックシンドローム、糖尿病2型、体重増加、高脂血症、高血糖、高血圧および傾眠などを誘発し得る（Kroezeら、Neuropsychopharmacology（2003年）第28巻、519～526頁）。望ましくない副作用の数および程度は、 $H_1$ 受容体に対する親和性が増加すると共に増加する。したがって、一態様では、本明細書中の式の化合物は、ヒスタミン受容体 $H_1$ に対して、親和性が減少するか、親和性が低いか、または親和性を全く示さない。 $H_1$ に対し低い親和性を有する化合物は、 $H_1$ へのリガンドの結合の約80%未満の阻害を示す化合物である。本明細書中で詳述されているすべての変形に対する $H_1$ へのリガンドの結合の阻害は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで求められる。ある変形では、本明細書中の式の化合物は、 $H_1$ へのリガンドの結合を、約80%、75%、70%、6

10

20

30

40

50

5 %、60 %、55 %および50 %未満のいずれかの分だけ阻害する。一変形では、本明細書中の式の化合物は、 $H_1$  へのリガンドの結合を約50 %から約80 %の間の分だけ阻害する。態様において、本明細書中の式の化合物は、 $H_1$  へのリガンドの結合を、任意の濃度、例えば本明細書中で詳述されているような、例えば、 $0.1 \mu M$  および  $1 \mu M$  などの濃度で、約80 %、75 %、70 %、65 %、60 %、55 %および50 %未満のいずれかの分だけ阻害する。一変形では、本明細書中の式の化合物は、本明細書中に記載されているアッセイで測定した場合、ピリラミンから $H_1$  への結合を阻害する。さらなる変形では、 $H_1$  への結合のパーセント阻害を、本明細書中で詳述されているアッセイで測定する。

#### 【0460】

置換されたビニル部分、例えばメチルビニル部分などを含有する化合物であって、これらの非置換のビニル対応物と比較して、より低い $H_1$  親和性を示す化合物が本明細書中で詳述されている。一態様では、置換されたビニル部分、例えばメチルビニル部分などを含有する化合物は、低い $H_1$  親和性を示すか、または $H_1$  親和性を示さず、したがって、非置換のビニル部分を含有する化合物よりも、望ましくない副作用の数および程度が少ない化合物が得られる。一変形では、置換されたビニル部分、例えばメチルビニルなどを含有する、本明細書中で詳述されている化合物は、 $H_1$  へのリガンドの結合を、約80 %、75 %、70 %、65 %、60 %、55 %および50 %未満のいずれかの分だけ阻害する。別の変形では、置換されたビニル部分、例えばメチルビニルなどを含有する、本明細書中で詳述されている化合物は、 $H_1$  へのリガンドの結合を、約50 %、40 %、30 %、20 %、10 %および5 %未満のいずれかの分だけ阻害する。

#### 【0461】

##### 生物学的アッセイの一般的記載

本明細書中に開示される化合物の、アドレナリン受容体、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含めた、アミン作動性のGタンパク質結合した受容体のパネルへの結合特性を求めることができる。結合特性は、当技術分野で公知の方法、例えば競合的結合アッセイなどにより評価することができる。一変形では、化合物は、本明細書中に詳述されている結合実験で評価する。本明細書中に開示される化合物はまた、さらなる特徴づけのための細胞系アッセイまたはインビボモデルで試験することができる。一態様では、本明細書中に開示される化合物は、本明細書中で詳述されているいずれかの式の化合物であり、以下の特徴のうちの1つまたは複数をさらに示す：アドレナリン受容体（例えば、 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$  および  $\alpha_{2B}$ ）へのリガンドの結合の阻害、セロトニン受容体（例えば、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ 、 $5-HT_6$  および  $5-HT_7$ ）へのリガンドの結合の阻害、ドーパミン受容体（例えば、 $D_{2L}$ ）へのリガンドの結合の阻害、およびヒスタミン受容体（例えば、 $H_1$ 、 $H_2$  および  $H_3$ ）へのリガンドの結合の阻害；セロトニン受容体（例えば、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_6$ ）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、 $D_{2L}$ 、 $D_{2S}$ ）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、 $H_1$ ）に対するアゴニスト／アンタゴニスト活性；神経突起成長の活性アッセイ、コリン作動性機能不全／機能低下に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおける効力、注意衝動性および実行機能の前臨床モデルにおける効力、および統合失調症の前臨床モデルにおける効力。

#### 【0462】

一変形では、リガンドの受容体への結合の阻害を、本明細書中に記載されているアッセイで測定する。別の変形では、リガンドの結合の阻害を、当技術分野で公知のアッセイで測定する。一変形では、受容体へのリガンドの結合は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、少なくとも約80 %阻害される。一変形では、受容体へのリガンドの結合は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、約80 %、85 %、90 %、95 %、100 %のいずれかを越える分だけ、または約85 %と約95 %の間、または約90 %および約100 %の間の分だけ阻害される。一変形では、受容体へ



のリガンドの結合は、当技術分野で公知のアッセイで測定した場合、少なくとも約80% ± 20%阻害される。

【0463】

一変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つの受容体および本明細書中に詳述されている11もの受容体（例えば $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、D<sub>2</sub>、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>）へのリガンドの結合を阻害する。一変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つの受容体および本明細書中に詳述されている11もの受容体（例えば $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、D<sub>2L</sub>、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>）へのリガンドの結合を阻害する。一変形では、本発明の化合物は、本明細書中に記載されているアッセイで測定した場合、少なくとも1つの受容体および本明細書中に詳述されている11もの受容体へのリガンドの結合を阻害し、本明細書中に詳述されている1つまたは複数の受容体（例えば、セロトニン受容体5-HT<sub>2A</sub>、セロトニン受容体5-HT<sub>6</sub>、ドーパミン受容体D<sub>2L</sub>およびドーパミン受容体D<sub>2S</sub>およびヒスタミン受容体H<sub>1</sub>）に対するアゴニストまたはアンタゴニスト活性をさらに示す。一変形では、セロトニン受容体5-HT<sub>2A</sub>へのアゴニスト反応は、適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、本発明の化合物により、少なくとも約50%、50%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%のうちのいずれか1つの分だけ阻害される。

10

【0464】

一変形では、本発明の化合物は、例えば本明細書中に記載されているアッセイで測定した場合、少なくとも1つの受容体および本明細書中に詳述されている11もの受容体へのリガンドの結合を阻害し、さらに神経突起成長を刺激する、上に記載の神経伝達物質受容体結合プロファイルを示す。本発明のある化合物は、培養中の一次ニューロンを用いた、神経突起成長アッセイにおいて、活性を示した。本発明の化合物は、例えば脳から生成される神経栄養因子（BDNF）および神経成長因子（NGF）などの自然発生のプロトタイプ神経栄養性タンパク質と、匹敵する規模の活性を有することを示唆するデータが提示されている。特に、神経突起成長は、新しいシナプス形成の重要な役割を果たしており、ニューロン障害の処置に有利である。一変形では、ニューロンの障害は、ADHDを含む。一変形では、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、神経突起成長が、約1  $\mu$ Mの効力で観察されている。別の変形では、神経突起成長は、約500 nMの効力で観察されている。さらなる変形では、神経突起成長は、約50 nMの効力で観察されている。別の変形では、神経突起成長は、約5 nMの効力で観察されている。

20

30

【0465】

別の変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つの受容体および11もの本明細書中に詳述されている受容体とのリガンドの結合を阻害し、さらに本明細書中に詳述されている1つまたは複数の受容体に対するアゴニストまたはアンタゴニスト活性を示し、神経突起成長をさらに刺激する。

【0466】

さらなる変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つの、および11もの本明細書中に詳述されている受容体へのリガンドの結合を阻害し、および／または上に記載の神経伝達物質受容体結合プロファイルを示し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデル、ならびに注意衝動性および実行機能の前臨床モデルにおける効力をさらに示す。すなわち、記憶機能障害の前臨床モデルにおける前認識効果を示す。本発明の化合物は、コリン作動性機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおいて有効であることが示された。H1アンタゴニズムは、この受容体に対して、鎮静、体重増加および認知の低下、低親和性に関与しているので（本明細書中に記載されているアッセイでの1  $\mu$ Mでのピラミンの結合の約80%未満の阻害）、認知促進効果およびより望ましい副作用プロファイルを伴うことができる。さらに、5-HT<sub>6</sub>アンタゴニストとしてより高

40

50

い作用強度を有する本発明の化合物は、この受容体を介して作用するセロトニンが記憶を損なう可能性があることから、認知強化作用を有することができる。

【0467】

別の変形では、本発明の化合物は、リガンドの、少なくとも1つ、および11もの本明細書中に詳述されている受容体への結合を阻害し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床のモデルにおいて、効力をさらに示す。すなわち、記憶機能障害の前臨床のモデル、ならびに注意衝動性および実行機能の前臨床のモデルにおいて前認識効果を示し、本明細書中に詳述されている1つまたは複数の受容体へのアゴニストまたはアンタゴニスト活性をさらに示す。

【0468】

さらなる変形では、本発明の化合物は、リガンドの、少なくとも1つ、および11もの本明細書中に詳述されている受容体への結合を阻害し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおいて効力をさらに示す。すなわち、記憶機能障害の前臨床モデル、注意衝動性および実行機能の前臨床のモデルにおいて前認識効果を示し、神経突起成長をさらに刺激する。

【0469】

別の変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つ、および11もの本明細書中に詳述されている受容体を阻害し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおける効力をさらに示す。すなわち、記憶機能障害の前臨床モデルにおける、ならびに注意衝動性および実行機能の前臨床モデルにおける前認識効果を示し、本明細書中に詳述されている1つまたは複数の受容体へのアゴニストまたはアンタゴニスト活性をさらに示し、神経突起成長をさらに刺激する。

【0470】

さらなる変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つ、および11もの受容体へのリガンドの結合を阻害し、統合失調症の前臨床モデルにおいて測定されたように、抗精神病性の効果をさらに所有し、統合失調症の前臨床モデルでの効力を示す。

【0471】

別の変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つ、および11もの受容体へのリガンドの結合を阻害し、統合失調症の前臨床モデルにおける効力をさらに示し、および本明細書中に詳述されている1つまたは複数の受容体へのアゴニストまたはアンタゴニスト活性をさらに示す。

【0472】

さらなる変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つ、および11もの受容体へのリガンドの結合を阻害し、統合失調症の前臨床モデルにおける効力をさらに示し、神経突起成長をさらに刺激する。

【0473】

さらなる変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つ、および11もの受容体へのリガンドの結合を阻害し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおける効力、例えば記憶保持の強化および記憶障害の低減などをさらに示し、注意衝動性および実行機能の前臨床のモデル、ならびに統合失調症の前臨床モデルにおける効力をさらに示す。

【0474】

別の変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つ、および11もの受容体へのリガンドの結合を阻害し、統合失調症の前臨床モデルにおける効力をさらに示し、本明細書中に詳述されている1つまたは複数の受容体へのアゴニストまたはアンタゴニスト活性をさらに示し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおける効力、例えば記憶保持の強化および記憶障害の低減など、ならびに注意衝動性および実行機能の前臨床のモデルにおける効力をさらに示す。

【0475】

別の変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つ、および11もの受容体へのリガ

10

20

30

40

50

ドの結合を阻害し、統合失調症の前臨床モデルにおける効力をさらに示し、神経突起成長をさらに刺激し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおける効力、例えば記憶保持の強化および記憶障害の低減など、ならびに注意衝動性および実行機能の前臨床のモデルにおける効力をさらに示す。

【0476】

さらなる変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つ、および11もの本明細書中に詳述されている受容体への結合を阻害し、本明細書中に詳述されている1つまたは複数の受容体へのアゴニストまたはアンタゴニスト活性をさらに示し、神経突起成長をさらに刺激し、統合失調症の前臨床モデルにおける効力をさらに示す。

【0477】

別の変形では、本発明の化合物は、少なくとも1つ、および11もの受容体へのリガンドの結合を阻害し、統合失調症の前臨床モデルにおける効力をさらに示し、本明細書中に詳述されている1つまたは複数の受容体へのアゴニストまたはアンタゴニスト活性をさらに示し、神経突起成長をさらに刺激し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおける効力、例えば記憶保持の強化および記憶障害の低減など、ならびに注意衝動性および実行機能の前臨床のモデルにおける効力をさらに示す。

【0478】

別の変形では、本発明の化合物は、神経突起成長を刺激する。別の変形では、本発明の化合物は、統合失調症の前臨床モデルにおける効力を示し、神経突起成長をさらに刺激する。別の変形では、本発明の化合物は、神経突起成長を刺激し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおける効力、例えば記憶保持の強化および記憶障害の低減など、ならびに注意衝動性および実行機能の前臨床のモデルにおける効力をさらに示す。別の変形では、本発明の化合物は、統合失調症の前臨床モデルにおける効力を示し、神経突起成長をさらに刺激し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおける効力、例えば記憶保持の強化および記憶障害の低減など、ならびに注意衝動性および実行機能の前臨床のモデルにおける効力をさらに示す。

【0479】

一態様では、本発明の化合物は、アドレナリン受容体 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ へのリガンドの結合を阻害し、セロトニン受容体 $5-HT_6$ へのリガンドの結合を阻害する。別の変形では、本発明の化合物は、アドレナリン受容体 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ への、セロトニン受容体 $5-HT_6$ への、および以下の受容体のうちのいずれか1つまたは複数へのリガンドの結合を阻害する：セロトニン受容体 $5-HT_7$ 、 $5-HT_{2A}$ および $5-HT_{2C}$ 。別の変形では、本発明の化合物は、アドレナリン受容体 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ への、セロトニン受容体 $5-HT_6$ への、および以下の受容体：セロトニン受容体 $5-HT_7$ 、 $5-HT_{2A}$ および $5-HT_{2C}$ のうちのいずれか1つまたは複数へのリガンドの結合を阻害し、ヒスタミン受容体 $H_1$ および／または $H_2$ へのリガンドの結合の弱い阻害をさらに示す。一変形では、セロトニン受容体 $5-HT_7$ へのリガンドの結合の強い阻害も示す本発明の化合物が特に望ましい。別の変形では、本発明の化合物は、アドレナリン受容体 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ への、セロトニン受容体 $5-HT_6$ へのリガンドの結合を阻害し、ヒスタミン受容体 $H_1$ および／または $H_2$ へのリガンドの結合の弱い阻害をさらに示す。この受容体のアゴニストとして許容された、ヒスタミン $H_1$ 受容体へのリガンドの結合の弱い阻害は、記憶の刺激ならびに体重増加と関係している。一変形では、ヒスタミン受容体 $H_1$ への結合は、約80%未満の分だけ阻害される。別の変形では、ヒスタミン受容体 $H_1$ へのリガンドの結合は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定された場合、約75%、70%、65%、60%、55%、または50%未満のいずれかの分だけ阻害される。

【0480】

別の変形では、本発明の化合物は、ドーパミン受容体 $D_2$ へのリガンドの結合を阻害する。別の変形では、本発明の化合物は、ドーパミン受容体 $D_2$ およびセロトニン受容体 $5-HT_{2A}$ へのリガンドの結合を阻害する。別の変形では、本発明の化合物は、ドーパミ

10

20

30

40

50

ン受容体  $D_{2L}$  へのリガンドの結合を阻害する。別の変形では、本発明の化合物は、ドーパミン受容体  $D_{2L}$  およびからセロトニン受容体  $5-HT_{2A}$  へのリガンドの結合を阻害する。別の変形では、本発明の化合物は、ヒスタミン受容体  $H_1$  へのリガンドの結合を阻害する。ある態様では、本発明の化合物は、以下の特性のうちの1つまたは複数をさらに示す：セロトニン  $5-HT_7$  受容体へのリガンドの結合の強い阻害、セロトニン  $5-HT_{2A}$  受容体へのリガンドの結合の強い阻害、セロトニン  $5-HT_{2C}$  受容体へのリガンドの結合の強い阻害、ヒスタミン  $H_1$  受容体へのリガンドの結合の弱い阻害、ヒスタミン  $H_2$  受容体へのリガンドの結合の弱い阻害、およびセロトニン受容体  $5-HT_{2A}$  に対するアンタゴニスト活性。

#### 【0481】

一変形では、本発明の化合物は、本明細書中に詳述されている受容体結合態様のいずれかを示し、以下の受容体：セロトニン受容体  $5-HT_{2A}$ 、セロトニン受容体  $5-HT_6$ 、ドーパミン受容体  $D_{2L}$ 、ドーパミン受容体  $D_{2S}$  およびヒスタミン受容体  $H_1$ 、のうちの1つまたは複数に対するアゴニスト／アンタゴニスト活性をさらに示す。一変形では、本発明の化合物は、明細書中に詳述されている受容体結合態様のいずれかを示し、神経突起成長をさらに刺激する。一変形では、本発明の化合物は、本明細書中に詳述されている受容体結合態様のいずれかを示し、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルにおける効力、例えば記憶保持の強化および記憶障害の低減をおよび注意衝動性および実行機能の前臨床のモデルにおける効力をさらに示す。一変形では、本発明の化合物は、本明細書中に詳述されている受容体結合態様のいずれかを示し、統合失調症の前臨床モデルにおける効力をさらに示す。一変形では、本発明の化合物は、本明細書中に詳述されている受容体結合態様のいずれかを示し、アゴニスト／アンタゴニストアッセイのいずれか1つまたは複数（例えば、セロトニン受容体  $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_6$ 、ドーパミン受容体  $D_{2L}$ 、ドーパミン受容体  $D_{2S}$  およびヒスタミン受容体  $H_1$  への）における効力、神経突起成長、コリン作動性機能不全／機能不全に伴う記憶機能障害の前臨床モデルおよび統合失調症の前臨床モデルにおける効力をさらに示す。

#### 【0482】

いくつかの態様では、本発明の化合物は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、アドレナリン受容体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、セロトニン受容体  $5-HT_6$  およびドーパミン受容体  $D_2$  へのリガンドの結合を少なくとも約80%阻害する。一変形では結合は、適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、少なくとも約80%阻害される。いくつかの態様では、本発明の化合物は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、アドレナリン受容体  $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、セロトニン受容体  $5-HT_6$  およびドーパミン受容体  $D_{2L}$  へのリガンドの結合を少なくとも約80%阻害する。一変形では結合は、適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、少なくとも約80%阻害される。一変形では、リガンドの受容体への結合は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、約80%、85%、90%、95%、100%のうちのいずれか1つを超えて、または約85%～約95%の間、または約90～約100%の間の分だけ阻害される。

#### 【0483】

いくつかの態様では、本発明の化合物は、上に記載の神経伝達物質受容体結合プロファイルを示し、抗精神病作用をさらに示す。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示し、いくつかの本発明の化合物は、統合失調症の前臨床モデルに有効なことを示したことが認識されている。加えて、本発明の化合物は、ディメボンの認知強化特性を所有し得るので、これらの抗精神病分子の有利な薬理学プロファイルを加える。一変形では、本発明の化合物は、上に記載の神経伝達物質受容体結合プロファイルを示し、記憶機能障害の前臨床モデルにおける前認識効果、例えば記憶保持の強化および記憶障害の低減をさらに示す。別の変形では、本発明の化合物は、上に記載の神経

10

20

30

40

50

伝達物質受容体結合プロファイルを示し、記憶機能障害、学習および記憶の前臨床モデルにおける前認識効果は示さない。

【0484】

一変形では、本発明の化合物は、記憶機能障害、学習および記憶の前臨床モデルにおける前認識効果を実証する。さらなる変形では、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性の効果を所有する。さらなる変形では、本発明の化合物は、記憶機能障害、学習および記憶の前臨床モデルにおける前認識効果を実証し、統合失調症の前臨床モデルにおける抗精神病性の効果をさらに所有する。

【0485】

本方法の概要

本明細書中に記載されている化合物は、例えばヒトなどの個体における認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロンの障害を、処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用することができる。一態様では、本明細書中に記載されている化合物は、認知障害を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用することができる。一態様では、認知障害はADHDを含む。一変形では、認知障害は、本明細書で使用する場合、認知要素を含有する障害、例えば認知要素（例えば、CIAS）を含有する精神病性障害（例えば、統合失調症）を含む、および意図する。別の態様において、本明細書中に記載されている化合物は、精神病性障害を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用することができる。一変形では、精神病性障害は、本明細書で使用する場合、精神病性要素、例えば精神病性要素（例えば、アルツハイマー病または認知症などの精神病）を含有する認知障害（例えば、アルツハイマー病）などを含有する障害を含む、および意図する。一変形では、統合失調症に伴う少なくとも1つの認知症状および／または精神病性症状を改善する方法が提供される。一態様では、CIASを有する、または有していると思われる個体における認知を改善する方法が提供される。ある特定の態様では、統合失調症を処置する方法が提供され、ここで、統合失調症の、1つまたは複数の陰性症状および／または1つまたは複数の陽性症状および／または1つまたは複数の混乱症状の改善のための処置を提供する。また別の態様では、本明細書中に記載されている化合物は、神経伝達物質媒介性障害を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用することができる。一態様では、神経伝達物質媒介性障害は、ADHDを含む。一実施形態では、神経伝達物質媒介性障害として、脊椎損傷、糖尿病性ニューロパシー、アレルギー性疾患（食物アレルギーを含む）および老化防御活性を含む疾患、例えば年齢性毛髪脱落（脱毛症）、年齢性体重減少および年齢性視力障害（白内障）などが挙げられる。別の変形では、神経伝達物質媒介性障害として、脊椎損傷、糖尿病性ニューロパシー、線維筋痛およびアレルギー性疾患（食物アレルギーを含む）が挙げられる。さらなる別の実施形態では、神経伝達物質媒介性障害として、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉症、ADD、ADHD、ギランバレー症候群、軽度の認知障害、多発性硬化症、脳卒中および外傷性脳損傷が挙げられる。さらに別の実施形態では、神経伝達物質媒介性障害として、統合失調症、不安、双極性障害、精神病およびうつ病およびADHDが挙げられる。一変形では、うつ病とは、本明細書で使用する場合、処置抵抗性うつ病、精神病性障害に関連するうつ病、または双極性障害に関連するうつ病を含む、および意図する。別の態様において、本明細書中に記載されている化合物は、ニューロン障害を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用することができる。一態様では、本明細書中に記載されている化合物はまた、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロンの障害を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させるために使用することができ、このためにアミン作動性Gタンパク質結合した受容体の調節が有利であると考えられるまたは有利である。

【0486】

本発明はまた、認知機能を改善および／または精神病性作用を低下させる方法であって、認知機能の改善および／または精神病性作用の低下に有効な本発明の化合物またはその

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩のある量を、それを必要とする個体に投与するステップを含む方法を提供する。ある特定の变形では、統合失調症を処置する方法が提供され、少なくとも1つの認知機能、例えば、CIASを有する、または有すると思われる個体における認知機能の改善が処置により提供される。さらなる变形では、統合失調症を処置する方法が提供され、この方法は、統合失調症に伴う精神病性作用を低下させる。一実施形態では、統合失調症を処置する方法が提供され、この方法は、それを必要とする個体における統合失調症の陰性症状を改善する。一実施形態では、統合失調症を処置する方法が提供され、それを必要とする個体における統合失調症の陽性症状を改善する。さらなる变形では、統合失調症を処置する方法が提供され、この方法は、それを必要とする個体における認知機能の改善し、精神病性作用を低下させる。統合失調症の1つまたは複数の陰性症状、陽性症状および混乱症状を改善する方法も提供され、この方法は、本明細書中に詳述されている化合物またはその薬学的に許容される塩を、そのような改善を必要とする個体に投与するステップを伴う。一变形では、統合失調症の少なくとも1つの陰性症状を改善する方法が提供され、この方法は、本明細書中に詳述されている化合物またはその薬学的に許容される塩を、そのような改善を必要とする個体に投与するステップを伴う。別の変形では、統合失調症の少なくとも1つの陰性症状および少なくとも1つの陽性症状を改善する方法が提供され、この方法は、本明細書中に詳述されている化合物またはその薬学的に許容される塩を、そのような改善を必要とする個体に投与するステップを伴う。また別の変形では、統合失調症の少なくとも1つの陰性および少なくとも1つの混乱症状を改善する方法も提供され、この方法は、本明細書中に詳述されている化合物、またはその薬学的に許容される塩を、そのような改善を必要とする個体に投与するステップを伴う。さらなる別の変形では、統合失調症の少なくとも1つの陽性症状および少なくとも1つの混乱症状を改善する方法も提供され、この方法は、本明細書中に詳述されている化合物、またはその薬学的に許容される塩を、そのような改善を必要とする個体に投与するステップを伴う。またさらなる变形では、統合失調症の少なくとも1つの陰性症状、少なくとも1つの陽性症状および少なくとも1つの混乱症状を改善する方法が提供され、この方法は、本明細書中に詳述されている化合物、またはその薬学的に許容される塩を、そのような改善を必要とする個体に投与するステップを伴う。

#### 【0487】

本発明はまた、個体における神経突起成長の刺激および／またはニューロン新生の促進および／または神経栄養性作用の強化の方法であって、それを必要とする個体に、神経突起成長の刺激および／またはニューロン新生の促進および／または神経栄養性作用の強化に有効な、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩のある量を投与するステップを含む方法を提供する。

#### 【0488】

本発明は、アミン作動性Gタンパク質結合受容体を調節する方法であって、それを必要とする個体に、アミン作動性Gタンパク質結合受容体を調節するのに有効な、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩のある量を投与するステップを含む方法をさらに包含する。

#### 【0489】

本明細書中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を包含することを理解されたい。

#### 【0490】

認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延するための方法

一態様では、本発明は、アミン作動性Gタンパク質結合受容体の調節が有利と考えられているまたは有利である、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害を処置、予防、開始を遅延および／または発現を遅延させる方法であって、それを必要とする個体に本発明の化合物を投与するステップを含む方法を提供する。ある变形では、アドレナリン受容体 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、セロトニン受容体5-H

10

20

30

40

50

$T_{2A}$ 、 $5-HT_6$ 、 $5-HT_7$ 、ヒスタミン受容体 $H_1$ および／または $H_2$ の調節は、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に有利であることが予想される、または有利である。ある変形では、アドレナリン受容体 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ およびセロトニン受容体 $5-HT_6$ 受容体の調節が、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に対して有利であることが予想される、または有利である。ある変形では、アドレナリン受容体 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、およびセロトニン受容体 $5-HT_6$ 受容体の調節、ならびに以下の受容体：セロトニン $5-HT_7$ 、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ ならびにヒスタミン $H_1$ および $H_2$ 、のうちの1つまたは複数の調節が、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に対して有利であることが予想される、または有利である。ある変形では、ドーパミン受容体 $D_2$ の調節が、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に対して、有利であることが予想される、または有利である。ある変形では、ドーパミン受容体 $D_{2L}$ の調節が、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に対して有利であることが予想される、または有利である。ある変形では、ドーパミン $D_2$ 受容体およびセロトニン受容体 $5-HT_{2A}$ の調節が、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に対して、有利であることが予想される、または有利である。ある変形では、ドーパミン $D_{2L}$ 受容体およびセロトニン受容体 $5-HT_{2A}$ の調節が、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害に対して、有利であることが予想される、または有利である。ある変形では、本発明の化合物を投与することによって、認知障害、精神病性障害、神経伝達物質媒介性障害および／またはニューロン障害を処置、予防および／またはこれらの開始もしくは発現を遅延させる。

10

20

#### 【0491】

認知機能を改善および／または精神病性作用を低下させるための方法

本発明は、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によって、認知機能を改善する方法を提供する。ある変形では、認知機能を改善するため、1つまたは複数のアドレナリン受容体 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ 、セロトニン受容体 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_6$ 、 $5-HT_7$ 、ヒスタミン受容体 $H_1$ および／または $H_2$ の調節が望ましいまたは望ましいと予想される。ある変形では、認知機能を改善するため、 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ アドレナリン受容体およびセロトニン $5-HT_6$ 受容体の調節が望ましいまたは望ましいと予想される。ある変形では、認知機能を改善するため、 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$ アドレナリン受容体およびセロトニン受容体 $5-HT_6$ の調節、および以下の受容体：セロトニン受容体 $5-HT_7$ 、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_{2C}$ およびヒスタミン受容体 $H_1$ および $H_2$ 、のうちの1つまたは複数の調節が望ましい、または望ましいと予想される。別の態様では、本発明は、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によって、精神病性作用を低下させるために方法を包含する。一部の実施形態では、ドーパミン $D_2$ 受容体の調節が、精神病性作用を低下させるために望ましいと予想される、または望ましい。一部の実施形態では、ドーパミン $D_{2L}$ 受容体の調節が、精神病性作用を低下させるために望ましいと予想される、または望ましい。一部の実施形態では、ドーパミン $D_2$ 受容体およびセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体の調節が、精神病性作用を低下させるために望ましいと予想される、または望ましい。ある変形では、本発明の化合物は、それを必要とする個体に投与される。一部の実施形態では、ドーパミン $D_{2L}$ 受容体およびセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体の調節が、精神病性作用を低下させるために望ましいと予想される、または望ましい。ある変形では、本発明の化合物は、それを必要とする個体に投与される。

30

40

#### 【0492】

神経突起成長を刺激、ニューロン新生を促進および／または神経栄養性作用を強化する方法

さらなる態様では、本発明は、神経突起成長を刺激および／またはニューロン新生を強化および／または神経栄養性作用を強化する方法であって、それを必要とする個体への、神経突起成長を刺激および／またはニューロン新生を強化および／または神経栄養性作用

50

を強化するのに十分な条件下で、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法を提供する。ある変形では、本発明の化合物は、適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、約  $1\ \mu\text{M}$  の効力で神経突起成長を刺激する。ある変形では、本発明の化合物は、適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、約  $500\ \text{nM}$  の効力で、神経突起成長を刺激する。ある変形では、適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、本発明の化合物は、約  $50\ \text{nM}$  の効力で、神経突起成長を刺激する。ある変形では、本発明の化合物は、適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで測定した場合、約  $5\ \text{nM}$  の効力で、神経突起成長を刺激する。

#### 【0493】

アミン作動性Gタンパク質結合受容体を調節するための方法

本発明は、アミン作動性Gタンパク質結合受容体の活性を調節するための方法であって、アミン作動性Gタンパク質結合受容体の活性を調節するのに十分な条件下で、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法をさらに想定する。ある変形では、アミン作動性Gタンパク質結合受容体は、 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  アドレナリン受容体およびセロトニン  $5\text{-HT}_6$  受容体である。ある変形では、アミン作動性Gタンパク質結合受容体は、 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  アドレナリン受容体およびセロトニン  $5\text{-HT}_6$  および  $5\text{-HT}_7$  受容体である。ある変形では、アミン作動性Gタンパク質結合受容体は、 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  アドレナリン受容体、セロトニン  $5\text{-HT}_6$  および以下の受容体：セロトニン  $5\text{-HT}_7$ 、 $5\text{-HT}_{2A}$  および  $5\text{-HT}_{2C}$  ならびにヒスタミン  $H_1$  および  $H_2$  受容体、のうちの1つまたは複数である。ある変形では、アミン作動性Gタンパク質結合受容体は、ドーパミン  $D_{2L}$  受容体である。ある変形では、アミン作動性Gタンパク質結合受容体は、ドーパミン  $D_{2L}$  受容体およびセロトニン受容体  $5\text{-HT}_{2A}$  受容体である。ある変形では、アミン作動性Gタンパク質結合受容体は、ヒスタミン  $H_1$  受容体である。

#### 【0494】

用量依存的処置 (DDT)

用量依存的処置は、それが投与される用量に応じて、異なる適応症に対して単一分子を使用することができるという概念を指す。本発明に含まれる化合物は、前認識効果を発揮し（一態様では、前認識効果は、低用量で投与された場合、障害された認知に伴う1つまたは複数の症状を減少させることで達成される）、その一方で、高用量では、これらの化合物は、認識促進および抗精神病性作用の両方を誘発する（一態様では、抗精神病性作用は、精神病性障害に伴う1つまたは複数の症状を減少させることで達成される）ことが示されている。これらの化合物は、用量依存的処置化合物 (DDT化合物) とさらに呼ばれる。高用量で投与する場合、DDT化合物は、一態様では、他の抗精神剤、例えば  $5\text{-HT}_{2A}$  受容体モジュレーターではない抗精神剤と比較して、より少ない数および／またはより少ない量の副作用、例えば、錐体外路症候群 (EPS) などを示す。EPSは、少なくとも部分的には、 $D_2$  受容体の高い占有率により引き起こされたと考えられ、この効果は、セロトニン受容体  $5\text{-HT}_{2A}$  に高親和性を示す化合物で無効にされ得る。EPSは、当技術分野で公知の様々なスケール、例えば Abnormal Involuntary Movement Scale ((AIMS) 異常不随意運動評価尺度)、Barnes Akathisia Rating Scale ((BARS) バーンズ静座不能評価尺度)、Simpson-Angus Rating Scale ((SARS) 錐体外路系副作用評価尺)、Extrapyramidal Symptoms Rating Scale ((ESRS) 錐体外路症状評価尺度) および Extrapyramidal Symptoms Rating Scale-Abbreviated ((ESRS-A) 錐体外路症状評価尺度-簡略) を用いて求めることができる。DDT化合物は、一態様では、 $5\text{-HT}_{2A}$  モジュレーターであり、好ましくは  $5\text{-HT}_{2A}$  のアンタゴニストである。一変形では、DDT化合物は、ヒスタミン受容体  $H_1$  に対して親和性が低いかまたは親和性がなく、これはまた、望ましくない副作用、例えばメタボリックシ

10

20

30

40

50



ンドローム、糖尿病2型、体重増加、高脂血症、高血糖、高血圧および傾眠などに関係づけられる（Kroezeら、Neuropsychopharmacology（2003年）第28巻、519～526頁）。

#### 【0495】

##### DDT化合物

DDT化合物は、少なくともセロトニン受容体 $5-HT_{2A}$ および／またはセロトニン受容体 $5-HT_6$ を調節し、ドーパミン受容体 $D_2$ 、例えば $D_{2L}$ などを調節する。一態様では、DDT化合物は、少なくとも $5-HT_{2A}$ および／または $5-HT_6$ へのリガンドの結合および $D_2$ へのリガンドの結合を阻害する。本明細書中に詳述されているすべての変形に対する結合の阻害は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイなどで決定される。一態様では、DDT化合物は、 $5-HT_{2A}$ および／または $5-HT_6$ のアンタゴニストとして作用し、 $D_2$ のアンタゴニストとして作用する。別の態様において、DDT化合物は、 $5-HT_{2A}$ および $D_2$ のアンタゴニストとして作用する。別の態様において、DDT化合物は、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_6$ および $D_2$ のアンタゴニストとして作用する。一変形では、DDT化合物は、 $5-HT_{2A}$ および／または $5-HT_6$ へのリガンドの結合を、約 $0.1\mu M$ のDDT濃度で、少なくとも約50%阻害し、 $D_2$ へのリガンドの結合を、約 $1\mu M$ のDDT濃度で少なくとも約90%阻害する。別の変形では、DDT化合物は、 $5-HT_{2A}$ および／または $5-HT_6$ へのリガンドの結合を、少なくとも約 $0.1\mu M$ のDDT濃度で、約50%、60%、70%または80%のうちのいずれかを超える分だけ阻害する。さらなる変形では、DDT化合物は、 $5-HT_{2A}$ および／または $5-HT_6$ へのリガンドの結合を、約 $0.1\mu M$ 未満のDDT濃度で（例えば、約 $0.01\mu M$ より高く、約 $0.1\mu M$ 未満）、約50%、60%、70%または80%のうちのいずれかを超える分だけ阻害する。さらなる変形では、DDT化合物は、 $5-HT_{2A}$ および／または $5-HT_6$ へのリガンドの結合を、約 $0.1\mu M$ のDDT濃度で、少なくとも約80%阻害する。一変形では、DDT化合物は、 $D_2$ へのリガンドの結合を、約 $1\mu M$ を超えるDDT濃度で、少なくとも約90%阻害する。別の変形では、DDT化合物は、 $D_2$ へのリガンドの結合を、約 $1\mu M$ ～約 $3\mu M$ の間のDDT濃度で、少なくとも約90%阻害する。一変形では、本明細書中に記載されているアッセイで測定した場合、DDT化合物は、ケタンセリン、LSDおよびスピペロンの、それぞれ $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_6$ および $D_2$ への結合を阻害する。別の変形では、 $5-HT_{2A}$ および／または $5-HT_6$ へのリガンドの結合は、約80%、85%、90%または95%のうちのいずれかを超える分だけ阻害され、または約 $0.1\mu M$ のDDT濃度で約100%阻害される。さらなる変形では、 $5-HT_{2A}$ および／または $5-HT_6$ へのリガンドの結合は、約85%～約95%の間の分だけ、または約 $0.1\mu M$ のDDT濃度で、約90%～約100%の間の分だけ阻害される。別の変形では、 $D_2$ へのリガンドの結合は、約 $1\mu M$ のDDT濃度で、約90%および95%のいずれかを超えて、または約100%阻害される。さらなる変形では、 $D_2$ へのリガンドの結合は、約 $1\mu M$ の濃度で、約90%～約100%の間の分だけ阻害される。別の変形では、当技術分野で公知のアッセイで測定した場合、 $5-HT_{2A}$ および／または $5-HT_6$ へのリガンドの結合は、約 $0.1\mu M$ のDDT濃度で、少なくとも80%±20%阻害され、 $D_2$ へのリガンドの結合は、約 $1\mu M$ の濃度で、少なくとも約90%阻害される。一態様では、DDT化合物は、 $5-HT_{2A}$ および $D_2$ へのリガンドの結合を阻害する。別の態様において、DDT化合物は、 $5-HT_6$ および $D_2$ へのリガンドの結合を阻害する。また別の態様では、DDT化合物は、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_6$ および $D_2$ へのリガンドの結合を阻害する。一変形では、 $5-HT_{2A}$ 、 $5-HT_6$ および $D_2$ への結合のパーセント阻害を、本明細書中に詳述されているアッセイで測定する。

#### 【0496】

一態様では、DDT化合物は、ヒスタミン受容体 $H_1$ への低親和性を示す。 $H_1$ への低い親和性を有する化合物は、 $H_1$ へのリガンドの結合の約80%未満の阻害を示すような化合物である。本明細書中に詳述されているすべての変形に対して、 $H_1$ へのリガンドの

10

20

30

40

50

結合の阻害は、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイで測定される。ある変形では、DDT化合物は、 $H_1$ へのリガンドの結合を、約80%、75%、70%、65%、60%、55%または50%未満のいずれかの分だけ阻害する。一変形では、DDT化合物は、 $H_1$ へのリガンドの結合を約50%～約80%の間の分だけ阻害する。ある変形では、DDT化合物は、任意のDDT濃度、例えば、約0.1  $\mu M$ ～約1  $\mu M$ で、結合を約80%未満阻害する。一変形では、DDT化合物は、本明細書中に記載されているアッセイで測定した場合、ピリラミンの $H_1$ への結合を阻害する。さらなる変形では、 $H_1$ への結合のパーセント阻害を、本明細書中に詳述されているアッセイで測定する。

#### 【0497】

一部の態様では、DDT化合物は、5-HT<sub>2A</sub>およびD<sub>2</sub>アンタゴニストとして作用する。すべての変形について、当技術分野で公知の適切なアッセイ、例えば本明細書中に記載されているアッセイで、アンタゴニスト活性を測定する。一変形では、5-HT<sub>2A</sub>活性は、約0.1  $\mu M$ のDDT濃度で少なくとも約70%阻害される。別の変形では、5-HT<sub>2A</sub>活性は、約0.1  $\mu M$ のDDT濃度で、約70%、75%、80%、85%、90%、95%、または約100%のうちのいずれかを超える分だけ阻害される。一変形では、D<sub>2</sub>活性は、約1  $\mu M$ のDDT濃度で、少なくとも約70%阻害される。別の変形では、D<sub>2</sub>活性は、約1  $\mu M$ のDDT濃度で、約70%、75%、80%、85%、90%、95%、または約100%のうちのいずれかを超える分だけ阻害される。一変形では、活性のパーセント阻害は、本明細書中に記載されているアッセイで測定する。一態様では、DDT化合物は、5-HT<sub>2A</sub>およびD<sub>2</sub>活性を阻害する。別の態様において、DDT化合物は、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>6</sub>およびD<sub>2</sub>活性を阻害する。

#### 【0498】

一態様では、DDT化合物は、DDT化合物に対して本明細書中に詳述されている任意の活性を示し、本明細書中に提供されている式の構造をさらに有する。一態様では、DDT化合物は、置換されたビニル部分、例えばメチルビニル部分を含有する。したがって、ある特定の態様では、DDT化合物は、式(C)、または式(C)の化合物を含めた任意のその変形の化合物であり、ここで、R<sup>8d</sup>およびR<sup>8f</sup>のうちの少なくとも1つはH以外であり、例えば、R<sup>8d</sup>およびR<sup>8f</sup>のうちの少なくとも1つが、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>ペルハロアルキルであるような場合である。DDT化合物はまた、式(X-1)、(X-1a)、(X-1b)、(X-2)、(X-2a)、(X-2b)、(X-3)、(X-4)、(X-5)、(X-6)、(X-7)、(X-8)、(X-9)もしくは(X-10)、または任意のその変形の化合物であってよい。DDT化合物はまた、式(C-1)、(C-1a)、(C-1b)、(C-2)、(C-2a)、(C-2b)、(C-3a)、(C-3b)、(C-4a)、(C-4b)、(C-5a)、(C-5b)、(C-6a)または(C-6b)の化合物であってよい。

#### 【0499】

DDT化合物は、その薬学的に許容される塩、または溶媒和物として存在することもできる。DDT化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物もまた包含される。これらの医薬組成物は、経口の、口腔の、非経口の、経鼻の、局所的なまたは直腸の投与に適した形態、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。

#### 【0500】

##### 高用量

一態様では、DDT化合物の高用量は、少なくとも65%のドーパミン受容体D<sub>2</sub>の受容体占有率を生じる量に相当し、これは、公知の方法、例えばポジトロン放出断層撮影法(PET)で評価することができる(Panira, European Psychiatry (2007年)、第22巻、276～275頁)。ある変形では、高用量は、65%、70%、75%、80%、85%および90%のうちのいずれか1つを超えるD<sub>2</sub>占有率をもたらす。一変形では、高用量は、少なくとも65%のD<sub>2</sub>占有率をもたらす。別の

変形では、高用量は、少なくとも65%から90%、または少なくとも65%から85%、または少なくとも65%から80%、または少なくとも65%から75%、または少なくとも65%から70%、または少なくとも70%から90%、または少なくとも70%から85%、または少なくとも70%から80%、または少なくとも70%から75%、または少なくとも75%から90%、または少なくとも75%から85%、または少なくとも75%から80%、または少なくとも80%から90%のD<sub>2</sub>占有率をもたらす。一変形では、高用量は、80%未満および65%を超えるD<sub>2</sub>占有率をもたらす。

#### 【0501】

別の態様において、DDT化合物の高用量は、少なくとも約1mg/kgの一日量に相当する。別の変形では、高用量は、約1mg/kgの一日量に相当する。別の変形では、高用量は、少なくとも約1mg/kgから少なくとも約3mg/kgの一日量に相当する。また別の変形では、高用量は、少なくとも約1mg/kgから約5mg/kgの一日量に相当する。さらなる変形では、高用量は、1mg/kgを超える一日量に相当する。

10

#### 【0502】

さらなる態様では、DDT化合物の高用量は、陽性陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS))で測定した場合、抗精神病性作用を誘発する量に相当する。別の変形では、抗精神病性作用は、以下: PANSS、簡便精神医学的評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS))、PANSSの陽性症状サブスケール(Positive symptom sub-scale of PANSS)、ヤング躁病評価尺度(Young Mania Rating Scale (Y-MRS))、躁病評価尺度(Mania Rating Scale (MRS))、のうちの1つまたは複数により測定する。さらなる変形では、抗精神病性作用は、当技術分野で公知の別の評価尺度および/または試験により測定する。

20

#### 【0503】

本発明の別の態様において、DDT化合物の高用量は、前認識効果を誘発するが、抗精神病性作用を誘発しない量の少なくとも約100倍に相当する。一変形では、前認識効果は、当技術分野で公知の認知評価尺度、例えば「統合失調症における認知機能改善のための測定と処置調査(Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia MATRICS)」で測定する。別の変形では、前認識効果は、以下のスケールおよび/または試験: MATRICS、Negative Symptoms Assessment scale ((NSA) 陰性症状審査尺度)、Scale for the Assessment of Negative Symptoms ((SANS) 陰性症状用評価尺度)、Schedule for the Deficit Syndrome ((GDS) 欠陥症候群用調査票)、Negative symptom sub-scale of PANSS (PANSSの陰性症状サブスケール)、MATRICS Consensus Cognition Battery (MCCB)、CNS Vital Signs、CogState battery、Cognitive Drug Research battery (CDR)、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia ((BACS) 統合失調症認知機能簡易評価尺度)、Schizophrenia Cognition Rating Scale ((SCoRS) 統合失調症認知評価尺度)、Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia (CGI-CogS)、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)、Test of Adaptive Behavior in Schizophrenia (TABs)、Independent Living Skills Inventory (ILS)、UCSD Performance-Based Skills Assessment (UPSA)、Cognitive A

30

40

50

assessment Interview ((CAI) 認知機能評価尺度)、Global Assessment of Function from CAI (GAF)、Quality of Life Scale (QLS)、Maryland Assessment of Social Competence (MASC)、Calgary Depression Scale (CDS)、およびMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)、のうちの1つまたは複数で測定される。さらなる変形では、前認識効果は、当技術分野で公知の別の評価尺度および／または試験で測定される。

#### 【0504】

##### 低用量

一態様では、DDT化合物の低用量は、ドーパミン受容体D<sub>2</sub>の65%未満の受容体占有率を生じる量に相当する。ある変形では、低用量は、65%、60%、55%および50%未満のうちのいずれか1つのD<sub>2</sub>占有率をもたらす。

#### 【0505】

別の態様において、DDT化合物の低用量とは、約0.03mg/kgの一日量に相当する。別の変形では、低用量は、約0.03から約0.3mg/kgの一日量に相当する。別の変形では、低用量は、約0.3mg/kgの一日量に相当する。また別の変形では、低用量は、約0.03から約1mg/kgの一日量に相当する。さらなる変形では、低用量は、約0.01mg/kgの一日量に相当する。また別の変形では、低用量は、一日量0.01から約1mg/kgの一日量に相当する。さらなる変形では、低用量は、約0.5mg/kgの一日量に相当する。また別の変形では、低用量は、約0.5mg/kg未満の一日量に相当する。別の変形では、低用量は、一日量1mg/kg未満の一日量に相当する。

#### 【0506】

さらなる態様では、DDT化合物の低用量は、認知スケール、例えばMATRICSで決定された前認識効果を誘発するが、抗精神病性作用は誘発しない量に一致する。別の変形では、前認識効果は、以下のスケールおよび／または試験：MATRICS、Negative Symptoms Assessment scale (NSA)、Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)、Schedule for the Deficit Syndrome (GDS)、Negative symptom sub-scale of PANSS、MATRICS Consensus Cognition Battery (MCCB)、CNS Vital Signs、CogState battery、Cognitive Drug Research battery (CDR)、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)、Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS)、Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia (CGI-CogS)、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)、Test of Adaptive Behavior in Schizophrenia (TABS)、Independent Living Skills Inventory (ILS)、UCSD Performance-Based Skills Assessment (UPSA)、Cognitive Assessment Interview (CAI)、Global Assessment of Function from CAI (GAF)、Quality of Life Scale (QLS)、Maryland Assessment of Social Competence (MASC)、Calgary Depression Scale (CDS)、およびMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)、のうちの1つまたは複数の認知要素を測定することにより決定する。さらな

10

20

30

40

50

る変形では、前認識効果は、当技術分野で公知の別の評価尺度および／または試験により測定する。

#### 【0507】

本発明の別の態様において、DDT化合物の低用量は、抗精神病性作用を誘発する量の少なくとも約1/100に相当する。一変形では、抗精神病性作用は、アッセイ、例えばPANSSなどで測定する。別の変形では、抗精神病性作用は、PANSS、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)、Positive symptom sub-scale of PANSS、Young Mania Rating Scale (Y-MRS)、Mania Rating Scale (MRS)、のうちの1つまたは複数で測定する。さらなる変形では、抗精神病性作用は、別のスケールおよび／または当技術分野で公知の試験により測定する。

10

#### 【0508】

##### 単位剤形

DDT化合物は、様々な単位剤形で提供されてもよい。一態様では、単一の処置用量を提供する。一変形では、単位剤形は、本明細書中に記載されているDDT化合物の低用量を含む。別の変形では、単位剤形は、本明細書中に記載されているDDT化合物の高用量を含む。

#### 【0509】

別の態様では、併用療法剤形が、提供される。一変形では、組合せ剤形は、本明細書中に記載されているDDT化合物の低用量と、抗精神病性の処置に適切な第2の薬剤とを含む。別の変形では、組合せ剤形は、本明細書中に記載されているDDT化合物の高用量と、抗精神病処置に適した第2の薬剤とを含む。

20

#### 【0510】

##### キット

本発明は、DDT化合物を、本明細書中に詳述されている低用量での前認識効果、または本明細書中に詳述されている高用量での前認識効果および抗精神病性作用を達成するための指示書と共に含むキットをさらに提供する。一態様では、キットは、低用量のDDT化合物と、単に前認識効果を達成するための指示書とを含む。ある変形では、前認識効果には、(i)CIASの改善、例えば記憶（例えば、短期記憶、作業記憶、社会的な記憶）、注意、衝動性、言語の流暢さおよび実行機能のうちのいずれか1つまたは複数の改善、および／または(ii)統合失調症の陰性症状の改善、例えば、感情鈍麻、意欲消失、性快感消失症、アロギー、不安、自殺傾向、絶望、憂うつおよび気分の低下、のうちのいずれか1つまたは複数の改善などが含まれる。したがって、一態様では、前認識効果を達成するために使用するキットには、本明細書中に記載されているDDT化合物の低用量が含まれる。別の変形では、前認識効果を達成するために使用するキットには、本明細書中に記載されている低用量のDDT化合物を含有する単位剤形が含まれる。

30

#### 【0511】

さらなる態様では、本発明のキットは、高用量のDDT化合物と、認識促進および抗精神病性作用の両方を達成するための指示書とを含む。ある変形では、抗精神病性作用は、例えば、統合失調症の陽性症状（例えば、妄想、幻覚、混乱した思考および興奮）のうちのいずれか1つまたは複数の精神病性症状の改善を含む。高用量のDDT化合物を含むキットは、1つまたは複数の前認識効果および1つまたは複数の抗精神病性作用を達成するために使用してもよい。したがって、一態様では、認識促進および抗精神病性作用を達成するために使用されるキットは、本明細書中に記載されている高用量のDDT化合物を含む。別の変形では、認識促進および抗精神病性作用を達成するために使用するキットは、本明細書中に詳述されているDDT化合物の高用量を含有する単位剤形を含む。さらなる変形では、認識促進および抗精神病性作用を達成するのに使用するキットは、低用量のDDT化合物と、抗精神病性の処置に適した第2の薬剤とを含む。また別の変形では、認識促進および抗精神病性作用を達成するために使用するキットは、DDT化合物の高用量と、抗精神病処置に適した第2薬剤とを含む。一態様では、認識促進および抗精神病性作用

40

50

を達成するために使用するキットは、本明細書中に詳述されている単位剤形中のD D T化合物を含む。

#### 【0512】

##### 処置の方法

本発明は、認知および／または精神病が関係している疾患または状態を処置する方法を提供する。本発明は、D D T化合物を、それを必要とする対象に、薬学的有効量を投与することによって、認知障害および／または精神病性障害を処置する方法を提供する。一変形では、認知障害とは、本明細書で使用する場合、認知要素を含有する障害、例えば認知要素（例えば、C I A S）を含有する精神病性障害（例えば、統合失調症）などを含む、および意図する。一変形では、認知障害は、実行機能に影響を及ぼす障害である。一変形では、精神病性障害は、本明細書で使用する場合、精神病性要素を含有する障害、例えば精神病性要素（例えば、アルツハイマー病または認知症の精神病）を含有する認知障害（例えば、アルツハイマー病）などを含む、および意図する。一変形では、精神病性障害は、認知症に伴う精神病である。

10

#### 【0513】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象に、薬学的有効量でD D T化合物を投与することによって、認知を改善する方法を包含する。一変形では、認知を改善することは、認識機能障害に伴う1つまたは複数の症状を減少させることを含む。さらなる態様では、本発明は、（i）認知を改善する、および（i i）それを必要とする対象における、精神病性障害に伴う症状を減少させる方法を提供する。また別の態様では、本発明は、認知を改善し、それを必要とする対象における精神病性障害に伴う症状を減少させない方法を包含する。またさらなる態様では、本発明は、認知を改善し、それを必要とする対象における精神病性障害に伴う症状をあまり減少させない方法を提供する。ある変形では、それを必要とする対象は、他の認識促進および／または抗精神病性の処置に不応の個体である。

20

#### 【0514】

一態様では、本発明は、低用量または高用量のいずれかで、D D T化合物を投与することによって、認知を改善し、および／または認識機能障害に伴う症状を減少させる方法を対象とする。一変形では、認知を改善することは、（i）C I A Sの改善、例えば、記憶（例えば、短期記憶、作業記憶、社会的記憶）、注意、衝動性、言語の流暢さおよび実行機能のうちのいずれか1つまたは複数の改善、および／または（i i）統合失調症の陰性症状の改善、例えば、感情鈍麻、意欲消失、性快感消失症、アロギー、不安、自殺傾向、絶望、憂うつおよび気分の低下のうちのいずれか1つまたは複数の改善を含む。

30

#### 【0515】

さらなる態様では、本発明は、D D T化合物を高用量で投与することにより、（i）認知を改善する（例えば、本明細書中に記述された通り）および／または認識機能障害に伴う症状を減少させること、および（i i）精神病性障害に伴う症状を減少させることの両方の方法を提供する。一変形では、精神病性障害に伴う症状を減少させることは、精神病性症状、例えば統合失調症の陽性症状（例えば、妄想、幻覚、混乱した思考および興奮）のうちのいずれか1つまたは複数の改善を含む。一変形では、本発明は、高用量のD D T化合物を投与することによって、統合失調症を処置する方法を対象とする。別の変形では、本発明は、高用量のD D T化合物を投与することによって、統合失調症の陽性症状のうちの1つまたは複数の症状を減少させる方法を提供する。さらなる変形では、本発明は、高用量のD D T化合物を投与することによって、統合失調症の1つまたは複数の陽性の症状および／または陰性症状のうちの1つまたは複数の症状を減少させる方法を包含する。また別の変形では、本発明は、高用量のD D T化合物を投与することによって、C I A Sの陽性症状のうちの1つまたは複数の症状および／またはC I A Sの1つまたは複数の症状を減少させる方法を提供する。また別の変形では、本発明は、高用量のD D T化合物を投与することによって、統合失調症の、陽性症状のうちの1つまたは複数の症状、および／または陰性症状のうちの1つまたは複数の症状、および／または1つまたは複数の混乱

40

50

症状を減少させる方法を提供する。

【0516】

別の態様において、本発明は、DDT化合物を低用量で投与することによって、認知を改善し、および／または認識機能障害に伴う症状を減少させ、および精神病性障害に伴う症状を減少させない方法を対象とする。一変形では、認知を改善することは、(i) CIASの改善、例えば、記憶（例えば、短期記憶、作業記憶、社会的記憶）、注意、衝動性、言語の流暢さおよび実行機能などのうちのいずれか1つまたは複数の改善、および／または(ii)統合失調症の陰性症状の改善、例えば感情鈍麻、意欲消失、性快感消失症、アロギー、不安、自殺傾向、絶望、うつ病および気分の低下のうちのいずれか1つまたは複数の改善を含む。

10

【0517】

また別の態様では、本発明は、DDT化合物を低用量で投与することによって、認知を改善する、および／または、精神病性障害に伴う症状を有意に改善することなく認識機能障害に伴う症状を減少させる方法を包含する。

【0518】

薬物の製造方法

本発明のさらなる態様では、薬物の製造におけるDDT化合物およびその組成物の使用が提供される。特に、認知および／または精神病が関係している疾患または状態の処置における使用のための、薬物の製造が本明細書中に記載されている。さらに、DDT化合物の医薬組成物もまた、認知および／または精神病が関係している疾患または状態の処置における使用のための、薬物の製造においての使用が意図されている。

20

【0519】

用量／処置を決定する方法

本発明は、それを必要とする個体において(i)前認識効果のみを達成するため、または(ii)前認識効果および抗精神病性作用の両方を達成するためのいずれかのために、DDT化合物の適切なまたは最適な用量を決定する方法をさらに包含する。一態様では、適切な用量は、D<sub>2</sub>占有率のパーセンテージを測定し、これに応じて、個体の用量を調整することにより決定する。一変形では、当技術分野で公知の方法、例えばPETで測定したD<sub>2</sub>占有率が65%未満である場合、抗精神病性作用を達成するために用量を増加させる。別の変形では、D<sub>2</sub>占有率が65%、60%、55%、および50%未満のうちのいずれか1つである場合、抗精神病性作用を達成するために用量を増加させる。さらなる変形では、D<sub>2</sub>占有率が少なくとも65%の場合、抗精神病性作用ではなく認識促進を達成するように用量を減少させる。また別の変形では、D<sub>2</sub>占有率が65%、70%、75%、80%および90%のうちのいずれか1つを超える場合、認識促進を達成し、抗精神病性作用を達成しないよう、用量を減少させる。さらなる変形では、D<sub>2</sub>占有率が65%を超える場合、認識促進を達成し、抗精神病性作用を有意に達成しないよう、用量を減少させる。少なくとも65%のD<sub>2</sub>占有率、または65%、70%、75%、80%および90%のうちのいずれか1つを超えるD<sub>2</sub>占有率が1つ示唆することは、精神病性障害に伴う1つまたは複数の症状の数または重症度の減少である。

30

【0520】

別の態様において、適切な用量は、個体の認識促進および／または抗精神病性作用を評価し、これに応じて、個々の用量を調整することにより決定する。例えば一変形では、当技術分野で公知の適切な試験および／または評価尺度でそのように評価され得るよう、個体において、第1用量が抗精神病性作用を誘発していないと判定された場合、第2用量レベルで抗精神病性作用を達成するために、個体の用量を第1用量からより高い第2用量へと増加させる。別の変形では、第1用量からより低い第2用量へと用量を減少させ、この第2用量は依然として、抗精神病性作用を達成し、しかも第1用量と比較して、副作用を減少させる。副作用は、当技術分野で公知の適切な試験および／または評価尺度により測定することができる。別の変形では、第1用量からより低い第2用量へ用量を減少させることによって、認識促進を達成し、抗精神病性作用は達成しない。別の変形では、用量

40

50

を、第1用量からより低い第2用量へと減少させることによって、認識促進を達成し、抗精神病性作用を達成せず、この用量で誘発される副作用の数または量は第1用量よりも少ない。したがって、また別の変形では、用量は最小限の用量まで減少させ、適切な試験および／または評価尺度により測定した場合、依然として前認識効果を達成し、しかも副作用を減少させる。

#### 【0521】

一態様では、上に記述の通り、ある期間、例えば1週間、2週間、3週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月またはそれ以上（例えば、個体の処置の全期間にわたって）の間、個体の処置を監視することによって、個体の用量レベルを必要に応じて調整する。よって、本明細書中に詳述されている個別化された処置は、処置パラメータを測定し、これに応じて用量を調整することによって、処置に対する個体の初期反応および継続した反応に従い最適な用量を達成する方法を提供する。

10

#### 【0522】

##### 一般的合成法

本発明の化合物は、以下に一般的に、本明細書中これ以降に実施例でより具体的に記載された、いくつかの方法で調製することができる。以下の方法の記載において、表されている式に使用されている記号は、特に指定しない限り、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(C)またはこれらの任意の変形と関連して、上に記載の基を表すものと理解されるべきである。

#### 【0523】

化合物のある特定の鏡像異性体を得ることが望まれる場合、これは、鏡像異性体を分離または分解するための任意の適切な従来の手順を用いて、鏡像異性体の対応する混合物から得ることができる。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、例えばラセミ体、および適切なキラル化合物などの混合物の反応により生成することができる。次いでジアステレオマーは、任意の便利な手段、例えば結晶化などにより分離し、所望の鏡像異性体を回収することができる。別の分割方法では、ラセミ体は、キラルな高速液体クロマトグラフィーを用いて分離することができる。あるいは、必要に応じて、ある特定の鏡像異性体は、記述した方法の1つにおける適切なキラルな中間体を用いて、得ることができる。

20

#### 【0524】

クロマトグラフィー、再結晶および他の従来分離手順を、化合物のある特定の異性体を得る、さもなければ、反応の生成物を精製することを所望する場合には、中間体または最終生成物に使用することができる。

30

#### 【0525】

本明細書中以下の略語を用いる：薄層クロマトグラフィー(TLC)、時間(h)、分(min.)、秒(sec.)、エタノール(EtOH)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、トリフルオロ酢酸(TFA)、テトラヒドロフラン(THF)、正常(N)、水性(aq.)、メタノール(MeOH)、ジクロロメタン(DCM)、保持因子(Rf)。

#### 【0526】

本発明の化合物の合成に使用した中間体を合成する方法を一般的方法1として示す。Rなどの識別子は、以下の方法に示されているが、他で異なる識別子または変形が使用されていても、これらの部分は、本明細書中に詳述されている化合物に適用されることが理解されよう。以下の本方法に示されている特定の物質への変更が意図されていること、例えば、フェニルなどのアリール基を有する化合物を使用する方法は、ピリジルなどのヘテロアリール基を有する化合物を用いて、同様に利用することによって、生成物を含有するヘテロアリールに到達することができることも理解されよう。

40

#### 【0527】

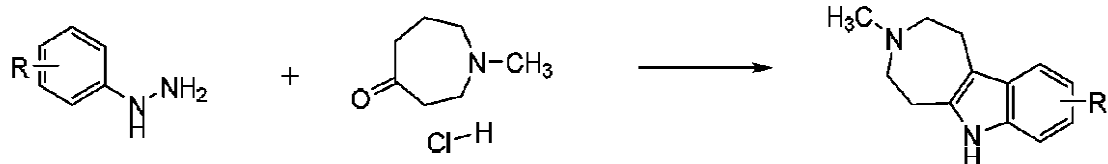
##### 一般的方法1

#### 【0528】

50



## 【化 1 3 1】



1-メチルアゼパン-4-オン塩酸塩（1当量）および適切に置換されたアリールヒドラジン塩酸塩（1当量）を、7%硫酸の1,4-ジオキサン（2～3 mL）中混合物の中で、窒素下で一晩還流させる。この混合物を氷上に注ぎ、50%水性NaOHで塩基性化する。生成した沈殿物を濾過し、水でよく洗浄し、空气中で乾燥することによって、置換された1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール誘導体を得る。

10

## 【0 5 2 9】

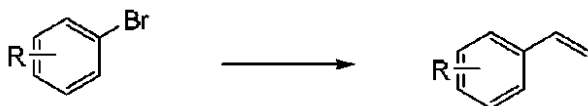
本発明の化合物の合成において使用される別の中間体を合成する方法を一般的方法2として示す。

## 【0 5 3 0】

一般的方法2

## 【0 5 3 1】

## 【化 1 3 2】



20

適切なアリールブロミド（1当量）をDMF中に溶解する。トリブチルビニルスズ（1.1当量）およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（0.02当量）を窒素下室温でこの溶液に加え、この反応混合物を100℃で1.5時間加熱する。この反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、DCMで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、40℃未満で、減圧下で濃縮する。この粗生成物をシリカゲル中のカラムクロマトグラフィーを介して精製することによって、所望のビニルアレン誘導体を得る。

## 【0 5 3 2】

30

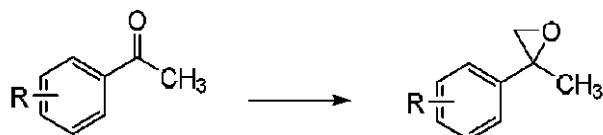
本発明の化合物の合成において使用される別の中間体を合成する方法を一般的方法3として示す。

## 【0 5 3 3】

一般的方法3

## 【0 5 3 4】

## 【化 1 3 3】



40

NaH（1当量）をDMSOに加え、1時間65℃に加熱する。THFを同じ温度で加え、この反応混合物をもう10分間加熱し、この後で反応混合物を0℃に冷却する。次いで、トリメチルスルホニウムヨード（1当量）を加え、この反応混合物を10分間攪拌する。適切なケトン（1当量）のTHF中溶液を滴加する。添加完了後、この反応混合物を室温で2時間攪拌する。この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、生成物をジエチルエーテル中に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、25℃で濃縮する。

## 【0 5 3 5】

本発明のある特定の化合物を合成する方法を、一般的方法4として示す。

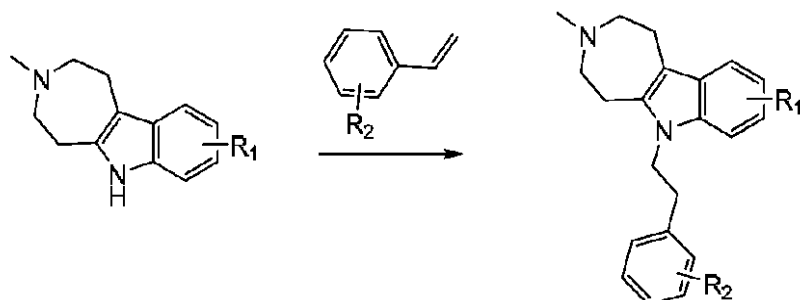
## 【0 5 3 6】

一般的方法4

50

【0537】

【化134】



10

適切に置換された1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(1当量)、2-トリフルオロメチル-5-ビニルピリジン(1.1当量)およびKOH(3.5当量)のNMP(0.5mL/mmol)中混合物を攪拌し、50~100℃で3時間加熱する。この反応混合物を室温に冷却し、氷および飽和した水性NaClを添加することによって希釈する。この水性混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮することによって、粗生成物を得る。この粗生成物を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーまたは逆相HPLCのいずれかにより精製する。

【0538】

20

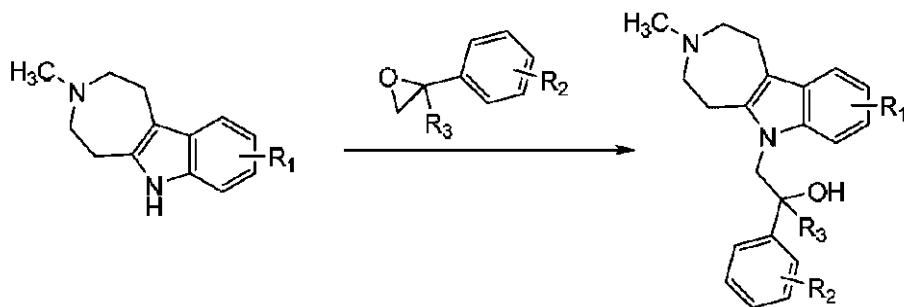
本発明のある特定の化合物を合成する方法を、一般的方法5として示す。

【0539】

一般的方法5

【0540】

【化135】



30

適切に置換された1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(1当量)を、DMF(2mL/mmol)中に溶解する。この溶液に、水素化ナトリウム(2.2当量)を、室温で少しずつ加え、10分間攪拌する。DMF(0.5mL/mmol)中の適切なアリールオキシラン(2当量)を、10分間にわたり滴加し、一晚室温で攪拌する。この生成物をLCMSで検出し、この反応混合物をメタノールでクエンチし、濃縮乾燥する。残留物に水を加え、生成物を酢酸エチル(3×50mL)中に抽出する。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。この粗生成物を逆相クロマトグラフィーで精製する。

40

【0541】

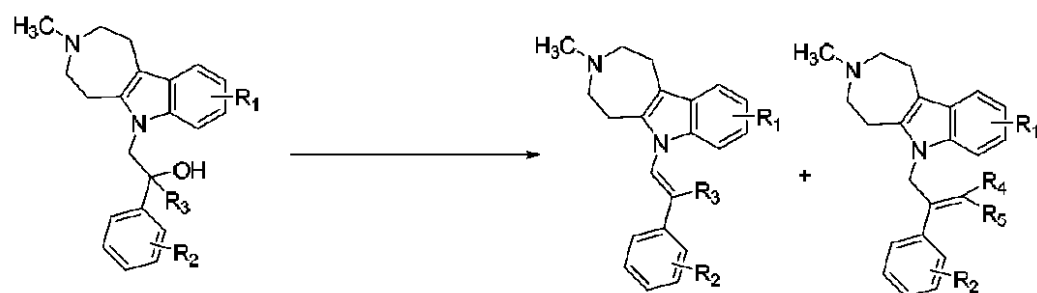
本発明のある特定の化合物を合成する方法を、一般的方法6として示す。

【0542】

一般的方法6

【0543】

## 【化 1 3 6】



適切に置換された 2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル) エタノール (1 当量) を、25% 水性  $H_2SO_4$  (8 mL / mmol) 中に取り出し、90℃で3時間攪拌する。この反応物を TLC および LCMS でモニターする。この反応混合物を冷却し、KOH 水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出する。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。この粗生成物を、逆相クロマトグラフィーを用いて精製する。

10

## 【0 5 4 4】

本発明のある特定の化合物を合成する方法を、一般的方法 7 として示す。

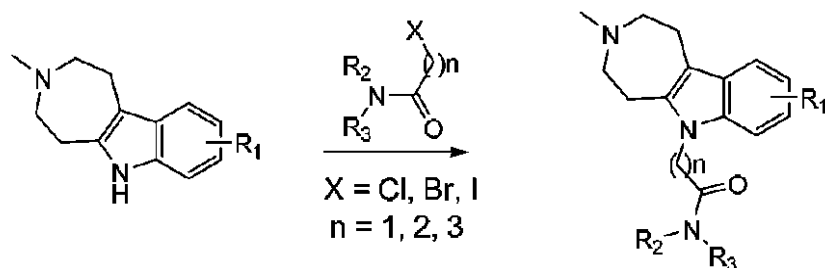
## 【0 5 4 5】

一般的方法 7

## 【0 5 4 6】

20

## 【化 1 3 7】



適切に置換された 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (1 当量) を、DMF 中に取り出す。CuI (0.1 当量)、L-プロリン (0.2 当量) および  $K_3PO_4$  (2 当量) をこの溶液に加え、混合物を室温で 10 分間攪拌する。2-ハロアセトアミド誘導体 (1.2 当量) を滴加する。この反応混合物を 90℃で 12 時間加熱する。反応完了後、この反応混合物を、セライトを介して濾過する。DMF を減圧下で蒸発させ、次いで残留物を酢酸エチルで抽出する。有機層を無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、粗生成物を得る。これをカラムクロマトグラフィーで精製する。

30

## 【0 5 4 7】

本発明のある特定の化合物を合成する方法を、一般的方法 8 として示す。

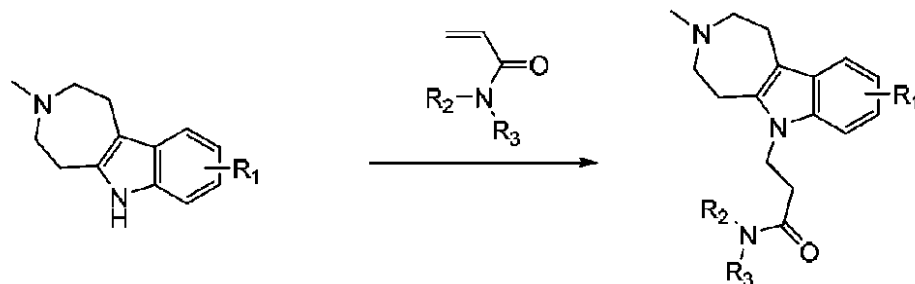
## 【0 5 4 8】

一般的方法 8

## 【0 5 4 9】

40

【化 1 3 8】



水素化ナトリウム（１．５当量）をヘキサンで洗浄し、油を除去し、真空下で乾燥させる。次いでこれをTHF中に懸濁させる。この懸濁液に、THF中カルボリン（１当量）を０℃で滴加する。次いで、この反応混合物を０．５時間攪拌する。ビニル化合物（２当量）のTHF中溶液を反応混合物に滴加する。この反応混合物を室温で２時間攪拌し、TLCでモニターする。反応完了後、この反応混合物を氷水でクエンチする。この粗製化合物を分取TLCで精製する。この純粋な化合物をエタノール性HCl中で攪拌することによって、対応するHCl塩を得る。

10

【0 5 5 0】

本発明のある特定の化合物を合成する方法を、一般的方法９として示す。

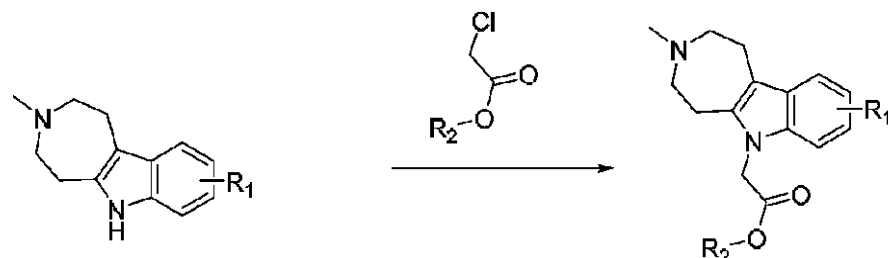
【0 5 5 1】

一般的方法９

20

【0 5 5 2】

【化 1 3 9】



置換されたカルボリン（１当量）をDMF中に取り出す。CuI（９mg、０．０４６mmol）、L-プロリン（０．２当量）およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（２当量）を溶液に加え、混合物を室温で１０分間攪拌する。２-クロロ酢酸塩（１．２当量）を滴加する。この反応混合物を、１２時間９０℃に加熱する。反応完了後、この反応混合物を、セライトを介して濾過する。DMFを減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチルで抽出する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。次いで、精製された化合物を、HCl中のエタノール中に取り出すことによって、所望の化合物のHCl塩を得る。

30

【0 5 5 3】

本発明の化合物の合成に使用される別の中間体を合成する方法を、一般的方法１０として示す。

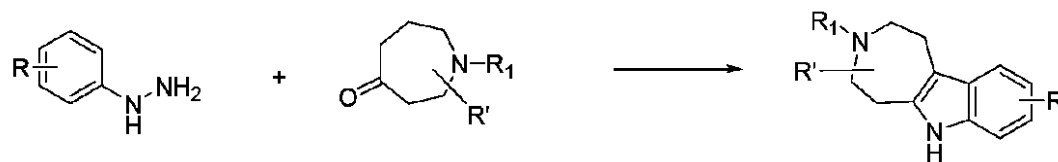
【0 5 5 4】

一般的方法１０

40

【0 5 5 5】

【化 1 4 0】



適切に置換されたアゼパン-４-オン塩酸塩（１当量）および適切に置換されたアリールヒドラジン塩酸塩（１当量）を、７％硫酸の１，４-ジオキサン中混合物の中で、窒素

50

下で一晩還流させる。混合物を氷上に注ぎ、50%水性NaOHで塩基性化する。生成した沈殿物を濾過し、水でよく洗浄し、空气中で乾燥させることによって、置換された1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール誘導体を得る。

【0556】

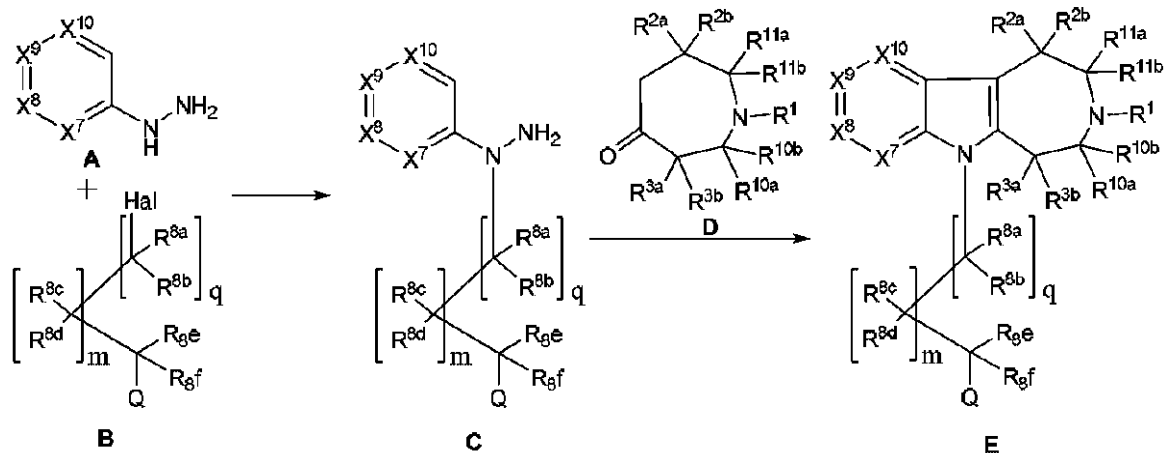
本発明の化合物を合成する方法を、一般的方法11に示す。

【0557】

一般的方法11

【0558】

【化141】



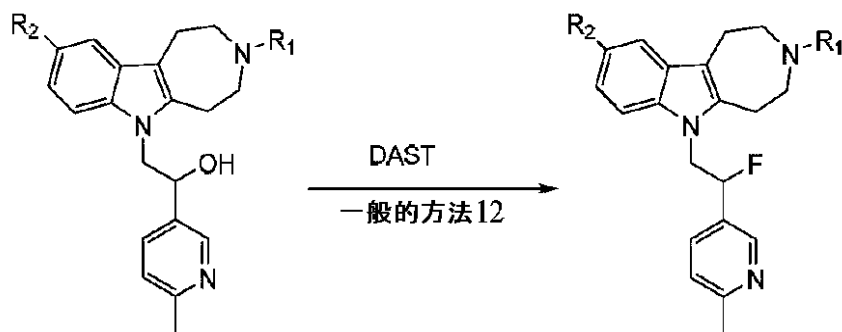
一般的に、適切に置換されたヒドラジンAを、適切に置換されたハロゲン化アルキルBと反応させることによって、置換されたヒドラジンCを生成することができ、このヒドラジンの内部の窒素は、上に示されているように置換されている。中間体Dと適切に置換されたアゼパン-4-オンDとの反応により、構造Eに、より一般的に記載されている型の構造が得られるはずである。

【0559】

一般的方法12

【0560】

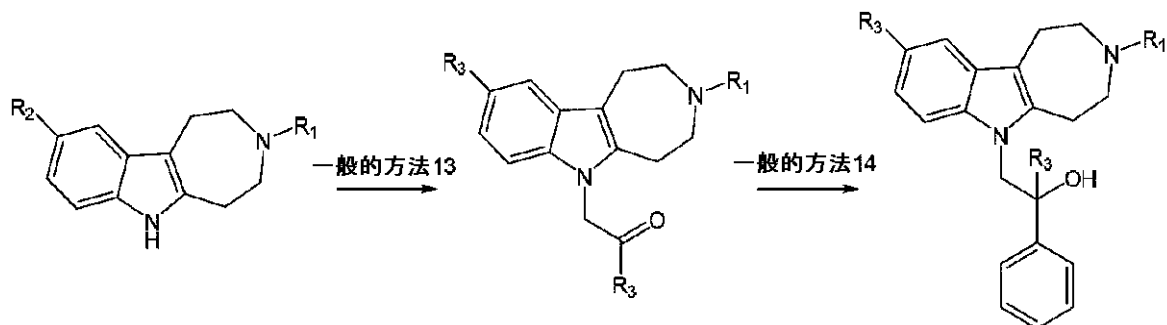
【化142】



適切なアルコール-カルボリン（1当量）をDCM中に溶解し、この溶液を0℃に冷却する。三フッ化ジエチルアミノ硫黄（DAST）（1.5当量）を滴加し、この反応混合物を室温で2時間攪拌する。この反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で希釈し、有機層を分離する。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。残留物を中性アルミナ上のクロマトグラフィーで精製することによって、フッ化生成物を得る。

【0561】

## 【化 1 4 3】



10

## 一般的方法 1 3

適切なカルボリン（1当量）のN-メチル-2-ピロリドン中溶液に、KOH（7当量）を加える。この反応混合物を室温で20分間攪拌する。適切な2-ブロモ-1-（アリール）エタノン（1当量）のN-メチル-2-ピロリドン中溶液を滴加し、攪拌をさらに2～4時間継続する。この反応物をLCMSおよびTLCでモニターする。水を添加することにより、この反応混合物を希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、ケト生成物を得る。

## 【0 5 6 2】

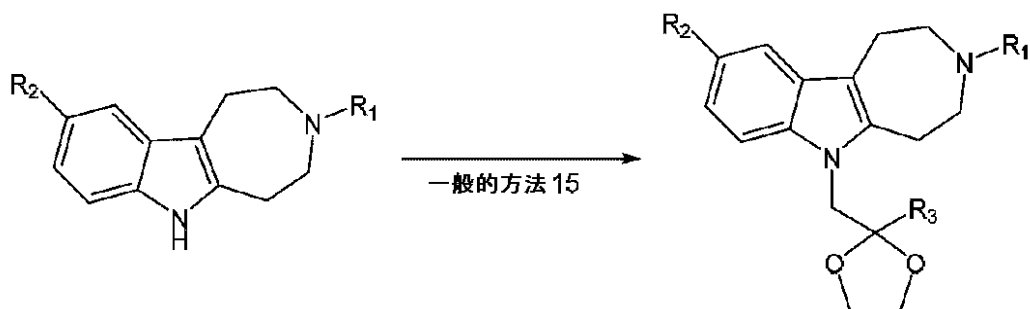
## 一般的方法 1 4

一般的方法 1 3（1当量）からのケト化合物を無水THF中に溶解する。グリニャール試薬（3当量）を、窒素雰囲気下、室温で滴加し、反応混合物を室温で1時間攪拌する。この反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をHPLCで精製することによって、純粋なアルコール生成物を得る。

20

## 【0 5 6 3】

## 【化 1 4 4】



30

## 一般的方法 1 5

適切に置換されたカルボリン（1当量）をDMF（1mmolにつき2mL）中に溶解し、水素化ナトリウム（2当量）を窒素雰囲気下で加える。適切な2-（ブロモメチル）-1, 3-ジオキソラン（1当量）を加え、この反応混合物を100℃で一晩加熱する。この反応混合物を、水を添加することによって希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、純粋なジオキソラニル生成物を得る。

40

## 【0 5 6 4】

上に記載の方法は、当業者に公知の通りに適用してもよい。各一般的方法の具体例を以下の実施例において提供する。適応することによって、本明細書中に詳述されている化合物に到達することができる追加の合成方法は、これら両方が2008年10月27日に出願された、米国出願第12/259, 234号およびPCT出願番号PCT/US2008/081390において見出すことができる。

## 【0 5 6 5】

50

以下の実施例は、本発明を制限するためではなく、説明するために提供される。

【0566】

本明細書中に開示されるすべての参照文献は、それら全体が参照により組み込まれている。

【実施例】

【0567】

(実施例1)

9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ [4, 5-b] インドールの調製

一般手順1に従うことにより標題化合物を調製した。1-メチルアゼパン-4-オン塩酸塩 (164 mg, 1 mmol) および4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (179 mg, 1 mmol) を、窒素下7%硫酸の1, 4-ジオキサン混合物 (2~3 mL) 中終夜加熱した。反応を通して2液層が維持された。混合物を氷に注ぎ入れ、50% NaOH水溶液で塩基性化した。得られた沈殿物を濾過し、水でしっかり洗浄し、空气中で乾燥させて、9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ [4, 5-b] インドールを暗茶褐色固体として得た (183 mg, 収率78%)。

【0568】

(実施例2)

1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドールの調製

一般手順1に従うことにより標題化合物を調製した。p-トリルヒドラジン塩酸塩 (15 g, 94.55 mmol) を1, 4-ジオキサン中の7% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (650 mL) に溶解し、1-メチルアゼパン-4-オン・HCl (15.4 g, 94.55 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を80℃で14時間攪拌した。反応完結後、反応物を50% NaOH溶液でゆっくり塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル100~200メッシュ、溶離液: 10% メタノール-DCM) により精製して、3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (5 g) を得た。

【0569】

(実施例3)

2-エチル-5-ビニル-ピリジンの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。2-エチル-5-ブロモ-ピリジン (0.6 g, 0.00322 mol) をDMF: THF (3:1, 6 mL) に溶解し、この溶液に、トリブチルビニルスズ (1.03 mL, 0.00354 mol) およびPd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.048 g, 0.000041 mol) を窒素下室温で加え、混合物を100℃で30分間加熱した。反応完結 (TLC) 後、反応混合物を室温に冷却し、水 (60 mL) で希釈し、DCM (3×100 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、40℃未満の回転蒸発器を用いて減圧下に濃縮した。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2% 酢酸エチル: ヘキサン、カラム径-5.0 cm, シリカ長-約5インチ) により精製して、2-エチル-5-ビニルピリジンを薄黄色液体として得た (0.4 g, 収率93%)。

【0570】

(実施例4)

2-イソプロピル-5-ビニル-ピリジンの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。5-ブロモ-2-イソプロピル-ピリジン (0.75 g, 3.7 mmol) をDMF: THF (3:1, 6 mL) に溶解した。トリブチルビニルスズ (1.2 mL, 4.12 mmol) およびPd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.070 g, 0.06 mmol) をこの溶液に窒素下室温で加え、100℃で30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (60 mL) で希釈し、DCM (3×100

10

20

30

40

50

mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、40℃未満の減圧下に濃縮した。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90%DCM-ヘキサン、カラム径-5.0cm、シリカ長-約5インチ)により精製して、2-イソプロピル-5-ビニルピリジンを薄黄色液体として得た(0.5g、収率90%)。

#### 【0571】

##### (実施例5)

##### 2-トリフルオロメチル-5-ビニル-ピリジンの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。5-ブロモ-2-トリフルオロメチルピリジン(2.0g、8.8mmol)をDMF:THF(3:1、12mL)に溶解した。トリブチルビニルスズ(3.0g、9.68mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.135g、0.11mmol)をこの溶液に窒素下室温に加え、100℃で2時間加熱した。反応完結(TLC)後、反応混合物を室温に冷却し、水(120mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、40℃未満の回転蒸発器を用いて減圧下に濃縮した。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2%酢酸エチル:ヘキサン、カラム径-5.0cm、シリカ長-約5インチ)により精製して、2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジンを薄黄色油として得た(0.8g、収率52%)。

#### 【0572】

##### (実施例6)

##### メチル5-ビニルピリジン-2-カルボキシレートの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。メチル5-ブロモピリジン-2-カルボキシレート(4.0g、18.5mmol)をジオキサン160mLに溶解した。ビニルトリブチルスズ(11.7g、37mmol)をこの溶液に25℃に加え、続いてジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1.5g、mmol)を加えた。反応混合物を脱気し、窒素で5分間パージし、次いで100℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧下に蒸発させ、残渣をSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィー(100~200メッシュ、溶離液:ヘキサン-50%酢酸エチル-ヘキサン濃度勾配)により精製した。必要なフラクションを40℃未満の減圧下に濃縮して、メチル5-ビニルピリジン-2-カルボキシレート2gを淡黄色油として得た(-20℃で固体)。TLC40%酢酸エチル:ヘキサン中Rf0.3。

#### 【0573】

##### (実施例7)

##### 2-メチル-5-ビニル-ピリジンの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。5-ブロモ-2-メチルピリジン(5g、29.0mmol)をDMF:THF(3:1、35mL)に溶解し、トリブチルビニルスズ(10.2g、31.9mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.44g、0.432mmol)をこの溶液に窒素下室温に加え、100℃で2時間加熱した。反応完結(TLC)後、反応混合物を室温に冷却し、水(350mL)で希釈し、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、40℃未満の回転蒸発器を用いて減圧下に濃縮した。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6%酢酸エチル:ヘキサン、カラム径-2.5cm、シリカ長-約5インチ)により精製して、2-メチル-5-ビニルピリジンを薄黄色油として得た(1.6g、収率47%)。

#### 【0574】

##### (実施例8)

##### 3-ビニルピリジンの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。3-ブロモピリジン(3.0g、18.9mmol)をDMF(9mL)に溶解し、トリブチルビニルスズ(6.62g、20.8mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.326g、0.282mmol)をこの溶液に窒素下室温に加え、80℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(



90 mL)で希釈し、DCM (3×150 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、40℃未満の減圧下に濃縮した。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5%酢酸エチル:ヘキサン、カラム径5.0 cm、シリカ長約5インチ)により精製して、所望の化合物を薄黄色液体として得た(0.62 g、収率30%)。

#### 【0575】

(実施例9)

2-メチル-5-ビニルピリミジンの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。5-ブロモ-2-メチルピリミジン(1.7 g、9.87 mmol)をDMF:THF(3:1、24 mL)に溶解した。トリブチルビニルスズ(3.2 mL、10.8 mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.148 g、0.128 mmol)をこの溶液に窒素下室温に加え、120℃で30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(60 mL)で希釈し、DCM(3×100 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、40℃未満の回転蒸発器を用いて減圧下に濃縮した。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20%酢酸エチル:ヘキサン、カラム径5.0 cm、シリカ長約5インチ)により精製して、2-メチル-5-ビニルピリミジンを薄黄色液体として得た(1.1 g、収率91%)。

#### 【0576】

(実施例10)

5-ビニルピリミジンの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。5-ブロモピリミジン(0.5 g、3.2 mmol)をDMF(6 mL)に溶解し、この溶液に、トリブチルビニルスズ(1.15 g、3.5 mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.06 g、0.05 mmol)を窒素下室温に加え、100℃で1.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(60 mL)で希釈し、DCM(3×100 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、40℃未満の回転蒸発器を用いて減圧下に濃縮した。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4%酢酸エチル:ヘキサン、カラム径2.5 cm、シリカ長約5インチ)により精製して、5-ビニルピリミジンを薄黄色液体として得た(0.32 g、収率95%)。

#### 【0577】

(実施例11)

2-メチル-5-ビニルピラジンの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。5-ブロモ-2-メチルピラジン(2.0 g、11 mmol)をDMF:THF(3:1、24 mL)に溶解した。トリブチルビニルスズ(3.0 g、12.6 mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.172 g、0.143 mmol)をこの溶液に窒素下室温に加え、100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(240 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×150 mL)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、40℃未満の減圧下に濃縮した。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2%酢酸エチル:ヘキサン、カラム径5.0 cm、シリカ長約5インチ)により精製して、2-メチル-5-ビニルピラジンを薄黄色油として得た(1.0 g、収率71%)。

#### 【0578】

(実施例12)

1-メチル-5-ビニルピリジン-2(1H)-オンの調製

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(2 g、10.63 mmol)の1,4-ジオキサン20 mL溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.834 g、1.19 mmol)を室温に加え、同じ温度で5分間攪拌した。トリブチルビニルスズ(3.46 mL、1.19 mmol)を室温でゆっくりに加え、100~105℃で2時間攪拌した

。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。出発物完結後、溶媒を蒸発させ、残渣を60%酢酸エチル-ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-メチル-5-ビニルピリジン-2(1H)-オン1.2gを得た。

**【0579】**

(実施例13)

**2-プロピル-5-ビニル-ピリジンの調製**

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。5-ブロモ-2-プロピル-ピリジン(0.5g、2.5mmol)をDMF:THF(3:1、8mL)に溶解した。この溶液に、トリブチルビニルスズ(1.3mL、3.7mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.057g、0.05mmol)を窒素下室温に加え、100℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(80mL)で希釈し、DCM(3×100mL)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、40℃未満の回転蒸発器を用いて減圧下に濃縮した。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3%酢酸エチル:ヘキサン、カラム径-2.5.0cm、シリカ長-約5インチ)により精製して、2-プロピル-5-ビニルピリジンを薄黄色液体として得た(0.15g、収率41%)。

**【0580】**

(実施例14)

**5-ビニルピコリン酸の調製**

一般手順2に従うことにより標題化合物を調製した。5-ブロモピリジン-2-カルボン酸(5g、24.75mmol)の1,4-ジオキサン50mL溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(2.08g、2.96mmol)を室温に加え、室温で5分間攪拌した。トリブチルビニルスズ(11.7g、36.9mmol)を室温でゆっくりに加え、100℃で3時間攪拌した。反応混合物をTLCおよびLCMSにより監視した。出発物完結後、40℃未満で溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-ビニルピリジン-2-カルボン酸(3.5g、94.5%)を得た。

**【0581】**

(実施例15)

**2-メチル-5-(オキシラン-2-イル)ピリジンの調製**

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSO(4mL)を油中NaH60%分散液(0.314g、7.8mmol、1.3当量)に加え、65℃に1時間加熱した。THF(10mL)を同じ温度に加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド(1.2g、5.9mmol、1当量)を加え、10分間攪拌し、次いで6-メチルニコチンアルデヒド(0.720g、5.9mmol、1当量)のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌し、生成物をLCMSにより検出した。反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、生成物をジエチルエーテル(4×50mL)に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、粗生成物2-メチル-5-(オキシラン-2-イル)ピリジン(1.1g粗製物)を得た。

**【0582】**

(実施例16)

**2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキシランの調製**

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。トリメチルスルホニウムヨージド(3.5g、17.15mmol、1.2当量)のDMSO(30mL)溶液に、油中水素化ナトリウム50%~55%分散液(0.97g、22.2mmol、1.5当量)を5分かけて少しずつ加え、室温で1時間攪拌した。1-(4-フルオロフェニル)エタノン(2g、14.47mmol、1当量)のDMSO(10mL)溶液を反応混合物に20分かけて滴下添加し、室温で4時間攪拌した。反応の進行をTLCによりチェックし、反応混合物を水100mLに注ぎ入れ、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わ

せた有機抽出物を水（ $2 \times 150 \text{ mL}$ ）で、続いてブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固して、茶褐色油（ $2.2 \text{ g}$ ）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ $\text{d6-アセトン}$ ）は構造と一致した。生成物  $\text{Rf } 0.8$ （酢酸エチル：ヘキサン  $10:90$ ）。

**【0583】**

（実施例 17）

**2-*p*-トリルオキシランの調製**

一般手順 3 に従うことにより標題化合物を調製した。トリメチルスルホニウムヨージド（ $10.28 \text{ g}$ 、 $50.37 \text{ mmol}$ 、 $1.2$  当量）の  $\text{DMSO}$ （ $70 \text{ mL}$ ）溶液に、油中水素化ナトリウム  $60\%$  分散液（ $2.82 \text{ g}$ 、 $70.5 \text{ mmol}$ 、 $1.7$  当量）を 5 分かけて少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌した。4-メチルベンズアルデヒド（ $5.0 \text{ g}$ 、 $42.0 \text{ mmol}$ 、 $1$  当量）の  $\text{DMSO}$ （ $25 \text{ mL}$ ）溶液を反応混合物に 20 分かけて滴下添加した。これを室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を  $\text{TLC}$  によりチェックし、反応混合物を水（ $150 \text{ mL}$ ）に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固して、2-*p*-トリルオキシラン（ $5.2 \text{ g}$ ）を得た。

**【0584】**

（実施例 18）

**3-（オキシラン-2-イル）ピリジンの調製**

一般手順 3 に従うことにより標題化合物を調製した。油中水素化ナトリウム  $50\%$  分散液（ $1.64 \text{ g}$ 、 $34.2 \text{ mmol}$ 、 $1.8$  当量）を  $\text{DMSO}$ （ $12 \text{ mL}$ ）に溶解し、 $65^\circ\text{C}$  で 1 時間加熱した。 $\text{THF}$ （ $36 \text{ mL}$ ）を同じ温度で加え、10 分間加熱した。反応混合物を  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、トリメチルスルホニウムヨージド（ $3.81 \text{ g}$ 、 $18.6 \text{ mmol}$ 、 $1$  当量）を、続いてニコチンアルデヒド（ $2 \text{ g}$ 、 $18.6 \text{ mmol}$ 、 $1$  当量）を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応を  $\text{TLC}$  および  $\text{LCMS}$  により監視した。反応完結後、反応混合物を水に注ぎ入れ、ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させて、3-（オキシラン-2-イル）ピリジン（ $1 \text{ g}$ ）を得た。

**【0585】**

（実施例 19）

**2-（2, 4, 6-トリフルオロフェニル）-2-メチルオキシランの調製**

一般手順 3 に従うことにより標題化合物を調製した。 $\text{DMSO}$  を  $\text{NaH}$ （ $1$  当量）に加え、 $65^\circ\text{C}$  に 1 時間加熱した。 $\text{THF}$  を同じ温度で加え、さらに 10 分間加熱した。10 分後、反応混合物を  $0^\circ\text{C}$  に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（ $1$  当量）を加え、10 分間攪拌し、その後 1-（2, 4, 6-トリフルオロフェニル）エタノン（ $1$  当量）の  $\text{THF}$  溶液を滴下添加した。この添加完了後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。生成物を  $\text{LCMS}$  により検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（ $4 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、 $25^\circ\text{C}$  で濃縮して、生成物を得た。

**【0586】**

（実施例 20）

**2-（2, 4-ジクロロフェニル）-2-メチルオキシランの調製**

一般手順 3 に従うことにより標題化合物を調製した。 $\text{DMSO}$  を  $\text{NaH}$ （ $1$  当量）に加え、 $65^\circ\text{C}$  に 1 時間加熱した。 $\text{THF}$  を同じ温度で加え、さらに 10 分間加熱した。10 分後、反応混合物を  $0^\circ\text{C}$  に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（ $1$  当量）を加え、反応混合物を 10 分間攪拌し、その後 1-（2, 4-ジクロロフェニル）エタノン（ $1$  当量）の  $\text{THF}$  溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。生成物を  $\text{LCMS}$  により検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（ $4 \times 50 \text{ mL}$ ）に抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、 $25^\circ\text{C}$  で濃縮して、生成物を得た。

**【0587】**

（実施例 21）

**2-（2, 4-ジフルオロフェニル）-2-メチルオキシランの調製**

一般手順 3 に従うことにより標題化合物を調製した。 $\text{DMSO}$  を  $\text{NaH}$ （ $1$  当量）に加

え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-（2, 4-ジフルオロフェニル）エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

**【0588】**

（実施例22）

2-（3, 4-ジクロロフェニル）-2-メチルオキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-（3, 4-ジクロロフェニル）エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

10

**【0589】**

（実施例23）

2-（3, 4-ジフルオロフェニル）-2-メチルオキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-（3, 4-ジフルオロフェニル）エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

20

**【0590】**

（実施例24）

2-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-メチルオキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

30

**【0591】**

（実施例25）

2-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-2-メチルオキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

40

**【0592】**

（実施例26）

2-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）オキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加

50

え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後3-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

【0593】

（実施例27）

2-（4-クロロ-3-フルオロフェニル）-2-メチルオキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-（4-クロロ-3-フルオロフェニル）エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

10

【0594】

（実施例28）

2-（4-クロロフェニル）-2-メチルオキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-（4-クロロフェニル）エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

20

【0595】

（実施例29）

2-（4-フルオロフェニル）-2,3-ジメチルオキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリエチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-（4-フルオロフェニル）エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

30

【0596】

（実施例30）

2-（4-メトキシフェニル）-2-メチルオキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-（4-メトキシフェニル）エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

40

【0597】

（実施例31）

2-（トリフルオロメチル）-2-（4-フルオロフェニル）オキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加

50

え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50 mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

**【0598】**

（実施例32）

2-(トリフルオロメチル)-5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジンの調製

10

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50 mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

**【0599】**

20

（実施例33）

2-(トリフルオロメチル)-5-(オキシラン-2-イル)ピリジンの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルバルデヒド（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50 mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

**【0600】**

30

（実施例34）

2-シクロプロピル-2-(4-フルオロフェニル)オキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後シクロプロピル(4-フルオロフェニル)メタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50 mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

**【0601】**

40

（実施例35）

2-エチル-2-(4-フルオロフェニル)オキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨージド（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50 mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

**【0602】**

50

## (実施例 36)

## 2-メチル-2-フェニルオキシランの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨード（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後アセトフェノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50 mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

【0603】

10

## (実施例 37)

## 2-メチル-5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリジンの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨード（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50 mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

【0604】

20

## (実施例 38)

## 2-メチル-5-(2-メチルオキシラン-2-イル)ピリミジンの調製

一般手順3に従うことにより標題化合物を調製した。DMSOをNaH（1当量）に加え、65℃に1時間加熱した。THFを同じ温度で加え、さらに10分間加熱した。10分後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルスルホニウムヨード（1当量）を加え、10分間攪拌し、その後1-(2-メチルピリミジン-5-イル)エタノン（1当量）のTHF溶液を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（4×50 mL）に抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、25℃で濃縮して、生成物を得た。

【0605】

30

## (実施例 39)

9-クロロ-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール（化合物番号1）の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール（117 mg、0.5 mmol）、2-トリフルオロメチル-5-ビニルピリジン（95 mg、0.55 mmol、1.1当量）およびKOH（粉碎した、98 mg、1.75 mmol、3.5当量）のNMP（0.3 mL）混合物を攪拌し、50℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷および飽和NaCl水溶液を加えることにより希釈した。水溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、粗生成物を橙色油として得た（153 mg）。粗生成物を酢酸エチル、続いて酢酸エチル：エタノール：アンモニア水溶液（90：10：1）で溶離するシリカゲル（6 g、40～63ミクロン、230～400メッシュ）上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、9-クロロ-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール80 mg（収率39%）を遊離塩基として得た。HCl-エーテルで処理することにより、遊離塩基をこのHCl塩に変換した。

40

【0606】

## (実施例 40)

50

9-クロロ-3-メチル-6-(2-(5-メチルピリジン-3-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号3)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(100mg、0.85mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド(11mg、0.043mmol)、3-メチル-5-ビニルピリジン(121mg、1.02mmol)を50%NaOH(6mL)に溶解し、反応混合物を90℃で終夜加熱した。反応をTLCにより監視した。反応完結後、反応混合物を酢酸エチルおよび水で抽出し、有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗製の化合物を分取TLCにより精製して、9-クロロ-3-メチル-6-(2-(5-メチルピリジン-3-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール9mgを得、このシュウ酸塩として単離した。

【0607】

【化145】

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, シュウ酸塩) d

(ppm): 8.40 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (m, 5H), 3.0 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

(実施例41)

6-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号4)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(100mg、0.46mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド(6mg、0.023mmol)、3-クロロ-5-ビニルピリジン(77mg、0.55mmol)を50%NaOH(3mL)に溶解した。反応混合物を110℃で終夜加熱した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配: 30分で10%Bから80%B、注入容量5mL)により精製した後、6-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール150mgをTFA塩として得た。

【0608】

(実施例42)

9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号5)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(100mg、0.42mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド(6mg、0.025mmol)、4-ビニルピリジン(53mg、0.51mmol)を50%NaOH(3mL)に溶解した。反応混合物を110℃で終夜加熱した。反応をTLCにより監視した。反応完結後、反応混合物を酢酸エチルおよび水で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配: 30分で10%Bから80%B、注入容量5mL)により精製した後、9-クロロ-3-メチル-6-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール40mgをTFA塩として得た。

【0609】

10

20

30

40

50



## (実施例 43)

1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチル-6-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号6)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(100mg、0.46mmol)、テトラ $\alpha$ -ブチルアンモニウムクロリド(6mg、0.023mmol)、4-ビニルピリジン(58mg、0.55mmol)を50%NaOH(3mL)に溶解した。反応混合物を110℃で終夜加熱した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配:30分で10%Bから80%B、注入容量5mL)により精製した後、3, 9-ジメチル-6-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール100mgをTFA塩として得た。

## 【0610】

## (実施例 44)

9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)アゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号8)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(150mg、0.6mmol)の50%NaOH水溶液(7mL)溶液に、テトラ $\alpha$ -ブチルアンモニウムクロリド(9mg、0.03mmol)を、続いて2-ビニルピリジン(74mg、0.7mmol)を加えた。反応混合物を80℃で14時間加熱した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、9-クロロ-3-メチル-6-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール80mgをTFA塩として得た。

## 【0611】

## (実施例 45)

1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチル-6-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)アゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号9)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(150mg、0.7mmol)の50%NaOH水溶液(7mL)溶液に、テトラ $\alpha$ -ブチルアンモニウムクロリド(9mg、0.03mmol)を、続いて2-ビニルピリジン(80mg、0.77mmol)を加え、反応混合物を80℃で14時間加熱した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、3, 9-ジメチル-6-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール80mgをTFA塩として得た。

## 【0612】

## (実施例 46)

9-クロロ-6-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号10)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(100mg、0.42mmol)の50%NaOH水溶液(5mL)溶液に、テトラ $\alpha$ -ブチルアンモニウムクロリド(9mg、0.03mmol)を、続いて3-クロロ-5-ビニルピリジン(65mg、0.47mmol)を加えた。反応混合物を60℃で8時間加熱した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、

減圧下に濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、9-クロロ-6-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール5mgをTFA塩として得た。

**【0613】**

(実施例47)

5-(2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エチル)ピリジン-2-カルボン酸(化合物番号11)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(200mg、0.93mmol)の50%NaOH水溶液(3mL)溶液に、テトラn-ブチルアンモニウムクロリド(12mg、0.046mmol)を、続いて5-ビニルピコリン酸(153mg、1.0mmol)を加えた。反応混合物を90℃で終夜加熱し、および反応をTLCにより監視した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、5-(2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エチル)ピコリン酸7mgをTFA塩として得た。

**【0614】**

(実施例48)

6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号20)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(150mg、0.69mmol)の50%NaOH水溶液(3mL)溶液に、テトラn-ブチルアンモニウムクロリド(9mg、0.034mmol)を、続いて2-(トリフルオロメチル)-5-ビニルピリジン(133mg、0.76mmol)を加えた。反応混合物を120℃で8時間加熱し、反応をTLCにより監視した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、3, 9-ジメチル-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール15mgをTFA塩として得た。

**【0615】**

(実施例49)

5-(2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エチル)ピリジン-2-カルボン酸(化合物番号21)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(200mg、0.85mmol)の50%NaOH水溶液(3mL)溶液に、テトラn-ブチルアンモニウムクロリド(11mg、0.042mmol)を、続いて5-ビニルピコリン酸(140mg、0.94mmol)を加えた。反応混合物を90℃で終夜加熱し、TLCにより監視した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、5-(2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エチル)ピコリン酸8mgをTFA塩として得た。

**【0616】**

(実施例50)

6-(4-クロロフェネチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号28)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。6-(4-クロロフェネチル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(0.214g、1mmol)をテトラブチルアンモニウムクロリド(0.138g、0.0005mmol)と共に50%NaOH水溶液(5mL)に溶解し、室温で5分間攪拌し、1-(2-プロモエチル)-4-クロロベンゼン(0.219g、1mmol)を加え、室温で5分間攪拌し、次いで反応混合物を110℃で終夜加熱した。生成物をLCMSにより検出し、酢酸エチルに抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な化合物6-(4-クロロフェネチル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドールを得た。

10

#### 【0617】

(実施例51)

6-(2-クロロフェネチル)-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号29)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-6-(2-クロロフェネチル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(0.234g、1mmol)をテトラブチルアンモニウムクロリド(0.026g、0.094mmol)と共に50%NaOH水溶液(4mL)に溶解し、室温で15分間攪拌し、1-(2-プロモエチル)-2-クロロベンゼン(0.878g、4mmol)を加え、室温で10分間攪拌し、次いで反応混合物を100℃で終夜加熱した。生成物をLCMSにより検出した。生成物を酢酸エチルに抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な化合物9-クロロ-6-(2-クロロフェネチル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドールをTFA塩(70mg)として得た。

20

#### 【0618】

(実施例52)

6-(4-クロロフェネチル)-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号30)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-6-(4-クロロフェネチル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(0.234g、1mmol)をテトラブチルアンモニウムクロリド(0.026g、0.094mmol)と共に50%NaOH水溶液(4mL)に溶解し、室温で15分間攪拌し、1-(2-プロモエチル)-4-クロロベンゼン(0.878g、4mmol)を加え、室温で10分間攪拌し、反応混合物を100℃で終夜加熱した。生成物をLCMSにより検出し、酢酸エチルに抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な化合物9-クロロ-6-(4-クロロフェネチル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドールをTFA塩(50mg)として得た。

30

40

#### 【0619】

(実施例53)

9-クロロ-3-メチル-6-(4-メチルフェネチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号46)の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。TBACl(138mg、0.5mmol)を50%NaOH(5mL)に溶解し、これに9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノール(hexahydroazepinol

50

） [4, 5-b] インドール（234 mg、1.0 mmol）を加え、室温で5分間攪拌し、1-(2-ブロモエチル)-4-メチルベンゼン（199 mg、1.0 mmol）を加え、次いで反応物を110℃で12時間攪拌した。反応の完結をLCMSによりチェックした。水を加え、混合物をDCMにより抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。このように得られた粗製物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物を得た。

**【0620】**

（実施例54）

9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチル-6-フェネチルアゼピノ [4, 5-b] インドール（化合物番号56）の調製

10

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。TBACl（59 mg、0.213 mmol）を50% NaOH（5 mL）に溶解し、これに9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノール [4, 5-b] インドール（100 mg、0.426 mmol）を加え、室温で5分間攪拌し、（2-ブロモエチル）ベンゼン（78 mg、0.426 mmol）を加え、反応物を100℃で12時間攪拌した。反応の完結をLCMSによりチェックした。水を加え、混合物をDCMで抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。このように得られた粗製物を逆相クロマトグラフィーにより精製した。このように得られた純粋な化合物を遊離塩基にし、THF中にてシュウ酸塩に変換した。

**【0621】**

20

（実施例55）

6-(2-フルオロフェネチル)-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ [4, 5-b] インドール（化合物番号61）の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール（234 mg、1.0 mmol）を、ヨウ化銅（19 mg、0.1 mmol）、L-プロリン（23 mg、0.2 mmol）、リン酸三カリウム（426 mg、2.0 mmol）および次いでDMF中の1-(2-ブロモエチル)-2-フルオロベンゼン（203 mg、1 mmol）で処理した。反応混合物をアルゴン雰囲気下90℃で12時間攪拌し、LCMSにより監視した。反応完結後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）（濃度勾配5% MeOH: DCM）により精製した。純粋な生成物を、シュウ酸およびTHFを用いてそのシュウ酸塩に変換した。

30

**【0622】**

（実施例56）

1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチル-6-フェネチルアゼピノ [4, 5-b] インドール（化合物番号62）の調製

一般手順4に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール（214 mg、1.0 mmol）を、ヨウ化銅（19 mg、0.1 mmol）、L-プロリン（23 mg、0.2 mmol）、リン酸三カリウム（426 mg、2.0 mmol）および（2-ブロモエチル）ベンゼン（185 mg、1 mmol）で処理し、DMFを加え、反応物をアルゴン雰囲気下90℃で12時間攪拌した。反応をLCMSにより監視した。反応完結後、水を加え、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し、真空下に濃縮した。このように得られた粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ）（濃度勾配5% MeOH: DCM）により精製した。純粋な生成物を、シュウ酸およびTHFを用いてシュウ酸塩に変換した。

40

**【0623】**

（実施例57）

6-(2-フルオロフェネチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-

50

ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール (化合物番号 63) の調製

一般手順 4 に従うことにより標題化合物を調製した。テトラブチルアンモニウムクロリド (138 mg、0.0005 mmol) を 50% NaOH (10 mL) に溶解した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (214 mg、1.0 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。1-(2-ブロモエチル)-2-フルオロベンゼン (203 mg、1 mmol) を加え、反応物を 100°C で 12 時間攪拌した。反応の完結を LCMS によりチェックした。水を反応混合物に加え、DCM で抽出し、これを硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【0624】

10

(実施例 58)

6-(2-クロロフェネチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール (化合物番号 69) の調製

一般手順 4 に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (214 mg、1.0 mmol) を、ヨウ化銅 (19 mg、0.1 mmol)、L-プロリン (L-pralin) (23 mg、0.2 mmol)、リン酸三カリウム (426 mg、2.0 mmol)、1-(2-ブロモエチル)-2-クロロベンゼン (219 mg、1.0 mmol) で処理し、DMF を加え、反応物をアルゴン雰囲気下 90°C で 12 時間攪拌し、LCMS により監視した。反応完結後、水を加え、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し、真空下に濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 50 mg (10.7%) を得た。

20

【0625】

(実施例 59)

N-シクロヘキシル-3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6(1H)-イル)-N-メチルプロパンアミド (化合物番号 81) の調製

一般手順 8 に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム (0.027 g、0.69 mmol) をヘキサンで洗浄して油を除去し、真空乾固した。次いで水素化ナトリウムを THF に溶解した。この溶液に THF 中の 3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (0.1 g、0.46 mmol) を 0°C で滴下添加した。次いで反応混合物を 0.5 時間攪拌した。N-シクロヘキシル-N-メチルアクリルアミド (0.115 g、0.93 mmol) の THF 溶液を反応混合物中に滴下添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、TLC により監視した。反応完結後、反応混合物を氷水でクエンチした。粗製の化合物を分取 TLC により精製した。純粋な化合物をエタノール性 HCl 中で攪拌して、N-シクロヘキシル-3-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6(1H)-イル)-N-メチルプロパンアミドの HCl 塩 6 mg を得た。

30

【0626】

(実施例 60)

40

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6(1H)-イル)-1-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノール (化合物番号 7) の調製

一般手順 5 に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (234 mg、1 mmol) を DMF (2 mL) に溶解した。水素化ナトリウムの溶液 (50%) (100 mg、2.2 mmol) に室温で少しずつ加え、室温で 10 分間攪拌した。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 分間滴下添加し、室温で終夜攪拌した。生成物を LCMS により検出し、反応混合物をメタノールでクエンチし、濃縮乾固した。水を残渣に加え、生成物を酢酸エチル (

50

3 × 50 mL) に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノールをTFA塩(195 mg、40.37%)として得た。

【0627】

【化146】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TFA 塩) δ (ppm): 8.40 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.0 (m, 4H), 2.80 (s, 3H).

10

(実施例 61)

1-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-オール(化合物番号12)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム(61 mg、0.254 mmol)のDMF(5 mL)攪拌懸濁液に、9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(0.2 g、0.852 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。2-(4-クロロフェニル)-2-メチルオキシラン(214 mg、1.27 mmol)をゆっくり滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応完結後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させ、逆相クロマトグラフィーにより精製して、(1-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-オール) 150 mgをTFA塩として得た。

20

【0628】

(実施例 62)

1-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オール(化合物番号13)の調製

30

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム(61 mg、0.254 mmol)のDMF(5 mL)攪拌懸濁液に、9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(0.2 g、0.852 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキシラン(194 mg、1.27 mmol)をゆっくり滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応完結後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させ、逆相クロマトグラフィーにより精製して、(1-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オール) 150 mgをTFA塩として得た。

40

【0629】

【化147】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TFA 塩) δ (ppm): 7.40 (s, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 7.0-6.80 (m, 3H), 4.40-4.25 (d, 2H), 4.25-4.15 (d, 2H), 3.40-3.20 (d, 2H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

(実施例 63)

2-(4-フルオロフェニル)-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメ

50

チルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) プロパン-2-オール (化合物番号14) の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム (67mg、0.28mmol) のDMF (5mL) 攪拌懸濁液に、3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (0.2g、0.934mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキシラン (212mg、1.39mmol) をゆっくり滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応完結後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させ、10%メタノール-DCMを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。遊離塩基 (30mg、0.082mmol) をTHF (1.0mL) に溶解し、THF (1.0mL) 中のシュウ酸 (10mg、0.082mmol) をゆっくり加え、混合物を室温で20分間攪拌し、生成した固体を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、生成物をシュウ酸塩として得た (15mg、茶褐色固体)。

10

#### 【0630】

(実施例64)

2-(4-クロロフェニル)-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) プロパン-2-オール (化合物番号15) の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム (67mg、0.28mmol) のDMF (5mL) 攪拌懸濁液に、3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (0.2g、0.934mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。2-(4-クロロフェニル)-2-メチルオキシラン (235mg、1.4mmol) をゆっくり滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応完結後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させ、10%メタノール-DCMを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。遊離塩基 (30mg、0.078mmol) をTHF (1.0mL) に溶解し、THF (1.0mL) 中のシュウ酸 (9.8mg、0.078mmol) をゆっくり加え、混合物を室温で20分間攪拌し、生成した固体を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、生成物をシュウ酸塩として得た。

20

30

#### 【0631】

(実施例65)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル)-1-(4-クロロフェニル) エタノール (化合物番号16) の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム (153mg、6.37mmol) のDMF (5mL) 攪拌懸濁液に、9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (0.5g、2.13mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。DMF (5mL) 中の2-(4-クロロフェニル) オキシラン (493mg、3.19mmol) をゆっくり滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応完結後、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させ、逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル)-1-(4-クロロフェニル) エタノールをTFA塩 (110mg) として得た。

40

#### 【0632】

(実施例66)

1-(4-クロロフェニル)-2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) エタノール (化合物番号17) の調製

50

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム（167mg、6.99mmol）のDMF（5mL）攪拌懸濁液に、3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール（0.5g、2.33mmol）を加え、室温で10分間攪拌した。DMF（5mL）中の2-(4-クロロフェニル)オキシラン（541mg、3.504mmol）をゆっくり滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応完結後、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し、減圧下に蒸発させ、逆相クロマトグラフィーにより精製して、1-(4-クロロフェニル)-2-(3,9-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)エタノールをTFA塩（180mg）として得た。

10

## 【0633】

(実施例67)

2-(9-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-3-イル)エタノール（化合物番号18）の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム（92mg、3.83mmol）のDMF（5mL）攪拌懸濁液に、9-クロロ-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール（0.3g、1.27mmol）を加え、室温で5分間攪拌した。DMF（5mL）中の3-(オキシラン-2-イル)ピリジン（232mg、1.92mmol）をゆっくり滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応完結後、反応混合物を氷水でクエンチし、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し、減圧下に蒸発させ、逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-3-イル)エタノール250mgをTFA塩として得た。

20

## 【0634】

(実施例68)

2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-3,9-ジメチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-3-イル)エタノール（化合物番号19）の調製

30

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム（94mg、3.92mmol）のDMF（5mL）攪拌懸濁液に、3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール（0.3g、1.40mmol）を加え、室温で5分間攪拌した。DMF（5mL）中の3-(オキシラン-2-イル)ピリジン（254mg、1.54mmol）をゆっくり滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をLCMSにより監視した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させ、逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-(3,9-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-3-イル)エタノール200mgをTFA塩として得た。

40

## 【0635】

(実施例69)

2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-3,9-ジメチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノール（化合物番号23）の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。2-(3,9-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノール3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,

50



6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(214mg、1mmol)をDMF(2mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(100mg、2.2mmol)に室温で少しずつ加え、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(270mg、2mmol)のDMF(1mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で終夜撹拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物をメタノールでクエンチし、濃縮乾固した。水を残渣に加え、生成物を酢酸エチル(3×50mL)に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(6-メチルピリジン-3-イル)エタノールをTFA塩(10mg)として得た。

10

## 【0636】

(実施例70)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-フェニルエタノール(化合物番号24)の調製  
一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。(2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-フェニルエタノール。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300mg、1.27mmol)のDMF(6.0mL)溶液に、水素化ナトリウム(92mg、3.834mmol)を室温でゆっくり少しずつ加え、続いて2-フェニルオキシラン(230mg、1.917mmol)を加え、室温で14時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、生成物150mgをTFA塩として得た。

20

## 【0637】

(実施例71)

2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-フェニルエタノール(化合物番号25)の調製  
一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。(2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-フェニルエタノール)。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300mg、1.40mmol)のDMF(10mL)溶液に、水素化ナトリウム(100mg、4.203mmol)を室温でゆっくり少しずつ加え、続いて2-フェニルオキシラン(252mg、2.10mmol)を加え、室温で14時間撹拌した。LCMSは生成物の形成を示す。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、生成物250mgをTFA塩として得た。

30

## 【0638】

(実施例72)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-p-トリルエタノール(化合物番号26)の調製  
一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。(2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-p-トリルエタノール)。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300mg、1.27mmol)のDMF(10mL)溶液に、水素化ナトリウム(92mg、3.834mmol)を室温でゆっくり少しずつ加え、続いて2-p-トリルオキシラン(256mg、1.917mmol)を加え、室温で14時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相ク

40

50

ロマトグラフィーにより精製して、生成物 230 mg を TFA 塩として得た。

【0639】

(実施例 73)

2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-p-トリルエタノール(化合物番号27)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。(2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-p-トリルエタノール)。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300 mg、1.40 mmol)のDMF(10 mL)溶液に、水素化ナトリウム(100 mg、4.203 mmol)を室温でゆっくり少しずつ加え、続いて2-p-トリルオキシラン(281 mg、2.10 mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。LCMSは生成物の形成を示す。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、標題化合物85 mg(収率17.3.0%)をTFA塩として得た。

10

【0640】

(実施例 74)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロフェニル)エタノール(化合物番号40)の調製

20

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300 mg、1.27 mmol)をDMF(6 mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(92 mg、3.83 mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(2-フルオロフェニル)オキシラン(264 mg、1.92 mmol)のDMF(1 mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロフェニル)エタノールをTFA塩(240 mg)として得た。

30

【0641】

【化148】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TFA 塩) δ(ppm): 7.70-7.50 (m, 2H), 7.40-

7.00 (m, 5H), 5.10-5.00 (t, 1H), 4.40-4.20 (m, 4H), 3.40-3.10 (m, 6H), 2.90 (s, 3H).

(実施例 75)

1-(2-フルオロフェニル)-2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エタノール(化合物番号41)の調製

40

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300 mg、1.40 mmol)をDMF(6 mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(100 mg、4.22 mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(2-フルオロフェニル)オキシラン(290 mg、2.11 mmol)のDMF(1 mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロフェニル)エタノール

50

をTFA塩(260mg)として得た。

【0642】

【化149】

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TFA塩) δ (ppm): 7.60

(m, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.80 (m, 4H),  
3.35 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

(実施例76)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドル-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノール(化合物番号42)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドル(300mg、1.27mmol)をDMF(6mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(92mg、3.83mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。4-(オキシラン-2-イル)ピリジン(232mg、1.9mmol)のDMF(1mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドル-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノールをTFA塩(230mg)として得た。

【0643】

【化150】

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TFA塩) δ (ppm): 8.65 (m, 2H),

7.80-7.45 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 4H), 2.92 (s, 3H).

(実施例77)

2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドル-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノール(化合物番号43)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドル(300mg、1.40mmol)をDMF(6mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(100mg、4.22mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。4-(オキシラン-2-イル)ピリジン(254mg、2.11mmol)のDMF(1mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドル-6(1H)-イル)-1-(ピリジン-4-イル)エタノールをTFA塩(250mg)として得た。

【0644】

(実施例78)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドル-6(1H)-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノール(化合物番号47)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2

10

20

30

40

50

、3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300mg、1.27mmol)をDMF(8mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(92mg、3.83mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(4-メトキシフェニル)オキシラン(287mg、1.92mmol)のDMF(2mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノールをTFA塩(150mg)として得た。

10

## 【0645】

(実施例79)

2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノール(化合物番号48)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300mg、1.40mmol)をDMF(8mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(100mg、4.22mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(4-メトキシフェニル)オキシラン(315mg、2.11mmol)のDMF(2mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノールをTFA塩(210mg)として得た。

20

## 【0646】

(実施例80)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノール(化合物番号49)の調製

30

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300mg、1.27mmol)をDMF(8mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(92mg、3.83mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)オキシラン(322mg、1.92mmol)のDMF(2mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノールをTFA塩(230mg)として得た。

40

## 【0647】

(実施例81)

1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エタノール(化合物番号50)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300mg、1.40mmol)をDMF(8mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(100m

50

g、4.2 mmol) に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)オキシラン(353 mg、2.10 mmol)のDMF(2 mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(3,9-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノールをTFA塩(300 mg)として得た。

**【0648】**

(実施例82)

2-(9-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノール(化合物番号51)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(300 mg、1.27 mmol)をDMF(8 mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(92 mg、3.83 mmol)に室温で少しずつ加え、室温で5分間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)オキシラン(264 mg、1.92 mmol)のDMF(2 mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノールをTFA塩(90 mg)として得た。

**【0649】**

(実施例83)

1-(4-フルオロフェニル)-2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-3,9-ジメチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)エタノール(化合物番号52)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(300 mg、1.40 mmol)をDMF(8 mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(100 mg、4.2 mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(4-フルオロフェニル)オキシラン(290 mg、2.10 mmol)のDMF(2 mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(3,9-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノールをTFA塩(150 mg)として得た。

**【0650】**

(実施例84)

シクロペンチル-2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-3,9-ジメチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)アセテート(化合物番号55)の調製

一般手順9に従うことにより標題化合物を調製した。3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(100 mg、0.46 mmol)をDMFに溶解した。CuI(9 mg、0.046 mmol)、L-プロリン(11 mg、0.093 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(198 mg、0.93 mmol)を溶液に加え、室温で10分間攪拌し、シクロペンチル2-クロロアセテート(90 mg、0.56 mmol)を滴下添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応完結後、

10

20

30

40

50

セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。シクロペンチル2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)アセテート20mgを得た。次いで精製した化合物をエタノール性HClに溶解して、所望の化合物のHCl塩を得た。

**【0651】**

(実施例85)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エタノール(化合物番号58)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(500mg、2.13mmol)をDMF(8mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(153mg、6.39mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(3, 4-ジフルオロフェニル)オキシラン(498mg、3.19mmol)のDMF(4mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)エタノールをTFA塩(180mg)として得た。

**【0652】**

(実施例86)

1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エタノール(化合物番号59)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(500mg、2.33mmol)をDMF(6mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%)(168mg、7.00mmol)に室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(2, 4-ジフルオロフェニル)オキシラン(546mg、3.50mmol)のDMF(4mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロフェニル)エタノールをTFA塩(60mg)として得た。

**【0653】**

(実施例87)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノール(化合物番号67)の調製

一般手順5に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(300mg、1.27mmol)をDMF(6mL)に溶解した。水素化ナトリウム(50%)(92mg、3.83mmol)を室温で少しずつ加え、室温で10分間攪拌した。2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)オキシラン(322mg、1.92mmol)のDMF(4mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィー

により精製して、純粋な生成物 2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) エタノールを TFA 塩 (200 mg) として得た。

**【0654】**

(実施例 88)

1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル) エタノール (化合物番号 68) の調製

一般手順 5 に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (300 mg、1.40 mmol) を DMF (6 mL) に溶解した。水素化ナトリウムの溶液 (50%) (100 mg、4.20 mmol) に室温で少しずつ加え、室温で 10 分間攪拌した。2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) オキシラン (353 mg、2.10 mmol) の DMF (4 mL) 溶液を滴下添加し、室温で 14 時間攪拌した。反応を TLC および LCMS により監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、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し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物 2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) エタノールを TFA 塩 (250 mg) として得た。

**【0655】**

(実施例 89)

ベンジル-2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル) アセテート (化合物番号 75) の調製

一般手順 9 に従うことにより標題化合物を調製した。ベンジル-2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル) アセテートの調製。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (100 mg、0.43 mmol) を DMF に溶解した。上記溶液に、CuI (8 mg、0.043 mmol)、L-プロリン (9 mg、0.086 mmol)、 $K_3PO_4$  (183 mg、0.86 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。ベンジル-2-クロロアセテート (95 mg、0.51 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 90 °C で 12 時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMF を減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配：30 分で 10% B から 80% B、注入容量 5 mL) により精製した後、ベンジル-2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル) アセテート 90 mg を TFA 塩として得た。

**【0656】**

(実施例 90)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-1-(3, 4-ジメトキシフェニル) エタノール (化合物番号 77) の調製

一般手順 5 に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (300 mg、1.27 mmol) を DMF (6 mL) に溶解した。水素化ナトリウム (50%) (92 mg、3.83 mmol) を室温で少しずつ加え、室温で 10 分間攪拌した。2-(3, 4-ジメトキシフェニル) オキシラン (345 mg、1.92 mmol) の DMF (4 mL) 溶液を 10 分間滴下添加し、室温で 14 時間攪拌した。反応を TLC および LCMS により監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精

製して、純粋な生成物 2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)エタノールを TFA 塩 (8 mg) として得た。

【0657】

(実施例 91)

9-クロロ-6-(E)-2-(4-フルオロフェニル)プロパー-1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 2 および化合物番号 82)の調製

一般手順 6 に従うことにより標題化合物を調製した。1-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オール (100 mg、0.259 mmol) を水中 25%  $H_2SO_4$  (2.0 mL) に溶解し、90℃で3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 水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、9-クロロ-6-(2-(4-フルオロフェニル)アリル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドールと共に、生成物 12 mg を TFA 塩として得た。化合物番号 82:

【0658】

【化151】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 遊離塩基) d (ppm): 7.50-7.30 (m, 3H), 7.20-7.00 (m, 4H),

7.30-7.20 (d, 1H), 5.00-4.90 (t, 2H), 4.40-4.30 (d, 1H), 3.10-2.90 (m, 8H), 2.60 (s, 3H).

(実施例 92)

6-(E)-2-(4-クロロフェニル)プロパー-1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 33)の調製

一般手順 6 に従うことにより標題化合物を調製した。2-(4-クロロフェニル)-1-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)プロパン-2-オール (100 mg、0.261 mmol) を水中 25%  $H_2SO_4$  (2.0 mL) に溶解し、90℃で2時間攪拌した。反応を LCMS により監視した。反応混合物を冷却し、KOH 水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、6-(2-(4-クロロフェニル)アリル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドールと共に、生成物 10 mg を TFA 塩として得た。

【0659】

(実施例 93)

6-(E)-2-(4-フルオロフェニル)プロパー-1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 34)の調製

一般手順 6 に従うことにより標題化合物を調製した。1-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オール (100 mg、0.273 mmol) を水中 25%  $H_2SO_4$  (2.0 mL) に溶解し、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 水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、6-(2-(4-フルオロフェニル)アリル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドールと共に、生成物 10 mg を TFA 塩として得た。



## 【0660】

(実施例94)

9-クロロ-6-(E)-2-(4-クロロフェニル)プロパー-1-エニル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号36および化合物番号35)の調製

一般手順6に従うことにより標題化合物を調製した。1-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-オール(100mg、0.248mmol)を水中25%  $H_2SO_4$  (2.0mL)に溶解し、90℃で2時間攪拌した。反応をLCMSにより監視した。反応混合物を冷却し、KOH水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、9-クロロ-6-(2-(4-クロロフェニル)アリル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドールと共に、標題化合物をTFA塩として得た。

10

## 【0661】

(実施例95)

6-(4-メトキシシチリル)-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号78)の調製

一般手順6に従うことにより標題化合物を調製した。2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノール(100mg、0.25mmol)のDCM(2mL)溶液に、トリエチルアミン(0.053mL、0.38mmol)を加え、10分間攪拌し、メタンスルホニルクロリド(0.02mL、0.27mmol)を0℃でゆっくり加え、同じ温度で1時間攪拌し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物をNMP(2.0mL)に溶解し、KOH粉末(72mg、1.2mmol)を室温に加え、80℃で24時間加熱した。生成物をLCMSにより検出し、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物6mgをTFA塩として得た。

20

30

## 【0662】

(実施例96)

N-シクロヘキシル-2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)アセトアミド(化合物番号22)の調製

一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(100mg、0.46mmol)をDMFに溶解した。CuI(9mg、0.045mmol)、L-プロリン(11mg、0.093mmol)、 $K_3PO_4$ (198mg、0.93mmol)を溶液に加え、室温で10分間攪拌し、2-クロロ-N-シクロヘキシルアセトアミド(98mg、0.56mmol)を滴下添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。およびカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いでシュウ酸(35mg、0.46mmol)を用いることによりシュウ酸塩にして、N-シクロヘキシル-2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)アセトアミド100mgをシュウ酸塩として得た。

40

## 【0663】

(実施例97)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b

50

〕 インドール-6 (1H) -イル) -N-イソプロピルアセトアミド (化合物番号 31) の調製

一般手順 7 に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (100 mg、0.43 mmol) を DMF に溶解した。CuI (8 mg、0.043 mmol)、L-プロリン (9 mg、0.086 mmol)、 $K_3PO_4$  (183 mg、0.86 mmol) を溶液に加え、室温で 10 分間攪拌し、2-クロロ-N-イソプロピルアセトアミド (65 mg、0.51 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 90 °C で 12 時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMF を減圧下に蒸発させ、次いで残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配：30 分で 10 % B から 80 % B、注入容量 5 mL) により精製した後、2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) -N-イソプロピルアセトアミド 40 mg を TFA 塩として得た。

【0664】

(実施例 98)

2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) -1-(ピペリジン-1-イル) エタノン (化合物番号 32) の調製

一般手順 7 に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (100 mg、0.47 mmol) を DMF に溶解した。CuI (9 mg、0.046 mmol)、L-プロリン (11 mg、0.093 mmol)、 $K_3PO_4$  (198 mg、0.93 mmol) を溶液に加え、室温で 10 分間攪拌した。2-クロロ-1-(ピペリジン-1-イル) エタノン (91 mg、0.56 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 90 °C で 12 時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMF を減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配：30 分で 10 % B から 80 % B、注入容量 5 mL) により精製した後、2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) -1-(ピペリジン-1-イル) エタノン 14 mg を TFA 塩として得た。

【0665】

(実施例 99)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) -N-(4-フルオロフェニル) アセトアミド (化合物番号 37) の調製

一般手順 7 に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (100 mg、0.43 mmol) を DMF に溶解した。CuI (8 mg、0.043 mmol)、L-プロリン (9 mg、0.086 mmol)、 $K_3PO_4$  (183 mg、0.86 mmol) を溶液に加え、室温で 10 分間攪拌した。2-クロロ-N-(4-フルオロフェニル) アセトアミド (96 mg、0.53 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 90 °C で 12 時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMF を減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配：30 分で 10 % B から 80 % B、注入容量 5 mL) により精製した後、2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) -N-(

4-フルオロフェニル) アセトアミド 20 mg を TFA 塩として得た。

【0666】

(実施例 100)

2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-1-モルホリノエタノン (化合物番号 38) の調製

一般手順 7 に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (100 mg、0.46 mmol) を DMF に溶解した。上記溶液に、CuI (9 mg、0.046 mmol)、L-プロリン (11 mg、0.093 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (198 mg、0.93 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。2-クロロ-1-モルホリノエタノン (91 mg、0.56 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 90℃ で 12 時間加熱した。反応  
10  
完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMF を減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配: 30 分で 10% B から 80% B、注入容量 5 mL) により精製した後、2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-1-モルホリノエタノン 4 mg を TFA 塩として得た。

【0667】

(実施例 101)

N-(4-フルオロフェニル)-2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル) アセトアミド (化合物番号 44) の調製

一般手順 7 に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (100 mg、0.46 mmol) を DMF に溶解した。上記溶液に、CuI (9 mg、0.046 mmol)、L-プロリン (11 mg、0.093 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (198 mg、0.93 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。2-クロロ-N-(4-フルオロフェニル) アセトアミド (105 mg、0.56 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 90℃ で 12 時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMF を減圧下  
30  
に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配: 30 分で 10% B から 80% B、注入容量 5 mL) により精製した後、2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-N-(4-フルオロフェニル) アセトアミド 104 mg を TFA 塩として得た。

【0668】

(実施例 102)

2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-1-(ピロリジン-1-イル) エタノン (化合物番号 45) の調製

一般手順 7 に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (100 mg、0.46 mmol) を DMF に溶解した。上記溶液に、CuI (9 mg、0.046 mmol)、L-プロリン (11 mg、0.093 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (198 mg、0.93 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。2-クロロ-1-(ピロリジン-1-イル) エタノン (82 mg、0.56 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 90℃ で 12 時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMF を減圧下  
40  
に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下に濃縮し、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%  
50

T F A、B＝アセトニトリル中0.05% T F A、濃度勾配：30分で10% Bから80% B、注入容量5 mL)により精製した後、2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b] インドール-6(1H)-イル)-1-(ピロリジン-1-イル) エタノン4 mgをT F A塩として得た。

#### 【0669】

(実施例103)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b] インドール-6(1H)-イル)-1-(ピロリジン-1-イル) エタノン(化合物番号53)の調製

一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b] インドール(100 mg、0.43 mmol)をDMFに溶解した。CuI(8 mg、0.043 mmol)、L-プロリン(10 mg、0.086 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(183 mg、0.86 mmol)を溶液に加え、室温で10分間攪拌した。2-クロロ-1-(ピロリジン-1-イル) エタノン(75 mg、0.51 mmol)を滴下添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮し、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% T F A、B＝アセトニトリル中0.05% T F A、濃度勾配：30分で10% Bから80% B、注入容量5 mL)により精製した後、2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b] インドール-6(1H)-イル)-1-(ピロリジン-1-イル) エタノン15 mgをT F A塩として得た。

#### 【0670】

(実施例104)

2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ[4, 5-b] インドール-6(1H)-イル)-N-イソプロピルアセトアミド(化合物番号54)の調製

一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b] インドール(100 mg、0.46 mmol)をDMFに溶解した。CuI(9 mg、0.046 mmol)、L-プロリン(11 mg、0.093 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(198 mg、0.93 mmol)を溶液に加え、室温で10分間攪拌した。2-クロロ-N-イソプロピルアセトアミド(76 mg、0.56 mmol)を滴下添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮し、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% T F A、B＝アセトニトリル中0.05% T F A、濃度勾配：30分で10% Bから80% B、注入容量5 mL)により精製した後、2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b] インドール-6(1H)-イル)-N-イソプロピルアセトアミド7 mgをT F A塩として得た。

#### 【0671】

(実施例105)

2-(9-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b] インドール-6(1H)-イル)-1-(ピペリジン-1-イル) エタノン(化合物番号57)の調製

一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b] インドール(100 mg、0.43 mmol)をDMFに溶解した。上記溶液に、CuI(8 mg、0.043 mmol)、L-プロリン(9 mg、0.086 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(183 mg、0.86 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。2-クロロ-1-(ピペリジン-1-イル) エタノン(83 mg、0.51 mmol)を滴下添加した。反応混合物を90℃で12

時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配：30分で10%Bから80%B、注入容量5mL）により精製した後、2-（9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6（1H）-イル）-1-（ピペリジン-1-イル）エタノン6mgをTFA塩として得た。

**【0672】**

（実施例106）

2-（9-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6（1H）-イル）-1-モルホリノエタノン（化合物番号60）の調製  
一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール（100mg、0.43mmol）をDMFに溶解した。上記溶液に、CuI（8mg、0.043mmol）、L-プロリン（9mg、0.086mmol）、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ （183mg、0.86mmol）を加え、室温で10分間攪拌した。2-クロロ-1-モルホリノエタノン（84mg、0.51mmol）を滴下添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配：30分で10%Bから80%B、注入容量5mL）により精製した後、2-（9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6（1H）-イル）-1-モルホリノエタノン21mgをTFA塩として得た。

**【0673】**

（実施例107）

2-（9-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6（1H）-イル）-1-（ピペラジン-1-イル）エタノン（化合物番号72）の調製

一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール（100mg、0.43mmol）をDMFに溶解した。CuI（8mg、0.043mmol）、L-プロリン（10mg、0.086mmol）、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ （183mg、0.85mmol）を溶液に加え、室温で10分間攪拌した。2-クロロ-1-（ピペラジン-1-イル）エタノン（0.135mg、0.51mmol）を滴下添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗製の化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して35mgを得、次いで化合物をエタノール性HCl中で攪拌して、2-（9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6（1H）-イル）-1-（ピペラジン-1-イル）エタノンのHCl塩を得た。

**【0674】**

（実施例108）

2-（9-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6（1H）-イル）-N-フェニルアセトアミド（化合物番号73）の調製

一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール（100mg、0.43mmol）をDMFに溶解した。CuI（8mg、0.043mmol）、L-プロリン（10mg、0.086mmol）、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ （183mg、0.86mmol）

を溶液に加え、室温で10分間攪拌した。2-クロロ-N-フェニルアセトアミド(87 mg、0.51 mmol)を滴下添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配:30分で10%Bから80%B、注入容量5 mL)により精製した後、2-(9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-N-フェニルアセトアミド40 mgをTFA塩として得た。

**【0675】**

10

(実施例109)

2-(9-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-N-シクロヘキシル-N-メチルアセトアミド(化合物番号74)の調製

一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。9-クロロ-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(100 mg、0.43 mmol)をDMFに溶解した。CuI(8 mg、0.043 mmol)、L-プロリン(10 mg、0.086 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(183 mg、0.86 mmol)を溶液に加え、室温で10分間攪拌した。2-クロロ-N-シクロヘキシル-N-メチルアセトアミド(98 mg、0.51 mmol)を滴下添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮し、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、濃度勾配:30分で10%Bから80%B、注入容量5 mL)により精製した後、2-(9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-N-シクロヘキシル-N-メチルアセトアミド56 mgをTFA塩として得た。

20

**【0676】**

(実施例110)

2-(9-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-3-メチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノン(化合物番号76)の調製

30

一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。水素化ナトリウム(34 mg、0.43 mmol)をヘキサンで洗浄して油を除去し、真空下に乾燥させ、THFに溶解した。この溶液に9-クロロ-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(0.1 g、0.43 mmol)のTHF溶液を0℃で滴下添加した。次いで反応混合物を0.5時間攪拌した。2-クロロ-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノン(89 mg、0.51 mmol)のTHF溶液を反応混合物に滴下添加した。次いで反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応をTLCにより監視した。反応完結後、反応混合物を氷水でクエンチした。THFを蒸発させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製の化合物をヘキサンおよびジエチルエーテルで洗浄して着色不純物を除去し、次いでメタノールを用いることにより再結晶して、所望の化合物95 mgを得、これをエタノール性HClと攪拌して、2-(9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノンのHCl塩を得た。

40

**【0677】**

(実施例111)

2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-3,9-ジメチルアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-N-フェニルアセトアミド(化合物番号79)の調製

50

一般手順7に従うことにより標題化合物を調製した。3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(100mg、0.46mmol)をDMFに溶解した。CuI(9mg、0.046mmol)、L-プロリン(11mg、0.093mmol)、 $K_3PO_4$ (198mg、0.93mmol)を溶液に加え、室温で10分間攪拌した。2-クロロ-N-フェニルアセトアミド(95mg、0.56mmol)を滴下添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応完結後、セライトを通して反応混合物を濾過した。DMFを減圧下に蒸発させ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を $Na_2SO_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗製の化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、エタノール性HClを用いて、2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-N-フェニルアセトアミドをHCl塩として得た(29mg)。

10

【0678】

実施例に従って調製した化合物を表3にさらに詳述する。

【0679】

【表 3 - 1】

表3. 合成データ

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|----------|------------|--------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | DiHCL    | 407.87     | 480.78       | DMSO      | 11.0 (bs, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.5 (t, 2H), 3.6 (bs, 2H), 3.3-3.0 (m, 8H), 2.9 (s, 3H),                                                                |
| 4         | TFA      | 353.90     | 467.91       | CD3OD     | 10.13 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.17-4.22 (m, 2H), 3.10-3.21 (m, 5H), 2.83-3.07 (m, 8H), 2.40 (t, 3H)                             |
| 5         | TFA      | 339.87     | 453.89       | CD3OD     | 10.0 (bs, 1H), 8.55 (d, 2H2H), 7.57 (d, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.07 (dd, 1H), 4.50 (t, 2H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.15-3.23 (m, 6H), 2.90 (t, 3H).                                                                     |
| 6         | TFA      | 319.45     | 433.47       | CD3OD     | 10.1 (bs, 1H), 8.60 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.10-3.25 (m, 6H), 3.05 (t, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).                                                               |
| 8         | TFA      | 339.87     | 453.89       | DMSO      | 8.60-8.56 (d, 1H), 8.20-8.10 (t, 1H), 7.70-7.60 (t, 1H), 7.60-7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20-7.10 (d, 1H), 7.00-6.90 (d, 1H), 4.50-4.40 (t, 2H), 3.60-3.30 (t, 4H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.90 (s, 3H).               |
| 9         | TFA      | 319.45     | 433.47       | DMSO      | 8.60-8.50 (d, 1H), 8.10-8.00 (t, 1H), 7.60-7.50 (t, 1H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18-7.11 (d, 1H), 6.90-6.80 (d, 1H), 4.50-4.40 (t, 2H), 3.60-3.50 (t, 2H), 3.30-3.10 (m, 8H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). |
| 10        | TFA      | 374.32     | 488.33       | DMSO      | 8.54-8.45 (m, 1H), 8.30-8.25 (s, 1H), 7.75-7.70 (d, 1H), 7.60-7.55 (d, 1H), 7.50-7.45 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.5-4.40 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 6H), 3.05-2.85 (m, 5H).                              |

【 0 6 8 0 】



【表 3 - 2】

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ  | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-----------|------------|--------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11        | TFA       | 363.46     | 477.48       | DMSO      | 2.35-2.40 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 5H), 3.02-3.20 (m, 6H), 4.35-4.50 (t, 2H), 6.90-6.95 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.65-7.70 (d, 1H), 7.90-7.95 (d, 1H), 8.32-8.35 (s, 1H), 9.75-9.90 (m, 1H). |
| 12        | TFA       | 403.36     | 517.37       | DMSO      | 7.50-7.20 (m, 6H), 7.00-6.90 (t, 1H), 4.30-4.20 (d, 2H), 4.20-4.10 (d, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.50-1.40 (d, 3H).                                                               |
| 14        | シュウ酸<br>塩 | 366.48     | 456.51       | DMSO      | 7.50-7.40 (t, 2H), 7.30-7.00 (m, 4H), 6.90-6.80 (d, 1H), 4.30-.20 (d, 2H), 4.20-4.10 (d, 2H), 3.20-3.00 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).                                                       |
| 15        | シュウ酸<br>塩 | 382.94     | 472.96       | DMSO      | 7.50-7.40 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 3H), 6.90-6.70 (dd, 2H), 4.30-4.20 (d, 2H), 4.20-4.00 (d, 2H), 3.20-3.00 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).                                                     |
| 16        | TFA       | 389.33     | 503.34       | DMSO      | 7.50-7.40 (t, 1H), 7.38-7.18 (m, 5H), 7.10-7.00 (d, 1H), 4.80-4.70 (d, 2H), 4.30-4.20 (d, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 3H). .                                                             |
| 17        | TFA       | 368.91     | 482.92       | DMSO      | 7.40-7.20 (m, 6H), 6.98-6.80 (d, 1H), 4.90-4.70 (dd, 2H), 4.30-4.10 (t, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).                                                                   |
| 18        | TFA       | 355.87     | 469.88       | DMSO      | 8.70-8.50 (dd, 2H), 8.30-8.20 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.50-7.40 (t, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.10-6.90 (t, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.20-4.10 (t, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).     |

10

20

30

40

【表 3 - 3】

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ  | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|-----------|------------|--------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19        | TFA       | 335.45     | 449.47       | DMSO      | 8.80-8.60 (dd, 2H), 8.30-8.20 (d, 1H), 7.90-7.70 (m, 1H), 7.10-7.00 (t, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.90-6.80 (t, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.40-4.30 (d, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.40-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). |
| 20        | TFA       | 387.45     | 501.46       | DMSO      | 10.1-9.9 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95-7.75 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.95-6.85 (d, 1H), 4.50-4.35 (t, 2H), 3.23-3.00 (m, 8H), 2.95-2.85 (m, 6H), 2.35 (s, 3H).                                                            |
| 21        | TFA       | 383.88     | 497.89       | DMSO      | 10.05-9.95 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.9-7.85 (d, 1H), 7.75-7.65 (d, 1H), 7.60-7.55 (s, 1H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.10-7.05 (d, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 3.25-2.80 (m, 13H).                                                     |
| 22        | シュウ酸<br>塩 | 353.51     | 443.54       | DMSO      | - 10.9 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.6-4.0 (m, 6H), 3.2-3.4 (m, 6H), 2.4 (s, 3H), 1.5-1.9 (m, 5H), 1.1-1.4 (m, 5H).                                                              |
| 23        | TFA       | 349.48     | 463.49       | DMSO      | 10.8(s, 1H) 8.97(s, 1H) 7.90-7.84(m, 1H) 7.43-7.37 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.70-6.10 (m, 2H), 5.42-5.38 (d, 1H), 4.10-3.70 (m, 6H) 3.20-3.0(m, 4H) 2.70 (S, 3H) 2.50 (s, 3H) 2.38 (s, 3H).                             |
| 24        | TFA       | 354.88     | 468.90       | DMSO      | 7.80-7.70(t,1H),7.70-7.60(t,1H),7.38-7.30(m,5H),7.20-7.0(d,1H),4.85-4.80(m, 2H),4.30-4.20(d,4H),3.0-2.80(m,7H).                                                                                                            |
| 25        | TFA       | 334.47     | 448.48       | DMSO      | 7.40-7.25(m,6H),6.95-6.85(d,2H),4.80-4.75(t,2H),4.35-4.25(m,4H),3.0-2.80(m,7H),2.35(s,3H).                                                                                                                                 |

10

20

30

40

【表 3 - 4】

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|----------|------------|--------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26        | TFA      | 368.91     | 482.92       | DMSO      | 7.50-7.40 (m, 2H), 7.20-7.0 (m, 5H), 4.80-4.70 (d, 2H), 4.25-4.20 (t, 4H), 3.25-3.10(m, 4H), 3.0-2.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 27        | TFA      | 348.49     | 462.50       | DMSO      | 7.40-7.20(m,5H),7.0-6.90(d,2H),4.82-4.70(d,2H),4.30-4.10(m,4H),3.15-2.95(m,4H),2.95-2.90(t,3H),2.40(s,3H),2.30(s,3H).                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 28        | TFA      | 352.91     | 466.92       | CD3OD     | 1H NMR 7.40-7.10(m,3H), 7.10-7.00(d,2H), 6.90-6.80(d,2H), 4.40-4.30(t,2H), 3.20-3.10(m,8H), 3.10-3.00(t,2H), 3.00(s,3H), 2.40(s,3H)                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 29        | TFA      | 373.33     | 487.34       | CD3OD     | 7.60 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.32-7.05 (m, 4H), 4.42-4.37 (t, 2H), 3.70-3.37(m, 4H), 3.30-3.0 (m, 6H), 2.90 (s, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 30        | TFA      | 373.33     | 487.34       | CD3OD     | 7.58 (s, 1H), 7.50-7.45 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 3H), 4.41-4.36 (t, 2H), 3.72-3.50 (m, 4H), 3.30-3.0(m, 6H) 2.90 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                                          |
| 31        | TFA      | 333.86     | 447.88       | DMSO      | - 11.23 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.11-4.27 (m, 2H), 3.75-4.0 (m, 5H), 3.10-3.39 (m, 5H), 1.10 (d, 6H).                                                                                                                                                                                                          |
| 32        | TFA      | 339.48     | 453.50       | CD3OD     | 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.85-3.99 (m, 2H), 3.43-3.60 (m, 7H), 3.23-3.40 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.50-1.76 (m, 6H). 10.7 (bs, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.46-3.63 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 4H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 4 H), 1.34-1.43 (m, 2H). . |

【表 3 - 5】

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|----------|------------|--------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33        | TFA      | 364.92     | 478.93       | DMSO      | 7.70-7.60 (d, 2H), 7.50-7.40 (d, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.10-6.90 (m, 2H), 3.70-3.40 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H).                                                                    |
| 34        | TFA      | 348.47     | 462.48       | DMSO      | 7.70-7.60 (t, 2H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 3H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.90-1.80 (t, 2H).                                                               |
| 35        | TFA      | 385.34     | 499.35       | DMSO      | 7.60-7.50 (d, 4H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.35-3.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H).                                                                    |
| 36        | TFA      | 385.34     | 499.35       | DMSO      | 7.75-7.60 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50-7.40 (d, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.95-1.90 (t, 4H).                              |
| 2         | TFA      | 368.89     | 482.90       | DMSO      | 7.75-7.60 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.35-7.20 (t, 4H), 6.95 (s, 1H), 3.75-3.40 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 5H), 2.95 (s, 2H), 1.95-1.90 (t, 2H).                                                                    |
| 37        | TFA      | 385.87     | 499.89       | DMSO      | 11.3 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.06 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.85-3.98 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.3-3.39 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 2H). |
| 38        | TFA      | 341.46     | 455.47       | CD3OD     | 7.22 (s, 1H), 7.19(d, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.2-4.3 (m, 3H), 3.85-4.0 (m, 3H), 3.45-3.7 (m, 7H), 3.4-3.42 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.4 (s, 3H).                                                 |
| 43        | TFA      | 335.45     | 449.47       | DMSO      | DMSO 8.70-8.50 (d, 2H), 8.0-7.90 (m, 1H), 7.70-7.69 (d, 1H), 7.30-7.10 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 1H), 5.10-5.00 (t, 1H), 4.40-4.20 (t, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).  |

【 0 6 8 4 】

【表 3 - 6】

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|----------|------------|--------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44        | TFA      | 365.45     | 479.47       | DMSO      | - 10.7-10.9 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 2H),<br>7.10-7.25 (m, 3H), 6.9 (d, 2H), 4.3-4.41 (m,<br>3H), 3.75-3.9 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.20-<br>3.27 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.0 (s, 1H),<br>2.30 (s, 3H).             |
| 45        | TFA      | 325.46     | 439.47       | CD3OD     | 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.92 (d, 1H),<br>4.42-4.6 (m, 5H), 4.2-4.4 (m, 4H), 3.9-4.1<br>(m, 3H), 3.4-3.6 (m, 4H), 2.28-2.42 (m, 4H),<br>1.8-2.1 (m, 4H).                                                         |
| 46        | TFA      | 352.91     | 466.92       | CD3OD     | 7.50(s,1H),7.40-7.30(d,1H),7.20-<br>7.10(d,1H),7.00-6.90(d,2H), 6.90-<br>6.80(d,2H),4.40-4.30(t,2H),3.00-<br>2.90(t,2H),2.90(s,3H),2.80-<br>2.60(m,8H),2.30(s,3H)                                                   |
| 47        | TFA      | 384.91     | 498.92       | DMSO      | 7.60-7.50 (t, 1H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.30-<br>7.20 (m, 2H), 7.10-7.00 (d, 1H), 6.90-6.80<br>(d, 2H), 4.80-4.70 (t, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H),<br>3.80 (s, 3H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.30-3.10<br>(m, 4H), 2.90 (s, 3H). |
| 48        | TFA      | 364.49     | 478.50       | DMSO      | 7.40-7.10 (m, 4H), 7.00-6.80 (m, 3H), 4.80-<br>4.70 (t, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.80 (s, 3H),<br>3.60-3.40 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.90<br>(s, 3H), 2.30 (s, 3H).                                               |
| 49        | TFA      | 402.90     | 516.91       | DMSO      | 7.60-7.50 (t, 1H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.10-<br>7.05 (t, 1H), 6.90-6.70 (m, 2H), 5.10-4.90 (t,<br>1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70-<br>3.60 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.90 (s,<br>3H).                   |
| 50        | TFA      | 382.48     | 496.49       | DMSO      | 7.50-7.40 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.00-<br>6.90 (d, 1H), 6.90-6.70 (m, 2H), 5.10-4.90<br>(t, 1H), 4.30-4.10 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70-<br>3.60 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.90 (s,<br>3H), 2.30 (s, 3H).     |

【 0 6 8 5 】

【表 3 - 7】

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ  | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|-----------|------------|--------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51        | TFA       | 372.87     | 486.89       | DMSO      | 7.60-7.50 (t, 1H), 7.50-7.30 (m, 3H), 7.20-7.00 (m, 3H), 4.90-4.70 (t, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.80 (s, 3H).                                                      |
| 52        | TFA       | 352.46     | 466.47       | DMSO      | 7.40-7.20 (m, 4H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.90-4.70 (t, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).                                        |
| 53        | TFA       | 345.88     | 459.89       | CD3OD     | 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.2-4.35 (m, 3H), 3.9-4.01 (m, 3H), 3.4-3.47 (m, 3H), 3.2-3.35 (m, 6H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.9-1.99 (m, 2H).                                       |
| 54        | TFA       | 313.45     | 427.46       | CD3OD     | 8.4 (bs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.96-4.18 (m, 3H), 3.82-3.92 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.22-3.4 (m, 5H), 2.4 (s, 3H), 1.1 (d, 6H).                                     |
| 55        | HCL       | 340.47     | 376.92       | CD3OD     | 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 5.27-5.42 (m, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.09-4.2 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 2.4(s, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 1.7-1.85 (m, 6H).                                 |
| 56        | シュウ酸<br>塩 | 338.88     | 428.91       | CD3OD     | 7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.20-7.10 (d, 1H), 7.00-7.80 (m, 2H), 4.40-4.30 (t, 2H), 3.40-3.30 (t, 2H), 3.30-3.20 (t, 2H), 3.20-3.00 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.80 -2.70 (m, 4H). |

【 0 6 8 6 】

【表 3 - 8】

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ  | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|-----------|------------|--------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57        | TFA       | 359.90     | 473.92       | CD3OD     | 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.2-4.3 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 6H), 3.5 (s, 3H), 3.4 (m, 3H), 1.45-1.9 (m, 6H), 10.7 (bs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.20 (d, 2H), 3.55-3.63 (m, 4H), 3.47-3.54 (m, 4H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.50-1.67 (m, 4H), 1.35-1.48 (m, 2H). |
| 58        | TFA       | 390.86     | 504.88       | DMSO      | 7.62-7.50 (t, 1H), 7.50-7.30 (t, 3H), 7.25-7.00 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                              |
| 59        | TFA       | 370.45     | 484.46       | DMSO      | 7.50-7.30 (m, 5H), 7.00-6.90 (t, 1H), 4.85-4.70 (t, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 60        | TFA       | 361.88     | 475.89       | DMSO      | 11.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.2-4.4 (m, 3H), 3.7-3.9 (m, 4H), 3.5-3.65 (m, 4H), 3.42-3.49 (m, 6H), 3.3-3.4 (m, 6H), 3.12-3.2 (m, 3H).                                                                                                                                                                                                                 |
| 61        | シュウ酸<br>塩 | 356.87     | 446.90       | CD3OD     | 7.60-7.50 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.20-7.10 (d, 1H), 4.00-3.80 (m, 6H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 5H)                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 62        | シュウ酸<br>塩 | 318.47     | 408.49       | CD3OD     | 7.40-7.30 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (d, 1H), 7.0-6.80 (d, 1H), 4.0-3.80 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 6H), 2.40 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                       |
| 63        | TFA       | 336.46     | 450.47       | CD3OD     | 7.40-7.20 (m, 3H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 6H), 3.20-3.00 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                      |

10

20

30

40

【表 3 - 9】

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|----------|------------|--------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67        | TFA      | 402.90     | 516.92       | DMSO      | 7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (t, 1H), 7.10-6.90 (m, 4H), 4.80-4.70 (t, 1H), 4.30-4.20 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 6H), 2.90 (s, 3H)                                                        |
| 68        | TFA      | 382.48     | 496.50       | DMSO      | 7.30-7.20 (t, 1H), 7.20-6.80 (m, 5H), 4.80-4.70 (t, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 8H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).                                                                          |
| 69        | TFA      | 352.91     | 466.93       | CD3OD     | 7.60-7.50 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20-7.10 (d, 1H), 7.0-6.90 (d, 1H), 4.0-3.80 (m, 4H), 3.70-3.50 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 9H), 2.40 (s, 3H).                                                    |
| 72        | ジHCL     | 360.89     | 433.80       | DMSO      | - 11.3 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.0-4.2 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 5H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 2H). |
| 73        | TFA      | 367.88     | 481.90       | DMSO      | - 11.22 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.27-7.43 (m, 3H), 7.04-7.20 (m, 2H), 4.48-4.50 (m, 2H), 3.82-4.10 (m, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.15-3.30 (m, 2H).                                          |
| 74        | TFA      | 387.96     | 501.97       | CD3OD     | 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.18-4.40 (m, 3H), 3.90-4.20 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.10-1.90 (m, 10H).                               |
| 75        | TFA      | 382.89     | 496.91       | DMSO      | - 11.2 (s, 1H), 7.23-7.52 (m, 6H), 7.05 (d, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.16-5.20 (m, 2H), 4.70-4.83 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 2H).                                                          |

【 0 6 8 8 】



【表 3 - 1 0】

| 化合物<br>番号 | 塩<br>タイプ | MW<br>遊離塩基 | FW<br>(塩を含む) | NMR<br>溶媒 | NMRデータ                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|----------|------------|--------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 76        | HCL      | 373.93     | 410.38       | DMSO      | - 11.02 (bs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, 1H),<br>7.04 (d, 1H), 5.05-5.27 (m, 2H), 4.20-4.27<br>(m, 1H), 3.93-4.04 (m, 1H), 3.52-3.63 (m,<br>2H), 3.0-3.26 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.50-<br>2.63 (m, 4 H), 1.58-1.78 (m, 3H), 1.03-1.30<br>(m, 2H), 0.94 (d, 3H). |
| 77        | TFA      | 414.94     | 528.94       | DMSO      | 7.60 (s, 1H), 7.50-7.40 (t, 1H), 7.10-7.00<br>(m, 2H), 6.95-6.85 (d, 2H), 5.60-5.50 (m,<br>2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 4H),<br>3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.30-3.10 (m,<br>2H), 2.95 (s, 3 H).                                                       |
| 78        | TFA      | 366.89     | 480.89       | CD3OD     | 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.20-<br>7.18 (d, 1H), 7.10-6.90 (d, 2H), 6.80-6.70<br>(d, 2H), 4.80-4.79 (d, 2H), 3.80 (s, 3H),<br>3.80-3.70 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.10<br>(s, 3H).                                                                |
| 79        | HCL      | 347.46     | 383.92405    | CD3OD     | 10.3 (bs, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.35 (t, 2H),<br>7.21 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.93 (d,<br>1H), 4.40-4.50 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 3H),<br>3.90-4.05 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.40 (s,<br>3H).                                                                      |
| 81        | HCL      | 381.57     | 418.03       | DMSO      | 10.62 (bs, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 6.90 (t,<br>1H), 4.17-4.40 (m, 2H), 3.03-3.34 (m, 7H),<br>2.86-3.02 (m, 4H), 2.53-2.97 (m, 6H), 2.32<br>(s, 3H), 1.00-1.78 (m, 10H).                                                                                         |

(実施例 1 2 6)

N-シクロヘキシル-2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピ  
ノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-N-メチルアセトアミド (化合物番  
号 2 3 2) の調製

水素化ナトリウム (50%) (46 mg、1.16 mmol) を 0℃ で THF (2 mL  
) に溶解し、10 分間攪拌した。THF (3 mL) 中の 3, 9-ジメチル-1, 2, 3,  
4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (100 mg、0.46 m  
mol) を 0℃ で反応混合物に滴下添加し、10 分間攪拌した。2-クロロ-N-シクロ  
ヘキシル-N-メチルアセトアミド (106 mg、0.56 mmol) の溶液を反応混合  
物に加え、これを室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、白色固体を得た。  
固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥させて、生成物 80 mg を得た。  
生成物をエタノール性 HCl で処理して、生成物 74 mg を HCl 塩として得た。

【0689】

【化 1 5 2】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , HCl 塩)  $\delta$  (ppm): 7.20 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 5.20-5.04 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 8H), 2.90 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H).

(実施例 1 2 7)

(E)-6-(2-フルオロスチリル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 2 3 3)の調製

2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロフェニル)エタノール(100 mg、0.28 mmol)、トリエチルアミン(0.59 mL、0.42 mmol)のDCM(6 mL)溶液を0℃で10分間攪拌した。メタンスルホニルクロリド(0.026 mL、0.32 mmol)を0℃でゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をNMP(0.7 mL)に溶解し、KOH粉末(160 mg、2.8 mmol)を加え、90℃で14時間加熱した。反応をLCMSにより監視した。無機物を濾別し、濾液を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA塩20 mgを得た。

【0 6 9 0】

【化 1 5 3】

 $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA

塩)  $\delta$  (ppm): 7.70-7.60 (m, 2H), 7.50-7.40 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.90-6.80 (d, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

(実施例 1 2 8)

(E)-9-クロロ-6-(4-フルオロスチリル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 2 3 4)の調製

2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノール(100 mg、0.268 mmol)およびトリエチルアミン(0.055 mL、0.402 mmol)のDCM(6 mL)溶液を0℃で10分間攪拌した。メタンスルホニルクロリド(0.022 mL、0.295 mmol)を0℃でゆっくり加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をNMP(1 mL)に溶解し、KOH粉末(105 mg、1.87 mmol)を室温で加え、90℃で14時間加熱した。反応混合物をLCMSにより監視した。無機物を濾別し、濾液を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA塩15 mgを得た。

【0 6 9 1】

【化 1 5 4】

 $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩)  $\delta$  (ppm): 7.70-7.50 (m, 4H), 7.20-7.10 (m, 3H),

6.80-6.70 (d, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30-3.10 (d, 4H), 3.15 (s, 3H).

(実施例 1 2 9)

(E)-6-(4-クロロスチリル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 2 3 5)の調製

1-(4-クロロフェニル)-2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エタノール(100 mg、0.271 mmol)をDCM(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.056 mL、

0.406 mmol)を加えた。反応混合物を0℃で10分間攪拌した。メタンスルホンクロリド(0.023 mL、0.298 mmol)を0℃でゆっくり加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をNMP(0.8 mL)に溶解し、KOH粉末(106 mg、1.88 mmol)を室温に加え、次いで混合物を90℃で14時間加熱した。生成物をLCMSにより検出した。無機物を濾別し、濾液を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA塩10 mgを得た。

【0692】

【化155】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) d (ppm): 7.70-

10

7.60 (d, 4H), 7.50-7.40 (t, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.90-6.80 (d, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30-3.20 (d, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

(実施例130)

(E)-9-クロロ-6-(3,4-ジフルオロスチリル)-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(化合物番号236)の調製

2-(9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタノール(150 mg、0.384 mmol)をDCM(10 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.079 mL、0.576 mmol)を加え、混合物を10分間攪拌した。メタンスルホンクロリド(0.032 mL、0.432 mmol)を0℃でゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させて、粗生成物を得た。粗製混合物をNMP(1.5 mL)に溶解し、KOH粉末(150 mg、2.68 mmol)を室温に加え、反応混合物を90℃で14時間加熱した。生成物をLCMSにより検出した。無機物を濾別し、濾液を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA塩5 mgを得た。

20

【0693】

【化156】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) d (ppm): 7.70-

30

7.50 (m, 4H), 7.30-7.10 (m, 3H), 6.90-6.70 (d, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.15 (s, 3H).

(実施例131)

6-(2-フルオロフェネチル)-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(化合物番号237)の調製

2-(9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロフェニル)エチルメタンスルホネート(530 mg、0.001177 mol)をメタノールに溶解し、10% Pd-C(62 mg、0.5885 mmol)を加えた。1滴の水を加え、反応物を水素雰囲気下室温で24時間攪拌する。セライトを通して反応物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製の化合物を得た。粗製物を分取HPLCにより精製して、所望の化合物140 mgを得た。

40

【0694】

【化 1 5 7】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TFA 塩) d (ppm):

7.60 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.20-7.15 (d, 1H), 7.10-7.00 (t, 12H), 7.00-6.90 (t, 1H), 6.90-6.80 (t, 1H), 4.40-4.30 (t, 2H), 3.90-3.85 (t, 2H), 3.60-3.50 (t, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 3.10 (t, 2H), 2.90 (s, 3H).

(実施例 1 3 2)

(E)-6-(2-(2,4-ジクロロフェニル)プロパー-1-エニル)-3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール (化合物番号 2 3 8) の調製

DMF中の3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(214mg、1mmol)、1-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)-2,4-ジクロロベンゼン(318mg、1.2mmol)、L-プロリン(0.2mmol)、CuI(19mg、0.1mmol)およびリン酸三カリウム(424mg、2mmol)を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した。さらに1当量の試薬を加え、混合物をさらに24時間加熱した。DMFを蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として0~5% MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により、続いて逆相HPLCにより精製して、異性体を分離した。

【0 6 9 5】

【化 1 5 8】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TFA 塩) d (ppm):

7.35 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.10 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

(実施例 1 3 3)

(E)-9-クロロ-6-(2-(2,4-ジクロロフェニル)プロパー-1-エニル)-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール (化合物番号 2 3 9) の調製

DMF中の9-クロロ-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(234mg、1mmol)、1-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)-2,4-ジクロロベンゼン(318mg、1.2mmol)、L-プロリン(0.2mmol)、CuI(19mg、0.1mmol)およびリン酸三カリウム(424mg、2mmol)を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した。さらに1当量の試薬を加え、混合物をさらに24時間加熱した。DMFを蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として0~5% MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により、続いて逆相HPLCにより精製して、異性体を分離した。

【0 6 9 6】

【化 1 5 9】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TFA 塩) d (ppm):

7.50 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.60-3.20 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

(実施例 1 3 4)

(Z)-6-(2-(2-フルオロフェニル)プロパー-1-エニル)-3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール (化合物番号 2 4 0) の調製

DMF中の3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(214mg、1mmol)、1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-2-フルオロベンゼン(260mg、1.2mmol)、L-プロリン(0.2mmol)、CuI(19mg、0.1mmol)およびリン酸三カリウム(424mg、2mmol)を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した。さらに1当量の試薬を加え、混合物をさらに24時間加熱した。DMFを蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として0~5%MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により、続いて逆相HPLCにより精製して、異性体を分離した。

【0697】

【化160】

10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TFA塩)  $\delta$  (ppm): 7.15 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

(実施例135)

(E)-6-(2-(2-フルオロフェニル)プロパー1-エニル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号241)の調製

20

DMF中の3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(214mg、1mmol)、1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-2-フルオロベンゼン(260mg、1.2mmol)、L-プロリン(0.2mmol)、CuI(19mg、0.1mmol)およびリン酸三カリウム(424mg、2mmol)を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した。さらに1当量の試薬を加え、混合物をさらに24時間加熱した。DMFを蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として0~5%MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により、続いて逆相HPLCにより精製して、異性体を分離した。

【0698】

【化161】

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TFA塩)  $\delta$  (ppm): 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 5H), 3.0 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

(実施例136)

(Z)-9-クロロ-6-(2-(2-フルオロフェニル)プロパー1-エニル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号242)の調製

40

DMF中の9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(234mg、1mmol)、1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-2-フルオロベンゼン(260mg、1.2mmol)、L-プロリン(0.2mmol)、CuI(19mg、0.1mmol)およびリン酸三カリウム(424mg、2mmol)を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した。さらに1当量の試薬を加え、混合物をさらに24時間加熱した。DMFを蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として0~5%MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により、続いて逆相HPLCにより精製して、異性体を分離した。

【0699】

【化 1 6 2】

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm):

7.36 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 3.60 (m, 2H),  
3.10 (m, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.30 (s, 3H).

(実施例 1 3 7)

(E) - 9 - クロロ - 6 - (2 - (2 - フルオロフェニル) プロパー 1 - エニル) - 3 -  
メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (化  
合物番号 2 4 3) の調製

DMF 中の 9 - クロロ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ  
[4, 5 - b] インドール (234 mg, 1 mmol)、1 - (1 - ブロモプロパー 1 -  
エン - 2 - イル) - 2 - フルオロベンゼン (260 mg, 1.2 mmol)、L - プロリン  
(0.2 mmol)、CuI (19 mg, 0.1 mmol) およびリン酸三カリウム (424 mg, 2 mmol)  
を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を 85℃で終  
夜加熱した。さらに 1 当量の試薬を加え、混合物をさらに 24 時間加熱した。DMF を蒸  
発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として 0 ~ 5 % Me  
OH : DCM を用いるシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュ) により  
、続いて逆相 HPLC により精製して、異性体を分離した。

【0 7 0 0】

【化 1 6 3】

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) δ (ppm):

7.56 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 3.80 (m, 2H),  
3.40 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

(実施例 1 3 8)

(Z) - 9 - クロロ - 6 - (2 - (2 - クロロフェニル) プロパー 1 - エニル) - 3 -  
メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (化  
合物番号 2 4 4) の調製

DMF 中の 9 - クロロ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ  
[4, 5 - b] インドール (234.72 mg, 1 mmol)、1 - (1 - ブロモプロパ  
ー 1 - エン - 2 - イル) - 2 - クロロベンゼン (277.82 mg, 1.2 mmol)、  
L - プロリン (0.2 mmol)、CuI (19 mg, 0.1 mmol) およびリン酸三  
カリウム (424 mg, 2 mmol) を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を  
85℃で終夜加熱した。さらに 1 当量の試薬を加え、混合物をさらに 24 時間加熱した。  
DMF を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として 0  
~ 5 % Me OH : DCM を用いるシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッ  
シュ) により、続いて逆相 HPLC により精製して、異性体を分離した。

【0 7 0 1】

【化 1 6 4】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, TFA 塩) δ (ppm):

7.34 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H),  
3.25 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

(実施例 1 3 9)

(E) - 9 - クロロ - 6 - (2 - (2 - クロロフェニル) プロパー 1 - エニル) - 3 -  
メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (化  
合物番号 2 4 5) の調製

DMF中の9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(234.72mg、1mmol)、1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-2-クロロベンゼン(277.82mg、1.2mmol)、L-プロリン(0.2mmol)、CuI(19mg、0.1mmol)およびリン酸三カリウム(424mg、2mmol)を室温で攪拌し、窒素でバージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した。さらに1当量の試薬を加え、混合物をさらに24時間加熱した。DMFを蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として0~5%MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により、続いて逆相HPLCにより精製して、異性体を分離した。

【0702】

【化165】

10

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, TFA塩) δ(ppm):

7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.0 (m, 5H).

(実施例140)

(E)-9-クロロ-3-メチル-6-(2-(ピリジン-3-イル)プロパー1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号246)の調製

9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(200mg、0.85mmol)をDMF(6mL)に溶解し、CuI(16mg、0.085mmol)、L-プロリン(19mg、0.17mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(364mg、1.70mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。3-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)ピリジン(203mg、1.02mmol)を滴下添加し、反応混合物を90℃で18時間加熱した。DMFを減圧下に蒸発させ、反応混合物を水(10mL)中に注ぎ入れた。水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮して、粗製の化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物140mgとした。

【0703】

【化166】

20

30

<sup>1</sup>HNMR

(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ(ppm): 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.0 (s, 3H).

(実施例141)

(E)-3, 9-ジメチル-6-(2-(ピリジン-3-イル)プロパー1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号247)の調製

3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(200mg、0.934mmol)をDMF(6mL)に溶解し、CuI(17.7mg、0.09mmol)、L-プロリン(21mg、0.18mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(397mg、1.86mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。3-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)ピリジン(222mg、1.12mmol)を滴下添加し、反応混合物を90℃で18時間加熱した。DMFを減圧下に蒸発させ、水10mLを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。粗製の化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物180mgとした。

【0704】

40

50

【化 1 6 7】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TFA 塩)  $\delta$  (ppm): 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

(実施例 1 4 2)

(E) - 9 - クロロ - 3 - メチル - 6 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) プロパー 1 - エニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (化合物番号 2 4 8) の調製

9 - クロロ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (117 mg, 0.5 mmol) およびリン酸三カリウム (212 mg, 1 mmol) の DMF 混合物を窒素でパージし、90℃で加熱した。DMF 中の 4 - (1 - ブロモプロパー 1 - エン - 2 - イル) ピリジン (107.83 mg, 0.55 mmol)、L - プロリン (11.5 mg, 0.1 mmol)、CuI (9.5 mg, 0.05 mmol) を分離フラスコに仕込んだ。この混合物を窒素でパージし、90℃で 5 分間加熱した。両方の反応混合物を合わせ、90℃で終夜加熱した。反応混合物を水中に注ぎ入れ、沈殿物を得た。沈殿物を濾過し、2 ~ 3 滴の  $\text{NH}_3$  水溶液でシリカゲルを中和することにより、および溶離液として 0 ~ 2 % MeOH : DCM を用いることにより、シリカカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュ) を用いて精製した。化合物を逆相 HPLC によりさらに精製して、生成物を得た。

【0 7 0 5】

【化 1 6 8】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TFA 塩)  $\delta$  (ppm): 8.80 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

(実施例 1 4 3)

(Z) - 9 - クロロ - 6 - (2 - (3 - フルオロフェニル) プロパー 1 - エニル) - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (化合物番号 2 4 9) の調製

9 - クロロ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (234 mg, 1 mmol)、1 - (1 - ブロモプロパー 1 - エン - 2 - イル) - 3 - フルオロベンゼン (258 mg, 1.2 mmol)、L - プロリン (23 mg, 0.2 mmol)、CuI (19 mg, 0.1 mmol) およびリン酸三カリウム (424 mg, 2 mmol) の DMF 混合物を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を 85℃で終夜加熱した。さらに 1 当量の試薬を加え、混合物をさらに 24 時間加熱した。DMF を蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として 0 ~ 5 % MeOH : DCM を用いるシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュ) により、続いて逆相 HPLC により精製して、異性体を分離した。

【0 7 0 6】

【化 1 6 9】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TFA 塩)  $\delta$  (ppm): 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.30-3.0 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

(実施例 1 4 4)

(E) - 9 - クロロ - 6 - (2 - (3 - フルオロフェニル) プロパー 1 - エニル) - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (化合物番号 2 5 0) の調製



9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (234 mg, 1 mmol)、1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-3-フルオロベンゼン (258 mg, 1.2 mmol)、L-プロリン (23 mg, 0.2 mmol)、CuI (19 mg, 0.1 mmol) およびリン酸三カリウム (424 mg, 2 mmol) のDMF混合物を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した。さらに1当量の試薬を加え、混合物をさらに24時間加熱した。DMFを蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として0~5% MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー (100~200メッシュ) により、続いて逆相HPLCにより精製して、異性体を分離した。

【0707】

【化170】

10

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) d (ppm):

7.58 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

(実施例145)

(Z)-6-(2-(3-フルオロフェニル)プロパー1-エニル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (化合物番号251) の調製

3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (234 mg, 1 mmol)、1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-3-フルオロベンゼン (258 mg, 1.2 mmol)、L-プロリン (23 mg, 0.2 mmol)、CuI (19 mg, 0.1 mmol) およびリン酸三カリウム (424 mg, 2 mmol) のDMF混合物を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した。さらに1当量の試薬を加え、混合物をさらに24時間加熱した。DMFを蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として0~5% MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー (100~200メッシュ) により、続いて逆相HPLCにより精製して、異性体を分離した。

【0708】

【化171】

20

30

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) d (ppm):

7.30 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

(実施例146)

(E)-6-(2-(3-フルオロフェニル)プロパー1-エニル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (化合物番号252) の調製

3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (234 mg, 1 mmol)、1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-3-フルオロベンゼン (258 mg, 1.2 mmol)、L-プロリン (23 mg, 0.2 mmol)、CuI (19 mg, 0.1 mmol) およびリン酸三カリウム (424 mg, 2 mmol) のDMF混合物を室温で攪拌し、窒素でパージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した。さらに1当量の試薬を加え、混合物をさらに24時間加熱した。DMFを蒸発させ、残渣を水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し、溶離液として0~5% MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー (100~200メッシュ) により、続いて逆相HPLCにより精製して、異性体を分離した。

【0709】

40

50

【化 1 7 2】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) d (ppm):

7.45 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.40 (m, 2H),  
3.20 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

(実施例 1 4 7)

(E) - 3, 9 - ジメチル - 6 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) プロパー 1 - エニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (化合物番号 2 5 3) の調製

3, 9 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 5, 5 a, 6, 1 0 b - オクタヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール (1 0 7. 5 m g、0. 5 m m o l)、DMF 中のリン酸三カリウム (2 1 2 m g、1 m m o l) および混合物を窒素でパージした。反応物を 8 5 °C で 5 分間加熱した。他のフラスコに、4 - (1 - ブロモプロパー 1 - エン - 2 - イル) ピリジン (1 0 7. 8 3 m g、0. 5 5 m m o l)、L - プロリン (1 1. 5 m g、0. 1 m m o l)、DMF 中の Cu I (9. 5 m g、0. 0 5 m m o l) を加えた。この混合物を窒素でパージし、9 0 °C で 5 分間加熱した。反応混合物を合わせ、9 0 °C で終夜加熱した。反応物を水中に注ぎ入れて沈殿物を得た。沈殿物を濾過し、2 ~ 3 滴のアンモニア水溶液でシリカゲルを中和することにより、および溶離液として 0 ~ 2 % Me OH : DCM を用いることにより、シリカカラムクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) を用いて精製した。化合物を逆相 H P L C によりさらに精製して、生成物を得た。

【0 7 1 0】

【化 1 7 3】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) d (ppm): 8.70 (d, 2H), 8.10 (d, 2H),

7.62 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 2H),  
3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

(実施例 1 4 8)

6 - (4 - フルオロスチリル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 3, 9 - ジメチルアゼピノ [4, 5 - b] インドール (化合物番号 3 9) の調製

2 - (3, 9 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロアゼピノ [4, 5 - b] インドール - 6 (1 H) - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール (1 5 0 m g、0. 4 2 m m o l) の DCM (7 m L) 溶液に、トリエチルアミン (0. 0 8 8 m L、0. 6 3 m m o l) を加え、1 0 分間攪拌し、メタンスルホニルクロリド (0. 0 3 6 m L、0. 4 7 m m o l) を 0 °C でゆっくり加え、室温で 2 時間攪拌した。反応物を T L C により監視した。反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を NMP (0. 8 m L) に溶解し、KOH 粉末 (1 6 6 m g、2. 9 7 m m o l) を室温に加え、9 0 °C で 1 4 時間加熱した。反応を L C M S により監視した。反応混合物をメタノールで希釈し、無機物を濾別し、化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、生成物 1 0 m g を T F A 塩として得た。

【0 7 1 1】

【化 1 7 4】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA 塩) d

(ppm): 7.70-7.50 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.20-7.00 (m, 3H), 6.80-6.70 (d, 1H), 3.90-3.75 (m, 4H),  
3.50-3.40 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

(実施例 1 4 9)

(Z) - 9 - クロロ - 6 - (2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) プロパー 1 - エニル)

ー1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号152)の調製

9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(214mg、1mmol)をDMFに溶解した。ヨウ化銅(I)(19mg、0.1mmol)、L-プロリン(23mg、0.2mmol)および $K_3PO_4$ (424mg、2mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。1-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-2, 4-ジクロロベンゼン(318mg、1.2mmol)を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を85℃で終夜加熱した(場合によっては加熱を延長する必要がある)。DMFを減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物を0~5%メタノール-ジクロロメタンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により精製した。生成物を逆相HPLCによりさらに精製した。収量: 8mg。

【0712】

【化175】

$^1H$ NMR( $CDCl_3$ , TFA塩) d(ppm): 7.38(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.19(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.70(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.10(m, 4H), 2.90(s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30(s, 3H).

(実施例150)

(E)-9-クロロ-6-(2-(3, 4-ジクロロフェニル)プロパー1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号154)の調製

9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(74mg、0.31mmol)をDMF(5mL)に溶解した。ヨウ化銅(I)(6mg、0.032mmol)、L-プロリン(7mg、0.063mmol)および $K_3PO_4$ (134mg、0.63mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。4-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-1, 2-ジクロロベンゼン(100mg、0.378mmol)を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を80℃で終夜加熱した(場合によっては加熱を延長する必要がある)。DMFを減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物をシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により精製した。収量: 74mg。

【0713】

【化176】

$^1H$ NMR

( $CD_3OD$ , TFA塩) d(ppm): 7.82(d, 1H), 7.62(d, 2H), 7.57(s, 1H), 7.18(d, 2H), 7.10(d, 1H), 3.78(m, 2H), 3.40(m, 4H), 3.20(m, 2H), 3.06(s, 3H), 1.90(s, 3H).

(実施例151)

(E)-9-クロロ-6-(2-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロパー1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号155)の調製

9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(84mg、0.359mmol)をDMF(5mL)に溶解した。ヨウ化銅(I)(8mg、0.035mmol)、L-プロリン(9mg、0.086mmol)および $K_3PO_4$ (183mg、0.862mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。4-(1-ブロモプロパー1-エン-2-イル)-1, 2-ジフルオロベンゼン(100mg、0.431mmol)を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を80℃で終夜加熱した(場合によっては加熱を延長する必要がある)。DMFを減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物をシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により精製した。収量: 55mg。

【0714】

【化177】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>, シュウ酸塩) d (ppm): 7.82 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 3.38 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

(実施例152)

(E)-9-クロロ-6-(2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロパー1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号157)の調製 10

9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(80mg, 0.34mmol)をDMF(6mL)に溶解した。ヨウ化銅(I)(6mg, 0.034mmol)、L-プロリン(8mg, 0.068mmol)およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(145mg, 0.68mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。4-(1-プロモプロパー1-エン-2-イル)-2-フルオロ-1-メトキシベンゼン(100mg, 0.34mmol)を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を80℃で終夜加熱した(場合によっては加熱を延長する必要があった)。DMFを減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物をシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により精製した。収量: 46mg 20

【0715】

【化178】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, シュウ酸塩) d (ppm): 7.58 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

(実施例153)

(E)-6-(3-フルオロ-4-メトキシスチリル)-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号158)の調製 30

2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノール(110mg, 0.273mmol)のDCM(5mL)溶液に、トリエチルアミン(0.056mL, 0.406mmol)を加え、10分間攪拌し、メタンスルホンクロリド(0.024mL, 0.03mmol)を0℃でゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物をNMP(0.8mL)に溶解し、KOH粉末(105mg, 1.8mmol)を室温に加え、90℃で14時間加熱した。生成物をLCMSにより検出した。無機物を濾別し、化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA塩18mgを得た。 40

【0716】

【化179】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

TFA塩) d (ppm): 7.80-7.60 (m, 4H), 7.40-7.30 (d, 1H), 7.25-7.15 (t, 2H), 6.80-6.70 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

(実施例154)

(E)-9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6-(2-(4-メトキシフェニル)プロパー1-エニル)-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール( 50

化合物番号 160) の調製

9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (43 mg, 0.184 mmol) を DMF (4 mL) に溶解した。ヨウ化銅 (I) (4 mg, 0.0184 mmol) L-プロリン (4.2 mg, 0.037 mmol) および  $K_3PO_4$  (78 mg, 0.37 mmol) を加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。1-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)-4-メトキシベンゼン (50 mg, 0.22 mmol) を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を 80 °C で終夜加熱した (場合によっては加熱を延長する必要があった)。DMF を減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物をシリカゲルクロマトグラフィー (100~200 メッシュ) により精製した。

10

【0717】

【化180】

$^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

シュウ酸塩) d (ppm): 7.60 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.98 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

(実施例 155)

(Z)-6-(2-(2, 4-ジクロロフェニル)プロパー-1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール (化合物番号 174) の調製

20

3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (214 mg, 1 mmol) を DMF に溶解した。ヨウ化銅 (I) (19 mg, 0.1 mmol)、L-プロリン (23 mg, 0.2 mmol) および  $K_3PO_4$  (424 mg, 2 mmol) を加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。1-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)-2, 4-ジクロロベンゼン (318 mg, 1.2 mmol) を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を 85 °C で終夜加熱した (場合によっては加熱を延長する必要があった)。DMF を減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物を 0~5% メタノール-ジクロロメタンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (100~200 メッシュ) により精製した。生成物を逆相 HPLC によりさらに精製した。収量: 30 mg。

30

【0718】

【化181】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , TFA 塩) d (ppm): 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (m, 5H), 3.0 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)

(実施例 156)

(E)-6-(2-(3, 4-ジクロロフェニル)プロパー-1-エニル)-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール (化合物番号 176) の調製

40

3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (67 mg, 0.31 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。ヨウ化銅 (I) (6 mg, 0.032 mmol)、L-プロリン (7 mg, 0.063 mmol) および  $K_3PO_4$  (134 mg, 0.63 mmol) を加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。4-(1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル)-1, 2-ジクロロベンゼン (100 mg, 0.378 mmol) を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を 80 °C で終夜加熱した (場合によっては加熱を延長する必要があった)。DMF を減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物をシリカゲルクロマト

50

グラフィー（１００～２００メッシュ）により精製した。収量：５３ｍｇ。

【０７１９】

【化１８２】

<sup>1</sup>HNMR

(CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

（実施例１５７）

（E）－６－（２－（３，４－ジフルオロフェニル）プロパー１－エニル）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－３，９－ジメチルアゼピノ〔４，５－b〕インドール（化合物番号１７７）の調製

３，９－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロアゼピノ〔４，５－b〕インドール（７７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）をDMF（６ｍＬ）に溶解した。ヨウ化銅（I）（８ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）、L－プロリン（９ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（１８３ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１０分間攪拌した。４－（１－ブロモプロパー１－エン－２－イル）－１，２－ジフルオロベンゼン（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を８０℃で終夜加熱した（場合によっては加熱を延長する必要があった）。DMFを減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物をシリカゲルクロマトグラフィー（１００～２００メッシュ）により精製した。収量：５２ｍｇ。

【０７２０】

【化１８３】

<sup>1</sup>HNMR

(CD<sub>3</sub>OD, シュウ酸塩) δ (ppm): 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.0 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

（実施例１５８）

（E）－６－（２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）プロパー１－エニル）－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロ－３，９－ジメチルアゼピノ〔４，５－b〕インドール（化合物番号１７９）の調製

３，９－ジメチル－１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロアゼピノ〔４，５－b〕インドール（７３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をDMF（６ｍＬ）に溶解した。ヨウ化銅（I）（６ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、L－プロリン（８ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）およびK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（１４５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１０分間攪拌した。４－（１－ブロモプロパー１－エン－２－イル）－２－フルオロ－１－メトキシベンゼン（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を８０℃で終夜加熱した（場合によっては加熱を延長する必要があった）。DMFを減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物をシリカゲルクロマトグラフィー（１００～２００メッシュ）により精製した。収量：７０ｍｇ。

【０７２１】

【化１８４】

<sup>1</sup>HNMR

(CD<sub>3</sub>OD, シュウ酸塩) δ (ppm): 7.42 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

（実施例１５９）

10

20

30

40

50

(E) - 6 - (3-フルオロ-4-メトキシチリル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール (化合物番号 180) の調製

2 - (3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) - 1 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) エタノール (160 mg, 0.04 mmol) の DCM (7 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.087 mL, 0.082 mmol) を加え、10 分間攪拌し、メタンスルホニルクロリド (0.022 mL, 0.035 mmol) を 0℃ でゆっくり加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物を NMP (0.8 mL) に溶解し、KOH 粉末 (164 mg, 2.93 mmol) を室温で加え、90℃ で 14 時間加熱した。生成物を LCMS により検出した。無機物を濾別し、化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA 塩 38 mg を得た。

【0722】

【化185】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TFA 塩) d

(ppm): 7.80-7.60 (m, 3H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.30-7.20 (t, 1H), 7.10-7.00 (d, 1H), 6.80-6.70 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

(実施例 160)

(E) - 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-6 - (2 - (4-メトキシフェニル) プロパー-1-エニル) - 3, 9-ジメチルアゼピノ [4, 5-b] インドール (化合物番号 182) の調製

3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (78 mg, 0.36 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。ヨウ化銅 (I) (7 mg, 0.036 mmol) L-プロリン (8 mg, 0.073 mmol) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (156 mg, 0.734 mmol) を加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。1 - (1-ブロモプロパー-1-エン-2-イル) - 4-メトキシベンゼン (100 mg, 0.44 mmol) を滴下添加し、反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を 80℃ で終夜加熱した (場合によっては加熱を延長する必要があった)。DMF を減圧下に蒸発させ、残渣を水で希釈し、固体を濾過した。固形物をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュ) により精製した。

【0723】

【化186】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

シュウ酸塩) d (ppm): 7.62 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.0 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

(実施例 161)

2 - (3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H) -イル) - 1 - (ピペラジン-1-イル) エタノン (化合物番号 224) の調製

水素化ナトリウム (46 mg, 1.16 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (0.1 g, 0.46 mmol) を 0℃ で加え、室温で 30 分間攪拌した。tert-ブチル 4 - (2-クロロアセチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (147 mg, 0.55 mmol) を室温でゆっくり滴下添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応完結 (TLC および LCMS により監視) 後、反応物を氷水でクエンチし、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し、減圧下に蒸発させた。粗生成物

をカラムクロマトグラフィーにより精製して遊離塩基を得、エタノール性HClを用いてこれをHCl塩に変換した(38mg)。NMRでは、エタノール性HClを用いるとBoc基が除去していることを確認した。

【0724】

【化187】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, ジHCl塩

) d (ppm): 7.3 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 5.23 (d, 2H), 3.95-4.10 (m, 4H), 3.7-3.9 (m, 4H), 3.36-3.43 (m, 4H), 3.1-3.22 (m, 4H), 3.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H).

(実施例162)

2-(3,9-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノン(化合物番号225)の調製

水素化ナトリウム(46mg、1.16mmol)のTHF(5ml)溶液に、3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(0.1g、0.46mmol)を0℃で加え、室温で30分間撹拌した。2-クロロ-1-(4-メチルピペリジン-1-イル)エタノン(98mg、0.55mmol)を室温でゆっくり滴下添加し、室温で2時間撹拌した。反応完結(TLCおよびLCMSにより監視)後、反応物を氷水でクエンチし、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し、減圧下に蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して遊離塩基を得、エタノール性HClを用いてこれをHCl塩に変換した。

【0725】

【化188】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, HCl塩) d

(ppm): 11.22 (bs, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.0-5.20 (m, 2H), 4.23 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.0-3.23 (m, 4H), 2.8-2.95 (m, 2H), 2.26-2.42 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 3H), 1.09-1.2 (m, 1H), 0.96 (d, 3H).

(実施例163)

(E)-9-クロロ-6-(3,4-ジメトキシシチリル)-3-メチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール(化合物番号226)の調製

2-(9-クロロ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノール(300mg、0.722mmol)のDCM(5mL)溶液に、トリエチルアミン(0.15mL、1.077mmol)を加え、10分間撹拌し、メタンスルホニルクロリド(0.062mL、0.795mmol)を0℃でゆっくり加え、同じ温度で1時間、次いで室温で2時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物をNMP(2.0mL)に溶解し、KOH粉末(283mg、5.06mmol)を室温で加え、90℃で14時間加熱した。生成物をLCMSにより検出した。反応混合物をメタノールで希釈し、濾過し、蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物18mgをTFA塩として得た。

【0726】

10

20

30

40



【化 1 8 9】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , TFA塩)  $\delta$  (ppm): 7.80-7.60 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30-7.20 (d, 1H), 7.20-7.15 (d, 1H), 7.00-6.90 (d, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 4H).

(実施例 1 6 4)

1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)エタノール(化合物番号 2 2 7)の調製

3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(500 mg、2.33 mmol)をDMF(6 mL)に溶解した。水素化ナトリウムの溶液(50%) (168 mg、7.00 mmol)を室温で少しずつ加え、室温で10分間撹拌した。2-(3, 4-ジメトキシフェニル)オキシラン(630 mg、3.50 mmol)のDMF(4 mL)溶液を10分間滴下添加し、室温で14時間撹拌した。反応をLCMSにより監視した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物50 mgを得た。

【0 7 2 7】

【化 1 9 0】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , シュウ酸塩)  $\delta$  (ppm): 7.40-7.30 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.90-6.80 (t, 2H), 6.80-6.60 (t, 1H), 5.00-4.80 (t, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

(実施例 1 6 5)

(E)-9-クロロ-3-メチル-6-スチリル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 2 2 8)の調製

2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-フェニルエタノール(100 mg、0.28 mmol)のDCM(6 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.06 mL、0.42 mmol)を加え、10分間撹拌し、メタンスルホニルクロリド(0.024 mL、0.31 mmol)を0℃でゆっくり加え、室温で2時間撹拌した。反応物をTLCにより監視した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物をNMP(0.7 mL)に溶解し、KOH粉末(158 mg、2.82 mmol)を室温に加え、90℃で14時間加熱した。反応をLCMSにより監視した。反応混合物をメタノールで希釈し、無機物を濾別し、化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA塩8 mgを得た。

【0 7 2 8】

【化 1 9 1】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TFA塩)  $\delta$  (ppm): 7.70-7.60 (m, 5H), 7.50-7.40 (t, 2H), 7.30-7.20 (d, 1H), 7.22-7.10 (d, 1H), 6.90-6.80 (d, 1H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.45-3.40 (m, 4H), 3.15 (s, 3H).

(実施例 1 6 6)

(E)-3, 9-ジメチル-6-スチリル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 2 2 9)の調製

2-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-フェニルエタノール(100 mg、0.299 mmol)のDCM(2 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.062 mL、0.44 mmol)

）を加え、10分間攪拌し、メタンスルホニルクロリド（0.025 mL、0.32 mmol）を0℃でゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応物をTLCにより監視した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物をNMP（0.7 mL）に溶解し、KOH粉末（117 mg、2.09 mmol）を室温に加え、90℃で14時間加熱した。反応をLCMSにより監視した。反応混合物をメタノールで希釈し、無機物を濾別し、化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA塩20 mgを得た。

【0729】

【化192】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.70-7.50 (m, 5H), 7.40-7.20 (m, 3H), 7.15-7.00 (d, 1H), 6.80-6.70 (d, 1H), 3.90-3.80 (t, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.35-3.20 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

10

（実施例167）

（E）-6-（2-フルオロ-4-メトキシシチリル）-3,9-ジメチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール（化合物番号230）の調製

2-（3,9-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール-6（1H）-イル）-1-（2-フルオロ-4-メトキシフェニル）エタノール（200 mg、0.52 mmol）のDCM（10 mL）溶液に、トリエチルアミン（0.11 mL、0.78 mmol）を加え、10分間攪拌し、メタンスルホニルクロリド（0.044 mL、0.56 mmol）を0℃でゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応物をTLCにより監視した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物をNMP（0.8 mL）に溶解し、KOH粉末（205 mg、3.66 mmol）を室温に加え、90℃で14時間加熱した。反応をLCMSにより監視した。反応混合物をメタノールで希釈し、無機物を濾別し、化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA塩25 mgを得た。

20

【0730】

【化193】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, TFA塩) δ (ppm): 7.70-7.60 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.18-7.10 (d, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

30

（実施例168）

（E）-3,9-ジメチル-6-（2-（ピリミジン-4-イル）プロパー1-エニル）-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-b]インドール（化合物番号254）の調製

4-（1-ブロモプロパー1-エン-2-イル）ピリミジン（236 mg、1.2 mmol）をDMF（5 mL）に溶解し、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（424 mg、2 mmol）を加え、続いてヨウ化銅（I）（19 mg、0.1 mmol）およびL-プロリン（23 mg、0.2 mmol）を加えた。1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-3,9-ジメチルアゼピノ[4,5-b]インドール（214 mg、1 mmol）を加え、窒素で2分間バージした。反応物を85℃で終夜攪拌した。水を加え、真空下に固形物を濾過した。粗製物を溶離液として0~10%メタノール：ジクロロメタンを用いるシリカゲル（100~200メッシュ）上で精製した。収量：72 mg。

40

【0731】

【化 1 9 4】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , シュウ酸塩)  $\delta$  (ppm): 9.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.0 (s, 2H), 2.99 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

(実施例 1 6 9)

9-クロロ-6-((4-フルオロフェニル)エチニル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 2 8 1)の調製

9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(234 mg、1 mmol)をトルエン(4 mL)に溶解し、反応混合物を10分間攪拌した。 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (276 mg、0.2 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (249 mg、0.01 mmol)および1, 10-フェナントロリン(36 mg、0.2 mmol)を反応混合物に加え、再度10分間攪拌した。トルエン(2 mL)中の1-(ブロモエチニル)-4-フルオロベンゼン(220 mg、1.1 mmol)を加え、反応混合物を80~85℃で終夜加熱した。トルエンを減圧下に蒸発させて、粗製の化合物を得た。粗製物を溶離液として0~100%ヘキサン:酢酸エチルを用いるシリカゲル(100~200メッシュ)カラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相クロマトグラフィーにより精製して、生成物をTFA塩として得た。

【0 7 3 2】

【化 1 9 5】

$^1\text{H NMR}$   $\text{CD}_3\text{OD}$ , TFA塩)  $\delta$  (ppm): 7.60 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (s, 3H)

(実施例 1 7 0)

9-クロロ-6-((4-クロロフェニル)エチニル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 2 8 2)の調製

9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(235 mg、1 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50 mg、0.2 mmol)、1, 10-フェナントロリン(72 mg、0.4 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (425 mg、2 mmol)および1-(ブロモエチニル)-4-クロロベンゼン(237 mg、1.1 mmol)のトルエン(10 mL)混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱した。反応をLCMSにより監視した。セライトを通して反応混合物を濾過し、DCMで洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中60~80%酢酸エチル)により精製して、生成物37 mgを得た。

【0 7 3 3】

【化 1 9 6】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , HCl塩)  $\delta$  (ppm): 7.50 (s, 1H) 7.49-7.40 (m, 3H), 7.38-7.32(m, 2H), 7.25-7.20 (d, 1H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.0-2.90 (m, 6H), 2.60 (s, 3H).

(実施例 1 7 1)

9-クロロ-6-((3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号 2 8 3)の調製

9-クロロ-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(100 mg、0.42 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (21 mg、0.085 mmol)、1, 10-フェナントロリン(30 mg、0.17 mmol)および $\text{K}_3\text{PO}_4$ (180 mg、0.85 mmol)ならびにトルエン(5 mL)中の4-(ブロモエチニル)-2-フルオロ-1-メトキシベンゼン(131 mg、0.46 mmol)

o 1) を仕込み、窒素でフラッシュした。反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応を LCMS により監視した。セライトを通して反応混合物を濾過し、DCM で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュサイズシリカゲル、ヘキサン中 60 ~ 80 % 酢酸エチル) により精製して、9-クロロ-6-((3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチニル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドールを得、これを分取 TLC によりさらに精製して、生成物 24 mg を得た。

【0734】

【化197】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 遊離塩基) d

10

(ppm): 7.40 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 2.50 (s, 3H).

(実施例 172)

6-((3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチニル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (化合物番号 284) の調製

3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (100 mg、0.46 mmol)、CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (23 mg、0.093 mmol)、1, 10-フェナントリン (33 mg、0.18 mmol) および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (197 mg、0.93 mmol) ならびにトルエン (5 mL) 中の 4-(プロモエチニル)-2-フルオロ-1-メトキシベンゼン (116 mg、0.51 mmol) を加え、窒素でフラッシュした。反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応を LCMS により監視した。セライトを通して反応混合物を濾過し、DCM で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュサイズシリカゲル、ヘキサン中 60 ~ 80 % 酢酸エチル) により精製して、6-((3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチニル)-3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドールを得、これを分取 TLC により再度精製して、生成物 8 mg を茶褐色固体として得た。

20

30

【0735】

【化198】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>,

遊離塩基) d (ppm): 7.40 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

(実施例 173)

1-(3, 9-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール-6 (1H)-イル)-2-(4-フルオロフェニル)エタノン (化合物番号 285) の調製

40

3, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ [4, 5-b] インドール (214 mg、1.0 mmol) をトルエン (3 mL) に溶解し、10 分間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 mg、0.2 mmol)、CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (249 mg、0.01 mmol) および 1, 10-フェナントリン (36 mg、0.2 mmol) を反応混合物に加え、室温で 10 分間攪拌した。トルエン (2 mL) 中の 1-(プロモエチニル)-4-フルオロベンゼン (220 mg、1.1 mmol) を加え、反応混合物を 80 ~ 85 °C に終夜加熱した。トルエンを減圧下に蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてジクロロメタン中 0 ~ 5 % MeOH を用いるシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより、続いて逆相クロマトグラフィーにより精

50

製して、生成物をTFA塩として得た。

【0736】

【化199】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TFA塩)  $\delta$  (ppm): 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 3.60 (m, 5H), 3.45 (m, 3H), 3.20 (m, 3H), 3.0 (s, 3H).

(実施例174)

(E)-9-クロロ-6-(2-フルオロスチリル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号83)の調製  
2-(9-クロロ-3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール-6(1H)-イル)-1-(2-フルオロフェニル)エタノール(100 mg、0.26 mmol)のDCM(2.5 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.055 mL、0.04 mmol)を加え、10分間攪拌し、メタンスルホンクロリド(0.022 mL、0.029 mmol)を0℃でゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させた。粗生成物をNMP(0.7 mL)に溶解し、KOH粉末(105 mg、1.8 mmol)を室温に加え、90℃で14時間加熱した。化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、TFA塩9 mgを得た。

【0737】

【化200】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , TFA

塩)  $\delta$  (ppm): 7.80-7.70 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.90-6.80 (d, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.15 (s, 3H).

(実施例175)

(E)-9-クロロ-6-(2-フルオロスチリル)-3-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロアゼピノ[4, 5-b]インドール(化合物番号286)の調製  
4-(1-ブロモプロパ-1-エン-2-イル)ピリミジン(197 mg、1 mmol)をDMF(5 mL)に溶解した。この溶液に $\text{K}_3\text{PO}_4$ (424 mg、2 mmol)を、続いてヨウ化銅(I)(19 mg、0.1 mmol)およびL-プロリン(23 mg、0.2 mmol)を加えた。次いで9-クロロ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-メチルアゼピノ[4, 5-b]インドール(234 mg、1 mmol)を加え、反応混合物を窒素で2分間バージした。反応混合物を85℃で終夜攪拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を溶離液として0~10% MeOH:DCMを用いるシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により精製した。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。収量: 33 mg。

【0738】

【化201】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , シュウ酸塩)  $\delta$  (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.0 (s, 3H).

(実施例B1)

ヒスタミン受容体に結合する、本発明の化合物の能力の測定

ヒスタミンH1

放射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、改質されたトリス-HCl緩衝液(50 mM トリス-HCl、pH 7.4、2 mM  $\text{MgCl}_2$ 、100 mM NaCl、250 mM スクロース)中のチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞中に発現したヒト組換え型ヒスタミンH1受容体を使用した(De Backer

, M. D. ら、Biochem. Biophys. Res. Comm. 第197巻(3号):1601頁、1993年)。25℃で180分間、本発明の化合物を1.2 nM [ $^3\text{H}$ ] ピリラミンと共にインキュベートした。1  $\mu\text{M}$  ピリラミンの存在下、非特異結合を推測した。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[ $^3\text{H}$ ] ピリラミンの特異結合を求めた。1% DMSOをビヒクルとして用いて、化合物を1  $\mu\text{M}$  以下でスクリーニングした。表6において、生化学的アッセイの結果を特異結合のパーセント阻害として提示する。

#### 【0739】

##### ヒスタミンH<sub>2</sub>

放射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、50 mMホスフェート緩衝液、pH 7.4中のチャイニーズハムスター卵巣(CHO) K1細胞に発現するヒト組換え型ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体を使用した(Ruat, M., Proc. Natl. Acad. Set. USA., 第87巻(5号):1658頁、1990年)。25℃で120分間、本発明の化合物を0.1 nM [ $^{125}\text{I}$ ] アミノポテンチジンと共にインキュベートした。3  $\mu\text{M}$  チオチジンの存在下、非特異結合を推測した。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[ $^{125}\text{I}$ ] アミノポテンチジンの特異結合を求めた。1% DMSOをビヒクルとして用いて、化合物を1  $\mu\text{M}$  以下でスクリーニングした。表6において、生化学的アッセイの結果を特異結合のパーセント阻害として提示する。

#### 【0740】

##### ヒスタミンH<sub>3</sub>

放射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、改質されたトリス-HCl緩衝液(50 mMトリス-HCl、pH 7.4、5 mM MgCl<sub>2</sub>、0.04% BSA)中のチャイニーズハムスター卵巣(CHO-K1)細胞に発現するヒト組換え型ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体を使用する(Yanai Kら、Jpn J Pharmacol., 第65巻(2号):107頁、1994年、Zhu Yら、Mol Pharmacol., 第59巻(3号):434頁、2001年)。25℃で90分間、本発明の化合物を3 nM [ $^3\text{H}$ ] R(-)- $\alpha$ -メチルヒスタミンと共にインキュベートする。1  $\mu\text{M}$  R(-)- $\alpha$ -メチルヒスタミンの存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、フィルターをカウントすることによって、[ $^3\text{H}$ ] R(-)- $\alpha$ -メチルヒスタミンの特異結合を求め、1% DMSOをビヒクルとして用いて、化合物を1  $\mu\text{M}$  以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

#### 【0741】

##### (実施例B2)

イミダゾリンI<sub>2</sub>受容体に結合する、本発明の化合物の能力の測定

##### 中枢イミダゾリンI<sub>2</sub>

放射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、改質されたトリス-HCl緩衝液(50 mMトリス-HCl緩衝液、pH 7.4、0.5 mM EDTA)中のウィスターラット大脳皮質から得たラット中枢イミダゾリンI<sub>2</sub>受容体を使用する(Brown, C. M. ら、Br. J. Pharmacol., 第99巻:803頁、1990年)。25℃で30分間、本発明の化合物を2 nM [ $^3\text{H}$ ] イダゾキサンの存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、フィルターをカウントすることによって、[ $^3\text{H}$ ] イダゾキサンの特異結合を求め、1% DMSOをビヒクルとして用いて、化合物を1  $\mu\text{M}$  以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

#### 【0742】

【表 4－1】

表4. 結合データ

| 化合物<br>番号 | ヒスタミン結合<br>(1μM) |     |
|-----------|------------------|-----|
|           | H1               | H2  |
| 1         | 96               | 58  |
| 2         | 93               | 105 |
| 3         | 102              | 82  |
| 4         | 100              | 59  |
| 5         | 100              | 62  |
| 6         | 103              | 52  |
| 7         | 101              | 52  |
| 8         | 97               | 68  |
| 9         | 99               | 44  |
| 10        | 101              | 78  |
| 11        | 97               | 7   |
| 12        | 99               | 98  |
| 13        | 98               | 92  |
| 14        | 98               | 83  |
| 15        | 100              | 92  |
| 16        | 103              | 92  |
| 17        | 101              | 84  |
| 18        | 98               | 51  |
| 19        | 99               | 42  |
| 20        | 99               | 37  |
| 21        | 96               | 13  |
| 22        | 12               | 5   |
| 23        | 58               | -3  |
| 24        | 100              | 58  |
| 25        | 91               | 47  |
| 26        | 97               | 84  |

【 0 7 4 3 】

10

20

30

40

【表 4－2】

|    |     |     |
|----|-----|-----|
| 27 | 101 | 78  |
| 28 | 103 | 97  |
| 29 | 98  | 105 |
| 30 | 102 | 97  |
| 31 | 14  | -10 |
| 32 | 11  | -5  |
| 33 | 87  | 101 |
| 34 | 95  | 103 |
| 35 | 100 | 104 |
| 36 | 88  | 104 |
| 37 | 13  | 4   |
| 38 | 83  | 26  |
| 39 | 98  | 91  |
| 40 | 101 | 61  |
| 41 | 100 | 52  |
| 42 | 103 | 45  |
| 43 | 100 | 30  |
| 44 | 16  | 1   |
| 45 | 13  | 7   |
| 46 | 108 | 89  |
| 47 | 100 | 70  |
| 48 | 98  | 56  |
| 49 | 94  | 65  |
| 50 | 98  | 65  |
| 51 | 102 | 70  |
| 52 | 96  | 61  |
| 53 | 14  | 3   |
| 54 | 18  | -3  |
| 55 | 15  | -3  |
| 56 | 105 | 74  |
| 57 | 8   | 1   |

10

20

30

40

【 0 7 4 4 】



【表 4－3】

|     |     |    |
|-----|-----|----|
| 58  | 98  | 91 |
| 59  | 60  | 37 |
| 60  | 2   | 6  |
| 61  | 97  | 89 |
| 62  | 98  | 79 |
| 63  | 99  | 83 |
| 67  | 100 | 72 |
| 68  | 102 | 69 |
| 69  | 2   | -9 |
| 72  | -12 | 0  |
| 73  | 18  | -5 |
| 74  | 25  | 9  |
| 75  | 20  | -4 |
| 76  | 95  | 19 |
| 77  | 97  | 37 |
| 78  | 100 | 91 |
| 79  | 6   | 0  |
| 82  | 103 | 95 |
| 83  | 97  | 98 |
| 152 | 91  | 86 |
| 154 | 94  | 97 |
| 155 | 93  | 92 |
| 157 | 68  | 93 |
| 158 | 98  | 89 |
| 160 | 87  | 91 |
| 174 | 98  | 99 |
| 176 | 82  | 95 |
| 177 | 93  | 92 |
| 179 | 45  | 88 |
| 180 | 97  | 77 |
| 182 | 62  | 92 |

10

20

30

40

【 0 7 4 5 】

【表 4－4】

|     |     |    |
|-----|-----|----|
| 224 | 33  | -4 |
| 225 | 95  | 6  |
| 226 | 99  | 39 |
| 227 | 95  | 19 |
| 228 | 99  | 97 |
| 229 | 100 | 94 |
| 230 | 95  | 89 |
| 232 | 95  | 22 |
| 233 | 98  | 94 |
| 234 | 99  | 92 |
| 235 | 97  | 94 |
| 236 | 99  | 97 |
| 237 | 96  | 81 |
| 238 | 98  | 98 |
| 239 | 91  | 89 |
| 240 | 96  | 87 |
| 241 | 98  | 93 |
| 242 | 100 | 98 |
| 243 | 93  | 84 |
| 244 | 102 | 99 |
| 245 | 96  | 88 |
| 246 | 96  | 48 |
| 247 | 82  | 36 |
| 248 | 88  | 44 |
| 249 | 98  | 97 |
| 250 | 93  | 85 |
| 251 | 96  | 95 |
| 252 | 93  | 87 |
| 253 | 32  | 31 |
| 281 | 56  | 76 |
| 282 | 99  | 87 |

10

20

30

40

【 0 7 4 6 】

【表 4－5】

|     |    |    |
|-----|----|----|
| 283 | 12 | 83 |
| 284 | 11 | 4  |
| 285 | 68 | 74 |

(実施例 B 3)

アドレナリン作動性受容体に結合する、本発明の化合物の能力の測定

アドレナリン作動性  $\alpha_{1A}$ 

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl 緩衝液、pH 7.4、0.5 mM EDTA) 中のウィスターラット顎下腺から得たラットアドレナリン作動性  $\alpha_{1A}$  受容体を使用する (Michel, A. D. ら、Br. J. Pharmacol.、第 98 巻：883 頁、1989 年)。25℃で 60 分間、本発明の化合物を 0.25 nM [ $^3$ H] プロゾシンと共にインキュベートする。10  $\mu$ M フェントラミンの存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、フィルターをカウントすることによって、[ $^3$ H] プロゾシンの特異結合を求める。1% DMSO をビヒクルとして用いて、本発明の化合物を 1  $\mu$ M 以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

【0747】

アドレナリン作動性  $\alpha_{1B}$ 

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl 緩衝液、pH 7.4、0.5 mM EDTA) 中のウィスターラット肝臓から得たラットアドレナリン作動性  $\alpha_{1B}$  受容体を使用する (Garcia-Sainz, J. A. ら、Biochem. Biophys. Res. Commun.、第 186 巻：760 頁、1992 年、Michel A. D. ら、Br. J. Pharmacol.、第 98 巻：883 頁、1989 年)。25℃で 60 分間、0.25 nM [ $^3$ H] プロゾシンと共に本発明の化合物をインキュベートする。10  $\mu$ M フェントラミンの存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、フィルターをカウントすることによって、[ $^3$ H] プロゾシンの特異結合を求める。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を 1  $\mu$ M 以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

【0748】

アドレナリン作動性  $\alpha_{1D}$ 

放射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、50 mM トリス-HCl 緩衝液、pH 7.4 中のヒト胎仔の腎 (HEK-293) 細胞に発現するヒト組換え型アドレナリン作動性  $\alpha_{1D}$  受容体を使用した (Kenny, B. A. ら、Br. J. Pharmacol.、第 115 巻 (6 号)：981 頁、1995 年)。25℃で 60 分間、0.6 nM [ $^3$ H] プロゾシンと共に本発明の化合物をインキュベートした。10  $\mu$ M フェントラミンの存在下、非特異結合を推測した。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[ $^3$ H] プロゾシンの特異結合を求めた。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を 1  $\mu$ M 以下でスクリーニングした。表 5 において、生化学的アッセイの結果を特異結合のパーセント阻害として提示する。

【0749】

アドレナリン作動性  $\alpha_{2A}$ 

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、12.5 mM MgCl

2、2 mM EDTA) 中の昆虫 Sf 9 細胞に発現するヒト組換え型アドレナリン作動性  $\alpha_2A$  受容体を使用した (Uhlen S ら、J Pharmacol Exp Ther.、第 271 巻: 1558 頁、1994 年)。25℃で 60 分間、1 nM [ $^3H$ ] MK-912 と共に本発明の化合物をインキュベートした。MK 912 は、(2 S-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)-オン塩酸塩である。10  $\mu$ M 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-ベンゾジオキサン塩酸塩) の存在下、非特異結合を推測した。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[ $^3H$ ] MK-912 の特異結合を求めた。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を 1  $\mu$ M 以下でスクリーニングした。表 5 において、生化学的アッセイの結果を特異結合のパーセント阻害として提示する。

10

#### 【0750】

アドレナリン作動性  $\alpha_2B$

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、12.5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA、0.2% BSA) 中のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞に発現するヒト組換え型アドレナリン作動性  $\alpha_2B$  受容体を使用した (Uhlen S ら、Eur J Pharmacol.、第 343 巻 (1 号): 93 頁、1998 年)。25℃で 60 分間、2.5 nM [ $^3H$ ] ローウオルシンと共に本発明の化合物をインキュベートした。10  $\mu$ M プロゾシンの存在下、非特異結合を推測した。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[ $^3H$ ] ローウオルシンの特異結合を求めた。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を 1  $\mu$ M 以下でスクリーニングした。表 5 において、生化学的アッセイの結果を特異結合のパーセント阻害として提示する。

20

#### 【0751】

アドレナリン作動性  $\alpha_2C$

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、12.5 mM MgCl<sub>2</sub>、2 mM EDTA) 中の昆虫 Sf 9 細胞に発現するヒト組換え型アドレナリン作動性  $\alpha_2C$  受容体を使用する (Uhlen S ら、J Pharmacol Exp Ther.、第 271 巻: 1558 頁、1994 年)。25℃で 60 分間、1 nM [ $^3H$ ] MK-912 と共に本発明の化合物をインキュベートする。10  $\mu$ M WB-4101 の存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、フィルターをカウントすることによって、[ $^3H$ ] MK-912 の特異結合を求める。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を 1  $\mu$ M 以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

30

#### 【0752】

(実施例 B4)

ドーパミン受容体に結合する、本発明の化合物の能力の測定

40

ドーパミン D<sub>2L</sub>

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、1.4 mM アスコルビン酸、0.001% BSA、150 mM NaCl) 中のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に発現するヒト組換え型ドーパミン D<sub>2L</sub> 受容体を使用した (Grandy, D. K. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA.、第 86 巻: 9762 頁、1989 年、Hayes, G. ら、Mol. Endocrinol.、第 6 巻: 920 頁、1992 年)。25℃で 120 分間、0.16 nM [ $^3H$ ] スピペロンと共に本発明の化合物をインキュベートした。10  $\mu$ M ハロペリドールの存在下、非特異結合を推測した。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントす

50

ることによって、 $[^3\text{H}]$  スピペロンの特異結合を求めた。1 % DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を 1  $\mu\text{M}$  以下でスクリーニングした。表 5 において、生化学的アッセイの結果を特異結合のパーセント阻害として提示する。

【0753】

【表 5-1】

表5: 本発明の化合物による、アミン作動性Gタンパク質結合した受容体へのリガンド結合の阻害

| 化合物番号 | アドレナリン作動性<br>(1 $\mu\text{M}$ ) |               |               | ドーパミン<br>(1 $\mu\text{M}$ ) |
|-------|---------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|
|       | $\alpha_{1D}$                   | $\alpha_{2A}$ | $\alpha_{2B}$ | D2L                         |
| 1     | 90                              | 90            | 107           | 23                          |
| 2     | 100                             | 96            | 111           | 97                          |
| 3     | 89                              | 91            | 112           | 27                          |
| 4     | 76                              | 85            | 93            | 2                           |
| 5     | 88                              | 97            | 100           | 34                          |
| 6     | 92                              | 93            | 106           | 30                          |
| 7     | 69                              | 84            | 101           | 15                          |
| 8     | 91                              | 95            | 103           | 42                          |
| 9     | 80                              | 88            | 90            | 20                          |
| 10    | 89                              | 96            | 101           | 35                          |

10

20

【0754】

【表 5 - 2】

|    |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|
| 11 | 7   | 1   | 3   | -11 |
| 12 | 68  | 101 | 103 | 45  |
| 13 | 76  | 94  | 105 | 38  |
| 14 | 75  | 90  | 100 | 38  |
| 15 | 72  | 93  | 104 | 45  |
| 16 | 85  | 105 | 99  | 37  |
| 17 | 95  | 105 | 99  | 34  |
| 18 | 58  | 92  | 98  | 3   |
| 19 | 54  | 69  | 90  | 12  |
| 20 | 91  | 68  | 88  | 13  |
| 21 | 17  | -7  | 6   | 6   |
| 22 | 1   | -14 | -7  | 0   |
| 23 | 17  | 42  | 25  | 4   |
| 24 | 85  | 100 | 99  | 41  |
| 25 | 96  | 100 | 104 | 43  |
| 26 | 94  | 99  | 104 | 65  |
| 27 | 95  | 98  | 100 | 58  |
| 28 | 94  | 96  | 103 | 67  |
| 29 | 71  | 101 | 101 | 67  |
| 30 | 89  | 99  | 100 | 53  |
| 31 | 6   | 31  | 23  | 4   |
| 32 | 4   | 39  | 22  | -1  |
| 33 | 99  | 97  | 103 | 35  |
| 34 | 100 | 94  | 110 | 90  |
| 35 | 96  | 93  | 112 | 50  |
| 36 | 95  | 96  | 101 | 34  |
| 37 | 14  | 68  | 70  | 9   |
| 38 | 38  | 77  | 83  | 21  |
| 39 | 99  | 98  | 105 | 66  |
| 40 | 64  | 96  | 101 | 46  |
| 41 | 75  | 95  | 104 | 34  |

10

20

30

40

【 0 7 5 5】

【表 5－3】

|    |    |     |     |     |
|----|----|-----|-----|-----|
| 42 | 73 | 87  | 107 | 8   |
| 43 | 70 | 78  | 107 | 4   |
| 44 | 10 | 1   | 12  | -8  |
| 45 | 1  | -9  | 9   | -6  |
| 46 | 88 | 100 | 107 | 79  |
| 47 | 97 | 97  | 105 | 45  |
| 48 | 95 | 98  | 103 | 31  |
| 49 | 71 | 96  | 106 | 32  |
| 50 | 84 | 94  | 102 | 34  |
| 51 | 85 | 98  | 103 | 30  |
| 52 | 91 | 97  | 103 | 20  |
| 53 | 13 | 1   | 3   | 2   |
| 54 | -1 | 5   | 1   | 6   |
| 55 | 8  | 12  | 7   | 6   |
| 56 | 83 | 95  | 91  | 62  |
| 57 | -7 | -1  | 87  | 10  |
| 58 | 88 | 95  | 10  | 47  |
| 59 | 73 | 89  | 9   | 20  |
| 60 | -1 | 7   | 53  | -9  |
| 61 | -5 | 23  | 103 | 1   |
| 62 | 12 | 11  | 98  | 7   |
| 63 | 77 | 96  | 73  | 61  |
| 67 | 90 | 102 | 99  | 50  |
| 68 | 93 | 99  | 100 | 40  |
| 69 | -5 | 8   | -4  | -2  |
| 72 | 17 | -6  | 7   | -18 |
| 73 | 1  | 28  | 21  | -14 |
| 74 | 17 | 19  | 27  | -2  |
| 75 | 7  | 7   | 21  | 2   |
| 76 | 37 | 7   | 31  | 0   |
| 77 | 81 | 85  | 113 | 16  |

10

20

30

40

【 0 7 5 6 】

【表 5－4】

|     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|----|
| 78  | 102 | 83  | 111 | 58 |
| 79  | -6  | 17  | 20  | -7 |
| 82  | 96  | 96  | 91  | 90 |
| 83  | 93  | 99  | 113 | 61 |
| 152 | 47  | 93  | 88  | 3  |
| 154 |     |     |     | 33 |
| 155 |     |     |     | 38 |
| 157 |     |     |     | 24 |
| 158 | 98  | 99  | 109 | 65 |
| 160 |     |     |     | 17 |
| 174 | 89  | 101 | 105 | 34 |
| 176 |     |     |     | 23 |
| 177 |     |     |     | 25 |
| 179 |     |     |     | 23 |
| 180 | 98  | 99  | 103 | 62 |
| 182 |     |     |     | 19 |
| 224 | 19  | 8   | -6  | -2 |
| 225 | 34  | 0   | 13  | 3  |
| 226 | 83  | 93  | 102 | 37 |
| 227 | 73  | 70  | 98  | 5  |
| 228 | 98  | 102 | 110 | 73 |
| 229 | 97  | 100 | 103 | 68 |
| 230 | 97  | 102 | 99  | 48 |
| 232 | 29  | 90  | 39  | 8  |
| 233 | 96  | 97  | 100 | 73 |
| 234 | 97  | 98  | 100 | 71 |
| 235 | 95  | 95  | 98  | 42 |
| 236 | 94  | 89  | 103 | 34 |
| 237 | 70  | 98  | 93  | 50 |
| 238 | 30  | 98  | 103 | 7  |
| 239 | 28  | 93  | 107 | 9  |

10

20

30

40

【 0 7 5 7 】



【表 5 - 5】

|     |    |    |     |    |
|-----|----|----|-----|----|
| 240 |    |    |     | 57 |
| 241 |    |    |     | 37 |
| 242 |    |    |     | 69 |
| 243 |    |    |     | 32 |
| 244 |    |    |     | 43 |
| 245 |    |    |     | 16 |
| 246 |    |    |     | 14 |
| 247 |    |    |     | 8  |
| 248 |    |    |     | 81 |
| 249 |    |    |     | 35 |
| 250 |    |    |     | 15 |
| 251 |    |    |     | 35 |
| 252 |    |    |     | 19 |
| 253 |    |    |     | 55 |
| 281 | 75 | 92 | 99  | 40 |
| 282 | 67 | 95 | 102 | 1  |
| 283 |    |    |     | 12 |
| 284 |    |    |     | 11 |
| 285 | 89 | 91 | 75  | 21 |

(実施例 B 5)

セロトニン受容体に結合する、本発明の化合物の能力の測定

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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、0.1% アスコルビン酸、0.5 mM EDTA、10 mM MgSO<sub>4</sub>) 中のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞に発現するヒト組換え型セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>1A</sub> 受容体を使用する (Martin GR および Humphrey PPA. Neuropharmacol.、第 33 巻: 261 頁、1994 年、May JAら、J Pharmacol Exp Ther.、第 306 巻 (1 号): 301 頁、2003 年)。25℃ で 60 分間、1.5 nM [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT と共に本発明の化合物をインキュベートする。10 μM メテルゴリンの存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT の特異結合を求める。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を 1 μM 以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

【0758】

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>1B</sub>

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、154 mM NaCl、10 μM パージリン、30 μM イソプレナリン) 中のウィスターラット大脳皮質からのセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>1B</sub> 受容体を使用する (Hoyer

10

20

30

40

50

ら、Eur J Pharmacol. 第118巻：1頁、1985年、Pazosら、Eur J Pharmacol.、第106巻：531頁、1985年）。37℃で90分間、10 pM [ $^{125}$ I] シアノピンドロールと共に本発明の化合物をインキュベートする。10  $\mu$ M セロトニン (5-HT) の存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[ $^{125}$ I] シアノピンドロールの特異結合を求める。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を1  $\mu$ M 以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

#### 【0759】

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>2A</sub>

放射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、50 mM トリス-HCl 緩衝液、pH 7.4 中のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞に発現するヒト組換え型セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>2A</sub> 受容体を使用した (Bonhaus, D. W. ら、Br. J. Pharmacol.、第115巻：622頁、1995年、Saucier, C. および Albert, P. R.、J. Neurochem.、第68巻：1998頁、1997年)。25℃で60分間、0.5 nM [ $^3$ H] ケタンセリンと共に本発明の化合物をインキュベートした。1  $\mu$ M ミアンセリンの存在下、非特異結合を推測した。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[ $^3$ H] ケタンセリンの特異結合を求めた。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を1  $\mu$ M 以下でスクリーニングした。表6において、生化学的アッセイの結果を特異結合のパーセント阻害として提示する。

#### 【0760】

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>2B</sub>

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、4 mM CaCl<sub>2</sub>、0.1% アスコルビン酸) 中のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞に発現するヒト組換え型セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>2B</sub> 受容体を使用する (Bonhaus, D. W. ら、Br. J. Pharmacol.、第115巻：622頁、1995年)。37℃で60分間、1.2 nM [ $^3$ H] リゼルギン酸ジエチルアミド (LSD) と共に本発明の化合物をインキュベートする。10  $\mu$ M セロトニン (5-HT) の存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[ $^3$ H] LSD の特異結合を求める。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を1  $\mu$ M 以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

#### 【0761】

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>2C</sub>

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、0.1% アスコルビン酸、10  $\mu$ M パージリン) 中のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞に発現するヒト組換え型セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>2C</sub> 受容体を使用した (Wolf, W. A. および Schutz, J. S.、J. Neurochem.、第69巻：1449頁、1997年)。25℃で60分間、1 nM [ $^3$ H] メスレルギンと共に本発明の化合物をインキュベートした。1  $\mu$ M ミアンセリンの存在下、非特異結合を推測した。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[ $^3$ H] メスレルギンの特異結合を求めた。1% DMSO をビヒクルとして用いて、化合物を1  $\mu$ M 以下でスクリーニングした。表6において、生化学的アッセイの結果を特異結合のパーセント阻害として提示する。

#### 【0762】

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>3</sub>

放射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、改質された

10

20

30

40

50

トリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、1 mM EDTA、5 mM MgCl<sub>2</sub>) 中のヒト胎仔の腎 (HEK-293) 細胞に発現するヒト組換え型セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>3</sub> 受容体を使用する (Miller Kら、Synapse、第11巻: 58頁、1992年、Boess FGら、Neuropharmacology、第36巻: 637頁、1997年)。25℃で60分間、0.69 nM [<sup>3</sup>H] GR-65630と共に本発明の化合物をインキュベートする。10 μM DL-72222の存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[<sup>3</sup>H] GR-65630の特異結合を求める。1% DMSOをビヒクルとして用いて、化合物を1 μM以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

10

**【0763】**

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>4</sub>

放射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、50 mM トリス-HCl、pH 7.4中のDuncan Hartley由来の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> 受容体を使用する (Grossman CJら、Br J Pharmacol、第109巻: 618頁、1993年)。25℃で30分間、0.7 nM [<sup>3</sup>H] GR-113808と共に本発明の化合物をインキュベートする。30 μMセロトニン (5-HT) の存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[<sup>3</sup>H] GR-113808の特異結合を求める。1% DMSOをビヒクルとして用いて、化合物を1 μM以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

20

**【0764】**

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>5A</sub>

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.5 mM EDTA) 中のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞に発現するヒト組換え型セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>5A</sub> 受容体を使用する (Rees, S.ら、FEBS Lett、第355巻: 242頁、1994年)。37℃で60分間、1.7 nM [<sup>3</sup>H] リゼルギン酸ジエチルアミド (LSD) と共に本発明の化合物をインキュベートする。100 μMセロトニン (5-HT) の存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[<sup>3</sup>H] LSDの特異結合を求める。1% DMSOをビヒクルとして用いて、化合物を1 μM以下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試験し、特異結合のパーセント阻害を求める。

30

**【0765】**

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>6</sub>

放射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、改質されたトリス-HCl 緩衝液 (50 mM トリス-HCl、pH 7.4、150 mM NaCl、2 mM アスコルビン酸、0.001% BSA) 中のヒトHeLa細胞に発現するヒト組換え型セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5-HT<sub>6</sub> 受容体を使用した (Monsma, F. J. Jr.ら、Mol. Pharmacol、第43巻: 320頁、1993年)。37℃で120分間、1.5 nM [<sup>3</sup>H] リゼルギン酸ジエチルアミド (LSD) と共に本発明の化合物をインキュベートした。5 μMセロトニン (5-HT) の存在下、非特異結合を推測した。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[<sup>3</sup>H] LSDの特異結合を求めた。1% DMSOをビヒクルとして用いて、化合物を1 μM以下でスクリーニングした。表6において、生化学的アッセイの結果を特異結合のパーセント阻害として提示する。

40

**【0766】**

50

セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）5-HT<sub>7</sub>

放射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、改質されたトリス-HCl緩衝液（50mMトリス-HCl、pH7.4、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mM EDTA）中のチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に発現するヒト組換え型セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）5-HT<sub>7</sub>受容体を使用する（Roth, B. L. ら、J. Pharmacol. Exp. Ther.、第268巻：1403頁、1994年、Shen, Y. ら、J. Biol. Chem.、第268巻：18200頁、1993年）。25℃で2時間の間、5.5nM [<sup>3</sup>H]リゼルギン酸ジエチルアミド（LSD）と共に本発明の化合物をインキュベートする。10μMセロトニン（5-HT）の存在下、非特異結合を推測する。受容体タンパク質を濾過洗浄し、次いでフィルターをカウントすることによって、[<sup>3</sup>H]LSDの特異結合を求める。1%DMSOをビヒクルとして用いて、化合物を1μM以下でスクリーニングする。

【0767】

【表 6 - 1】

表6: 本発明の化合物による、アミン作動性Gタンパク質結合した受容体へのリガンドの結合の阻害

| 化合物<br>番号 | セロトニン (1 $\mu$ M)  |                    |                   |
|-----------|--------------------|--------------------|-------------------|
|           | 5-HT <sub>2A</sub> | 5-HT <sub>2C</sub> | 5-HT <sub>6</sub> |
| 1         | 98                 | 79                 | 86                |
| 2         | 99                 | 88                 | 103               |
| 3         | 95                 | 94                 | 92                |
| 4         | 93                 | 89                 | 83                |
| 5         | 96                 | 90                 | 93                |
| 6         | 96                 | 92                 | 82                |
| 7         | 80                 | 64                 | 36                |
| 8         | 97                 | 95                 | 100               |
| 9         | 96                 | 93                 | 81                |
| 10        | 94                 | 92                 | 97                |
| 11        | 5                  | 34                 | 4                 |
| 12        | 100                | 92                 | 83                |
| 13        | 97                 | 89                 | 100               |
| 14        | 101                | 95                 | 93                |
| 15        | 101                | 100                | 82                |
| 16        | 101                | 92                 | 78                |
| 17        | 102                | 93                 | 80                |
| 18        | 88                 | 64                 | 60                |
| 19        | 80                 | 52                 | 42                |
| 20        | 95                 | 77                 | 46                |
| 21        | 8                  | 29                 | 30                |
| 22        | -2                 | -4                 | -12               |
| 23        | 67                 | 37                 | 17                |
| 24        | 98                 | 95                 | 99                |
| 25        | 97                 | 94                 | 93                |

【 0 7 6 8 】

【表 6－2】

|    |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|
| 26 | 100 | 93  | 87  |
| 27 | 99  | 91  | 92  |
| 28 | 100 | 94  | 95  |
| 29 | 100 | 101 | 103 |
| 30 | 100 | 98  | 86  |
| 31 | 43  | 56  | 2   |
| 32 | 60  | 48  | 4   |
| 33 | 100 | 86  | 98  |
| 34 | 98  | 97  | 103 |
| 35 | 99  | 91  | 102 |
| 36 | 97  | 83  | 99  |
| 37 | 91  | 85  | 12  |
| 38 | 96  | 98  | 41  |
| 39 | 98  | 97  | 103 |
| 40 | 97  | 97  | 101 |
| 41 | 99  | 99  | 101 |
| 42 | 95  | 101 | 73  |
| 43 | 93  | 91  | 48  |
| 44 | 17  | 41  | 1   |
| 45 | 22  | 16  | 2   |
| 46 | 100 | 98  | 98  |
| 47 | 99  | 98  | 77  |
| 48 | 97  | 98  | 73  |
| 49 | 97  | 98  | 88  |
| 50 | 98  | 95  | 88  |
| 51 | 97  | 98  | 94  |
| 52 | 97  | 96  | 84  |
| 53 | 41  | 32  | -1  |
| 54 | 1   | -2  | -10 |
| 55 | -2  | 32  | 4   |
| 56 | 97  | 95  | 104 |

10

20

30

40

【 0 7 6 9 】

【表 6－3】

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 57  | 10  | 65  | -1  |
| 58  | 100 | 16  | 99  |
| 59  | 93  | -3  | 97  |
| 60  | -7  | -5  | 3   |
| 61  | 43  | 89  | 5   |
| 62  | 12  | 101 | -4  |
| 63  | 91  | 5   | 101 |
| 67  | 100 | 93  | 86  |
| 68  | 99  | 95  | 87  |
| 69  | 52  | -1  | -4  |
| 72  | 23  | 53  | 39  |
| 73  | 18  | 11  | 0   |
| 74  | 27  | 1   | -4  |
| 75  | 34  | 13  | -2  |
| 76  | 52  | 78  | 39  |
| 77  | 90  | 72  | 33  |
| 78  | 100 | 98  | 91  |
| 79  | -8  | -18 | -7  |
| 82  | 98  | 98  | 104 |
| 83  | 99  | 100 | 103 |
| 152 | 100 | 94  | 73  |
| 154 | 100 | 99  | 92  |
| 155 | 99  | 98  | 101 |
| 157 | 98  | 101 | 78  |
| 158 | 101 | 99  | 93  |
| 160 | 94  | 103 | 99  |
| 174 | 102 | 101 | 100 |
| 176 | 99  | 99  | 74  |
| 177 | 98  | 99  | 96  |
| 179 | 98  | 100 | 77  |
| 180 | 101 | 100 | 95  |

10

20

30

40

【 0 7 7 0 】

【表 6－4】

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 182 | 101 | 102 | 96  |
| 224 | -7  | 11  | -4  |
| 225 | 38  | 44  | 16  |
| 226 | 92  | 82  | 36  |
| 227 | 85  | 66  | 30  |
| 228 | 99  | 97  | 104 |
| 229 | 100 | 98  | 102 |
| 230 | 97  | 96  | 100 |
| 232 | 70  | 93  | 20  |
| 233 | 102 | 100 | 103 |
| 234 | 101 | 98  | 103 |
| 235 | 102 | 98  | 97  |
| 236 | 101 | 100 | 102 |
| 237 | 99  | 100 | 103 |
| 238 | 103 | 100 | 86  |
| 239 | 102 | 97  | 59  |
| 240 | 98  | 97  | 102 |
| 241 | 100 | 97  | 100 |
| 242 | 99  | 94  | 102 |
| 243 | 98  | 102 | 99  |
| 244 | 100 | 101 | 103 |
| 245 | 99  | 99  | 97  |
| 246 | 98  | 99  | 94  |
| 247 | 98  | 99  | 74  |
| 248 | 99  | 101 | 103 |
| 249 | 100 | 98  | 101 |
| 250 | 100 | 99  | 99  |
| 251 | 101 | 99  | 99  |
| 252 | 96  | 87  | 98  |
| 253 | 102 | 101 | 103 |
| 281 | 100 | 98  | 97  |

10

20

30

40

【 0 7 7 1 】



【表 6 - 5】

|     |     |     |    |
|-----|-----|-----|----|
| 282 | 98  | 103 | 71 |
| 283 | 90  | 100 | 40 |
| 284 | 94  | 100 | 42 |
| 285 | 100 | 99  | 94 |

## (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測定 10

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求めるために、ヒト胎仔の腎（HEK-293）細胞で発現するヒト組換え型セロトニン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、第414巻：23～30頁、2001年）を使用する。細胞をDMEM緩衝液中に懸濁し、マイクロプレートに分配する。遊離サイトゾルのCa<sup>2+</sup>イオン濃度に比例して変化する原形質カルシウム蛍光指示薬を、20mM HEPES（pH7.4）を補充したHBSS緩衝液中のプロベネシドと混合し、各ウェルに加え、37℃で30分間、続いて22℃で30分間、細胞と平衡化させる。 20

## 【0772】

アゴニスト効果を測定するため、本発明の化合物、基準アゴニストまたはHBSS緩衝液（基底対照）を細胞に加え、マイクロプレートリーダーを用いて蛍光強度の変化を測定する。刺激した対照の測定では、100nMでの5-HTを別々のアッセイウェルに加える。

## 【0773】

結果を、100nM 5-HTに対する対照反応のパーセントとして表す。標準的な基準アゴニストは、5-HTであり、これを、各実験でいくつかの濃度で試験することによって、濃度反応曲線を作成し、この曲線からEC<sub>50</sub>値を計算する。

## 【0774】

アンタゴニスト効果を測定するため、本発明の化合物、基準アンタゴニストまたはHBSS緩衝液を加え、続いて3nM 5-HTまたはHBSS緩衝液（基底の対照）を加え、蛍光測定を行う。結果を3nM 5-HTに対する対照反応のパーセント阻害として表す。標準的な基準アンタゴニストは、ケタンセリンであり、これを、各実験でいくつかの濃度で試験することによって、濃度反応曲線を作成し、この曲線からIC<sub>50</sub>値を計算する。化合物を、3μM以下で、ビヒクルとしてDMSOを用いてスクリーニングする。

## 【0775】

## (実施例 B 7)

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測定 40

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求めるために、ヒト組換え型の5-HT<sub>6</sub> 受容体をCHO細胞に形質移入し（Kohen, R.、Metcalfe, 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, characterization and chromosomal localization of a human 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor, J. Neurochem.、第66巻：47頁、1996年）、Homogeneous Time Resolved Fluorescence（（HTRF）均一時間分解蛍光測定法）の検出方法を用いて、cAMP産生におけるこれらの効果を測定することによ 50

って、本発明の化合物の活性を求める。H E P E S 20 mM (pH 7.4) および 500  $\mu$ M IBMX を補充した H B S S 緩衝液中に細胞を懸濁し、次いでマイクロプレートに分配し、本発明の化合物または基準アゴニストもしくはアンタゴニストの不在 (対照) または存在下で、37℃で45分間インキュベートする。

#### 【0776】

アゴニスト測定、刺激した対照測定のために、別々のアッセイウェルに、10  $\mu$ M 5-HT が含有されている。インキュベーションに続いて、細胞を溶解し、蛍光アクセプター (D2 標識した cAMP) および蛍光供与体 (ユウロピウムクリプテートで抗 cAMP 抗体標識) を加える。60分後、室温で、マイクロプレートリーダーを用いて、この蛍光移動を、 $\lambda_{ex} = 337\text{ nm}$  および  $\lambda_{em} = 620$  および  $665\text{ nm}$  で測定する。665  $\text{nm}$  で測定した信号を、620  $\text{nm}$  で測定したもので割ることによって、cAMP 濃度を求める (比率)。

10

#### 【0777】

結果を、10  $\mu$ M 5-HT に対する対照反応のパーセントとして表す。標準的な基準アゴニストは、5-HT であり、これを、各実験でいくつかの濃度で試験することによって、濃度反応曲線を作成し、この曲線から EC<sub>50</sub> 値を計算する。

#### 【0778】

アンタゴニスト測定のため、基準アゴニスト 5-HT を最終濃度 100 nM で加える。基底対照測定に対しては、別々のアッセイウェルは、5-HT を含有しない。37℃での45分間のインキュベーションに続いて、細胞を溶解し、蛍光アクセプター (D2 標識した cAMP) および蛍光供与体 (ユウロピウムクリプテートで抗 cAMP 抗体標識) を加える。

20

#### 【0779】

60分後、室温で蛍光移動を上述されている通り測定する。結果を、100 nM 5-HT に対する対照反応のパーセント阻害として表す。標準的な基準アンタゴニストはメチオテピンである。

#### 【0780】

##### (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測定

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求めるため、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞中で安定に発現するヒト組換え型ドーパミン D<sub>2L</sub> 受容体を使用する (Senogles SEら、J Biol Chem、第265巻 (8号) : 4507頁、1990年)。本発明の化合物を、膜 (0.1 mg/mL) および 10 mM GDP と共に、改質された H E P E S 緩衝液 (20 mM H E P E S、pH 7.4、100 mM NaCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、1 mM EDTA) 中で20分間プレインキュベートし、30℃でさらに60分間、Scintillation Proximity Assay ((SPA) シンチレーション近接アッセイ) ビーズを加える。0.3 nM [<sup>35</sup>S] GTP $\gamma$ S で反応を開始し、さらに15分間のインキュベーション期間、反応させる。1 mM ドーパミン反応に対して、50%以上 (350%) の [<sup>35</sup>S] GTP $\gamma$ S 結合の増加は、起こり得るドーパミン D<sub>2L</sub> 受容体アゴニストの活性を示唆している。10  $\mu$ M ドーパミンにより誘発された [<sup>35</sup>S] GTP $\gamma$ S 結合反応の増加の、50%以上 (350%) の阻害は、受容体アンタゴニスト活性を示唆している。ビヒクルとして 0.4% DMSO を用いて、化合物を 3  $\mu$ M 以下でスクリーニングする。アッセイの結果を特異結合のパーセント反応として提示する。

30

40

#### 【0781】

##### (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測定

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求めるために、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で安定に発現するヒト組換え型ド

50

ーパミンD<sub>2</sub>S受容体を使用する (Gilliland S LおよびAlper R H. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.、第361巻:498頁、2000年)。本発明の化合物を、膜(0.05mg/mL)および3μM GDPと共に、改質されたHEPES緩衝液(20mM HEPES、pH7.4、100mM NaCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、1mM EDTA)中で20分間プレインキュベートし、次いで、30℃でさらに60分間、シンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズを加える。0.3nM [<sup>35</sup>S]GTPγSで反応を開始し、さらに30分のインキュベーション期間、反応させる。100μMドーパミン反応に対して、50%以上(350%)の[<sup>35</sup>S]GTPγS結合の増加は、起こり得るドーパミンD<sub>2</sub>S受容体アゴニストの活性を示唆している。3μMドーパミンにより誘発された[<sup>35</sup>S]GTPγS結合反応の増加の、50パーセント以上(350%)の阻害は、受容体アンタゴニスト活性を示唆している。ビヒクルとして0.4%DMSOを用いて、化合物を3μM以下でスクリーニングする。アッセイの結果を特異結合のパーセント反応として提示する。

#### 【0782】

##### (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活性のための測定

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求めるために、ヒト胎仔の腎(HEK-293)細胞に発現するヒト組換え型ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体を使用する (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.、第4巻:249~258頁、1999年)。細胞をDMEM緩衝液中に懸濁し、次いでマイクロプレートに分配する。遊離サイトゾルのCa<sup>2+</sup>イオン濃度に比例して変化する原形質カルシウム蛍光指示薬を、20mM HEPES(pH7.4)を補充したHBSS緩衝液中のプロベネシドと混合し、次いで各ウェルに加え、37℃で30分間、次いで22℃でさらに30分間細胞と平衡させる。アゴニスト効果を測定するため、本発明の化合物、基準アゴニストまたはHBSS緩衝液(基底対照)を細胞に加え、マイクロプレートリーダーを用いて蛍光強度の変化を測定する。刺激された対照測定のために、10μMのヒスタミンを別のアッセイウェルに加える。

#### 【0783】

結果を、10μMヒスタミンに対する対照反応のパーセントとして表す。標準的な基準アゴニストはヒスタミンであり、これを各実験でいくつかの濃度で試験し、濃度反応曲線を作成し、この曲線からEC<sub>50</sub>値を計算する。

#### 【0784】

アンタゴニスト効果を測定するため、本発明の化合物、基準アンタゴニストまたはHBSS緩衝液を加え、続いて300nMヒスタミンまたはHBSS緩衝液(基底対照)を加え、蛍光測定を行う。結果を、300nMヒスタミンに対する対照反応のパーセント阻害として表す。標準的な基準アンタゴニストはケタンセリンであり、これを、各実験でいくつかの濃度で試験し、濃度反応曲線を作成し、この曲線からIC<sub>50</sub>値を計算する。ビヒクルとしてDMSOを用いて、化合物を3μM以下でスクリーニングする。

#### 【0785】

##### (実施例B11)

本発明の化合物と共に培養したニューロンの神経突起成長の増加

皮質ニューロンにおける神経突起成長

皮質ニューロンの神経突起成長を刺激する化合物の能力を判定するために、その化合物を試験する。標準的方法を用いることによって皮質ニューロンを単離する。初代ラット皮質ニューロンの単離のため、妊娠17日目の妊娠ラットからの胎児の脳をLeibovitz培地内に調製する(L15、Gibco社製)。この皮質を解剖し、髄膜を除去する

。トリプシン（Gibco社製）を使用して、皮質CをDNase Iで解離する。10%ウシ胎児血清（「FBS」）（Gibco社製）を有する、Dulbeccoの改質されたEagle培地（「DMEM」、Gibco社製）中でピペットを用いて30分間細胞を磨砕し、室温で10分間350×gで遠心分離する。2%B27（Gibco社製）および0.5mM L-グルタミン（Gibco社製）を補充したNeurobasal培地中に細胞を懸濁させる。細胞は、37℃で、5%CO<sub>2</sub>－95%空気雰囲気中、ポリ-L-リジンでコーティングされたプレートの1ウェルにつき30,000個に維持する。接着後、ビヒクル対照または本発明の化合物を異なる濃度で培地に加える。BDNF（50ng/mL）を神経突起成長に対する正の対照として使用する。処置後、培養物をリン酸緩衝食塩水（「PBS」、Gibco社製）中で洗浄し、PBS中のグルタルアルデヒド2.5%に固定させる。細胞は3日間の増殖後固定する。神経突起を有する細胞のいくつかの写真（約80）を、条件ごとにカメラで撮る。Image-Pro Plus（仏国）のソフトウェアを用いた写真分析により長さ測定を行う。結果を平均（s.e.m）として表す。分散分析（ANOVA）という1つの方法を用いて、データの統計分析を実施する。

10

#### 【0786】

ラットの混合した皮質培養物中の神経突起成長

皮質の混合培養物をE18ウィスターラット胎仔から調製する。皮質を解剖し、組織を小片へと切断した。DNaseおよびパパイソンの15分間のインキュベーションによって細胞を分離する。細胞を遠心分離（1500rpm、5分）で収集する。組織をピペットで粉末にし、micro-isletプロトコル（25μl培地中20000細胞）を用いて、2mMグルタミン、0.1μg/mLゲンタマイシン、10%熱失活したウシ胎児血清（FBS-HI）および10%熱失活したウマ血清（HS-HI）を補充したMEM、ポリ-L-リジンでコーティングした48ウェルに細胞をプレーティングする。細胞がウェルに結合後、250μl培地をウェルに加える。プレーティングから4時間後、0.5、5および50nMの濃度で試験化合物を含有する新鮮な培地（MEMおよび5%HS-HIを補充）に培地を変更する。正の対照として、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。インビトロで2日間経過後、細胞の条件付けられた培地を、細胞固定前にプレートから収集する。培地試料を、13000rpm、3分間遠心分離することによって、壊死組織片を排除する。この試料を後の分析用に-20℃で保管する。細胞は、ホルムアルデヒドで固定し、免疫細胞化学用に処理する。条件付けした培地におけるBDNF濃度を、製造元指示書を用いて、BDNF ELISAで求める（Promega社製、BDNF Emax（登録商標）ImmunoAssay System、カタログ番号：G7610）。

20

30

#### 【0787】

30分間にわたり、0.01M PBS中の4%ホルムアルデヒドで培養物を固定し、PBSで一度洗浄する。固定された細胞をまず透過処理し、PBS中に1%ウシ血清アルブミンおよび0.3%トリトンX100を含有する遮断緩衝液での30分間のインキュベーションにより非特異性結合を遮断する。ウサギ抗-MAP-2（希釈1:1000、AB5622、Chemicon社製、遮断緩衝液中）を一次抗体として使用する。+4℃で48時間細胞を一次抗体と共にインキュベートし、PBSで洗浄し、室温で2時間の間、Alexa Fluor 568（1:200、A11036、Molecular Probes）に結合した二次抗体ヤギ抗-ウサギIgGと共にインキュベートする。免疫陽性の細胞を、適切なフィルターセットを装備した蛍光顕微鏡で可視化し、高分解能画像キャプチャリングで記録する。フィールドごとの細胞数（ウェルごとに4フィールド）をカウントし、Image-Pro Plusソフトウェアを用いて神経突起成長を定量化する。

40

#### 【0788】

化合物濃度ごとの使用したウェルの数は、6（n=6）である。全データを、平均±標

50

準偏差 (SD) または標準誤差の平均 (SEM) として提示し、差は、 $p < 0.05$  レベルで統計学的に有意であると考えられる。StatsDirect 統計ソフトウェアを用いて統計分析を実施する。群平均間の差は、一元配置 ANOVA、続いて Dunnett 検定 (ピヒクル処置群との比較) を用いて解析する。

#### 【0789】

(実施例 B12)

スコポラミン処置したラットにおける、化合物の、認識、学習および記憶を強化する能力を評価するためのインビボモデルの使用

Ennaceur および Delacour により開発されたラットにおける 2 つのトリアル物体認識パラダイムを偶発性短期記憶モデルとして使用する。Ennaceur, A.、および Delacour, J. (1988 年)、Behav. Brain Res. 第 31 巻: 47~59 頁。このパラダイムは、齧歯類の自発的探索活性に基づき、規定学習または強化を含まない。新規物体認識パラダイムは、老化およびコリン作動性機能不全の作用に感受性を有する。例えば、Scalici, C. ら、(1994 年)、Neurosci. Letts.、第 170 巻: 117~120 頁、および Bartolini, L. ら、(1996 年)、Biochem. Behav. 第 53 巻: 277~283 巻を参照されたい。

#### 【0790】

体重 220~300 グラムの、6~7 週齢のオスのスプラーグドーリーラットを、Cen-tred' Elevage (Rue Janvier, B. P. 55、Le Genes-t-Saint-Isle 53940、France) から得る。動物を 2 から 4 匹の群にして、ポリプロピレンケージ (フロア面積 1032 cm<sup>2</sup>) 内に入れ標準的な条件下: 室温 (22 ± 2 °C)、12 時間明/12 時間暗のサイクルで、食物および水は自由に与える。実験開始から少なくとも 5 日前には、動物を環境条件に順応させておき、尾に消えないマーカーで番号をつける。

#### 【0791】

実験アリーナは、濃青色に塗った正方形の木のボックス (60 cm × 60 cm × 40 cm) で、15 cm × 15 cm の黒色の正方形を透明なプレキシグラスフロアの下に有する。このアリーナおよびアリーナ内側に配置されている物体は、各トリアルとトリアルの間に水で洗浄し、ラットが残したあらゆる匂いの痕跡を排除する。約 60 lux のボックス内で均一に薄暗い光が生じるよう、天井に向けられたハロゲンランプのみで照射されている暗室にこのアリーナを配置する。検定の前日、動物は、2 つの物体 (馴化) の存在下、3 分間にわたり実験アリーナを自由に探索することが許される。検定する動物は、検定から少なくとも 30 分前には実験部屋内に配置する。

#### 【0792】

新規物体認識検定は、120 分間または 24 時間の間隔で分割される 2 つのトリアルから構成される。例えば抗コリン薬スコポラミンなど記憶を乱す薬剤が使用される場合、トリアルとトリアルの間隔は 120 分間が好ましい。あるいは、新規物体認識作業課題に対する自然忘却について効果を調査する場合には、24 時間のトリアルとトリアルの間隔を使用する。第 1 の、または習得トリアル (T<sub>1</sub>) の間、ラットをアリーナに配置し、そこには 2 つの同一の物体を予め配置しておく。4 分間の遮断時間において、各動物が 15 秒の物体探索を完了するまでに必要とされる時間を測定する。探索とは、物体から 2 センチメートル (「cm」) 未満の距離に鼻を向ける、および/または物体に触れることと考えられる。第 2 トリアル、または検定トリアル (T<sub>2</sub>) の間、第 1 トリアルで提示した物体のうちの 1 つを、未知のまたは新規な物体と置き換え、第 2 の馴染みの物体をその場に残す。ラットを 3 分間、アリーナに戻し、両方の物体の探索を測定する。ラットの自発運動活性 (透明なプレキシグラスフロアの下から見える格子線をラットが横ぎった回数) を T<sub>1</sub> および T<sub>2</sub> の間の点数をつける。実験の最後には、腹腔内に過量のペントバルビタールを与えることでラットを屠殺する。

#### 【0793】

以下のパラメータを、新規物体認識作業課題の一部として測定する：（１） $T_1$ の間に15秒の物体探索を達成するのに必要とされる時間、（２） $T_1$ の間の自発運動活性（線を横ぎった回数）、（３） $T_2$ （ $T_{Familiar}$ ）の間に、馴染みの物体を能動的に探索するのに費やした時間、（４） $T_2$ （ $T_{Novel}$ ）の間に、新規な物体を能動的に探索するのに費やした時間、および（５） $T_2$ の間の自発運動活性（線を横ぎった回数）。 $T_2$ の間の新規な物体の能動的な探索に費やした時間と、 $T_2$ の間の馴染みの物体の能動的な探索に費やした時間との差（ $\Delta T_{Novel} - T_{Familiar}$ ）を評価する。各群の中で、 $T_{Novel} - T_{Familiar}$ が5秒以上の動物の%も導き出し、良い学習者の%として記載する。

#### 【0794】

10

物体探索の最低レベルを満たしていない動物は、自発的探索が生まれつき低レベルであるとして調査から排除する。少なくとも5秒間物体を探索するラットのみ（ $T_{Novel} + T_{Familiar} > 5$ 秒）がこの調査に含まれている。

#### 【0795】

動物をランダムに14の群に割り当てる。本発明の化合物および対照を以下の通り動物の群に投与する：精製水または生理食塩水をビヒクルとして用いて、 $0.25 \text{ mg/mL}$ の濃度で、化合物の溶液を毎日新しく調製する。ドネペジルを正の対照として使用し、スコポラミンを、毎日新しく調製する生理食塩水（ $5 \text{ mL/kg}$ ）の単一溶液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、St. Quentin Fallavier, France）から購入し、 $0.06 \text{ mg/mL}$ の濃度で生理食塩水に溶解する。

20

#### 【0796】

習得トライアル（ $T_1$ ）から40分前に、ドネペジルまたはそのビヒクルおよびスコポラミンを腹腔内に投与する。習得トライアル（ $T_1$ ）の25分前に、すなわち、スコポラミン投与から5分後に、化合物またはこれらのビヒクルを経管栄養により投与する。用量は、腹腔内投与の化合物については $5 \text{ mL/kg}$ 体重であり、経口投与の化合物については $10 \text{ mL/kg}$ である。本発明の化合物に対する認識得点および良い学習者の%を求める。

#### 【0797】

（実施例B13）

30

PCP処置した動物における、統合失調症の処置、予防ならびに／または開始および／もしくは発現を遅延させるための化合物の能力を判定するためのインビボモデルの使用

統合失調症のインビボモデルを使用することによって、本明細書中に記載されている化合物の、統合失調症の処置ならびに／または予防ならびに／または開始および／もしくは発現を遅延させる能力を判定することができる。

#### 【0798】

本明細書中に記載されている1つまたは複数の化合物の、統合失調症の処置ならびに／または予防ならびに／または開始および／もしくは発現を遅延させる活性を検定するための1つの代表的モデルでは、フェンシクリジン（PCP）を使用するが、これを動物（例えば、非霊長類（ラット）または霊長類（サル））に投与することで、統合失調のヒトに見られるものと同様の機能不全をもたらす。Jentschら、1997年、Science、第277巻：953～955頁およびPierceyら、1988年、Life Sci. 第43巻（4号）：375～385頁を参照されたい。標準的実験プロトコルをこの動物モデルまたは他の動物モデルに使用することもできる。あるプロトコルは、PCP誘導した機能亢進を含む。

40

#### 【0799】

適切なベンダー（例えば、Jackson Laboratories（Bar Harbor, Maine）からのオスのマウス（様々な系統、例えば、C57B1/6J））を使用する。マウスは週齢6週のものを受け取る。受取り時に、マウスには独自の識別番号（尾にマーク）を割り当て、群にしてOPTIマウス換気したケージ内に4マウス/ケ

50

ージを入れる。すべての動物を残りの調査期間にわたり、4匹の群としてケージに入れて置く。検定から少なくとも2週間前にすべてのマウスをコロニー部屋に順応させ、順次平均週齢8週齢で検定する。順応期間中、マウスを定期的に検査し、手で触れ、十分な健康および適合性を確認する。動物は、12時間/12時間明/暗サイクルで維持する。室温を20～23℃の間で維持し、相対湿度30%～70%で維持する。調査が持続している期間中、食物および水を自由に与える。各検定では、動物は、投与群の間でランダムに割り当てる。

#### 【0800】

オープンフィールド（OF）検定は、自発運動行動を評価する、すなわちマウスの自発運動活性をベースラインで、薬理学的な薬剤への反応として測定する。オープンフィールドチャンバーは、水平および垂直方向の活動を測定するための、赤外線フォトビーム（16×16×16）で包囲された、Plexiglas正方形チャンバー（27.3×27.3×20.3cm、Med Associates Inc.、St Albans、VT）である。分析は、赤外線フォトビームが、フィールドの中央および周辺での活動の測定ができるよう、オープンフィールドを中央と周辺ゾーンに分割するように構成する。マウスが移動することによる水平ビームの中断から移動した距離を測定する一方で、立ち上がり活性を垂直ビームの中断で測定する。

10

#### 【0801】

マウス（投与群当たり10から12匹の動物）を、検定前に実験部屋の状態に少なくとも1時間順応させるため、活動実験部屋に入れる。8匹の動物を各実験で検定する。マウスにはビヒクル（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（正の対照、1mg/kg ip）を投与し、30分間OFチャンバーに配置し、続いてこれらに水またはPCPのいずれかを注射し、60分間のセッションの間OFチャンバーに戻す。各OF検定セッションの終了時には、OFチャンバーをよく洗浄する。

20

#### 【0802】

所望の用量の試験化合物を、適切なビヒクル、例えば、5% PEG 200、1% Tween 80中に溶解し、PCP注入から30分前に経口的に投与する。クロザピン（1mg/kg）を10% DMSO中に溶解し、PCP注入から30分前に、i.p.投与する。PCP（5mg/kg）を注射用の無菌生理食塩水溶液に溶解し、i.p.投与する。

30

#### 【0803】

データを分散分析（ANOVA）で解析し、続いて適切であれば、Fisher検定でPost-hoc比較する。PCP注射前の検定の最初の30分間にベースラインの活動を測定する。PCP注射に続いてPCP誘導した活動を60分間に測定する。平均から標準偏差の2倍を超えて上下した統計異常値を最終分析から除去する。p<0.05の場合、効果は有意と考えられる。PCP投与後の全移動距離および全立ち上がり数を、化合物で処置した群と、ビヒクルおよび正の対照クロザピンで処置した群との間で比較する。

#### 【0804】

（実施例B14）

アンフェタミン処置した動物における、統合失調症の処置、予防ならびに／または開始および／もしくは発現を遅延させるための化合物の能力を判定するためのインビボモデル使用

40

適切な製造元（例えばJackson Laboratories、Bar Harbor、Maine）からのオスのマウス（様々な系統、例えば、C57B1/6J）を使用する。マウスは通常6週齢で受け取る。検定から少なくとも2週間前にマウスをコロニー部屋に順応させる。順応期間中、マウスを定期的に検査し、手で触れ、秤量し、十分な健康および適合性を確認し、12時間/12時間明/暗サイクルで維持する。室温は、20～23℃の間で維持し、相対湿度は、30%～70%の間で維持する。調査が持続している期間中、食物および水を自由に与える。各検定では、動物は、投与群の間でランダムに割り当てる。

50

## 【0805】

オープンフィールド検定 (OF) を使用して運動活性を評価する。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 ( $16 \times 16 \times 16$ ) で囲まれた、Plexiglas 正方形チャンバー ( $27.3 \times 27.3 \times 20.3$  cm、Med Associates Inc.、St Albans、VT) である。囲む物は OF チャンバーの中央および周辺での活動の測定ができるよう、オープンフィールドを中央と周辺ゾーンに分割するように構成され、フォトセルビームをセットする。水平な活動 (移動距離) および垂直の活動 (立ち上がり) を連続ビームの中断から測定する。

## 【0806】

検定日に、処置開始前少なくとも 1 時間の順応のため動物を実験部屋に入れる。動物には、ビヒクル、ハロペリドール (正の対照、 $0.1 \text{ mg/kg}$  ip) または試験化合物を投与し、OF に配置する。クライアントの化合物の各動物へ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、これに続いてマウスにアンフェタミン ( $4 \text{ mg/kg}$ ) または水を与え、および 60 分間のセッションの間 OF チャンバーに戻す。各オープンフィールド検定セッションの終了時には、OF チャンバーをよく洗浄する。通常、各群 10 から 12 匹のマウスを検定する。試験化合物の用量は、通常は  $0.01 \text{ mg/kg}$  から  $60 \text{ mg/kg}$  の範囲である。データを分散分析 (ANOVA) で解析し、続いて適切であれば、Fisher 検定との post-hoc 比較する。アンフェタミン注射の前の検定の最初の 30 分間にベースライン活性を測定する。アンフェタミン注射に続いてアンフェタミン誘導した活性を 60 分間測定する。平均から標準偏差の 2 倍を超えて上下した統計異常値を最終分析から除去する。  $p < 0.05$  の場合、効果は有意と考えられる。アンフェタミン投与に続く、全移動距離および全立ち上がり数を、化合物で処置した群と、ビヒクルおよび正の対照ハロペリドールで処置した群の間で比較する。

## 【0807】

(実施例 B15)

統合失調症の処置、予防ならびに／または開始および／もしくは発症を遅延させるための化合物の能力を判定するためのインビボの条件回避反応 (CAR) モデルの使用

現在認可されているすべての抗精神病薬 (定型および非定型) は、ラットにおける条件回避反応 (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、新規な化合物の抗精神病活性を評価する主要な検定の 1 つとなっている。ラット (様々な系統、月齢 2 カ月) を訓練し、コンピュータを利用した、二元配置の能動的回避装置 (シャトルボックス) 内で試験する。このボックスは、 $7 \times 7$  cm の開口を含有する、ステンレススチールで分割された同じ大きさの 2 つの区画からなる。1 cm 間隔で並ぶステンレススチール棒からできた、電気が流れている格子フロアが各区画に備えられている。フットショックを回避するよう訓練されたラットを、毎日、4 分間の馴化期間の間シャトルボックス内に配置し、この後、ランダムに 20 ~ 30 秒の間で異なる間隔をトライアルの間にあけ、30 トライアルを行う。各トライアルでは、10 秒の刺激光 (条件刺激、CS) が与えられ、これに続いて、ラットが位置する区画が点灯し、10 秒間のフットショック (無条件刺激、US) が与えられる。動物がフットショックの送達前に区画から出ると、この反応は回避反応と考えられる。ラットが 10 秒間の明期および 10 秒間のショック + 明期の間に区画を変更しない場合、エスケープ不履行を記録する。この試験のために、動物を、5 日間 / 週訓練しなければならない。各訓練日には、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行う。試験化合物での処置は、ラットが少なくとも 2 つの連続したトレーニングセッションで、少なくとも 80 % の回避能力に到達して初めて開始される。試験化合物は、様々な用量で、様々な前処置時間をもって (特定の薬物動態学的特性に応じて) 経口的に投与される。

## 【0808】

抗精神病性プロファイルを有する化合物は、エスケープ不履行の増加有り無しで、条件回避反応を阻害する。Friedman 二元配置 ANOVA を用いて、ランクにより統計

10

20

30

40

50



分析を実施し、続いてWilcoxonの符号付順位検定により、ビヒクル対照処置したラットと対比させて試験化合物の各用量を検定する。

#### 【0809】

(実施例B16)

統合失調症の陰性症状の動物モデル：亜慢性PCP誘導した社会的相互作用障害

ヒトならびに実験動物に投与したフェンシクリジン(PCP)は、陰性症状および認知障害を含めた、統合失調症の症状の完全スペクトルを誘発する。統合失調症の主要な症状は、陰性症状の一部として、社会的孤立／引きこもりが考えられる。ラットでのPCPを用いた亜慢性処置は、ケージ侵入ラットとの相互作用時間の不足として測定した場合、社会的引きこもりという明らかな兆候の発生をもたらす。オスのSprague Dawleyラット(約150g、様々なベンダー、例えばHarlan、Indianaから得る)をこの調査に使用する。受取り時、ラットをグループに分け換気したOPTIラットケージ内に入れる。ラットを、残りの調査期間にわたり、ケージ当たり2～3匹の群で入れる。順応期間の間、ラットは定期的に検査し、手で触れ、秤量し、十分な健康および適合性を確認する。ラットは、7:00 a. mに光を当て12時間／12時間明／暗サイクルで維持する。室温を20～23℃の間で維持し、相対湿度を30%～70%の間で維持する。調査が持続している期間中、食物および水を自由に与える。動物を投与群にまたがってランダムに割り当て、年齢を釣り合わせる。

#### 【0810】

試験の5日前、PCP(2mg/kg、s. c)または生理食塩水(s. c)のいずれかを毎日2回ラットに注射する。第6日目、正の対照として、ビヒクル、クロザピン(2.5mg/kg i.p、5%PEG:5%Tween80中に溶解)および適切なビヒクルに溶解した所望の用量での試験化合物を用いた、30分前の処置に続いて、同じ処置を受けている、互いに知らない1対のラットを、白色plexiglasオープンフィールドアリーナ(24'×17'×8')に配置し、6分間の間互いに相互作用させる。社会的相互作用(「SI」)として以下が挙げられる：もう一方のラットを嗅ぐ動作、もう一方のラットの毛づくろいする、またはもう一方のラットの上に上がる、下にもぐる、または回りに行く、もう一方のラットを追跡する、またはもう一方のラットの肛門性器の部位を探索する。受動性の接触および攻撃的接触は、社会的相互作用の指標とは考えられていない。6分間検定の間にラットが互いに相互作用するのに費やした時間を、訓練されたオブザーバーにより記録する。社会的相互作用チャンバーは、異なるラット間では、よく洗浄する。データを分散分析(ANOVA)で解析し、続いて適切であれば、post-hoc分析(例えば、Fischer、Dunnett)を行う。 $p < 0.05$ の場合、効果は有意と考えられる。

#### 【0811】

(実施例B17)

錐体外路症候群(EPS)の動物モデル：マウスバール検定におけるカタレプシーの測定

抗精神病薬が、動物およびヒトにおいて、錐体外路症候群(EPS)を誘発することは公知である。EPSの予測であると考えられる動物モデルは、マウスバール検定であり、これは、薬理的な薬剤に対すカタレプシー反応を測定する。適切なベンダー(例えば、Jackson Laboratories(Bar Harbor、Maine))からのオスのマウス(様々な系統)を使用する。マウスは、週齢6週のものを受け取る。受取り時に、マウスに独自の識別番号を割り当て(尾にマーク)グループに分け、換気したOptiマウスケージ内にケージ当たり4匹のマウスを入れる。すべての動物を残りの調査期間にわたり、4匹の群としてケージに入れて置く。検定から少なくとも2週間前にすべてのマウスをコロニー部屋に順応させ、順次平均週齢8週の間で検定する。順応期間中、マウスを定期的に検査し、手で触れ、秤量し、十分な健康および適合性を確認する。動物は、12時間／12時間明／暗サイクルで維持する。室温は20～23℃の間で維持し、相対湿度を30%～70%で維持する。検定の期間中、食物および水を自由に与える

。各検定では、動物は、投与群をまたがってランダムに割り当てる。

#### 【0812】

マウスバー検定において、Plexiglasプラットフォームから2インチ上に高く上げた水平バーにマウスの前面足を置き、トライアル当たり30秒まで時間を記録する。動物の前足をプラットフォームに戻すか、または30秒後に検定を終了する。検定を3回繰り返し、3つのトライアルの平均をカタレプシーの指数として記録する。これらの調査において、典型的な抗精神病薬ハロペリドール(2mg/kg ip、10% DMSO中に溶解)を正の対照として使用し、バーを握っていた時間として測定した場合、固縮およびカタレプシーを誘発する。トライアルの30分前、所望の用量で、適切なビヒクル中に溶解した試験化合物をPO投与し、ビヒクルおよび正の対照ハロペリドール(2mg/kg ip)をマウスの別の群に投与する。処置後、カタレプシー反応を30分、1時間および3時間測定する。訓練されたオブザーバーが、30秒のトライアルの間にバーを握っていた時間を測定する。 $p < 0.05$ の場合、効果は有意と考えられる。

10

#### 【0813】

(実施例B18)

高架式十字迷路(EPM)テストを用いて、化合物の抗不安薬効果を検定するための動物モデル

この調査は、C57B1/6Jマウスの高架式十字迷路(EPM)テストを用いて、本明細書に詳述する化合物の抗不安薬特性を検定するために使用することができる。

#### 【0814】

20

Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine)からのオスのC57B1/6Jマウスをオープンフィールド調査に使用する。6週齢のマウスを受け取る。受け取った時点で、マウスに独自の識別番号を割り当て(尾にマーク)、OPTIマウス換気したケージ内に4マウス/ケージを入れる。すべての動物を残りの調査期間にわたり、4匹の群としてケージに入れて置く。検定から約2週間前にすべてのマウスをコロニー部屋に順応させ、順次平均8週齢で検定する。順応期間中、マウスおよびラットを定期的に検査し、手で触れ、秤量することによって、十分な衛生および適合性を確認する。動物は、12時間/12時間明/暗サイクルで維持する。室温を20~23℃の間で維持し、相対湿度30%~70%で維持する。調査が持続している期間中、固形飼料および水を自由に与える。各テストでは、動物は、投与群をまたがってランダムに割り

30

#### 【0815】

化合物を5%PEG200/H<sub>2</sub>O中に溶解し、10mL/kg 30分の用量で、経口的に投与することができる; 2) ジアゼパム(2.5mg/kg)を、45%ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン中に溶解し、テスト前、10mL/kg 30分の用量で経口的に投与する。

#### 【0816】

高架式十字迷路テストは、不安を評価した。迷路(Hamilton Kinder)は、正方形の中央プラットフォーム(6×6cm)を有する、十字を形成する、2つの閉鎖したアーム(14.5cm×5cm×35cm長さ)および2つの開放したアーム(6cm×35cm)からなる。すべて目に見える表面は、黒色アクリルでできている。迷路の各アームをフロアから56cm上の支持コラムに配置する。帯電防止性の黒色ビニルカーテン(高さ7')でEPMを包囲することによって、5'×5"の囲いを作る。動物を検定前の実験部屋に入れて少なくとも1時間順応させる。5分間の実験のため、閉鎖したアームの方向に向けた高架式十字迷路の中央にマウスを配置する。すべての動物を1度検定する。かかった時間、移動した距離、各アームへの侵入をコンピュータで自動的に記録する。マウスごとに、EPMをよく洗浄する。

40

#### 【0817】

データを、分散分析(ANOVA)を用いて解析し、続いて適切であれば、FisherのLSD post hoc分析を行った。 $p < 0.05$ の場合、効果は有意と考えら

50

れる。

【0818】

全体を通して、すべての参照、例えば公開、特許、特許出願および公開特許出願は、その全体が、本明細書中に参照により組み込まれている。

【0819】

前述の発明は、明瞭な理解を目的として、図解および実施例を用いて詳細に記載されているが、ある些細な変化および変更でも実行されることは、当業者であれば明らかである。したがって、明細書および実施例は、本発明の範囲を制限するものと解釈してはならない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 25/28

(31)優先権主張番号 61/245,257

(32)優先日 平成21年9月23日(2009.9.23)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ハン, 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, ロマ ロード 36

(72)発明者 プロッター, アンドリュー アッシャー  
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 ジェイン, ラジェンドラ パラスマル  
インド国 411 057 マハラシュトラ, プーネ, ワカド, パーク ストリート フェ  
イズ 2, サファイア パーク, イー-202

(72)発明者 チャクラバルティ, 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 ジョルゲッティ, マルコ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94127, サンフランシスコ, マンジェルス アベニュー  
321

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開平04-243879 (JP, A)  
特表2004-509893 (JP, A)  
特表2003-505391 (JP, A)  
国際公開第2008/123796 (WO, A1)  
英国特許出願公開第01062840 (GB, A)  
スイス国特許出願公開第00445512 (CH, A3)  
国際公開第2009/120717 (WO, A1)  
DATABASE CAPLUS(STN), 1972年, Acc.No.1972:469985, ABSTRACT, 検索日:2013年12月13日  
DATABASE CAPLUS(STN), 1968年, Acc.No.1968:486857, ABSTRACT, 検索日:2013年12月13日

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04

A61K 31/55

A61P 43/00

A61P 25/18~28

CAplus/REGISTRY (STN)