

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7100362号

(P7100362)

(45)発行日 令和4年7月13日(2022.7.13)

(24)登録日 令和4年7月5日(2022.7.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/10 (2006.01)

C 0 7 D 487/10

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

請求項の数 20 (全297頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-544438(P2018-544438)

(86)(22)出願日 平成28年11月11日(2016.11.11)

(65)公表番号 特表2019-504108(P2019-504108
A)

(43)公表日 平成31年2月14日(2019.2.14)

(86)国際出願番号 PCT/GB2016/053550

(87)国際公開番号 WO2017/081483

(87)国際公開日 平成29年5月18日(2017.5.18)

審査請求日 令和1年11月11日(2019.11.11)

(31)優先権主張番号 15194611.8

(32)優先日 平成27年11月13日(2015.11.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 512112208

ドメイン・セラピューティクス

フランス・6 7 4 0 0・イルキッシュー

グラフェンスタデン・ブールパール・セ

バスチャン・ブラン・8 5 0・バイオパル

ク

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 シャン, シュテファン

フランス国 6 7 4 0 0 イルキルシュ,

リュ・デ・ショーム 3 1

最終頁に続く

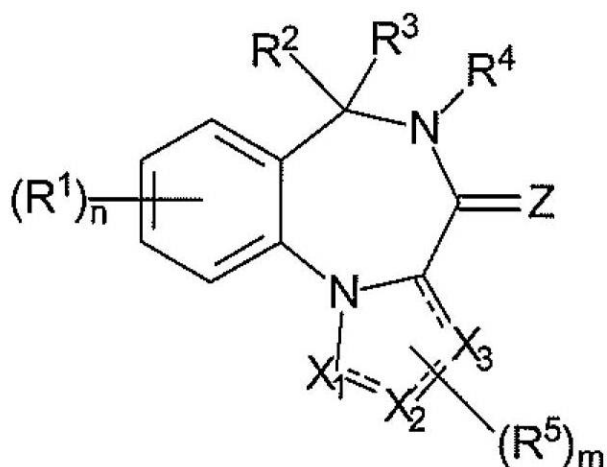
(54)【発明の名称】 グループ I I 代謝型グルタミン酸受容体のアロステリックモジュレーターとしての置換三環式 1, 4-ベンゾジアゼピノン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物:

【化 1】



(I)

【式中、

X₁、X₂ および X₃ は、それぞれ独立して、C または N であり、
各

【化 2】

=====

は、独立して、単結合または二重結合であり、ここで、任意の 2 つの隣接する結合

【化 3】

=====

の少なくとも 1 つは、単結合であり、

Z は、O であり、

各 R¹ は、独立して、-L¹-R¹¹ 基であり、

各 L¹ は、独立して、結合、C₁~C₁₀ アルキレン、C₂~C₁₀ アルケニレンおよび C₂~C₁₀ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、C₁~C₁₀ ハロアルキル、-CN、-OR¹²、-NR¹²R¹²、-COR¹²、-COOR¹²、-OCOR¹²、-CONR¹²R¹²、-NR¹²COR¹²、-SR¹²、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR¹²R¹² および -NR¹²SO₂R¹² から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる 1 つまたは複数の -CH₂- 単位はそれぞれ、-O-、-NR¹²-、-CO-、-S-、-SO- および -SO₂- から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R¹¹ は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁~C₁₀ ハロアルキル、-CN、C₁~C₁₀ アルキル、C₂~C₁₀ アルケニル、C₂~C₁₀ アルキニル、-NR¹²R¹²、-OR¹²、-SR¹²、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-COR¹²、-COOR¹²、-OCOR¹²、-CONR¹²R¹²、-NR¹²COR¹

2、 $-SO_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ および $-SO_3R^{12}$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)-CO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^{11}-R^{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^{11} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)-CO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^{11}-R^{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、 R^{12} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つの R^{12} 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの R^{12} 基は、一緒になって、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを形成してもよく、

各 L^{11} は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレン

または前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R^{13} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

n は、0～4の整数であり、

R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し；または R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^2 および R^3 のうちの1つもしくは両方が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルもしくは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており；または R^2 および R^3 は、一緒にあって、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ および $=N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ から選択される二価の基を形成し、

R^4 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アルキル、前記アルケニルおよび前記アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^4 が、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである場合、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R^5 は、独立して、 $-L^5-R^{51}$ 基であり、

各 L^5 は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび

10

20

30

40

50

C₂～C₁₀アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵²、-COR⁵²、-COOR⁵²、-OCOR⁵²、-CONR⁵²R⁵²、-NR⁵²COR⁵²、-SR⁵²、-SOR⁵²、-SO₂R⁵²、-SO₂NR⁵²R⁵²および-NR⁵²SO₂R⁵²から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の-CH₂-単位はそれぞれ、-O-、-NR⁵²-、-CO-、-S-、-SO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各R⁵¹は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、-NR⁵²R⁵²、-OR⁵²、-SR⁵²、-SOR⁵²、-SO₂R⁵²、-COR⁵²、-COOR⁵²、-OCOR⁵²、-CONR⁵²R⁵²、-NR⁵²COR⁵²、-SO₂NR⁵²R⁵²、-NR⁵²SO₂R⁵²および-SO₃R⁵²から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-(C₁～C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁～C₁₀アルキレン)-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-CHO、-CO(C₁～C₁₀アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO(C₁～C₁₀アルキル)、-OCO(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび-L⁵¹-R⁵³から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R⁵¹が、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニルまたはC₂～C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-CHO、-CO(C₁～C₁₀アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO(C₁～C₁₀アルキル)、-OCO(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび-L⁵¹-R⁵³から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各R⁵²は、独立して、水素、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-(C₁～C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁～C

10

20

30

40

50

10 アルキレン) - O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- N (C₁ ~ C₁₀ アルキル) (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、R⁵²が、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニルまたはC₂ ~ C₁₀ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ ハロアルキル、- CN、- OH、- O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- N (C₁ ~ C₁₀ アルキル) (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つのR⁵²基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR⁵²基は、一緒になって、C₂ ~ C₈ アルキレンを形成してもよく、

各L⁵¹は、独立して、結合、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンおよびC₂ ~ C₁₀ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の- CH₂-単位はそれぞれ、- O-、- NH-、- N (C₁ ~ C₁₀ アルキル)-、- CO-、- S-、- SO-および- SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各R⁵³は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ ハロアルキル、- CN、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニル、C₂ ~ C₁₀ アルキニル、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- N (C₁ ~ C₁₀ アルキル) (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- OH、- O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- (C₁ ~ C₁₀ アルキレン)-OH、- (C₁ ~ C₁₀ アルキレン)-O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- SHおよび- S (C₁ ~ C₁₀ アルキル)から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ ハロアルキル、- CN、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニル、C₂ ~ C₁₀ アルキニル、- OH、- O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- (C₁ ~ C₁₀ アルキレン)-OH、- (C₁ ~ C₁₀ アルキレン)-O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- N (C₁ ~ C₁₀ アルキル) (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

mは、0 ~ 3の整数である]

またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物であって、

但し、以下の化合物：

5-アリル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [f] ピロロ- [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4 (2H)-オン；

5-ブチル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [f] ピロロ- [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4 (2H)-オン；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-3, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-3-カルボン酸エチルエステル；

5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-3-カルボン酸メチルエステル；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

9-フルオロ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e]

10

20

30

40

50

] アズレン-4-オン;
 8-メトキシ-5-メチル-5,6-ジヒドロ-1,5,10b-トリアザーベンゾ [e]
] アズレン-4-オン;
 3-ブromo-5-メチル-5,6-ジヒドロ-1,5,10b-トリアザーベンゾ [e]
 アズレン-4-オン;
 5-(4-クロロ-ブチル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1,2-a] [1,4]
 ジアゼピン-4-オン; および
 5-(4-クロロ-ブチル)-ベンゾ [f] ピロロ [1,2-a] [1,4] ジアゼピン-4,
 6-ジオン
 が式 (I) から除外される、一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

10

【請求項2】

X_1 、 X_2 および X_3 の少なくとも2つが、それぞれCであり、 X_1 、 X_2 および X_3 のその他のものが、CまたはNである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項3】

X_1 、 X_2 および X_3 が、それぞれCである、請求項1もしくは2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項4】

n が、1~4の範囲の整数であり、
 各 L^1 が、独立して、結合および $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SH$ および $-S$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは2つの $-CH_2-$ 単位がそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、
 各 R^1 が、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン)- $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン)- $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)- $-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)- $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^1 が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、

20

30

40

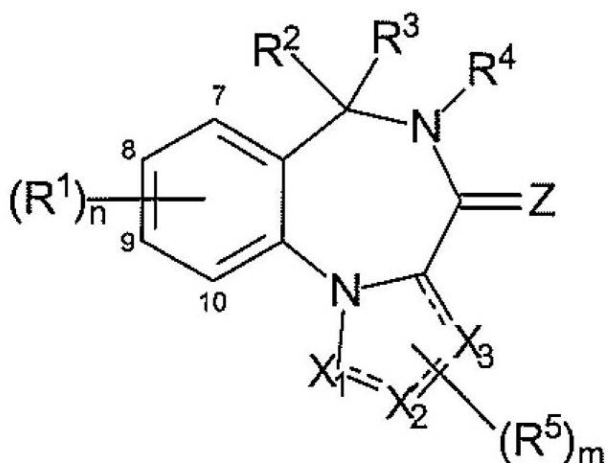
50

—OCO (C₁～C₄ アルキル)、—CO—NH₂、—CO—NH (C₁～C₄ アルキル)、—CO—N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、—NH—CO— (C₁～C₄ アルキル)、—N (C₁～C₄ アルキル)—CO— (C₁～C₄ アルキル)、—SO₂—NH₂、—SO₂—NH (C₁～C₄ アルキル)、—SO₂—N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、—NH—SO₂— (C₁～C₄ アルキル)、—N (C₁～C₄ アルキル)—SO₂— (C₁～C₄ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項5】

n が、1であり、ここで、R¹ が、以下の：

【化4】



に示されている通り、式 (I) に含まれる三環式部分の9位に結合しており、ここで、前記R¹ が、フェニル、ピリジニルおよびイミダゾ [1, 2-a] ピリジニルから選択され、ここで、前記フェニル、前記ピリジニルおよび前記イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルがそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₄ ハロアルキル、—CN、C₁～C₄ アルキル、—OH、—O (C₁～C₄ アルキル)、—NH₂、—NH (C₁～C₄ アルキル)、—N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル) および—COOHから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、請求項1～4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、もしくは溶媒和物。

【請求項6】

R² およびR³ が、それぞれ独立して、水素およびC₁～C₁₀ アルキル、好ましくはC₁～C₄ アルキルから選択されるか；またはR² およびR³ が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃～C₅ シクロアルキルを形成する、請求項1～5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、もしくは溶媒和物。

【請求項7】

R⁴ が、C₁～C₄ アルキルであり、ここで、前記アルキルが、ハロゲン、C₁～C₄ ハロアルキル、—O— (C₁～C₄ ハロアルキル)、—CN、—OHおよび—O (C₁～C₄ アルキル) から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項8】

R⁴ が、メチルおよびメトキシメチルから選択される、請求項7に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

各 L⁵ が、独立して、結合および C₁～C₁₀ アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンが、ハロゲン、C₁～C₄ ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁～C₄ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁～C₄ アルキル)、-N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、-SH および -S (C₁～C₄ アルキル) から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる 1 つまたは 2 つの -CH₂- 単位がそれぞれ、-O-、-NH-、-N (C₁～C₄ アルキル)-、-CO- および -SO₂- から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R⁵¹ が、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₄ ハロアルキル、-CN、C₁～C₄ アルキル、-NH₂、-NH (C₁～C₄ アルキル)、-N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、-OH および -O (C₁～C₄ アルキル) から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₄ ハロアルキル、-CN、C₁～C₄ アルキル、-OH、-O (C₁～C₄ アルキル)、-(C₁～C₄ アルキレン)-OH、-(C₁～C₄ アルキレン)-O (C₁～C₄ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁～C₄ アルキル)、-N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、-CHO、-CO (C₁～C₄ アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO (C₁～C₄ アルキル)、-OCO (C₁～C₄ アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH (C₁～C₄ アルキル)、-CO-N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、-NH-CO- (C₁～C₄ アルキル)、-N (C₁～C₄ アルキル)-CO- (C₁～C₄ アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH (C₁～C₄ アルキル)、-SO₂-N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、-NH-SO₂- (C₁～C₄ アルキル)、-N (C₁～C₄ アルキル)-SO₂- (C₁～C₄ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R⁵¹ が、C₁～C₄ アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、C₁～C₄ ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁～C₄ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁～C₄ アルキル)、-N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、-CHO、-CO (C₁～C₄ アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO (C₁～C₄ アルキル)、-OCO (C₁～C₄ アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH (C₁～C₄ アルキル)、-CO-N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、-NH-CO- (C₁～C₄ アルキル)、-N (C₁～C₄ アルキル)-CO- (C₁～C₄ アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH (C₁～C₄ アルキル)、-SO₂-N (C₁～C₄ アルキル) (C₁～C₄ アルキル)、-NH-SO₂- (C₁～C₄ アルキル)、-N (C₁～C₄ アルキル)-SO₂- (C₁～C₄ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されている、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

R² および R³ が、それぞれ独立して、水素および C₁～C₄ アルキルから選択され、ここで、R² および R³ の両方が水素であることはなく、または R² および R³ が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃～C₅ シクロアルキルを形成し、

R⁴ が、C₁～C₄ アルキルであり、ここで、前記アルキルが、-OH および -O (C₁～C₄ アルキル) から選択される 1 つの基で任意選択で置換されている、請求項 1～5 および 9 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、もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

9-ブromo-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼ
 ピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-5-メトキシメチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4
] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-5-(メチル-d₃)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1,
 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2, 9-ジブromo-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4]
 ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-2-クロロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1
 , 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-3-クロロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1
 , 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-7-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [
 1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-10-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a]
 [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-8-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [
 1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-2-フェニル-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [
 1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a]
 [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-6, 6-スピロシクロプロピル-5-メチル-2-フェニル-5, 6-ジヒ
 ドロ-3, 5, 10b-トリアザ-ベンゾ [e] アズレン-4-オン;
 8-ブromo-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼ
 ピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 7-ブromo-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼ
 ピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 10-ブromo-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジア
 ゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 8-ブromo-5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [
 1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2-ブromo-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [
 f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H
) -オン;
 2-ブromo-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [
 f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H
) -オン;
 2-ブromo-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [
 f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H
) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [
 1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メトキシメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f]
 ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -
 オン;
 5-メチル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a]
 [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a]
 [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

10

20

30

40

50

5-メチル-9-(2-エチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-メチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(1-メチル-ピラゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(1-メチル-ピラゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-メチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3, 4-ジメトキシフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル-5'-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

10

20

30

40

50

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(1-ピリミジン-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(4-メチル-オキサゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(4-メチルチアゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-アセトニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-アクリロニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-プロピオニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-クロロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(4-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-メチル-ピラジン-2-イル)-5,6-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(4-メチル-ピリミジン-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-プロピルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-シクロプロピルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

10

20

30

40

50

5 - (メチル-d₃) - 9 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

5 - メチル - 9 - (2, 4 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

5 - メチル - 9 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

5 - メチル - 9 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

5 - メチル - 9 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

5 - メチル - 9 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

5 - メチル - 9 - (ピリダジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

5 - メチル - 9 - (2 - メトキシカルボニルピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

5 - メチル - 9 - (2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

7 - フルオロ - 5 - メチル - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

7 - フルオロ - 5 - メチル - 9 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

10 - フルオロ - 5 - メチル - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

10 - フルオロ - 5 - メチル - 9 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

8 - フルオロ - 5 - メチル - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

8 - フルオロ - 5 - メチル - 9 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

9 - ブロモ - 1 - フルオロ - 5 - メチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

9 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 5 - メチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - フルオロ - 5 - メチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - クロロ - 5 - メチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;

10

20

30

40

50

) -オン;

9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 5 - メチル - ス
ピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン]
- 4 (5 H) - オン;

9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - 5 - メチル - スピロ [ベンゾ [f]
ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H)
- オン;

1 - ブロモ - 5 - メチル - 9 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - スピロ [ベンゾ [f]
ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H)
- オン;

5 - メチル - 1 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) 9 - (5 - フルオロピリ
ジン - 2 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン -
6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

5, 8 - ジメチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン -
6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

8 - モルホリン - 4 - イル - 5 - メチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1,
4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

5, 7 - ジメチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン -
6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

5, 10 - ジメチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン
- 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

10 - シアノ - 5 - メチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジア
ゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

10 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ
[1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - ピリジン - 3 - イル - スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1,
2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

3 - (5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f]
ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 9 - イル) 安
息香酸;

5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ
[f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5
H) - オン;

5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ
[f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5
H) - オン;

5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - スピロ [ベン
ゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] -
4 (5 H) - オン;

5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ
[f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5
H) - オン;

5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - (2 - エチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ
[f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5
H) - オン;

5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - ス
ピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパ
ン] - 4 (5 H) - オン;

5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ
[f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5

10

20

30

40

50

H) -オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ
[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ
[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5
H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリミジン-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロ
ロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン
；

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ
[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5
H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベン
ゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(
5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[
ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-
4(5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-ピラジン-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1
2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-ピリダジン-3-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[
1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-スピロ[ベン
ゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(
5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ
[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(6-エチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[
f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H
) -オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベン
ゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(
5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ
[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
-4(5H)-オン；

9-ジメチルアミノ-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2
-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベン
ゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(
5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(6-シアノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ
[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5
H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[
ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-
4(5H)-オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(2-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ
[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
-4(5H)-オン；

10

20

30

40

50

8-モルホリン-4-イル-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2, 9-ジフェニル-5-メチル-2-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(4-アミノ-フェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(3-シアノ-フェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(3-クロロ-フェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(2-クロロ-フェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(オキサゾール-5-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -9-イル)安息香酸;
 9-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-シアノ-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a]

10

20

30

40

50

[1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジ
 アゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-フェニル-9- (ピロリジン-1-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラ
 ザロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オ
 ン;
 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ
 [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 N, N-ジメチル-3- (5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロス
 ピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパ
 ン] -9-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N, N-ジメチル-3- (5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロス
 ピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロ
 パン] -9-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 5-メチル-2- (ピリジン-3-イル) -9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -
 スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロ
 パン] -4 (5H) -オン;
 2, 5-ジメチル-9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピ
 ラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -
 オン;
 5-メチル-2- (ピリジン-4-イル) -9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -
 スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロ
 パン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) -9- (2-メチル-ピリジン-3-
 イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-
 シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2- (2-クロロフェニル) -9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -
 スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロ
 パン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2- (3-クロロフェニル) -9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -
 スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロ
 パン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2- (4-クロロフェニル) -9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -
 スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロ
 パン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2- (4-フルオロフェニル) -9- (2-メチル-ピリジン-3-イル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2- (2-フルオロフェニル) -9- (2-メチル-ピリジン-3-イル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2- (3-フルオロフェニル) -9- (2-メチル-ピリジン-3-イル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-シアノ-9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f]
 [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H)
 -オン;
 5-メチル-2-ジメチルアミノ-9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベ
 ンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]

10

20

30

40

50

- 4 (5 H) - オン ;
 5 - メチル - 2 - シクロプロピル - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;
 5 - メチル - 2 - シクロペンチル - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;
 5 - メチル - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;
 5 - メチル - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 9 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;
 5 - メチル - 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 9 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;
 5 - メチル - 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;
 5 - メチル - 2 - ジメチルアミノ - 9 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;
 5 - メチル - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 9 - (2 - エチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;
 5 - メチル - 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 9 - (2 - エチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン ;
 9 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オン ;
 9 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オン ;
 5 - メチル - 9 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オン ;
 5 - エチル - 9 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オン ;
 5 - メチル - 9 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 2 - カルバルデヒド ;
 5 - メチル - 9 - (2 - エチル - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 2 - カルバルデヒド ;
 5 - メチル - 9 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 2 - カルバルデヒド ;
 5 - メチル - 9 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 2 - カルバルデヒド ;
 5 - (メチル - d₃) - 9 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1'

10

20

30

40

50

－シクロプロパン]－2－カルバルデヒド；

5－メチル－9－ブromo－4－オキソ－4，5－ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1，2－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－2－カルバルデヒド；
5－メチル－9－(3－シアノフェニル)－4－オキソ－4，5－ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1，2－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－2－カルバルデヒド；

5－メチル－9－(ピリダジン－3－イル)－4－オキソ－4，5－ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1，2－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－2－カルバルデヒド；

5－メチル－9－(2－メチルピリジン－3－イル)－4－オキソ－4，5－ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1，2－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－2－カルボン酸；

5－メチル－9－(6－フルオロ－ピリジン－3－イル)－4－オキソ－4，5－ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1，2－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－2－カルボン酸；

5－(メチル－d₃)－9－(6－フルオロ－ピリジン－3－イル)－4－オキソ－4，5－ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1，2－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－2－カルボン酸；

5－メチル－9－ブromo－4－オキソ－4，5－ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1，2－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－2－カルボン酸；

5－メチル－9－(ピリダジン－3－イル)－4－オキソ－4，5－ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1，2－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－2－カルボン酸；

5－メチル－9－(3－シアノフェニル)－4－オキソ－4，5－ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1，2－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－2－カルボン酸；

5－メチル－9－(2－メチル－ピリジン－3－イル)－2－(オキサゾール－5－イル)－スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1，5－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－4 (5H)－オン；

5－メチル－9－(2－メチル－ピリジン－3－イル)－2－(3H－イミダゾール－4－イル)－スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1，5－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－4 (5H)－オン；

5－メチル－9－(2－メチル－ピリジン－3－イル)－2－(1H－イミダゾール－2－イル)－スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1，5－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－4 (5H)－オン；

5－メチル－9－(2－メチル－ピリジン－3－イル)－2－[1，3，4] オキサジアゾール－2－イル－スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1，5－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－4 (5H)－オン；

5－メチル－9－(6－フルオロ－ピリジン－3－イル)－2－(1H－イミダゾール－2－イル)－スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1，5－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－4 (5H)－オン；

5－メチル－9－(6－フルオロ－ピリジン－3－イル)－2－[1，3，4] オキサジアゾール－2－イル－スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1，5－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－4 (5H)－オン；

5－(メチル－d₃)－9－(6－フルオロ－ピリジン－3－イル)－2－[1，3，4] オキサジアゾール－2－イル－スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1，5－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－4 (5H)－オン；

5－メチル－9－ブromo－2－[1，3，4] オキサジアゾール－2－イル－スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1，5－a] [1，4] ジアゼピン－6，1'－シクロプロパン]－4 (5H)－オン；

10

20

30

40

50

5-メチル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンタンカルボニル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-アセチル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンチルメチル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-エチル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2, 5-ジメチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2, 5-ジメチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(モルホリン-4-イルメチル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-ジフルオロメチル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2-メトキシメチル-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2-メトキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

10

20

30

40

50

－ 4 (5 H)－オン；
2－メトキシメチル－5－メチル－9－(6－フルオロ－ピリジン－3－イル)－スピロ
[ベンゾ[f]ピラゾロ[1, 5－a][1, 4]ジアゼピン－6, 1’－シクロプロパン]
－ 4 (5 H)－オン；
9－ブromo－5－メチル－1, 2, 3, 3a－テトラヒドロ－スピロ[ベンゾ[f]ピロ
ロ[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン－6, 1’－シクロプロパン]－ 4 (5 H)－オン
；
5－メチル－9－(2－メチルピリジン－3－イル)－1, 2, 3, 3a－テトラヒドロ
－スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン－6, 1’－シクロプロ
ロパン]－ 4 (5 H)－オン；
5－メチル－9－ブromo－5, 6－ジヒドロ－4H－ベンゾ[f]イミダゾ[1, 5－a
][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
5－メチル－9－ブromo－5, 6－ジヒドロ－4H－ベンゾ[f]イミダゾ[1, 2－a
][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
5－メチル－9－ブromo－5, 6－ジヒドロ－4H－ベンゾ[f]ピラゾロ[1, 5－a
][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
9－ブromo－5, 6－ジメチル－5, 6－ジヒドロ－ベンゾ[f]ピロロ[1, 2－a]
[1, 4]ジアゼピン－4－オン；
9－ブromo－5－メチル－6－エチル－5, 6－ジヒドロ－ベンゾ[f]ピロロ[1, 2
－a][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
5－メチル－9－(2－メチルピリジン－3－イル)－5, 6－ジヒドロ－4H－ベンゾ
[f]イミダゾ[1, 5－a][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
5－メチル－9－(2－メチルピリジン－3－イル)－5, 6－ジヒドロ－4H－ベンゾ
[f]イミダゾ[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
5－メチル－9－(2－メチルピリジン－3－イル)－5, 6－ジヒドロ－4H－ベンゾ
[f]ピラゾロ[1, 5－a][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
5, 6－ジメチル－9－(2－メチル－ピリジン－3－イル)－5, 6－ジヒドロ－ベン
ゾ[f]ピロロ[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
9－(6－ジメチルアミノ－ピリジン－3－イル)－5, 6－ジメチル－5, 6－ジヒド
ロ－ベンゾ[f]ピロロ[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
6－エチル－5－メチル－9－(2－メチル－ピリジン－3－イル)－5, 6－ジヒドロ
－ベンゾ[f]ピロロ[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
5, 6, 6－トリメチル－5, 6－ジヒドロ－ベンゾ[f]ピロロ[1, 2－a][1, 4]
[1, 4]ジアゼピン－4－オン；
9－クロロ－5, 6, 6－トリメチル－5, 6－ジヒドロ－ベンゾ[f]ピロロ[1, 2
－a][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
5, 6, 6－トリメチル－9－(2－メチル－ピリジン－3－イル)－5, 6－ジヒドロ
－ベンゾ[f]ピロロ[1, 2－a][1, 4]ジアゼピン－4－オン；
ならびにそれらの薬学的に許容される塩、および溶媒和物から選択される、請求項1に記載
の化合物。

【請求項12】

請求項1～11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、もしくは
は溶媒和物、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項13】

変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに
／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態の、
処置および／または予防のための、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

処置または予防される状態が、てんかん；認知症；パーキンソニズムおよび運動障害；運
動ニューロン疾患；筋萎縮性側索硬化症；神経系の神経変性および／または遺伝性障害；

10

20

30

40

50

末梢神経系の障害；多発性硬化症および神経系の他の脱髄性疾患；脳性小児麻痺；片麻痺および片側不全麻痺、および他の麻痺性症候群；脳血管障害；片頭痛；頭痛；筋神経障害；眼および視覚路の障害；頭蓋内外傷／傷害；神経および脊髄への外傷／傷害；中毒；薬物、医薬的および生物学的物質の神経学的および精神医学的な副作用；括約筋制御および性機能の障害；精神遅滞、学習障害、運動技能障害、コミュニケーション障害、広汎性発達障害、注意欠陥および破壊的行動障害、栄養補給および摂食障害、T I C障害、および排泄障害；せん妄および他の認知障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；気分障害；不安障害；摂食障害；睡眠障害；薬物誘発性運動障害；内分泌および代謝性疾患；急性および慢性疼痛；悪心および嘔吐；過敏性腸症候群；ならびにがんから選択される、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 5】

パーキンソン病の処置および／または予防のための、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態の、処置および／または予防のための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 1 1 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、もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 7】

処置または予防される状態が、てんかん；認知症；パーキンソニズムおよび運動障害；運動ニューロン疾患；筋萎縮性側索硬化症；神経系の神経変性および／または遺伝性障害；末梢神経系の障害；多発性硬化症および神経系の他の脱髄性疾患；脳性小児麻痺；片麻痺および片側不全麻痺、および他の麻痺性症候群；脳血管障害；片頭痛；頭痛；筋神経障害；眼および視覚路の障害；頭蓋内外傷／傷害；神経および脊髄への外傷／傷害；中毒；薬物、医薬的および生物学的物質の神経学的および精神医学的な副作用；括約筋制御および性機能の障害；精神遅滞、学習障害、運動技能障害、コミュニケーション障害、広汎性発達障害、注意欠陥および破壊的行動障害、栄養補給および摂食障害、T I C障害、および排泄障害；せん妄および他の認知障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；気分障害；不安障害；摂食障害；睡眠障害；薬物誘発性運動障害；内分泌および代謝性疾患；急性および慢性疼痛；悪心および嘔吐；過敏性腸症候群；ならびにがんから選択される、

20

請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 1 8】

パーキンソン病の処置および／または予防のための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 1 1 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、もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 9】

m G l u R 3 のポジティブアロステリックモジュレーターとしての、請求項 1 ～ 1 1 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、もしくは溶媒和物のインビトロ使用。

【請求項 2 0】

代謝型グルタミン酸受容体 3 (m G l u R 3) に結合する薬剤を同定するための方法であって、以下のステップ：

(a) m G l u R 3 を、放射性標識または蛍光標識されている請求項 1 ～ 1 1 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、もしくは溶媒和物に、化合物が m G l u R 3 に結合することを可能にする条件下で接触させ、それにより結合した標識化合物を生成するステップ；

(b) 試験薬剤の非存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出するステップ；

(c) 結合した標識化合物を試験薬剤に接触させるステップ；

(d) 試験薬剤の存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出するステ

30

40

50

ップ；および

(e) ステップ (d) において検出されたシグナルをステップ (b) において検出されたシグナルと比較して、試験薬剤が mGluR3 に結合するかどうかを決定するステップを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 (I) の新規三環式 1, 4-ベンゾジアゼピノン誘導体およびそれらを含む医薬組成物を提供する。さらに、哺乳動物における、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態の、処置および／または予防において使用するための、式 (I) の化合物およびそれらを含む医薬組成物が提供される。式 (I) の三環式 1, 4-ベンゾジアゼピノン誘導体は、グルタミン酸に感受性のある神経系受容体のモジュレーター、特に代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) のモジュレーターとして作用することができ、これにより、それらは、急性および慢性の神経学的および／または精神医学的障害の処置および／または予防に特に適したものとなる。本発明は、代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) のモジュレーター、特に mGluR のポジティブアロステリックモジュレーター、より具体的には mGluR3 のポジティブアロステリックモジュレーターである、式 (I) の三環式 1, 4-ベンゾジアゼピノン誘導体をさらに提供する。

【背景技術】

【0002】

グルタミン酸作動性経路は、いくつかのニューロン損傷および傷害の生理病理学に關与することが示されている。てんかん、ならびに例えばアルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症などの慢性または急性変性過程を含む多くの神経系障害 (Mattson MP., Neuromolecular Med., 3 (2), 65~94, 2003) だけでなく、AIDS 誘発性認知症、多発性硬化症、脊髄性筋萎縮症、網膜症、脳卒中、虚血、低酸素症、低血糖症および種々の外傷性脳傷害も、グルタミン酸レベルの不均衡により引き起こされる神経細胞死を伴う。薬物誘発性神経毒性、例えば、線条体ドーパミン作動性ニューロンに対するメタンフェタミン (METH) の神経毒性作用が、グルタミン酸受容体の過剰刺激により媒介され得ることも示されている (Stephans SE および Yamamoto BK, Synapse 17 (3), 203~9, 1994)。グルタミン酸に作用する化合物の抗うつおよび抗不安様作用もまた、マウスにおいて観察されており、このことは、グルタミン酸作動性伝達が、大うつ病、統合失調症および不安症などの情動障害の病態生理に關与していることを示唆する (Palucha A ら, Pharmacol. Ther. 115 (1), 116~47, 2007; Cryan JF ら, Eur. J. Neurosci. 17 (11), 2409~17, 2003; Conn PJ ら, Trends Pharmacol. Sci. 30 (1), 25~31, 2009)。したがって、グルタミン酸作動性シグナル伝達または機能をモジュレートすることができるいずれの化合物も、神経系の多くの障害に対する有望な治療剤となる可能性がある。

【0003】

さらに、グルタミン酸レベルまたはシグナル伝達をモジュレートする化合物は、グルタミン酸レベルおよび／またはグルタミン酸受容体機能不全により直接媒介されないが、グルタミン酸レベルまたはシグナル伝達の変化により影響を受け得る疾患および／または障害に対して、大きな治療的価値を有し得る。

【0004】

中枢神経系 (CNS) においては、L-グルタミン酸 (Glu) が主要な興奮性神経伝達物質であり、興奮性アミノ酸 (EAA) と称され、ガンマーアミノ酪酸 (GABA) が主要な抑制性神経伝達物質である。興奮と抑制との間の均衡は、CNS 機能にとって最も重

10

20

30

40

50

要であり、2つのうちのいずれかの機能障害は、種々の神経変性または神経学的障害に関連し得る。

【0005】

グルタミン酸は、高濃度で神経系において、特に哺乳動物の脳および脊髄において至る所に分布しており、そこではグルタミン酸は、様々な興奮性シナプスで作用し、それによって運動制御、視覚、心臓の中央制御、ならびに学習および記憶の過程などの実質的にすべての生理学的機能に関与する。しかし、グルタミン酸を伴う細胞コミュニケーションは細胞破壊の機序につながる可能性もあることは、多数の研究により確立されている。神経興奮活性と神経毒性とのこの組合せは、興奮毒性と呼ばれる。

【0006】

グルタミン酸は2つのクラスを受容体を介して作用する (Brauner-Osborne Hら、J. Med. Chem. 43 (14)、2609~45、2000)。第1のクラスは、ニューロンの細胞膜における陽イオンチャネルの開口、すなわち、イオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) に直接結合する。iGluRは、3つのサブタイプに分けられ、それらの選択的アゴニストであるN-メチル-D-アスパルテート (NMDA)、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソオキサゾール-4-プロピオン酸 (AMPA) およびカイニン酸 (KA) の脱分極作用に従って命名されている。第2のクラスは、代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) と呼ばれるGタンパク質共役受容体 (GPCR) からなる。これらのmGluRは、シナプスの前部および後部の両方に局在する。それらは複数のセカンドメッセンジャー系に結合し、それらの役割は、GTPに結合しているGタンパク質を介して、イオンチャネルの活性またはセカンドメッセンジャーを産生する酵素の活性を調節することである (Nicoletti Fら; Neuroparmacol.、60 (7~8)、1017~41、2011)。それらは一般に速いシナプス伝達に直接関与しないが、mGluRは、シナプス後チャネルおよびそれらの受容体、またはグルタミン酸のシナプス前放出もしくは再捕捉のいずれかを調節することにより、シナプスの効力をモジュレートする。したがって、mGluRは、シナプス伝達の長期増強および長期抑圧、圧受容器反射の調節、空間学習、運動学習、ならびに姿勢と運動の統合などの様々な生理学的過程において重要な役割を果たす。

【0007】

現在までのところ、8種のmGluRがクローニングされており、それらの配列相同性、薬理学的特性およびシグナル伝達機構によって3つのグループに分類されている。グループIはmGluR1およびmGluR5で構成され、グループIIはmGluR2およびmGluR3で構成され、グループIIIはmGluR4、mGluR6、mGluR7およびmGluR8で構成される (Schoepp DDら、Neuropharmacology、38 (10)、1431~76、1999)。

【0008】

mGluRモジュレーターは、それらが受容体と相互作用する部位に応じて、2つのファミリーに分類することができる (概説についてはBrauner-Osborne Hら、J. Med. Chem. 43 (14)、2609~45、2000を参照のこと)。第1のファミリーは、受容体の大きな細胞外N末端部分 (約560アミノ酸) に局在するmGluRのグルタミン酸結合部位と相互作用することができるオルソステリックモジュレーター (または競合的モジュレーター) からなる。したがって、それらはグルタミン酸類似体であり、リガンドの高極性ファミリーとなる。オルソステリックモジュレーターの例は、グループI mGluRについてはS-DHPGまたはLY-367385であり、グループII mGluRについてはLY-354740またはLY-379268であり、グループIII mGluRについてはACPT-IまたはL-AP4である。mGluRモジュレーターの第2のファミリーは、受容体のオルソステリック部位とはトポロジ的に異なる部位と相互作用するアロステリックモジュレーターからなる (概説についてはBridges TMら、ACS Chem Biol、3 (9)、530~41、2008を参照のこと)。それらの作用の結果として、内因性リガンドであるグルタミン酸

10

20

30

40

50

により誘導される効果がモジュレートされる。そのようなアロステリックモジュレーターの例は、グループI mGluRについてはRo-674853、MPEPまたはJNJ 16259685であり、グループII mGluRについてはCBiPES、BINAまたはLY487379であり、グループIII mGluRについてはPHCCC、VU0155041またはVU0359516である。

【0009】

アロステリック結合部位と相互作用することによって、mGluRアロステリックモジュレーターは、受容体を単独で活性化させることなく、受容体のオルソステリックアゴニストの親和性および／または効力を増加または低下させる受容体立体構造および平衡シフトを安定化させる（Bridges TMら、ACS Chem Biol、3（9）、530～41、2008）。そのようなモジュレーターは、それぞれポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）およびネガティブアロステリックモジュレーター（NAM）と称される。

【0010】

グループII mGluRの活性化または増強は、不安症（Swanson CJ.、Nat Rev Drug Discov、4、131～44、2005）、統合失調症（Conn PJら、Trends in Pharmacol Sci、30、25～31、2009）、統合失調症の記憶欠損（Pitsikas NおよびMarkou A、Neuropharmacology、2014、85、27～35）、薬物依存（Adewale ASら；J Pharmacol Exp Ther、318、922～31、2006–Justinova Zら、Biol. Psychiatry、2015）、慢性疼痛（Jones CKら；Neuropharmacology、49（Suppl 1）、206～18、2005）、てんかん（Caulder EHら、Epilepsy Res.、2014、108（2）、171～81）、ハンチントン病（Reiner Aら、Brain Research、2012、161～72–Reiner Aら、Neurobiology of disease、2012、47、75～91）、パーキンソン病（Battaglia Gら、PLoS ONE、2009、4（8）、e6591–Battaglia Gら、Neuropharmacology、2003、45、155～66）またはALS（Battaglia Gら、Neurobiology of disease、2015、74、126～36）の動物モデルにおけるポジティブな効果に関連していることが示されている。

【0011】

mGluR3の神経保護的役割が、最近、イタリアのFerdinando Nicoll ettiのチームによって記載された（Corti Cら、J. Neurosci、2007、27（31）、8297～308。Battaglia Gら、PLoS ONE、2009、4（8）、e6591）。それらが示したのは、神経毒性であるように思われるmGluR2（Caraci Fら、Mol. Pharmacol.、2011、79（3）、618～26.）ではなく、mGluR3の活性化が、1）トランスフォーミング成長因子β（TGF-β）およびグリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）などの成長因子の産生を誘発することができ、2）興奮毒性のモデルにおいてインビトロで神経保護をもたらすことができ、3）1-メチル-4-フェニル-1,2,3-6-テトラヒドロピリジン（MPTP）により誘発されるパーキンソニズムの実験動物モデルにおいて黒質線条体ニューロンを保護することができるということであった。パーキンソン病（PD）の対症および神経保護的処置の両方に対するGDNFの大きな可能性は、既に実証されている（Vastag、B.、Nature、2010、466（7309）、916～8）。例えば、GDNFがTGF-βと一緒にあって、MPTPマウスモデルにおいて神経保護をもたらすことが示され（Schober A.ら、Neurobiol Dis、2006、25（2）、378～91）、あるいは、GDNFの被殻内注入がパーキンソニズムの症状を減弱することが2つの臨床試験において示された（Gill SS.、Nat Med、2003、9（5）、589～95およびSlevin JT. J. Ne

10

20

30

40

50

urosurg. 2005、102、216～222)。さらに、GDNFはまた、アルツハイマー病 (Revilla Sら、CNS Neurosci. Ther.、2014、20(11)、961～72-Pertusa Mら、Neurobiology Aging、2008、29(9)、1366～79) またはハンチントン病 (Ebert ABら、Exp. Neurol.、2010、224(1)、155～62) などの他の神経変性障害においてポジティブな効果を発揮することも示された。

【0012】

グループII mGluR PAMのいくつかの例は、研究論文および特許文献に既に記載されている(概説についてはTrabanco AAら、Curr Med Chem、2011、18(1)、47～68を参照のこと)。これらの分子は、二重のmGluR2 / mGluR3 PAM活性、または選択的mGluR2 PAM活性のいずれかを示す。しかし、新規のmGluR3 PAM、特に、mGluR2よりもmGluR3に対して選択的であるPAMが依然として緊急に必要とされている。

10

【0013】

種々の特定のピロロー1, 4-ベンゾジアゼピノン、イミダゾロー1, 4-ベンゾジアゼピノン、ピロリジノー1, 4-ベンゾジアゼピノンおよびピラゾロー1, 4-ベンゾジアゼピノン化合物の合成は、有機化学のみを扱う5つの論文: Wang Hら、Tetrahedron、2009、65、8956～8960; Wang HJら、Tet. Lett.、2011、52、541～543; Norris Dら、Tet. Lett.、2001、42、4297～4299; Faigl Fら、Chirality、2012、24、532～542およびHong-Jun Wangら、Tetrahedron Letters、56(8)、2015、1030～1033に記載されている。さらなる化合物は、Anzini Maurizio、Medicinal Chemistry Research、3(4)、1993、249～256に記載されている。これらの刊行物に記載されている関連化合物が、何らかの生物学的活性を示すことは開示されていない。

20

【0014】

Bertelliらは、Il Farmaco、53(4)、1998、305～311において、1, 2, 3-トリアゾロ[1, 5-a][1, 4]ベンゾジアゼピン誘導体の合成を開示している。この参考文献中の化合物3aは、ベンゾジアゼピン受容体に対するその親和性について試験された。しかし、弱い結合親和性のみが示され、これが何らかの治療効果を有することは示されなかった。参考文献は、ジアゼピン環のN-メチル化が受容体結合を低下させることをさらに教示し、したがって本発明から遠ざかる教示をしている。

30

【0015】

ある特定のピロロー1, 4-ベンゾジアゼピノン化合物および類似体が、US 2008 / 161292およびMiyashiro Jら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009、19、4050～4054に記載されている。一連のピラゾロー1, 4-ベンゾジアゼピン類が、US 4, 130, 716およびUS 4, 153, 799にさらに記載されている。ある特定のイミダゾジアゼピン誘導体が、US 4, 863, 920に開示されている。

40

【0016】

WO 2014 / 117919は、置換ピリジン誘導体を、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ3 (mGluR3) をモジュレートするためのポジティブアロステリックモジュレーターとして開示している。開示された化合物は、本発明のものから構造的にかけ離れている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明は、mGluR3上での非常に強力なポジティブアロステリックモジュレーター活

50

性、ならびに有利な薬物動態学的特性を示し、これにより治療剤として特に適したものとなる、新規化合物を提供する。本発明は、mGluR2よりもmGluR3に対して有利な選択性を示すmGluR3 PAMである化合物をさらに提供する。したがって、本発明は、特に急性および慢性の神経学的および／または精神医学的障害の処置および／または予防を含む、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／または機能に関連する疾患、障害および状態ならびにグルタミン酸レベルまたはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態に医学的に介入するための、改善された手段および方法を提供するという課題を解決する。

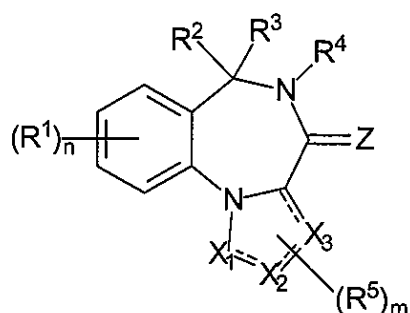
【課題を解決するための手段】

【0018】

したがって、第1の態様において、本発明は、医薬として使用するための、一般式(I)の化合物：

【0019】

【化1】



(I)

【0020】

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

式(I)において、環原子X₁、X₂およびX₃は、それぞれ独立して、CまたはNである。

【0021】

各

【0022】

【化2】

=====

【0023】

は、独立して、単結合または二重結合であり、ここで、任意の2つの隣接する結合

【0024】

【化3】

=====

【0025】

の少なくとも1つは、単結合である。

Zは、O、SまたはN(−R^Z)である。

R^Zは、水素、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシク

ロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

さらにここで、 R^Z が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている。

【0026】

各 R^1 は、独立して、 $-L^1-R^{11}$ 基である。

各 L^1 は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、

ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-OCOR^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{12}$ および $-NR^{12}SO_2R^{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NR^{12}-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

【0027】

各 R^{11} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NR^{12}R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-SOR^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-OCOR^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ および $-SO_3R^{12}$ から選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^{11}-R^{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

さらにここで、 R^{11} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim$

C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-CHO、-CO(C₁～C₁₀アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO(C₁～C₁₀アルキル)、-OCO(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび-L¹¹-R¹³から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている。

【0028】

各R¹²は、独立して、水素、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-(C₁～C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁～C₁₀アルキレン)-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、R¹²が、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニルまたはC₂～C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

さらに、2つのR¹²基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR¹²基は、一緒になって、C₂～C₈アルキレンを形成してもよい(その結果、得られる基は、2つのR¹²基およびそれらが結合している窒素原子から形成される3～9員の窒素含有ヘテロシクロアルキル環である)。

【0029】

各L¹¹は、独立して、結合、C₁～C₁₀アルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンおよびC₂～C₁₀アルキニレンから選択され、

ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の-CH₂-単位はそれぞれ、-O-、-NH-、-N(C₁～C₁₀アルキル)-、-CO-、-S-、-SO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

【0030】

各R¹³は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-(C₁～C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁～C₁₀アルキレン)-O(C₁～C₁₀アルキル)、-SHおよび-S(C₁～C₁₀アルキル)から選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている。

【0031】

n は、 $0 \sim 4$ の整数である。

R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、または

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CN$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており、

さらにここで、 R^2 および R^3 のうちの1つもしくは両方が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルもしくは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており、または

R^2 および R^3 は、一緒にあって、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ および $=N(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ から選択される二価の基を形成する。

【0032】

R^4 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アルキル、前記アルケニルおよび前記アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_{10}ハロアルキル)$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

さらにここで、 R^4 が、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである場合、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている。

【0033】

各 R^5 は、独立して、 $-L^5-R^5$ 基である。

各 L^5 は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、

ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^5$ 、 $-COR^5$

10

20

30

40

50

、 $-COOR^{52}$ 、 $-OCOR^{52}$ 、 $-CONR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}COR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-SOR^{52}$ 、 $-SO_2R^{52}$ 、 $-SO_2NR^{52}R^{52}$ および $-NR^{52}SO_2R^{52}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NR^{52}-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

【0034】

各 R^{51} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NR^{52}R^{52}$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-SOR^{52}$ 、 $-SO_2R^{52}$ 、 $-COR^{52}$ 、 $-COOR^{52}$ 、 $-OCOR^{52}$ 、 $-CONR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}COR^{52}$ 、 $-SO_2NR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}SO_2R^{52}$ および $-SO_3R^{52}$ から選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^{51}-R^{53}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

さらにここで、 R^{51} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^{51}-R^{53}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている。

【0035】

各 R^{52} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシク

10

20

30

40

50

ロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、 R^{52} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

さらに、2つの R^{52} 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの R^{52} 基は、一緒になって、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを形成してもよい（その結果、得られる基は、2つの R^{52} 基およびそれらが結合している窒素原子から形成される3～9員の窒素含有ヘテロシクロアルキル環である）。

【0036】

各 L^{51} は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、

ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

【0037】

各 R^{53} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SH$ および $-S$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) から選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている。

【0038】

m は、0～3の整数である。

本発明は、新規化合物をさらに提供する。特に、第2の態様において、本発明は、本発明の第1の態様に記載および定義されている通りの式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関するが、但し、以下の化合物は、式(I)から除外される：

5-アリル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[f]ピロロ-[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4(2H)-オン；

5-ブチル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[f]ピロロ-[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4(2H)-オン；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピ

10

20

30

40

50

ン-4-オン；および

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-3, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン。

【0039】

以下の化合物も、本発明の第2の態様から除外されることが好ましい：

5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザーベンゾ [e] アズレン-3-カルボン酸エチルエステル；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

9-フルオロ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

8-メトキシ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

3-ブromo-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

5-(4-クロロ-ブチル)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン；および

5-(4-クロロ-ブチル)-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4, 6-ジオン。

【0040】

さらに好ましくは、5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザーベンゾ [e] アズレン-3-カルボン酸メチルエステルも、本発明の第2の態様から除外される。

【0041】

これらの化合物も、式Iから除外されることが好ましい：

5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザーベンゾ [e] アズレン-3-カルボン酸エチルエステル；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

9-フルオロ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

8-メトキシ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

3-ブromo-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ [e] アズレン-4-オン；

5-(4-クロロ-ブチル)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン；および

5-(4-クロロ-ブチル)-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4, 6-ジオン。

【0042】

さらに好ましくは、5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザーベンゾ [e] アズレン-3-カルボン酸メチルエステルも、式Iから除外される。

【0043】

さらに、本発明は、本発明の第1もしくは第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および任意選択で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0044】

本発明はさらに、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を

10

20

30

40

50

受け得る状態の、処置および／または予防において使用するための、本発明の第1または第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグに関する。同様に、本発明は、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態の、処置および／または予防において使用するための、本発明の第1もしくは第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および任意選択で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0045】

本発明はまた、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態の、処置および／または予防のための医薬を調製するための、本発明の第1もしくは第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用に関する。

【0046】

本発明は、哺乳動物における、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態を、処置および／または防止する方法をさらに提供する。したがって、本発明は、疾患または障害、特に、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態を、処置および／または防止する方法であって、本発明の第1もしくは第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、あるいは上述した実体のいずれかおよび任意選択で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を、そのような処置または防止を必要とする対象（好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト）に投与することを含む、方法に関する。

【0047】

本発明の第1または第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物は、神経系のmGluRのモジュレーターとして、好ましくはmGluRのアロステリックモジュレーターとして、最も好ましくはmGluR3のポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)として使用することができる。

【0048】

上記の通り、本発明は、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態の、処置および／または予防において使用するための、第1または第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物、それらの薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグ、ならびに上述した実体のいずれかおよび任意選択で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0049】

本発明による化合物または医薬組成物を用いて処置および／または防止することができる、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態には、特に、新生児、乳児、小児期および成人の症候群、部分（局在関連性）および全般てんかん、部分的および全般的な、けいれんおよび非けいれん発作を伴うもの、意識障害を伴うものおよび伴わないもの、ならびにてんかん重積持続状態を含むてんかん；アルツハイマー型認知症(DAT)、アルツハイマー病、ピック病、血管性認知症、レビー小体病、代謝性、中毒性および欠乏性疾患による認知症（アルコール依存症、甲状腺機能低下症およびビタミンB12欠乏を含む）、AIDS認知症複合、クロイツフェルトヤコブ病および非定型亜急性海綿状脳症を含む認知症および関連疾患；パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、肝レンズ核変性症、舞蹈病（ハンチント

10

20

30

40

50

ン病および片側バリスムを含む)、アテトーシス、ジストニア(痙性斜頸、職業性運動障害、ジルドウラトゥレット症候群を含む)、遅発性もしくは薬物誘発性ジスキネジア、振戦およびミオクローヌスを含むパーキンソニズムおよび運動障害;運動ニューロン疾患もしくは筋萎縮性側索硬化症(ALS);フリードライヒ(Friedrich)運動失調症および他の遺伝性小脳性運動失調症などの脊髄小脳(spino cerebellar)変性症、主に脊髄性の筋萎縮症、遺伝性ニューロパシーおよび母斑症を含む神経系の他の神経変性および/もしくは遺伝性障害;三叉神経痛、顔面神経障害、他の脳神経の障害、神経根および神経叢の障害、手根管症候群および坐骨神経痛などの単神経炎、遺伝性および特発性末梢ニューロパシー、炎症性および中毒性ニューロパシーを含む末梢神経系の障害;多発性硬化症および神経系の他の脱髄性疾患;脳性小児麻痺(けいれん性)、単麻痺、対麻痺もしくは四肢麻痺;片麻痺および片側不全麻痺、弛緩性もしくはけいれん性、および他の麻痺性症候群;くも膜下出血、脳内出血、脳実質外動脈の閉塞および狭窄、血栓症および塞栓症を含む脳大動脈の閉塞、脳虚血、脳卒中、一過性脳虚血発作、アテローム性動脈硬化症、脳血管性認知症、動脈瘤、心臓バイパス手術および移植による大脳欠損を含む脳血管障害;古典的片頭痛および変異型、例えば群発性頭痛を含む片頭痛;頭痛;重症筋無力症、急性筋肉けいれん、筋ジストロフィー、筋緊張症(myotonia)および家族性周期性四肢麻痺を含むミオパシーを含む筋神経障害;網膜障害および視覚障害を含む眼および視覚路の障害;頭蓋内外傷/傷害およびそれらの続発症;神経および脊髄への外傷/傷害およびそれらの続発症;非医薬物質の中毒性および毒性作用;中枢、末梢および自律神経系に作用する薬物、医薬物質および生物学的薬剤による偶発の中毒;薬物、医薬的および生物学的物質の神経学的および精神医学的な副作用;括約筋制御および性機能の障害;精神遅滞、学習障害、運動技能障害、コミュニケーション障害、広汎性発達障害、注意欠陥および破壊的行動障害、栄養補給および摂食障害、TIC障害、排泄障害を含む、通常、乳児期、小児期もしくは青年期に診断される精神障害;せん妄および他の認知障害;アルコール関連障害、ニコチン関連障害、コカイン、オピオイド、大麻、幻覚剤および他の薬物に関連する障害を含む物質関連障害;統合失調症および他の精神病性障害;抑うつ障害および双極性障害を含む気分障害;パニック障害、恐怖症、強迫性障害、ストレス障害、全般性不安障害を含む不安障害;食欲不振および過食症を含む摂食障害;睡眠異常(不眠症、過眠症、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害)および睡眠時随伴症を含む睡眠障害;薬物誘発性運動障害(神経遮断薬誘発性パーキンソニズムおよび遅発性ジスキネジアを含む);糖尿病、内分泌腺の障害、低血糖を含む内分泌および代謝性疾患;急性および慢性疼痛;悪心および嘔吐;過敏性腸症候群;またはがんが含まれる。

【0050】

特に、本発明による化合物または医薬組成物により処置および/または防止される、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および/もしくは機能に関連する状態ならびに/またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態には、アルツハイマー型認知症(DAT)、アルツハイマー病、ピック病、血管性認知症、レビー小体病、代謝性、中毒性および欠乏性疾患による認知症(アルコール依存症、甲状腺機能低下症およびビタミンB12欠乏を含む)、AIDS認知症複合、クロイツフェルトヤコブ病および非定型亜急性海綿状脳症を含む認知症および関連疾患;パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、肝レンズ核変性症、舞踏病(ハンチントン病および片側バリスムを含む)、アテトーシス、ジストニア(痙性斜頸、職業性運動障害、ジルドウラトゥレット症候群を含む)、遅発性もしくは薬物誘発性ジスキネジア、振戦およびミオクローヌスを含むパーキンソニズムおよび運動障害;急性および慢性疼痛;パニック障害、恐怖症、強迫性障害、ストレス障害および全般性不安障害を含む不安障害;統合失調症および他の精神病性障害;抑うつ障害および双極性障害を含む気分障害;糖尿病、内分泌腺の障害および低血糖を含む内分泌および代謝性疾患;またはがんが含まれる。

【0051】

本発明は、特に、パーキンソン病の処置または防止/予防において使用するための、第1

10

20

30

40

50

もしくは第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、あるいは上述した実体のいずれかおよび任意選択で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0052】

本発明はさらに、代謝型グルタミン酸受容体3(mGluR3)に結合する薬剤を同定するための方法、または換言すればmGluR3に結合する1つもしくは複数の試験薬剤の能力を決定するための方法であって、以下のステップ：(a) mGluR3を、本発明の第1もしくは第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ(化合物は、標識されており、好ましくは放射性標識または蛍光標識されている)に、化合物がmGluR3に結合することを可能にする条件下で接触させ、それにより結合した標識化合物を生成するステップ；(b) 試験薬剤の非存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出するステップ；(c) 結合した標識化合物を試験薬剤に接触させるステップ；(d) 試験薬剤の存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出するステップ；および(e) ステップ(d)において検出されたシグナルをステップ(b)において検出されたシグナルと比較して、試験薬剤がmGluR3に結合するかどうかを決定するステップを含む、方法を提供する。理解されるように、ステップ(b)において検出されたシグナルと比較して、ステップ(d)において検出されたシグナルに実質的に変化がないことは、試験薬剤が受容体に結合しないか、または式(I)の化合物ほど強くは受容体に結合しないことを示す。ステップ(b)において検出されたシグナルと比較して、ステップ(d)において検出されたシグナルが減少または増加することは、試験薬剤が受容体に結合することを示す。したがって、本方法において用いた試験薬剤の中から、mGluR3に結合する薬剤を同定することができる。ステップ(b)および(d)を行う前に、例えば洗浄ステップにおいて、結合していない標識化合物を除去することが好ましいことはさらに理解されるであろう。

【0053】

上記の方法において使用されるmGluR3は、ヒト型、例えば、アクセッション番号NP_000831.2のタンパク質、もしくはアクセッション番号NP_000831.2の前記タンパク質に対して少なくとも80%(好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%、さらにより好ましくは少なくとも99%)のアミノ酸同一性を有するタンパク質、または例えばマウス型、もしくは異なる種において(例えば、異なる哺乳動物の種において)見出されるそのホモログを含む非ヒト型、または上述した実体のいずれかの突然変異タンパク質(突然変異タンパク質は、mGluR3活性を保持している)であってもよい。前記突然変異タンパク質は、好ましくは、前記実体の、1つまたは複数(例えば、1~10または1~3を含む1~20など)のアミノ酸残基の置換、挿入、付加および/または欠失により得ることができる。上記の方法において使用されるmGluR3はまた、上述した実体のいずれか(前記突然変異タンパク質を含む)の機能的断片、すなわち、上述したそれぞれの実体のmGluR3活性を保持している断片、または換言すれば、上述したそれぞれの実体と実質的に同じ生物学的活性(すなわち、少なくとも約60%の活性、好ましくは少なくとも約70%の活性、より好ましくは少なくとも約80%の活性、さらにより好ましくは少なくとも約90%の活性)を有する断片であってもよい。当業者は、当該分野において公知の技術、例えばノックアウトおよびレスキュー実験を用いて、容易に、mGluR3活性が保持されているかどうかを決定することができる立場にある。好ましくは、上記の方法において使用されるmGluR3は、ヒトmGluR3である。

【0054】

本発明はまた、研究における代謝型グルタミン酸受容体3のポジティブアロステリックモジュレーターとしての(すなわち、mGluR3 PAMとしての)、特に研究ツール化合物としての、第1もしくは第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用に関する。したがっ

て、本発明は、mGluR3 PAMとしての、第1もしくは第2の態様に定義されている通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグのインビトロ使用に関し、特に、mGluR3 PAMとして作用する研究ツール化合物としての、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグのインビトロ使用に関する。mGluR3は、好ましくは、ヒトmGluR3(例えば、アクセッション番号NP_000831.2のタンパク質)であり、すなわち、本発明は、好ましくは、ヒトmGluR3のポジティブアロステリックモジュレーターとしての、特に、ヒトmGluR3のポジティブアロステリックモジュレーターとして作用する研究ツール化合物としての、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグのインビトロ使用に関する。「インビトロ」という用語は、この特定の文脈において、「生きているヒトまたは動物の体の外側」という意味で使用され、これには、特に、例えば、フラスコ、試験管、ペトリ皿、マイクロタイタープレート等の中で提供され得る水溶液または培養培地などの人工環境内で細胞、細胞抽出物もしくは細胞内抽出物および／または生物学的分子を用いて行われる実験が含まれることを理解されたい。

10

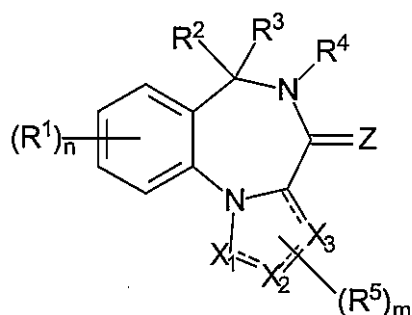
【0055】

本発明の第1および第2の態様による一般式(I)の化合物は、以下でより詳細に記載する：

【0056】

【化4】

20



(I)

30

【0057】

X₁、X₂およびX₃は、それぞれ独立して、CまたはNである。

したがって、X₁、X₂およびX₃は、それぞれ独立して、炭素環原子または窒素環原子である。これらの炭素または窒素環原子のそれぞれに結合している水素原子の存在および個数は、それぞれの環原子がその隣接する環原子に結合しているのが単結合を介してか二重結合を介してか、およびそれが置換基(複数可)R⁵を保持しているかどうか依存することは理解されるであろう。

40

【0058】

好ましくは、X₁、X₂およびX₃の少なくとも1つは、Cであり、X₁、X₂およびX₃のその他のものは、それぞれ独立して、CまたはNである。より好ましくは、X₁、X₂およびX₃の少なくとも2つは、それぞれCであり、X₁、X₂およびX₃のその他のものは、CまたはNである。さらにより好ましくは、X₁は、CまたはNであり、X₂およびX₃は、それぞれCである。最も好ましくは、X₁、X₂およびX₃は、それぞれCである。

【0059】

各

【0060】

50

【化 5】

=====

【 0 0 6 1】

は、独立して、単結合または二重結合であり、ここで、任意の 2 つの隣接する結合

【 0 0 6 2】

【化 6】

=====

【 0 0 6 3】

の少なくとも 1 つは、単結合である。

好ましくは、 X_2 と X_3 とを結合する結合

【 0 0 6 4】

【化 7】

=====

【 0 0 6 5】

は、単結合であり、残りの結合

【 0 0 6 6】

【化 8】

=====

【 0 0 6 7】

(すなわち、 X_1 と X_2 とを結合する結合、および X_3 とその隣接する炭素環原子 (式 (I) に示されている) とを結合する結合) は、それぞれ独立して、単結合または二重結合である。より好ましくは、 X_2 と X_3 とを結合する結合

【 0 0 6 8】

【化 9】

=====

【 0 0 6 9】

は、単結合であり、残りの結合

【 0 0 7 0】

【化 10】

=====

【 0 0 7 1】

は、両方とも単結合であるか、またはそれらは両方とも二重結合である。さらにより好ましくは、 X_2 と X_3 とを結合する結合

【 0 0 7 2】

【化 11】

=====

【 0 0 7 3】

は、単結合であり、残りの 2 つの結合

【 0 0 7 4】

【化 12】

=====

【 0 0 7 5】

10

20

30

40

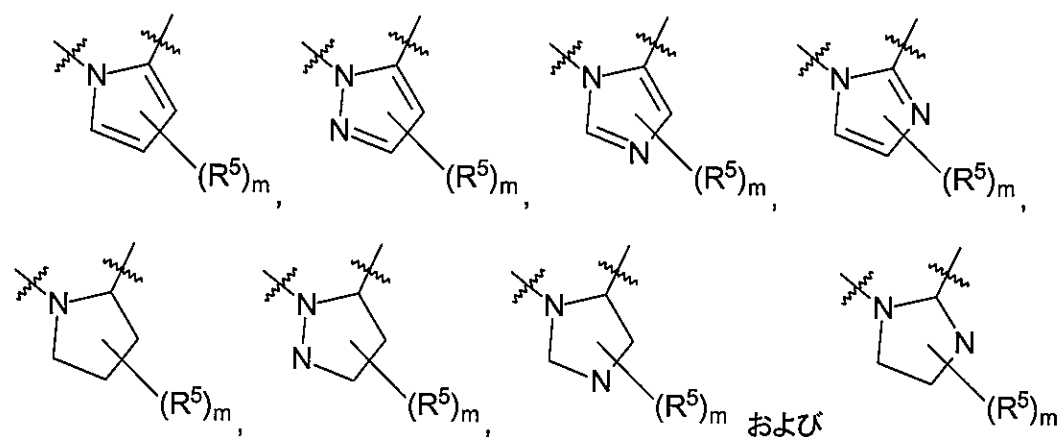
50

のそれぞれは、二重結合である。

したがって、 X_1 、 X_2 および X_3 を含有する縮合 5 員環部分は、

【 0 0 7 6 】

【化 1 3】



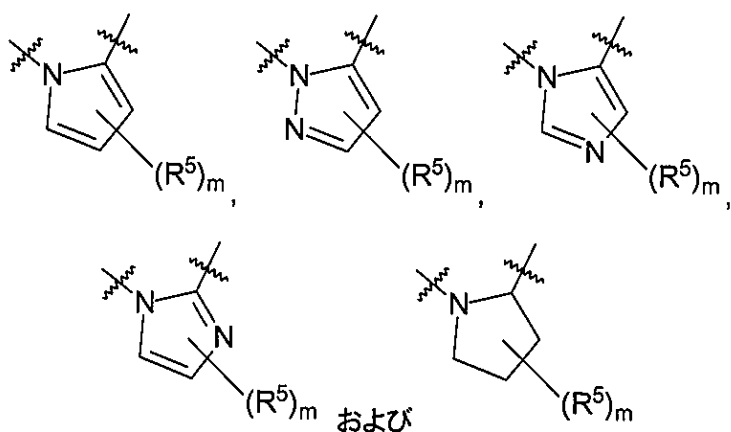
【 0 0 7 7 】

から選択されることが特に好ましく、

より好ましくは、前記縮合 5 員環部分は、

【 0 0 7 8 】

【化 1 4】



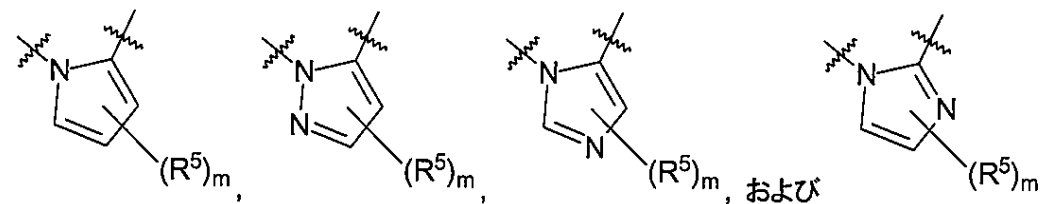
【 0 0 7 9 】

から選択され、

さらにより好ましくは、前記縮合 5 員環部分は、

【 0 0 8 0 】

【化 1 5】



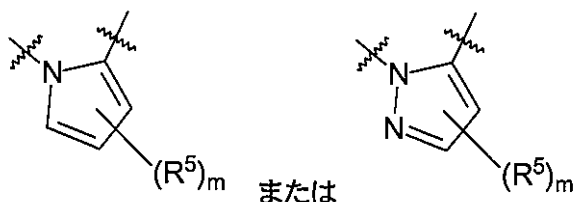
【 0 0 8 1 】

から選択され、

なおさらにより好ましくは、前記縮合 5 員環部分は、

【0082】

【化16】



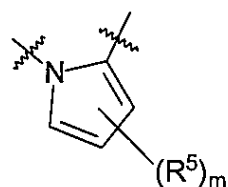
【0083】

であり、

最も好ましくは、前記縮合5員環部分は、

【0084】

【化17】



【0085】

である。

Zは、O、SまたはN(−R^Z)である。好ましくは、Zは、OまたはSである。より好ましくは、Zは、Oである。

【0086】

R^Zは、水素、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、−CN、−OH、−O(C₁～C₁₀アルキル)、−(C₁～C₁₀アルキレン)−OH、−(C₁～C₁₀アルキレン)−O(C₁～C₁₀アルキル)、−NH₂、−NH(C₁～C₁₀アルキル)、−N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、

さらにここで、R^Zが、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニルまたはC₂～C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、−CN、−OH、−O(C₁～C₁₀アルキル)、−NH₂、−NH(C₁～C₁₀アルキル)、−N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されている。

【0087】

好ましくは、R^Zは、水素、C₁～C₁₀アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁～C₄アルキル、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、−CN、−OH、−O(C₁～C₄アルキル)、−(C₁～C₄アルキレン)−OH、−(C₁～C₄アルキレン)−O(C₁～C₄アルキル)、−NH₂、−NH(C₁～C₄アルキル)、−N(C₁～C₄アルキル)

) (C₁~C₄アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらにここで、前記C₁~C₁₀アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されている。

【0088】

より好ましくは、R^Zは、水素およびC₁~C₁₀アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されている。

10

【0089】

さらにより好ましくは、R^Zは、水素またはC₁~C₁₀アルキルである。

なおさらにより好ましくは、R^Zは、水素またはC₁~C₄アルキル(例えば、メチルまたはエチル)である。

【0090】

各R¹は、独立して、-L¹-R¹¹基である。

20

各L¹は、独立して、結合、C₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンおよびC₂~C₁₀アルキニレンから選択され、

ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、-OR¹²、-NR¹²R¹²、-COR¹²、-COOR¹²、-OCOR¹²、-CONR¹²R¹²、-NR¹²COR¹²、-SR¹²、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR¹²R¹²および-NR¹²SO₂R¹²から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、

さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の-CH₂-単位(例えば、1つ、2つまたは3つの-CH₂-単位)はそれぞれ、-O-、-NR¹²-、-CO-、-S-、-SO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

30

【0091】

好ましくは、各L¹は、独立して、結合、C₁~C₁₀アルキレンおよびC₂~C₁₀アルケニレンから選択され、ここで、前記アルキレンおよび前記アルケニレンはそれぞれ、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OR¹²、-NR¹²R¹²、-COR¹²、-COOR¹²、-OCOR¹²、-CONR¹²R¹²、-NR¹²COR¹²、-SR¹²、-SOR¹²、-SO₂R¹²、-SO₂NR¹²R¹²および-NR¹²SO₂R¹²から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンまたは前記アルケニレンに含まれる1つまたは複数の-CH₂-単位(例えば、1つ、2つまたは3つの-CH₂-単位)はそれぞれ、-O-、-NR¹²-、-CO-、-S-、-SO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

40

【0092】

より好ましくは、各L¹は、独立して、結合およびC₁~C₁₀アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OR¹²、-NR¹²R¹²および-SR¹²から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは複数の-CH₂-単位(例えば、1つ、2つまたは3つの-CH₂-単位)はそれぞれ、-O-、-NR¹²-、-CO-、-S-、-SO-および

50

—SO₂—から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

【0093】

さらにより好ましくは、各L¹は、独立して、結合およびC₁～C₁₀アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンは、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、—CN、—OH、—O(C₁～C₄アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₄アルキル)、—N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、—SHおよび—S(C₁～C₄アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは2つの—CH₂—単位はそれぞれ、—O—、—NH—、—N(C₁～C₄アルキル)—、—CO—および—SO₂—から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

10

【0094】

なおさらにより好ましくは、各L¹は、独立して、結合およびC₁～C₆アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンは、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、—CN、—OH、—O(C₁～C₄アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₄アルキル)および—N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つまたは2つの基）で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは2つの—CH₂—単位はそれぞれ、—O—、—NH—、—N(C₁～C₄アルキル)—、—CO—および—SO₂—から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

20

【0095】

さらにより好ましくは、各L¹は、独立して、結合およびC₁～C₄アルキレン（例えば、メチレンまたはエチレン）から選択される。

最も好ましくは、L¹は、結合である。

【0096】

各R¹¹は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、—NR¹²R¹²、—OR¹²、—SR¹²、—SOR¹²、—SO₂R¹²、—COR¹²、—COOR¹²、—OCOR¹²、—CONR¹²R¹²、—NR¹²COR¹²、—SO₂NR¹²R¹²、—NR¹²SO₂R¹²および—SO₃R¹²から選択され、

30

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、—OH、—O(C₁～C₁₀アルキル)、—(C₁～C₁₀アルキレン)—OH、—(C₁～C₁₀アルキレン)—O(C₁～C₁₀アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、—CHO、—CO(C₁～C₁₀アルキル)、—COOH、テトラゾリル、—COO(C₁～C₁₀アルキル)、—OCO(C₁～C₁₀アルキル)、—CO—NH₂、—CO—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—CO—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、—NH—CO—(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)—CO—(C₁～C₁₀アルキル)、—SO₂—NH₂、—SO₂—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—SO₂—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、—NH—SO₂—(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)—SO₂—(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび—L¹¹—R¹³から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、

40

さらにここで、R¹¹が、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニルまたはC₂～C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、—OH、—O(C₁～C₁₀アルキル)

50

、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L_{11}-R_{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つ、2つまたは3つの基) で任意選択で置換されている。

10

【0097】

好ましくは、各 R_{11} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-NR_{12}R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OCOR_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}COR_{12}$ 、 $-SO_2NR_{12}R_{12}$ および $-NR_{12}SO_2R_{12}$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L_{11}-R_{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つ、2つまたは3つの基) で任意選択で置換されており、さらにここで、 R_{11} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである場合、前記アルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L_{11}-R_{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つ、2つまたは3つの基) で任意選択で置換されている。

20

30

40

【0098】

より好ましくは、各 R_{11} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)

50

ル)、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$)、 $-OH$ および $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$)、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$)、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^{11} が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである場合、前記アルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$)、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$)、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されている。

【0099】

さらにより好ましくは、各 R^{11} は、独立して、フェニル；5～10個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロアリール(例えば、ピリジニル(例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール-4-イルまたはピラゾール-5-イル)、オキサゾリル(例えば、オキサゾール-5-イル)、チアゾリル(例えば、チアゾール-5-イル)、ピリミジニル(例えば、ピリミジン-5-イル)、ピリダジニル(例えば、ピリダジン-3-イル)、ピラジニル(例えば、ピラジン-2-イル)、またはイミダゾ [1, 2-a] ピリジニル(例えば、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)など)； $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル；5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルキル(例えば、ピロリジニル(例えば、ピロリジン-1-イル)またはモルホリニル(例えば、モルホリン-4-イル)など)； $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル；ならびに5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルケニル(例えば、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル(例えば、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)など)から選択され；ここで、前記フェニル、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン(例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ または $-Br$)、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル(例えば、 $-CF_3$)、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル(例えば、メチル、エチルまたはn-プロピル)、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ (例えば、 $-OCH$

3)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ (例えば、 $-NHCH_3$)、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ (例えば、 $-N(CH_3)_2$)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ (例えば、 $-COCH_3$)、 $-COOH$ 、テトラゾリル (例えば、1H-テトラゾール-5-イルまたは2H-テトラゾール-5-イル)、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ (例えば、 $-COOCH_3$)、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ (例えば、 $-SO_2-NHCH_3$)、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ (例えば、 $-SO_2-N(CH_3)_2$)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、ヘテロシクロアルキル (例えば、ピペリジニルまたはモルホリニル)、アリール (例えば、フェニル) およびヘテロアリール (例えば、ピリミジニル) から独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つ、2つまたは3つの基) で任意選択で置換されている。

【0100】

なおさらにより好ましくは、各 R^{11} は、独立して、フェニル、ピリジニルおよびイミダゾ [1, 2-a] ピリジニルから選択され、ここで、前記フェニル、前記ピリジニルおよび前記イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および $-COOH$ から独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つまたは2つの基) で任意選択で置換されている。

【0101】

さらにより好ましくは、各 R^{11} は、独立して、ピリジニル (例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル) であり、ここで、前記ピリジニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および $-COOH$ から独立して選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている。

【0102】

最も好ましくは、各 R^{11} は、独立して、1つのメチル基またはフルオロ基で置換されている、ピリジニル (例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル；特にピリジン-2-イルまたはピリジン-3-イル) (例えば、2-メチルピリジン-3-イル、6-フルオロピリジン-3-イルまたは5-フルオロピリジン-2-イル；特に2-メチルピリジン-3-イルまたは6-フルオロピリジン-3-イルなど) である。

【0103】

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つ、2つまたは3つの基) で任意選択で置換されており、

ここで、 R^{12} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$

10

20

30

40

50

アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらに、2つのR^{1 2}基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR^{1 2}基は、一緒になって、C₂~C₈アルキレンを形成してもよい(その結果、得られる基は、2つのR^{1 2}基およびそれらが結合している窒素原子から形成される3~9員の窒素含有ヘテロシクロアルキル環である)。

【0104】

好ましくは、各R^{1 2}は、独立して、水素、C₁~C₁₀アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁~C₄アルキル、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-(C₁~C₄アルキレン)-OH、-(C₁~C₄アルキレン)-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、ここで、前記C₁~C₁₀アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらに、2つのR^{1 2}基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR^{1 2}基は、一緒になって、C₂~C₈アルキレンを形成してもよい(その結果、得られる基は、2つのR^{1 2}基およびそれらが結合している窒素原子から形成される3~9員の窒素含有ヘテロシクロアルキル環である)。

【0105】

より好ましくは、各R^{1 2}は、独立して、水素およびC₁~C₁₀アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらに、2つのR^{1 2}基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR^{1 2}基は、一緒になって、C₂~C₈アルキレンを形成してもよい(その結果、得られる基は、2つのR^{1 2}基およびそれらが結合している窒素原子から形成される3~9員の窒素含有ヘテロシクロアルキル環である)。

【0106】

さらに好ましくは、各R^{1 2}は、独立して、水素およびC₁~C₄アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)および-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらに、2つのR^{1 2}基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR^{1 2}基は、一緒になって、C₄~C₆アルキレンを形成してもよい。

【0107】

なおさらに好ましくは、各R^{1 2}は、独立して、水素およびC₁~C₄アルキルから選択され、ここで、2つのR^{1 2}基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR^{1 2}基は、一緒になって、C₄~C₆アルキレンを形成してもよい。

【0108】

最も好ましくは、各R^{1 2}は、独立して、水素およびC₁~C₄アルキル(例えば、メチルまたはエチル)から選択される。

各L^{1 1}は、独立して、結合、C₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンおよ

10

20

30

40

50

び $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、

ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位（例えば、1つ、2つまたは3つの $-CH_2-$ 単位）はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

【0109】

好ましくは、各 L^{11} は、独立して、結合および $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位（例えば、1つまたは2つの $-CH_2-$ 単位）はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

10

【0110】

各 R^{13} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ から選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

20

【0111】

好ましくは、各 R^{13} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

30

40

【0112】

n は、0～4の整数（例えば、1～4の範囲の整数など）である。好ましくは、 n は、0、1、2または3（例えば、1、2または3）である。より好ましくは、 n は、0、1または2である。さらにより好ましくは、 n は、1または2である。最も好ましくは、 n は、1である。

【0113】

n は、式(I)の化合物の三環式環系に含まれるフェニル部分に結合している置換 R^1 基の数を示すことを理解されたい。 n が、0である場合、このフェニル部分は、いかなる R^1 基でも置換されていない、すなわち、 R^1 の代わりに水素で置換されている。

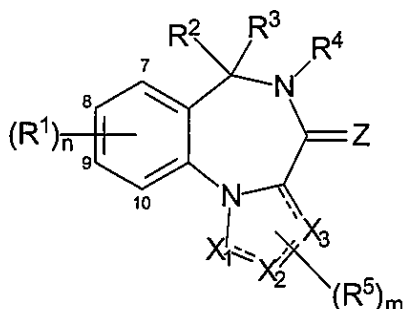
50

【0114】

式（I）の化合物の三環式部分に含まれるフェニル環上での、存在する場合の、 R^1 基（複数可）の好ましい結合点は、以下に示す通り、前記三環式部分の8位および9位（特に9位）である。

【0115】

【化18】



10

【0116】

したがって、 n が、1である場合、対応する R^1 基は、上で示した三環式部分に8位または9位で、最も好ましくは9位で結合していることが好ましい。さらに、 n が、2である場合、2つの R^1 基は、上で示した三環式部分にそれぞれ8位および9位で結合していることが好ましい。

20

【0117】

n 、 L^1 および R^{11} の上記定義に従って、式（I）の化合物が、1つの R^1 基を含み（すなわち、 n は、1であり）、これが、式（I）に示されている（上に記載および表示した通りの）三環式部分の9位に結合しており、ここで、前記 R^1 基が、フェニル；5～10個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロアリール（例えば、ピリジニル（例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール-4-イルまたはピラゾール-5-イル）、オキサゾリル（例えば、オキサゾール-5-イル）、チアゾリル（例えば、チアゾール-5-イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン-5-イル）、ピリダジニル（例えば、ピリダジン-3-イル）、ピラジニル（例えば、ピラジン-2-イル）、またはイミダゾ[1,2-a]ピリジニル（例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル）など）； $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル；5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルキル（例えば、ピロリジニル（例えば、ピロリジン-1-イル）またはモルホリニル（例えば、モルホリン-4-イル）など）； $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル；ならびに5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルケニル（例えば、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）など）から選択され；ここで、前記フェニル、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン（例えば、-F、-Clまたは-Br）、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル（例えば、-CF₃）、-CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチルまたは n -プロピル）、-OH、-O（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）（例えば、-OCH₃）、-（ $C_1 \sim C_4$ アルキレン）-OH、-（ $C_1 \sim C_4$ アルキレン）-O（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）、-NH₂、-NH（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）（例えば、-NHCH₃）、-N（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）（例えば、-N（CH₃）₂）、-CHO、-CO（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）（例えば、-COCH₃）、-COOH、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾール-5-イルまたは2H-テトラ

30

40

50

ゾール-5-イル)、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) (例えば、 $-COOCH_3$)、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) (例えば、 $-SO_2-NHCH_3$)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) (例えば、 $-SO_2-N(CH_3)_2$)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、ヘテロシクロアルキル (例えば、ピペリジニルまたはモルホリニル)、アリール (例えば、フェニル) およびヘテロアリール (例えば、ピリミジニル) から独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つ、2つまたは3つの基) で任意選択で置換されていることが特に好ましい。

【0118】

さらにより好ましくは、 n は、1であり、 R^1 基は、式(I)に示されている三環式部分の9位に結合しており、前記 R^1 基は、フェニル、ピリジニルおよびイミダゾ[1, 2-a]ピリジニルから選択され、ここで、前記フェニル、前記ピリジニルおよび前記イミダゾ[1, 2-a]ピリジニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) および $-COOH$ から独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つまたは2つの基) で任意選択で置換されている。

10

【0119】

なおさらにより好ましくは、 n は、1であり、 R^1 基は、式(I)に示されている三環式部分の9位に結合しており、前記 R^1 基は、ピリジニル (例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル) であり、ここで、前記ピリジニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) および $-COOH$ から独立して選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている。

20

【0120】

さらにより好ましくは、 n は、1であり、 R^1 基は、式(I)に示されている三環式部分の9位に結合しており、前記 R^1 基は、1つのメチル基またはフルオロ基で置換されているピリジニル (例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル; 特に、ピリジン-2-イルまたはピリジン-3-イル) であり、 R^1 の対応する特に好ましい例には、2-メチルピリジン-3-イル、6-フルオロピリジン-3-イルおよび5-フルオロピリジン-2-イルが含まれる。

30

【0121】

最も好ましくは、 n は、1であり、 R^1 基は、式(I)に示されている三環式部分の9位に結合しており、前記 R^1 基は、2-メチルピリジン-3-イルまたは6-フルオロピリジン-3-イルである。

【0122】

R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、または

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CN$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

40

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン)- $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン)- $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基 (例えば、1つ、2つもしくは3つの

50

基)で任意選択で置換されており、

さらにここで、 R^2 および R^3 のうちの1つもしくは両方が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルもしくは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基(例えば、1つ、2つもしくは3つの基)で任意選択で置換されており、または

R^2 および R^3 は、一緒になって、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ および $=N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)から選択される二価の基を形成する。

【0123】

R^2 および R^3 が、互いに結合している場合、それらが、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または O 、 S および N から独立して選択される1、2もしくは3個の環ヘテロ原子を含有する3~7員のヘテロシクロアルキル、より好ましくは $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、さらにより好ましくは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル)、最も好ましくはシクロプロピルを形成することが好ましい。 R^2 、 R^3 およびそれらが結合している炭素原子から形成される、任意のそのようなシクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基は、前記炭素原子が、式(I)の化合物の中心環系に含まれる7員環の環員でもあるため、スピロ基であることが理解されるであろう。

【0124】

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、上で定義した基から選択される場合、それらが、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CN$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルがそれぞれ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^2 および R^3 のうちの1つまたは両方が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されていることが好ましく；より好ましくは、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CN$ から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)および $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており；さらにより好ましくは、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)および $-CN$ から選択され；なおさらにより好ましくは、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)から選択され；さらにより好ましくは、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_4$ アル

10

20

30

40

50

キル（例えば、メチルまたはエチル）から選択される。例えば、 R^2 および R^3 は、両方とも水素であってもよく、または両方とも独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであってもよく（例えば、それらは両方ともメチルであってもよく）、または水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルであってもよい（例えば、 R^2 は水素であってもよく、 R^3 はメチルまたはエチルであってもよい）。

【0125】

R^2 および R^3 が、一緒になって、二価の基を形成する場合、それらが基 = O を形成することが好ましい。

したがって、 R^2 および R^3 が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチル）を形成すること、または R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択されることが特に好ましい。さらにより好ましくは、 R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）を形成し、または R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）から選択される。なおさらにより好ましくは、 R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成する。最も好ましくは、 R^2 および R^3 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。

【0126】

本発明の好ましい実施形態では、 R^2 および R^3 の両方が水素であることはない。

R^4 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アルキル、前記アルケニルおよび前記アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-O-$ ($C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル)、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、

さらにここで、 R^4 が、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである場合、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

【0127】

R^4 基が水素ではあり得ないことが留意される。本発明者らは、この R^4 位に置換基を有することが、mGluR3 上でのポジティブアロステリックモジュレーター活性を可能とするために重要であることを見出した。

【0128】

好ましくは、 R^4 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、ここで、前記アルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-O-$ ($C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル)、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

【0129】

より好ましくは、 R^4 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、ここで、前記アルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ ハロアルキル)、 $-CN$ 、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

【0130】

さらにより好ましくは、 R^4 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、ここで、前記アルキルは、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)（例えば、 $-OCH_3$ ）から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つまたは2つの基）で任意選択で置換されており；例

例えば、 R^4 は、 $-OH$ および $-OCH_3$ から独立して選択される1つまたは2つの基で、特に1つの基 $-OCH_3$ で任意選択で置換されているメチルであってもよい。

【0131】

なおさらにより好ましくは、 R^4 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

最も好ましくは、 R^4 は、メチル（例えば、 $-C(^1H)_3$ または $-C(^2H)_3$ ）である。

【0132】

好ましい実施形態では、 R^4 は、メチル（例えば、 $-C(^1H)_3$ または $-C(^2H)_3$ ）または1つの基 $-OCH_3$ で置換されているメチルである。

各 R^5 は、独立して、 $-L^5-R^5$ 基である。

10

【0133】

各 L^5 は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、

ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NR^{52}R^{52}$ 、 $-COR^{52}$ 、 $-COOR^{52}$ 、 $-OCOR^{52}$ 、 $-CONR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}COR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-SOR^{52}$ 、 $-SO_2R^{52}$ 、 $-SO_2NR^{52}R^{52}$ および $-NR^{52}SO_2R^{52}$ から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、

さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位（例えば、1つ、2つまたは3つの $-CH_2-$ 単位）はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NR^{52}-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

20

【0134】

好ましくは、各 L^5 は、独立して、結合および $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NR^{52}R^{52}$ 、 $-COR^{52}$ 、 $-COOR^{52}$ 、 $-OCOR^{52}$ 、 $-CONR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}COR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-SOR^{52}$ 、 $-SO_2R^{52}$ 、 $-SO_2NR^{52}R^{52}$ および $-NR^{52}SO_2R^{52}$ から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位（例えば、1つ、2つまたは3つの $-CH_2-$ 単位）はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NR^{52}-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

30

【0135】

より好ましくは、各 L^5 は、独立して、結合および $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NR^{52}R^{52}$ および $-SR^{52}$ から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位（例えば、1つ、2つまたは3つの $-CH_2-$ 単位）はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NR^{52}-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

40

【0136】

さらにより好ましくは、各 L^5 は、独立して、結合および $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは2つの $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-$ 、 $-CO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

50

【0137】

さらに好ましくは、各L⁵は、独立して、結合およびC₁～C₆アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンは、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)および-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つまたは2つの基)で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは2つの-CH₂-単位はそれぞれ、-O-、-NH-、-N(C₁～C₄アルキル)-、-CO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

【0138】

なおさらに好ましくは、各L⁵は、独立して、結合およびC₁～C₄アルキレンから選択される。

さらに好ましくは、各L⁵は、独立して、結合およびメチレンから選択される。

【0139】

最も好ましくは、L⁵は、結合である。

各R⁵¹は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、-NR⁵²R⁵²、-OR⁵²、-SR⁵²、-SOR⁵²、-SO₂R⁵²、-COR⁵²、-COOR⁵²、-OCOR⁵²、-CONR⁵²R⁵²、-NR⁵²COR⁵²、-SO₂NR⁵²R⁵²、-NR⁵²SO₂R⁵²および-SO₃R⁵²から選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-(C₁～C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁～C₁₀アルキレン)-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-CHO、-CO(C₁～C₁₀アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO(C₁～C₁₀アルキル)、-OCO(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび-L⁵¹-R⁵³から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、

さらにここで、R⁵¹が、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニルまたはC₂～C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-CHO、-CO(C₁～C₁₀アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO(C₁～C₁₀アルキル)、-OCO(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-CO-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-CO-(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、-NH-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリー

10

20

30

40

50

ル、ヘテロアリールおよび $-L51-R53$ から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

【0140】

好ましくは、各 $R51$ は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-NR52R52$ 、 $-OR52$ 、 $-SR52$ 、 $-SO_2R52$ 、 $-COR52$ 、 $-COOR52$ 、 $-OCOR52$ 、 $-CONR52R52$ 、 $-NR52COR52$ 、 $-SO_2NR52R52$ および $-NR52SO_2R52$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L51-R53$ から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、さらにここで、 $R51$ が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである場合、前記アルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L51-R53$ から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

【0141】

より好ましくは、各 $R51$ は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OH$ および $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-O(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル) $(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OCO(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-$

CO-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)、-NH-CO- (C₁~C₄ アルキル)、-N (C₁~C₄ アルキル)-CO- (C₁~C₄ アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH (C₁~C₄ アルキル)、-SO₂-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)、-NH-SO₂- (C₁~C₄ アルキル)、-N (C₁~C₄ アルキル)-SO₂- (C₁~C₄ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、さらにここで、R⁵¹が、C₁~C₄ アルキルである場合、前記アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₄ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₄ アルキル)、-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)、-CHO、-CO (C₁~C₄ アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO (C₁~C₄ アルキル)、-OCO (C₁~C₄ アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH (C₁~C₄ アルキル)、-CO-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)、-NH-CO- (C₁~C₄ アルキル)、-N (C₁~C₄ アルキル)-CO- (C₁~C₄ アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH (C₁~C₄ アルキル)、-SO₂-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)、-NH-SO₂- (C₁~C₄ アルキル)、-N (C₁~C₄ アルキル)-SO₂- (C₁~C₄ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

【0142】

さらにより好ましくは、各R⁵¹は、独立して、フェニル；5または6個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロアリール；C₃~C₇ シクロアルキル；5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルキル；C₅~C₇ シクロアルケニル；5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルケニル；ハロゲン；C₁~C₄ ハロアルキル；-CN；C₁~C₄ アルキル；-NH₂；-NH (C₁~C₄ アルキル)；-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)；-OH；ならびに-O (C₁~C₄ アルキル) から選択され；ここで、前記フェニル、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン（例えば、-F、-Clまたは-Br）、C₁~C₄ ハロアルキル（例えば、-CF₃）、-CN、C₁~C₄ アルキル（例えば、メチル、エチルまたはn-プロピル）、-OH、-O (C₁~C₄ アルキル)（例えば、-OCH₃）、- (C₁~C₄ アルキレン)-OH、- (C₁~C₄ アルキレン)-O (C₁~C₄ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₄ アルキル)（例えば、-NHCH₃）、-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)（例えば、-N (CH₃)₂）、-CHO、-CO (C₁~C₄ アルキル)（例えば、-COCH₃）、-COOH、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾール-5-イルまたは2H-テトラゾール-5-イル）、-COO (C₁~C₄ アルキル)（例えば、-COOCH₃）、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH (C₁~C₄ アルキル)（例えば、-SO₂-NHCH₃）、-SO₂-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)（例えば、-SO₂-N (CH₃)₂）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、ピペリジニルまたはモルホリニル）、アリール（例えば、フェニル）およびヘテロアリール（例えば、ピリジニル）から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており；さらにここで、R⁵¹が、C₁~C₄ アルキルである場合、前記アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₄ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₄ アルキル)、-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)、-CHO、-CO (C₁~C₄ アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO (C₁

～C₄アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁～C₄アルキル)、-SO₂-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH-SO₂-(C₁～C₄アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルおよびヘテロアリアルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されている。

【0143】

さらにより好ましくは、各R⁵¹は、独立して、フェニル；5または6個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロアリアル(例えば、ピリジニル(例えば、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル)、チアゾリル(例えば、チアゾール-2-イル)、イミダゾリル(例えば、1H-イミダゾール-2-イルまたは3H-イミダゾール-4-イル)、ピラゾリル(例えば、1H-ピラゾール-3-イルまたは2H-ピラゾール-3-イル)、オキサゾリル(例えば、オキサゾール-5-イル)またはオキサジアゾリル(例えば、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)など)；C₁～C₄ハロアルキル(例えば、-CF₃または-CHF₂)；C₁～C₄アルキル(例えば、メチルまたはエチル)；-NH₂；-NH(C₁～C₄アルキル)(例えば、-NHCH₃)；-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)(例えば、-N(CH₃)₂)；-OH；ならびに-O(C₁～C₄アルキル)から選択され；ここで、前記フェニルおよび前記ヘテロアリアルはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、C₁～C₄アルキル、-OH、-O(C₁～C₄アルキル)(例えば、メトキシ)、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)および-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つまたは2つの基)で任意選択で置換されており；さらにここで、R⁵¹が、C₁～C₄アルキルである場合、前記アルキルは、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)および-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つまたは2つの基)で任意選択で置換されている。

【0144】

なおさらにより好ましくは、R⁵¹は、オキサジアゾリル(例えば、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)または-O(C₁～C₄アルキル)(特にメトキシ)であり、ここで、前記オキサジアゾリルは、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、C₁～C₄アルキル、-OH、-O(C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)および-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)から選択される1つの基で任意選択で置換されている。

【0145】

さらにより好ましくは、R⁵¹は、オキサジアゾリル(例えば、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)であり、ここで、前記オキサジアゾリルは、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、C₁～C₄アルキル、-OH、-O(C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)および-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)から選択される1つの基で任意選択で置換されている。

【0146】

最も好ましくは、R⁵¹は、オキサジアゾリル(特に[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)である。

好ましい一実施形態では、各R⁵¹は、独立して、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-OHおよび-O(C₁～C₄アルキル)から選択され、ここで、前記アリアル、前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、C₁～C₄アルキル、-OH、-

10

20

30

40

50

O (C₁~C₄アルキル)、- (C₁~C₄アルキレン) -OH、- (C₁~C₄アルキレン) -O (C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₄アルキル)、-N (C₁~C₄アルキル) (C₁~C₄アルキル)、-CHO、-CO (C₁~C₄アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO (C₁~C₄アルキル)、-OCO (C₁~C₄アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH (C₁~C₄アルキル)、-CO-N (C₁~C₄アルキル) (C₁~C₄アルキル)、-NH-CO- (C₁~C₄アルキル)、-N (C₁~C₄アルキル) -CO- (C₁~C₄アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH (C₁~C₄アルキル)、-SO₂-N (C₁~C₄アルキル) (C₁~C₄アルキル)、-NH-SO₂- (C₁~C₄アルキル)、-N (C₁~C₄アルキル) -SO₂- (C₁~C₄アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている。

10

【0147】

各R⁵²は、独立して、水素、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₁₀アルキル)、- (C₁~C₁₀アルキレン) -OH、- (C₁~C₁₀アルキレン) -O (C₁~C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₁₀アルキル)、-N (C₁~C₁₀アルキル) (C₁~C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、

20

ここで、R⁵²が、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルまたはC₂~C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₁₀アルキル)、-N (C₁~C₁₀アルキル) (C₁~C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、さらに、2つのR⁵²基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR⁵²基は、一緒になって、C₂~C₈アルキレンを形成してもよい（その結果、得られる基は、2つのR⁵²基およびそれらが結合している窒素原子から形成される3~9員の窒素含有ヘテロシクロアルキル環である）。

30

【0148】

好ましい実施形態では、各R⁵²は、独立して、水素、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₁₀アルキル)、- (C₁~C₁₀アルキレン) -OH、- (C₁~C₁₀アルキレン) -O (C₁~C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₁₀アルキル)、-N (C₁~C₁₀アルキル) (C₁~C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、

40

ここで、R⁵²が、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルまたはC₂~C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₁₀アルキル)、-N (C₁~C₁₀アルキル) (C₁~C₁₀アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されており、

50

アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらに、2つのR⁵₂基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR⁵₂基は、一緒になって、C₂~C₈アルキレンを形成してもよい。

【0149】

好ましくは、各R⁵₂は、独立して、水素、C₁~C₁₀アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁~C₄アルキル、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-(C₁~C₄アルキレン)-OH、-(C₁~C₄アルキレン)-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、ここで、前記C₁~C₁₀アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらに、2つのR⁵₂基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR⁵₂基は、一緒になって、C₂~C₈アルキレンを形成してもよい(その結果、得られる基は、2つのR⁵₂基およびそれらが結合している窒素原子から形成される3~9員の窒素含有ヘテロシクロアルキル環である)。

【0150】

より好ましくは、各R⁵₂は、独立して、水素およびC₁~C₁₀アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらに、2つのR⁵₂基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR⁵₂基は、一緒になって、C₂~C₈アルキレンを形成してもよい(その結果、得られる基は、2つのR⁵₂基およびそれらが結合している窒素原子から形成される3~9員の窒素含有ヘテロシクロアルキル環である)。

【0151】

さらにより好ましくは、各R⁵₂は、独立して、水素およびC₁~C₄アルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)および-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基(例えば、1つ、2つまたは3つの基)で任意選択で置換されており、さらに、2つのR⁵₂基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR⁵₂基は、一緒になって、C₄~C₆アルキレンを形成してもよい。

【0152】

なおさらにより好ましくは、各R⁵₂は、独立して、水素およびC₁~C₄アルキルから選択され、ここで、2つのR⁵₂基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR⁵₂基は、一緒になって、C₄~C₆アルキレンを形成してもよい。

【0153】

最も好ましくは、各R⁵₂は、独立して、水素およびC₁~C₄アルキル(例えば、メチルまたはエチル)から選択される。

各L⁵₁は、独立して、結合、C₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンおよびC₂~C₁₀アルキニレンから選択され、

ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまた

10

20

30

40

50

は複数の $-CH_2-$ 単位（例えば、1つ、2つまたは3つの $-CH_2-$ 単位）はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

【0154】

好ましくは、各 L^5 は、独立して、結合および $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位（例えば、1つまたは2つの $-CH_2-$ 単位）はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている。

【0155】

各 R^5 は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ から選択され、

ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

【0156】

好ましくは、各 R^5 は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基（例えば、1つ、2つまたは3つの基）で任意選択で置換されている。

【0157】

L^5 および R^5 の上記定義に従って、各 L^5 が、独立して、結合または $C_1 \sim C_4$ アルキレン（特にメチレン）であること、ならびに各 R^5 が、独立して、フェニル；5または6個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロアリール（例えば、ピリジニル（例えば、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イル）、チアゾリル（例えば、チアゾール-2-イル）、イミダゾリル（例えば、1H-イミダゾール-2-イルまたは3H-イミダゾール-4-イル）、ピラゾリル（例えば、1H-ピラゾール-3-イルまたは2H-ピラゾール-3-イル）、オキサゾリル（例えば、オキサゾール-5-イル）またはオキサジアゾリル（例えば、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル）など）； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ または $-CHF_2$ ）； $C_1 \sim C_4$ アルキル

10

20

30

40

50

(例えば、メチルまたはエチル) ; $-NH_2$; $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) (例えば、 $-NHCH_3$) ; $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) (例えば、 $-N(CH_3)_2$) ; $-OH$; および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択され ; ここで、前記フェニルおよび前記ヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) (例えば、 $-OCH_3$)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) および $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つまたは2つの基) で任意選択で置換されており ; さらにここで、 R^{51} が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) および $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から独立して選択される1つまたは複数の基 (例えば、1つまたは2つの基) で任意選択で置換されていることが特に好ましい。

【0158】

さらにより好ましくは、 L^5 は、結合であり、 R^{51} は、オキサジアゾリル (例えば、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) であり、ここで、前記オキサジアゾリルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) および $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択される1つの基で任意選択で置換されているか、または L^5 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン (特にメチレン) であり、 R^{51} は、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) (特に $-OCH_3$) である。したがって、各 R^5 (存在する場合) が、独立して、オキサジアゾリル (例えば、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ (特に $-CH_2-O-CH_3$) であり、ここで、前記オキサジアゾリルが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) および $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択される1つの基で任意選択で置換されていることがさらにより好ましい。

【0159】

なおさらにより好ましくは、 L^5 は、結合であり、 R^{51} は、オキサジアゾリル (例えば、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) であり、ここで、前記オキサジアゾリルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) および $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択される1つの基で任意選択で置換されている。

【0160】

最も好ましくは、 L^5 は、結合であり、 R^{51} は、オキサジアゾリル (特に [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) である。

m は、0 ~ 3 の整数である。好ましくは、 m は、0、1 または 2 である。より好ましくは、 m は、0 または 1 である。さらにより好ましくは、 m は、0 である。

【0161】

m は、式 (I) の化合物の三環式環系に含まれる5員の複素環式環基 (環原子 X_1 、 X_2 および X_3 を含有する) に結合している置換 R^5 基の数を示すことを理解されたい。 m が、0 である場合、この5員の複素環式環基は、いかなる R^5 基でも置換されていない、すなわち、 R^5 の代わりに水素で置換されている。 m の上限、すなわち、置換 R^5 基の最大数は、環原子 X_1 、 X_2 および X_3 が C であるか N であるか、およびこれらの環原子を結合する結合が単結合であるか二重結合であるかに依存することがさらに理解されるであろう。

【0162】

R^5 の好ましい結合点は、式 (I) に示されている環原子 X_2 である。したがって、 R^5 基 (複数可) が存在する場合、その少なくとも1つが、 X_2 に結合していることが好ましい。したがって、 m が、0 または 1 であること、および1つの R^5 基が存在する場合 (す

10

20

30

40

50

なわち、mが、1である場合）、それがX₂に結合していることが特に好ましい。

【0163】

本発明の第1の態様において、以下の化合物は、好ましくは式(I)から除外され得る：
5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸エチルエステル；および
5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸メチルエステル。

【0164】

本発明の第2の態様において、以下の化合物は、式(I)から除外される：

5-アリル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[f]ピロロ-[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4(2H)-オン；
5-ブチル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[f]ピロロ-[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4(2H)-オン；
5-メチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4-オン；および
5-メチル-5, 6-ジヒドロ-3, 5, 10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-4-オン。

【0165】

本発明の第2の態様において、さらにこれらの化合物が式Iから除外されることが好ましい：

5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸エチルエステル；
5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-4-オン；
9-フルオロ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-4-オン；
8-メトキシ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-4-オン；
3-ブromo-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-4-オン；
5-(4-クロロ-ブチル)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4-オン；および
5-(4-クロロ-ブチル)-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4, 6-ジオン。

【0166】

さらにより好ましくは、本発明の第2の態様において、上記化合物だけでなく、5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸メチルエステルも、式Iから除外される。

【0167】

本発明の第1または第2の態様による式(I)の化合物は、非塩形態（例えば、遊離塩基もしくは遊離酸の形態）であるか、またはそれぞれの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとしてかのいずれかの、以下でさらに記載されている実施例1~223のいずれか1つを含む、本明細書の実施例セクションに記載されている式(I)の具体的な化合物のうちの1つであることが特に好ましい。

【0168】

したがって、本発明の第1または第2の態様による式(I)の化合物が、

9-ブromo-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
9-ブromo-5-メトキシメチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-5-(メチル-d₃)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 2,9-ジブromo-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブromo-2-クロロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブromo-3-クロロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブromo-7-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブromo-10-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブromo-8-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブromo-2-フェニル-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブromo-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブromo-6,6-スピロシクロプロピル-5-メチル-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-3,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-4-オン;
 8-ブromo-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 7-ブromo-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 10-ブromo-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 8-ブromo-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 2-ブromo-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 2-ブromo-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 2-ブromo-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メトキシメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-エチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

10

20

30

40

50

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(1-メチル-ピラゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(1-メチル-ピラゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-メチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3, 4-ジメトキシフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル-5'-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(

10

20

30

40

50

5 H) - オン;

5-メチル-9-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(1-ピリミジン-4-イル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(1-アセチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(4-メチル-オキサゾール-5-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(4-メチルチアゾール-5-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-アセトニトリル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-アクリロニトリル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-プロピオニトリル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(6-クロロピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(4-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(3-メチル-ピラジン-2-イル)-5, 6-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(4-メチル-ピリミジン-5-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(2-プロピルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(2-シクロプロピルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-(メチル-d₃)-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) - オン;

5-メチル-9-(2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロ

10

20

30

40

50

□ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(3-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メトキシカルボニルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 7-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 7-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 10-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 10-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 8-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 8-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-1-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-2-クロロ-1-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-1-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-クロロ-1-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

10

20

30

40

50

9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

1-ブromo-5-メチル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-1-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5,8-ジメチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

8-モルホリン-4-イル-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5,7-ジメチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5,10-ジメチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

10-シアノ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

10-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-2-フェニル-9-ピリジン-3-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-9-イル)安息香酸;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ

10

20

30

40

50

[f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-5-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-ピラジン-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-ピリダジン-3-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-エチルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

9-ジメチルアミノ-5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-シアノ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

8-モルホリン-4-イル-5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]

10

20

30

40

50

- 4 (5 H) - オン;
 9 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 2, 9 - ジフェニル - 5 - メチル - 2 - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (4 - アミノ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (3 - シアノ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (オキサゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 3 - (5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 9 - イル) 安息香酸;
 9 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 9 - シアノ - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;
 5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - (ピロリジン - 1 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラ

10

20

30

40

50

ゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

N, N-ジメチル-3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -9-イル) ベンゼンスルホンアミド;

N, N-ジメチル-3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -9-イル) ベンゼンスルホンアミド;

5-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2, 5-ジメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-(2-クロロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-(3-クロロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-(4-クロロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-(2-フルオロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-(3-フルオロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-シアノ-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-ジメチルアミノ-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-シクロプロピル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

10

20

30

40

50

5-メチル-2-シクロペンチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-ジメチルアミノ-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(2-フルオロフェニル)-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 9-ブromo-5-メチル-2-フェニル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;
 9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;
 5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;
 5-エチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;
 5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;
 5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-ブromo-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベン

10

20

30

40

50

ゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルボン酸;

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルボン酸;

10

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルボン酸;

5-メチル-9-ブromo-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルボン酸;

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルボン酸;

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルボン酸;

20

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(オキサゾール-5-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H)-オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(3H-イミダゾール-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H)-オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H)-オン;

30

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H)-オン;

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H)-オン;

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H)-オン;

40

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H)-オン;

5-メチル-9-ブromo-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H)-オン;

5-メチル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H)-オン;

5-メチル-9-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジア

50

ザール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン
 -6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-2-[1, 3, 4] オキサジアザール-2-
 イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シ
 クロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアザール-2-
 イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-
 シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンタンカルボニ
 ル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シ
 クロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-アセチル-スピロ [ベンゾ
 [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (
 5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンチルメチル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-エチル-スピロ [ベンゾ [f]
 [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5
 H) -オン;
 2, 5-ジメチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピ
 ラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -
 オン;
 2, 5-ジメチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピ
 ラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -
 オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(モルホリン-4-イルメ
 チル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-
 シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-ジフルオロメチル-スピロ
 [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン
] -4 (5H) -オン;
 2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ
 [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン
] -4 (5H) -オン;
 2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ
 [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン
] -4 (5H) -オン;
 2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピ
 ロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパ
 ン] -4 (5H) -オン;
 2-メトキシメチル-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [f]
 [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4 (5H) -オン;
 2-メトキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [f]
 [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4 (5H) -オン;
 2-メトキシメチル-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ
 [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン
] -4 (5H) -オン;

10

20

30

40

50

9-ブromo-5-メチル-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン ;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン ;

5-メチル-9-ブromo-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

5-メチル-9-ブromo-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

5-メチル-9-ブromo-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

9-ブromo-5, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

9-ブromo-5-メチル-6-エチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

5, 6-ジメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

6-エチル-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

9-クロロ-5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

5, 6, 6-トリメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

ならびに上述した化合物のいずれか1つの薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグから選択されることが特に好ましい。

【0169】

上記の通り、mが、0または1であることが特に好ましく、さらにより好ましくは、mは、0である。1つの特定の実施形態において、mは、0であり、本発明の第1または第2の態様による式(I)の化合物に含まれるさらなる基/可変基は、本明細書において上で記載および定義したものと同一意味(同じ好ましい意味を含む)を有する。さらなる特定の実施形態において、mは、1であり、R⁵は、オキサジアゾリル(例えば、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル)であり、ここで、前記オキサジアゾリルは、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、C₁~C₄アルキル、-OH、-O(C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)および-N(C₁~C₄アルキル)(C₁~C₄アルキル)から選択される1つの基で任意選択で置換されており、本発明の第1または第2の態様による式(I)の化合物に含まれるさらなる基/可変基は、本明細書において上で記載および定義したものと同一意味(同じ好ましい意味を含む)を有する。さらなる特定の実施形態において、mは、1であり、R⁵は、-(C₁~C₄アルキレン)-O-(C₁~C₄アルキル)(好ましくは-CH₂-O-CH₃)であり、本発明

10

20

30

40

50

の第1または第2の態様による式(I)の化合物に含まれるさらなる基／可変基は、本明細書において上で記載および定義したものと同一意味（同じ好ましい意味を含む）を有する。

【0170】

合成化学の分野の当業者にとって、一般式(I)の化合物を調製するための種々の方法は容易に明らかとなるであろう。例えば、本発明の化合物は、実施例セクションにおいて詳細に記載した合成経路に従って、またはそれに類似して調製することができる。特に、一般式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、一般式(I)の対応する位置においてXがハロゲン、Mが金属種、Rが任意の基を表す以下のスキームに記載されている方法に従って合成することができる。以下のスキームにおけるR基の番号付けは、一般式(I)における基の指定とは異なるが、これらのスキームが式(I)の化合物の調製を説明するものであり、したがって、これらのR基が、一般式(I)における同じ結合位置の対応する基に従って定義されることは理解されるであろう。

10

【0171】

中間体Cは、反応物質AとBとの間の芳香族求核置換によって得ることができる。insitu分子内環化を受けるCのその後のKulinkovich-Szymoniakシクロプロパン化によって、コア構造の形成が可能となる(D)。中間体Dのアルキル化によって、本発明の実施例を得る(F)。実施例は、当該分野において周知の方法によってさらに修飾することができる。例えば、R₁基を、金属種Gとのクロスカップリング反応によって導入することができる。異なる化合物Kが得られる鈴木-宮浦反応を行うために、中間体Fのホウ素化を行うこともできる(J)(スキーム1)。

20

【0172】

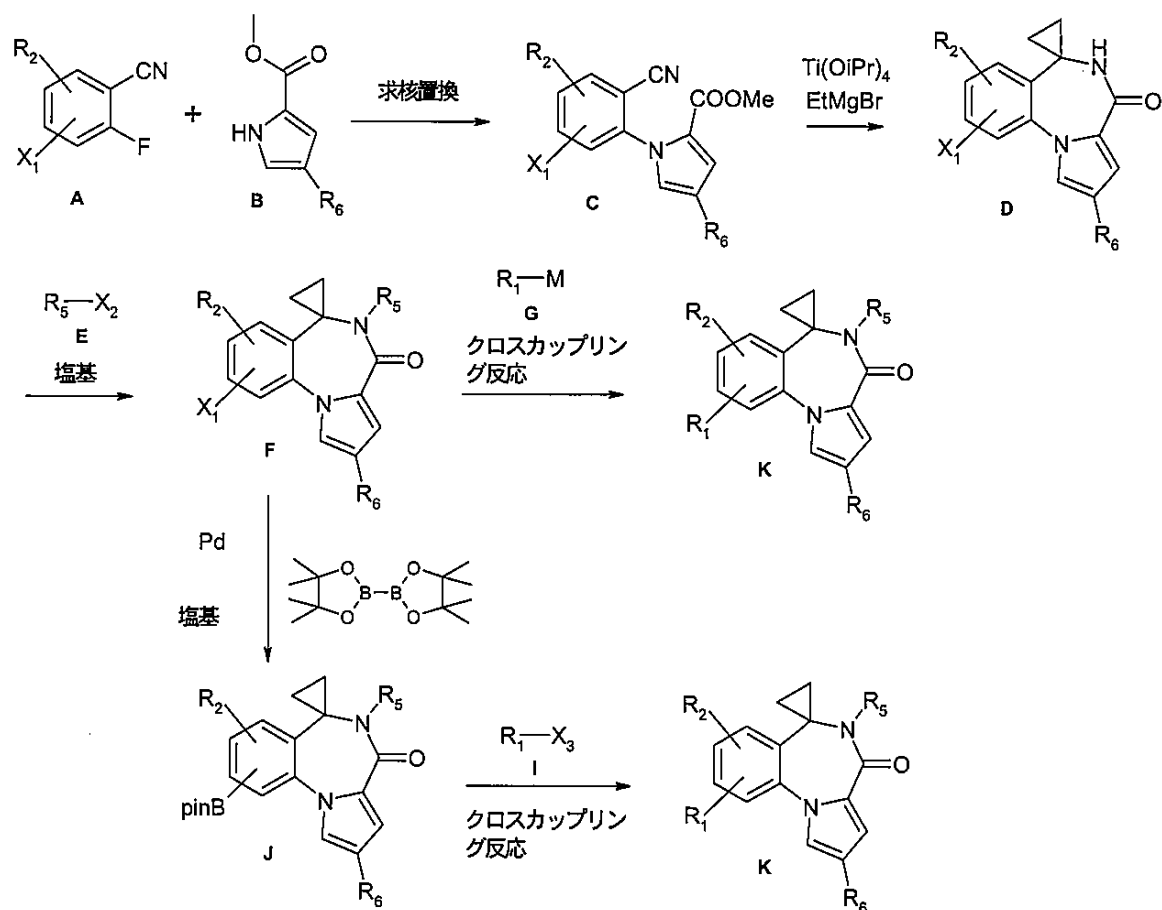
30

40

50

【化 19】

スキーム 1:



10

20

【0173】

中間体 B のピロール環は、以下のスキーム 2 に示されているものと同様の 4 ステップの順序で、ピラゾール (B') またはイミダゾール (B'') 類似体により置き換えることができる。

【0174】

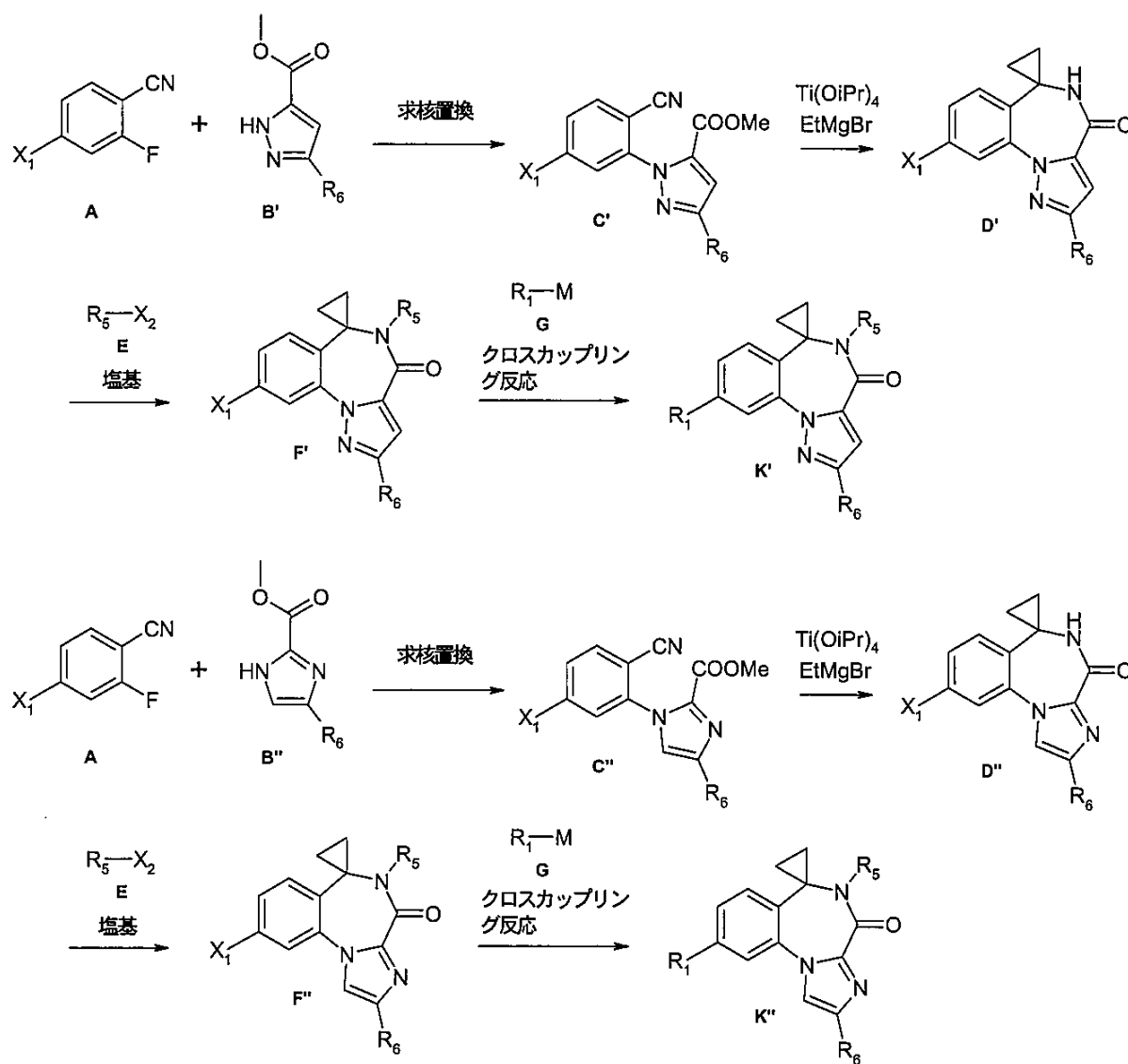
30

40

50

【化20】

スキーム2:



10

20

30

【0175】

代替的方法では、中間体LまたはL'が得られる中間体CまたはC'の還元的環化を、水素化物源を用いて行うことができる (スキーム3)。

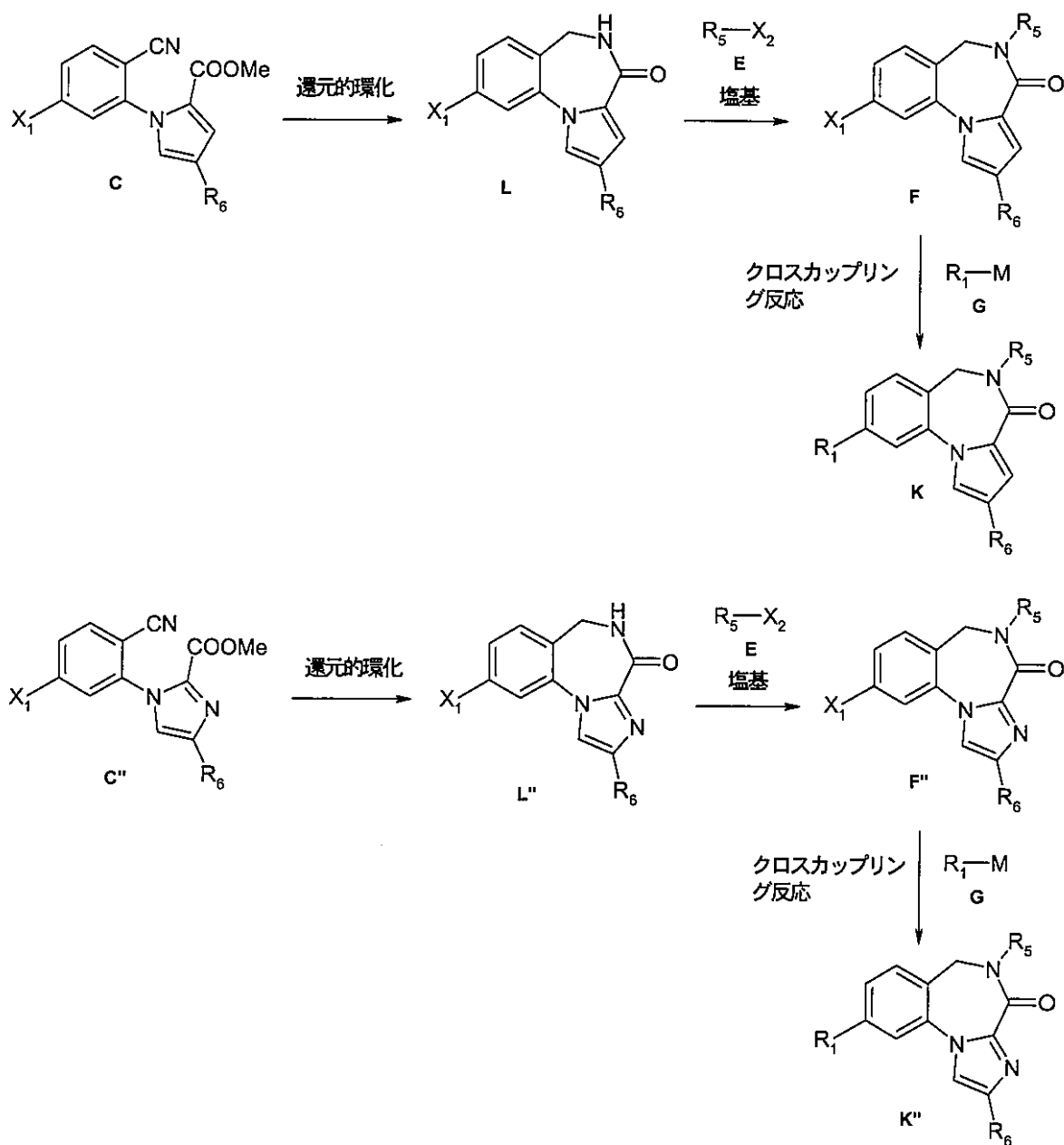
【0176】

40

50

【化 2 1】

スキーム 3:



【0177】

化合物 C において $X_1 = R_6 = Br$ である場合、ベンゾジアゼピノンコア構造 Di を形成する環化の前に、中間体 Ci が得られる位置選択的クロスカップリング反応を行うことができる (スキーム 4)。

【0178】

10

20

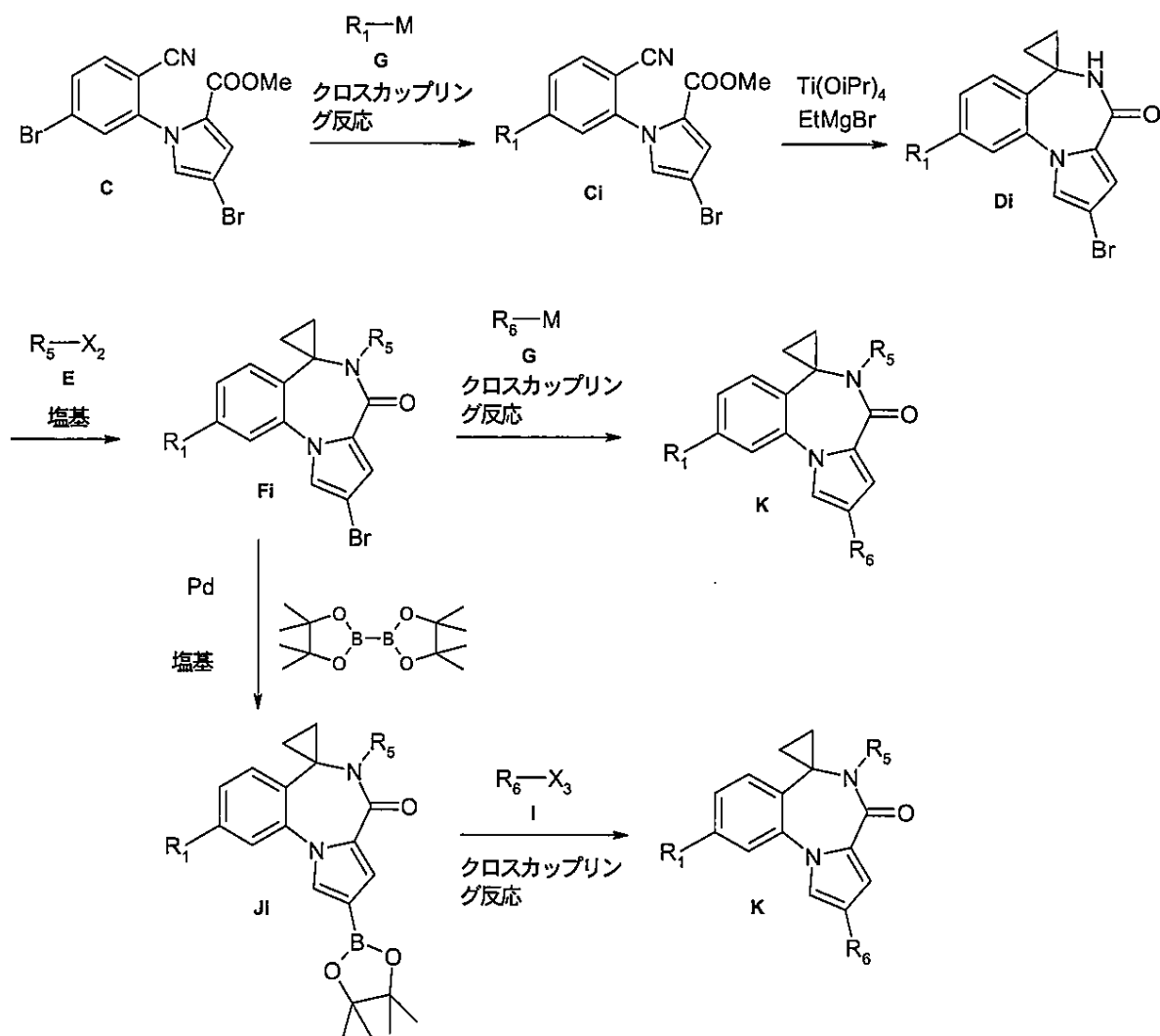
30

40

50

【化 2 2】

スキーム 4:



10

20

30

【0179】

一般構造 K において R_6 が水素である場合、ピロール環の分野で周知の化学を適用することができる。例えば、アシル化またはホルミル化を位置選択的に行うことができる。アシル化が行われる場合、得られるケトン K_1 は、アルキルまたは（ヘテロ）シクロアルキル部分 K_2 に還元することができる。

【0180】

ホルミル化が行われる場合、得られるアルデヒド K_3 を使用して、対応するカルボン酸 K_4 および 5 員環複素環 K_5 を形成することができる。

K_3 はまた、対応するアルコール K_6 に還元することもでき、これをアルキル化して K_7 を得ることができる（スキーム 5）。

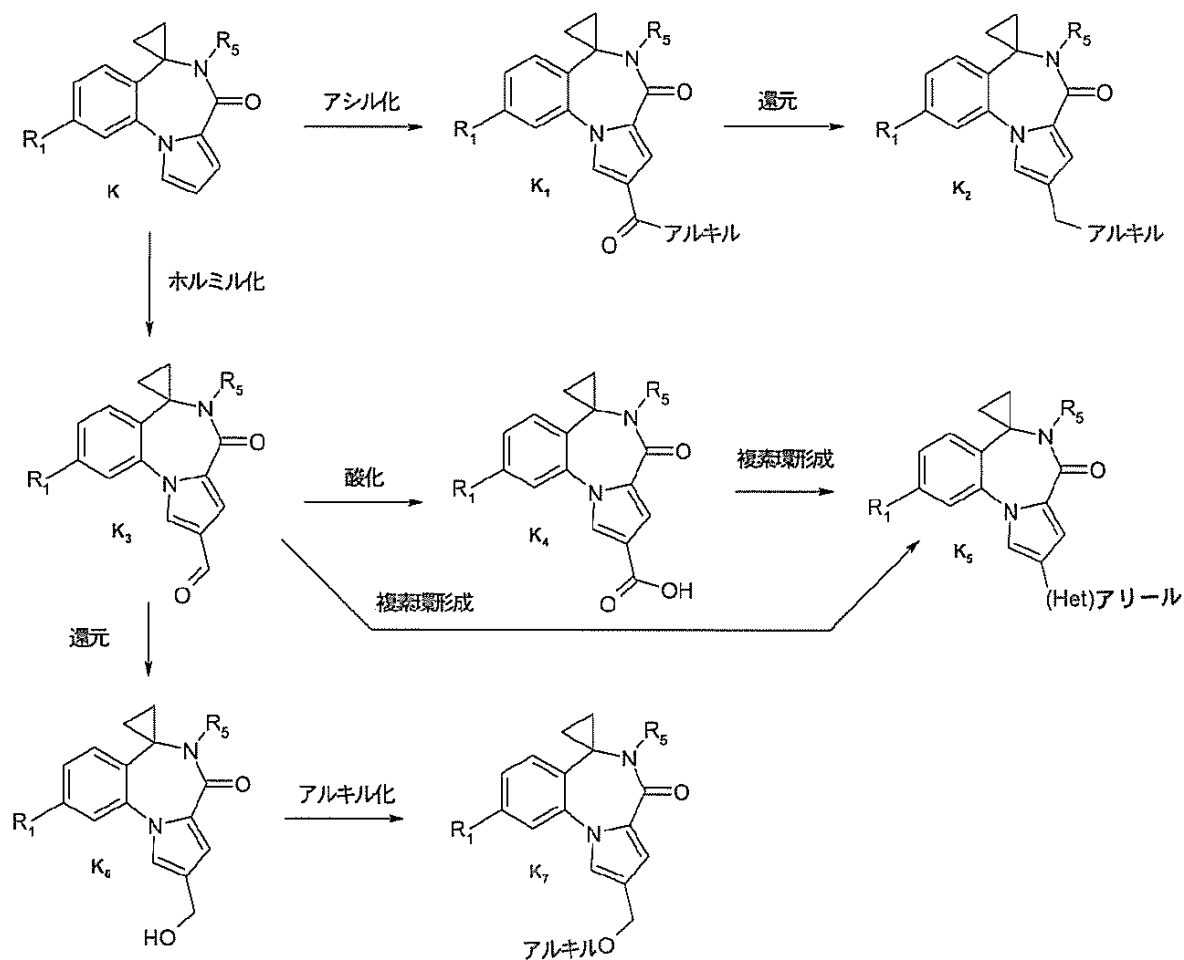
【0181】

40

50

【化 2 3】

スキーム 5:



10

20

【0182】

7員ジアゼピノン環も、最初にアミド連結を形成して、中間体 **S**、**S'** または **S''** を得ることにより得ることができる。その後の分子内芳香族求核置換を用いて、環を閉じ、化合物 **T**、**T'** および **T''** へのアクセスを得ることができる (スキーム 6)。

【0183】

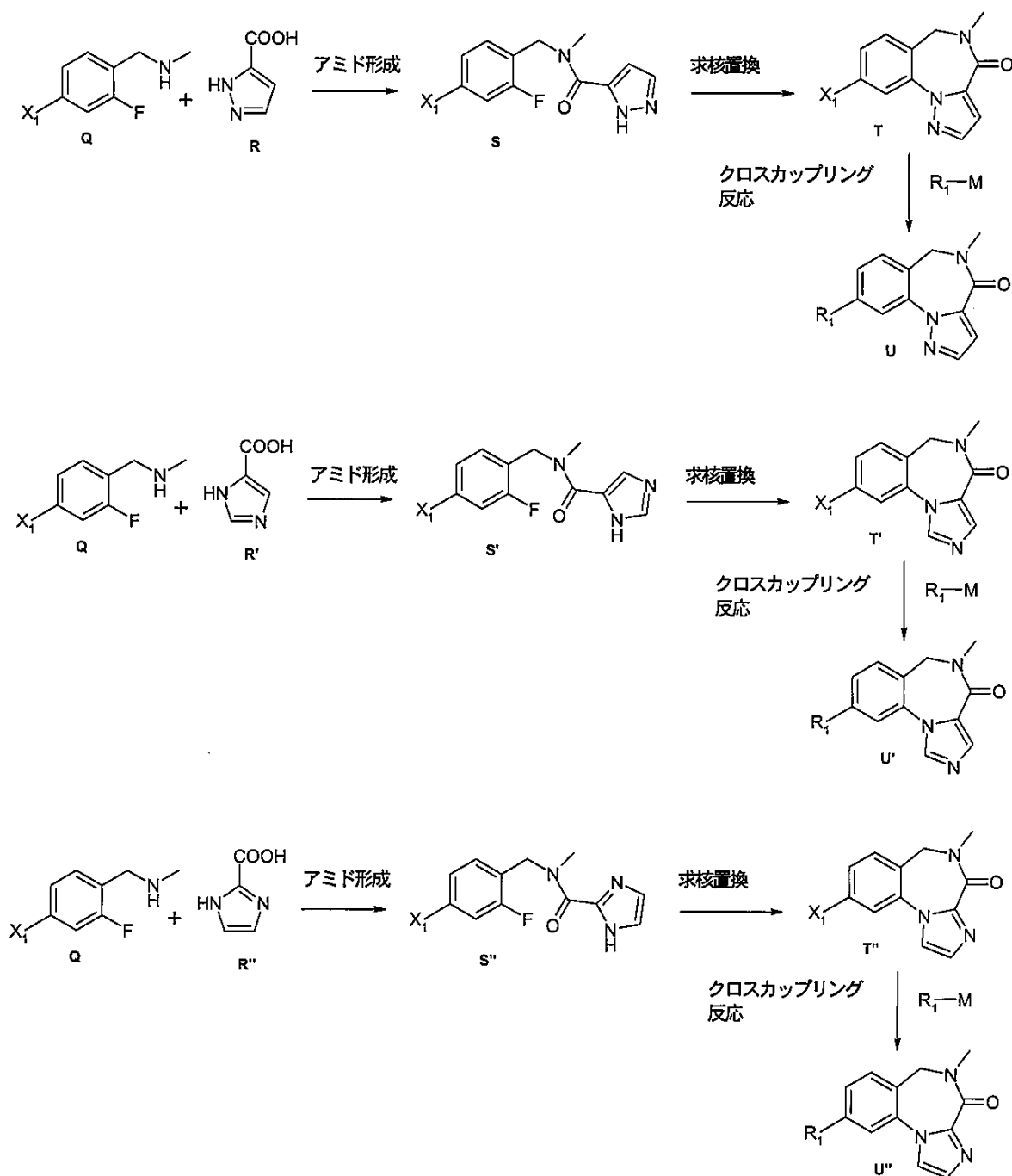
30

40

50

【化 2 4】

スキーム 6:



【0184】

スキーム 6 に示されているものと同じ順序を用いることによって、スピロシクロプロピル以外の基を得るための R² および R³ における修飾を実行することができる：例えば、Q₁ から出発してモノメチル基、または Q₂ から出発してモノエチル基（スキーム 7）。

【0185】

10

20

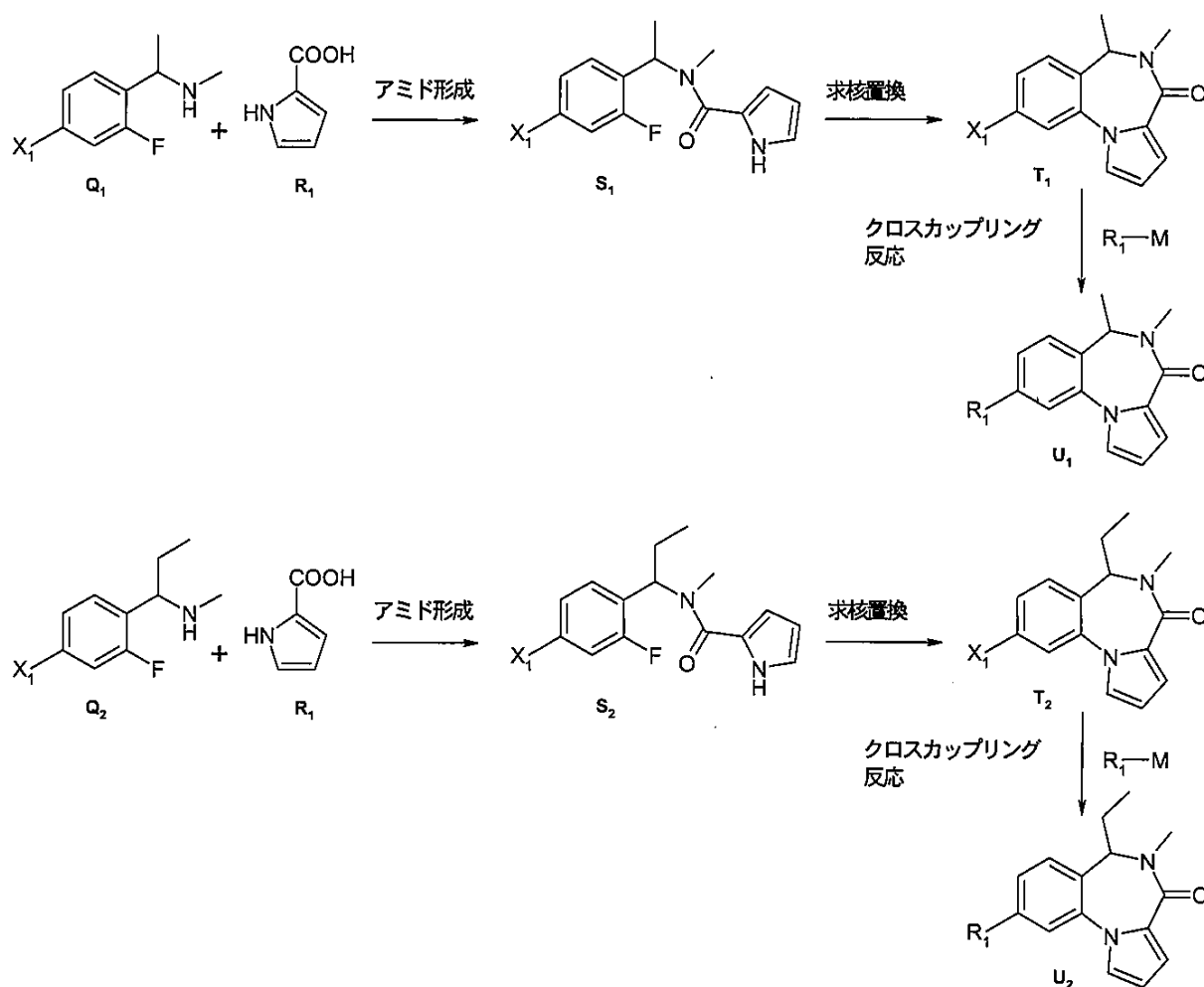
30

40

50

【化 2 5】

スキーム 7:



【0186】

gem-ジメチル基が使用される場合 (Q_4)、芳香族求核置換による S_4 の分子内環化を実現した後、アミド部分のメチル化を行い、それによって中間体 T_4 を得ることができる (スキーム 8)。

【0187】

10

20

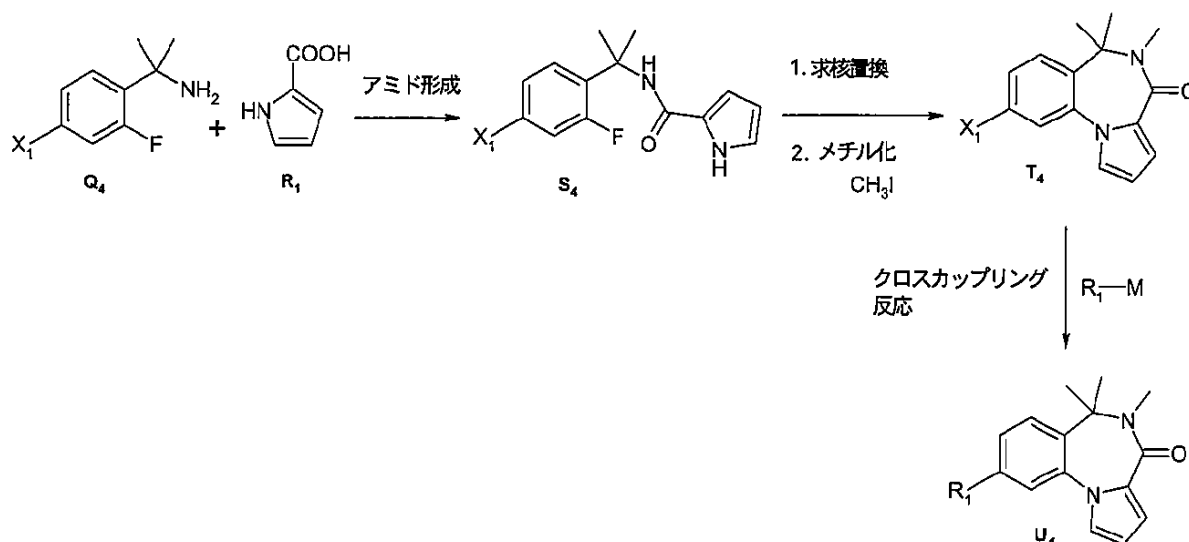
30

40

50

【化 26】

スキーム8:



10

【0188】

以下の定義は、別段の指定がない限り、本明細書全体を通して適用される。

20

本明細書で使用される場合、「炭化水素基」という用語は、炭素原子および水素原子からなる基を指す。

【0189】

「脂環式」という用語は、環式基に関連して使用され、対応する環式基が非芳香族であることを表す。

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖または分岐であってもよい一価の飽和非環式（すなわち、非環状）炭化水素基を指す。したがって、「アルキル」基は、炭素-炭素の二重結合または炭素-炭素の三重結合をいずれも含まない。

【0190】

「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」は、1～10個の炭素原子を有するアルキル基を表す。好ましい例示的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル（例えば、n-プロピルまたはイソプロピル）、またはブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル）である。別段の定義がない限り、「アルキル」という用語は、好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルキル、より好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、さらにより好ましくはメチルまたはエチル、最も好ましくはメチルを指す。

30

【0191】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、直鎖または分岐であってもよい一価の不飽和非環式炭化水素基を指し、1つまたは複数の（例えば、1つ、2つまたは3つの）炭素-炭素の二重結合を含む一方、これはいかなる炭素-炭素の三重結合も含まない。「 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル」という用語は、2～10個の炭素原子を有するアルケニル基を表す。好ましい例示的なアルケニル基は、エテニル、プロペニル（例えば、プロパー-1-エン-1-イル、プロパー-1-エン-2-イルまたはプロパー-2-エン-1-イル）、ブテニル、ブタジエニル（例えば、ブター-1, 3-ジエン-1-イルまたはブター-1, 3-ジエン-2-イル）、ペンテニルまたはペンタジエニル（例えば、イソプレニル）である。別段の定義がない限り、「アルケニル」という用語は、好ましくは $C_2 \sim C_6$ アルケニル、より好ましくは $C_2 \sim C_4$ アルケニルを指す。

40

【0192】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、直鎖または分岐であってもよい一価の不飽和非環式炭化水素基を指し、1つまたは複数の（例えば、1つまたは2つの）炭素-炭素の三重結合を含み、任意選択で1つまたは複数の炭素-炭素の二重結合を含

50

む。「C₂～C₁₀ アルキニル」という用語は、2～10個の炭素原子を有するアルキニル基を表す。好ましい例示的なアルキニル基は、エチニル、プロピニル（例えば、プロパルギル）またはブチニルである。別段の定義がない限り、「アルキニル」という用語は、好ましくはC₂～C₆ アルキニル、より好ましくはC₂～C₄ アルキニルを指す。

【0193】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、アルカンジイル基、すなわち、直鎖または分岐であってもよい二価の飽和非環式炭化水素基を指す。「C₁～C₁₀ アルキレン」は、1～10個の炭素原子を有するアルキレン基を表す。好ましい例示的なアルキレン基は、メチレン（—CH₂—）、エチレン（例えば、—CH₂—CH₂—または—CH（—CH₃）—）、プロピレン（例えば、—CH₂—CH₂—CH₂—、—CH（—CH₂—CH₃）—、—CH₂—CH（—CH₃）—または—CH（—CH₃）—CH₂—）、またはブチレン（例えば、—CH₂—CH₂—CH₂—CH₂—）である。別段の定義がない限り、「アルキレン」という用語は、好ましくはC₁～C₆ アルキレン、より好ましくはC₁～C₄ アルキレン（特に、直鎖のC₁～C₄ アルキレンを含む）、さらにより好ましくはメチレンまたはエチレン、最も好ましくはメチレンを指す。

【0194】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」という用語は、アルケンジイル基、すなわち、直鎖または分岐であってもよい二価の不飽和非環式炭化水素基を指し、1つまたは複数の（例えば、1つまたは2つの）炭素—炭素の二重結合を含む一方、これはいかなる炭素—炭素の三重結合も含まない。「C₂～C₁₀ アルケニレン」は、2～10個の炭素原子を有するアルケニレン基を表す。別段の定義がない限り、「アルケニレン」という用語は、好ましくはC₂～C₆ アルケニレン、より好ましくはC₂～C₄ アルケニレン（特に、直鎖のC₁～C₄ アルケニレンを含む）を指す。

【0195】

本明細書で使用される場合、「アルキニレン」という用語は、アルキンジイル基、すなわち、直鎖または分岐であってもよい二価の不飽和非環式炭化水素基を指し、1つまたは複数の（例えば、1つまたは2つの）炭素—炭素の三重結合を含み、任意選択で1つまたは複数の炭素—炭素の二重結合を含む。「C₂～C₁₀ アルキニレン」は、2～10個の炭素原子を有するアルキニレン基を表す。別段の定義がない限り、「アルキニレン」という用語は、好ましくはC₂～C₆ アルキニレン、より好ましくはC₂～C₄ アルキニレン（特に、直鎖のC₁～C₄ アルキニレンを含む）を指す。

【0196】

本明細書で使用される場合、「アリアル」という用語は、単環式芳香族環、ならびに少なくとも1つの芳香族環を含有する架橋環および／または縮合環系（例えば、2つもしくは3つの縮合環からなる環系であって、これらの縮合環の少なくとも1つが芳香族であるか；または2つもしくは3つの環からなる架橋環であって、これらの架橋環の少なくとも1つが芳香族である）を含む芳香族炭化水素環基を指す。「アリアル」は、例えば、フェニル、ナフチル、ジアリニル（dialinyl）（すなわち、1,2-ジヒドロナフチル）、テトラリニル（すなわち、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル）、インダニル、インデニル（例えば、1H-インデニル）、アントラセニル、フェナントレニル、9H-フルオレニル、またはアズレニルを指し得る。別段の定義がない限り、「アリアル」は、好ましくは6～14個の環原子、より好ましくは6～10個の環原子を有し、さらにより好ましくはフェニルまたはナフチルを指し、最も好ましくはフェニルを指す。

【0197】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」という用語は、単環式芳香族環、ならびに少なくとも1つの芳香族環を含有する架橋環および／または縮合環系（例えば、2つもしくは3つの縮合環からなる環系であって、これらの縮合環の少なくとも1つが芳香族であるか；または2つもしくは3つの環からなる架橋環であって、これらの架橋環の少なくとも1つが芳香族である）を含む芳香族環基を指し、前記芳香族環基は、O、SおよびNから独立して選択される1個または複数の（例えば、1、2、3または4個などの）環へ

テロ原子を含み、残りの環原子は、炭素原子であり、1個もしくは複数のS環原子（存在する場合）および／または1個もしくは複数のN環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されていてもよく、さらに、1個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されて（すなわち、オキシ基を形成して）いてもよい。例えば、前記芳香族環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1もしくは2個のO原子および／または1もしくは2個のS原子（これらは任意選択で酸化されていてもよい）および／または1、2、3もしくは4個のN原子（これらは任意選択で酸化されていてもよい）を含有していてもよいが、但し、対応するヘテロ原子含有環内のヘテロ原子の総数は、1～4個であり、対応するヘテロ原子含有環内に少なくとも1個の炭素環原子（これは任意選択で酸化されていてもよい）が存在する。「ヘテロアリアル」は、例えば、チエニル（すなわち、チオフェニル）、ベンゾ [b] チエニル、ナフト [2, 3-b] チエニル、チアントレニル、フリル（すなわち、フラニル）、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル（例えば、2H-1-ベンゾピラニルまたは4H-1-ベンゾピラニル）、イソクロメニル（例えば、1H-2-ベンゾピラニル）、クロモニル、キサンテニル、フェノキサチエニル、ピロリル（例えば、2H-ピロリル）、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル（すなわち、ピリジニル；例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル）、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル（例えば、3H-インドリル）、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル（例えば、[1, 10] フェナントロリニル、[1, 7] フェナントロリニルまたは[4, 7] フェナントロリニル）、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル（すなわち、フラザニル）または1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルまたは1, 3, 4-チアジアゾリル）、フェノキサジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル（例えば、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル）、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [b] チオフェニル（すなわち、ベンゾチエニル）、トリアゾリル（例えば、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリルまたは4H-1, 2, 4-トリアゾリル）、ベンゾトリアゾリル、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、トリアジニル（例えば、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニルまたは1, 3, 5-トリアジニル）、フロ [2, 3-c] ピリジニル、ジヒドロフロピリジニル（例えば、2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-c] ピリジニルまたは1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] ピリジニル）、イミダゾピリジニル（例えば、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルまたはイミダゾ [3, 2-a] ピリジニル）、キナゾリニル、チエノピリジニル、テトラヒドロチエノピリジニル（例えば、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジニル）、ジベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル（例えば、1, 3-ベンゾジオキサニルまたは1, 4-ベンゾジオキサニル）、またはクマリニルを指し得る。別段の定義がない限り、「ヘテロアリアル」という用語は好ましくは、O、SおよびNから独立して選択される1個または複数の（例えば、1、2、3または4個の）環ヘテロ原子を含む、5～14員の（より好ましくは5～10員の）単環式環または縮合環系を指し、1個もしくは複数のS環原子（存在する場合）および／または1個もしくは複数のN環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されており、1個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されており；さらにより好ましくは、「ヘテロアリアル」は、O、SおよびNから独立して選択される1個または複数の（例えば、1、2または3個の）環ヘテロ原子を含む、5員または6員の単環式環を指し、1個もしくは複数のS環原子（存在する場合）および／または1個もしくは複数のN環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されており、1個または複数の炭素環原子

10

20

30

40

50

は、任意選択で酸化されている。さらに、別段の定義がない限り、「ヘテロアリール」という用語は、特に好ましくは、ピリジニル（例えば、2-ピリジニル、3-ピリジニルまたは4-ピリジニル）、イミダゾリル、チアゾリル、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、チエニル（すなわち、チオフェニル）、またはピリミジニルを指す。

【0198】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、単環式環、ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（これは、例えば2つまたは3つの縮合環からなる縮合環系など、例えば2つまたは3つの環からなっているいてもよい）を含む、飽和炭化水素環基を指す。「シクロアルキル」は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、デカリニル（すなわち、デカヒドロナフチル）、またはアダマンチルを指し得る。別段の定義がない限り、「シクロアルキル」は、好ましくはC₃～C₁₁シクロアルキルを指し、より好ましくはC₃～C₇シクロアルキルを指す。特に好ましい「シクロアルキル」は、3～7個の環員を有する単環式飽和炭化水素環（例えば、シクロプロピルまたはシクロヘキシル）である。

【0199】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式環、ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（これは、例えば2つまたは3つの縮合環からなる縮合環系など、例えば2つまたは3つの環からなっているいてもよい）を含む、飽和環基を指し、前記環基は、O、SおよびNから独立して選択される1個または複数の（例えば、1、2、3または4個などの）環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子は、炭素原子であり、1個もしくは複数のS環原子（存在する場合）および／または1個もしくは複数のN環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されていてもよく、さらに、1個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されて（すなわち、オキシ基を形成して）いてもよい。例えば、前記飽和環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1もしくは2個のO原子および／または1もしくは2個のS原子（これらは任意選択で酸化されていてもよい）および／または1、2、3もしくは4個のN原子（これらは任意選択で酸化されていてもよい）を含有していてもよいが、但し、対応するヘテロ原子含有環内のヘテロ原子の総数は、1～4個であり、対応するヘテロ原子含有環内に少なくとも1個の炭素環原子（これは任意選択で酸化されていてもよい）が存在する。「ヘテロシクロアルキル」は、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル（例えば、1,4-ジアゼパニル）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、モルホリニル（例えば、モルホリン-4-イル）、チオモルホリニル（例えば、チオモルホリン-4-イル）、オキサゼパニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、オキセパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル（すなわち、チオラニル）、1,3-ジチオラニル、チアニル、チエパニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、または2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプター-5-イルを指し得る。別段の定義がない限り、「ヘテロシクロアルキル」は好ましくは、3～11員の飽和環基を指し、これは、単環式環または縮合環系（例えば、2つの縮合環からなる縮合環系）であり、前記環基は、O、SおよびNから独立して選択される1個または複数の（例えば、1、2、3または4個の）環ヘテロ原子を含有し、1個もしくは複数のS環原子（存在する場合）および／または1個もしくは複数のN環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されており、1個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されており；より好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」は、O、SおよびNから独立して選択される1個または複数の（例えば、1、2または3個の）環ヘテロ原子を含有する、5～7員の飽和単環式環基を指し、1個もしくは複数のS環原子（存在する場合）および／または1個もしくは複数のN環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されており、1個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されている。さらに、別段の定義がない限り、「ヘテロシクロアルキル」は、さらにより好ましくは、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、

ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、またはテトラヒドロフラニルを指す。

【0200】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」という用語は、単環式環、ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（これは、例えば2つまたは3つの縮合環からなる縮合環系など、例えば2つまたは3つの環からなっているてもよい）を含む、不飽和脂環式（非芳香族）炭化水素環基を指し、前記炭化水素環基は、1つまたは複数の（例えば、1つまたは2つの）炭素-炭素の二重結合を含み、いかなる炭素-炭素の三重結合も含まない。「シクロアルケニル」は、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、またはシクロヘプタジエニルを指し得る。別段の定義がない限り、「シクロアルケニル」は、好ましくはC₃～C₁₁シクロアルケニルを指し、より好ましくはC₃～C₇シクロアルケニルを指す。特に好ましい「シクロアルケニル」は、3～7個の環員を有し、1つまたは複数の（例えば、1つまたは2つの；好ましくは1つの）炭素-炭素の二重結合を含有する単環式不飽和脂環式炭化水素環である。

【0201】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、単環式環、ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（これは、例えば2つまたは3つの縮合環からなる縮合環系など、例えば2つまたは3つの環からなっているてもよい）を含む、不飽和脂環式（非芳香族）環基を指し、前記環基は、O、SおよびNから独立して選択される1個または複数の（例えば、1、2、3または4個などの）環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子は、炭素原子であり、1個もしくは複数のS環原子（存在する場合）および／または1個もしくは複数のN環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されていてもよく、さらに、1個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されて（すなわち、オキソ基を形成して）いてもよく、さらに前記環基は、隣接環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接環原子間にいかなる三重結合も含まない。例えば、前記不飽和脂環式環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、1もしくは2個のO原子および／または1もしくは2個のS原子（これらは任意選択で酸化されていてもよい）および／または1、2、3もしくは4個のN原子（これらは任意選択で酸化されていてもよい）を含有していてもよいが、但し、対応するヘテロ原子含有環内のヘテロ原子の総数は、1～4個であり、対応するヘテロ原子含有環内に少なくとも1個の炭素環原子（これは任意選択で酸化されていてもよい）が存在する。「ヘテロシクロアルケニル」は、例えば、イミダゾリニル（例えば、2-イミダゾリニル（すなわち、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル）、3-イミダゾリニルまたは4-イミダゾリニル）、テトラヒドロピリジニル（例えば、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル）、ピラニル（例えば、2H-ピラニルまたは4H-ピラニル）、チオピラニル（例えば、2H-チオピラニルまたは4H-チオピラニル）、オクタヒドロキノリニル（例えば、1,2,3,4,4a,5,6,7-オクタヒドロキノリニル）、またはオクタヒドロイソキノリニル（例えば、1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロイソキノリニル）を指し得る。別段の定義がない限り、「ヘテロシクロアルケニル」は好ましくは、3～11員の不飽和脂環式環基を指し、これは、単環式環または縮合環系（例えば、2つの縮合環からなる縮合環系）であり、前記環基は、O、SおよびNから独立して選択される1個または複数の（例えば、1、2、3または4個の）環ヘテロ原子を含有し、1個もしくは複数のS環原子（存在する場合）および／または1個もしくは複数のN環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されており、1個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されており、前記環基は、隣接環原子間に少なくとも1つの二重結合を含み、隣接環原子間にいかなる三重結合も含まず；より好ましくは、「ヘテロシクロアルケニル」は、O、SおよびNから独立して選択される1個または複数の（例えば、1、2または3個の）環ヘテロ原子を含有する、5～7員の単環式不飽和非芳香族環基を指し、1個もしくは複数のS環原子（存在する場合）および／または1個もしくは複数のN環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されており、1個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されており、前記環基は、隣接環原子間に少なくとも1つの二重

10

20

30

40

50

結合を含み、隣接環原子間にいかなる三重結合も含まない。

【0202】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フルオロ（-F）、クロロ（-Cl）、ブromo（-Br）、またはヨード（-I）を指す。

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、フルオロ、クロロ、ブromoおよびヨードから独立して選択され、好ましくはすべてフルオロ原子である1個または複数の（好ましくは1～6個の、より好ましくは1～3個の）ハロゲン原子で置換されているアルキル基を指す。ハロゲン原子の最大数は、利用可能な結合部位の数によって制限され、したがって、ハロアルキル基のアルキル部分に含まれる炭素原子の数に依存することが理解されるであろう。「ハロアルキル」は、例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CF_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CF_2-CF_3$ 、または $-CH(CF_3)_2$ を指し得る。特に好ましい「ハロアルキル」基は、 $-CF_3$ である。

【0203】

本明細書において、種々の基が「任意選択で置換されている」と表される。一般に、これらの基は、例えば、1つ、2つ、3つまたは4つの置換基など、1つまたは複数の置換基を有していてもよい。置換基の最大数が、置換部分上で利用可能な結合部位の数によって制限されることは理解されるであろう。別段の定義がない限り、本明細書において参照される「任意選択で置換されている」基は、好ましくは2つ以下の置換基を有しており、特に、1つの置換基のみを有する場合もある。さらに、別段の定義がない限り、任意選択の置換基が存在しないこと、すなわち対応する基が非置換であることが好ましい。

【0204】

本明細書で使用される場合、「任意選択の」、「任意選択で」および「していてもよい（may）」という用語は、指示された特徴が存在していてもよいが、存在しない可能性もあることを示す。「任意選択の」、「任意選択で」または「していてもよい（may）」という用語が使用される場合は常に、本発明は、具体的には、両方の可能性、すなわち、対応する特徴が存在すること、あるいは対応する特徴が存在しないことに関する。例えば、「Xは、Yで任意選択で置換されている」（または「Xは、Yで置換されていてよい」）という表現は、Xが、Yで置換されているか、または非置換であるかのいずれかであることを意味する。同様に、組成物の成分が「任意選択」であると示される場合、本発明は、具体的には、両方の可能性、すなわち、対応する成分が存在する（組成物中に含有されている）こと、または対応する成分が組成物に存在しないことに関する。

【0205】

当業者であれば、式（I）の化合物に含まれる置換基が、対応する特定の置換基のいくつかの異なる位置を介して、それぞれの化合物の残りの部分に結合し得ることを認識するであろう。別段の定義がない限り、種々の特定の置換基のための好ましい結合位置は、実施例に例示されている通りである。

【0206】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、好ましくは示された数値の $\pm 10\%$ 、より好ましくは示された数値の $\pm 5\%$ 、特に示された正確な数値を指す。

本明細書で使用される場合、「含む（comprising）」（または「comprise」、「comprises」、「含有する（contain）」、「contains」もしくは「containing」）という用語は、別段の明示がない限り、または文脈により矛盾しない限り、「とりわけ含有する」、すなわち、「さらなる任意選択の要素の中でも～を含有する」の意味を有する。それに加えて、この用語は、「から本質的になる」および「からなる」のより狭義の意味も含む。例えば、「BおよびCを含むA」という用語は、「とりわけ、BおよびCを含有するA」の意味を有し、ここでAはさらなる任意選択の要素を含有し得る（例えば、「B、CおよびDを含有するA」も包含される）が、この用語はまた、「BおよびCから本質的になるA」の意味および「BおよびCからなるA」の意味（すなわち、A中にBおよびC以外の成分は含まれない）も含む。

【0207】

以下において、一般式（I）の化合物が参照される場合、これは、本発明の第1および／または第2の態様による式（I）の化合物を指すことが意図されている。

一般式（I）の化合物は、異なる異性体、特に立体異性体（幾何異性体（またはシーストランス異性体）、エナンチオマーおよびジアステロマーを含む）または互変異性体の形態で存在し得る。本発明による化合物のそのような異性体はすべて、混合物の形態または純粋な形態または実質的に純粋な形態のいずれかで、本発明の一部であると企図される。立体異性体について、本発明は、本発明による化合物の混合物（ラセミ形態など）および単離された光学異性体を包含する。ラセミ形態は、例えば、分別結晶、ジアステロマー誘導体の分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などの物理的な方法により分割することができる。

10

【0208】

本発明の範囲はまた、1つまたは複数の原子が、対応する原子の特定の同位体により置き換えられている、一般式（I）の化合物も包含する。例えば、本発明は、1つまたは複数の水素原子（または例えば、すべての水素原子）が、重水素原子（すなわち、 2H ；「D」とも称される）により置き換えられている、式（I）の化合物を包含する。したがって、本発明は、重水素を富化した式（I）の化合物も包含する。天然の水素は、約99.98mol%の水素-1（ 1H ）および約0.0156mol%の重水素（ 2H またはD）を含む同位体混合物である。式（I）の化合物中の1つまたは複数の水素位置における重水素の含有量は、当該分野において公知の重水素化技術を使用して増加させることができる。例えば、式（I）の化合物または、式（I）の化合物の合成において使用される反応物質もしくは前駆体を、例えば重水（ D_2O ）を使用するH/D交換反応に供することができる。さらなる適切な重水素化技術は、Atzrodt Jら、Bioorg Med Chem、20（18）、5658～5667、2012；William JSら、Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals、53（11～12）、635～644、2010；Modvig Aら、J Org Chem、79、5861～5868、2014に記載されている。重水素の含有量は、例えば、質量分析法またはNMR分光法を使用して決定することができる。別段の指定がない限り、式（I）の化合物は、重水素を富化していないことが好ましい。したがって、式（I）の化合物中に天然の水素原子または 1H 水素原子が存在していることが好ましい。本発明はまた、1つまたは複数の原子が、例えば、 18F 、 11C 、 13N 、 15O 、 76Br 、 77Br 、 120I および／または 124I などの、対応する原子の陽電子放出同位体により置き換えられている、式（I）の化合物も包含する。このような化合物は、陽電子放射断層撮影法（PET）におけるトレーサーまたはイメージングプローブとして使用することができる。したがって、本発明は、（i）1つもしくは複数のフッ素原子（または、例えば、すべてのフッ素原子）が、 18F 原子により置き換えられている、式（I）の化合物、（ii）1つもしくは複数の炭素原子（または、例えば、すべての炭素原子）が、 11C 原子により置き換えられている、式（I）の化合物、（iii）1つもしくは複数の窒素原子（または、例えば、すべての窒素原子）が、 13N 原子により置き換えられている、式（I）の化合物、（iv）1つもしくは複数の酸素原子（または、例えば、すべての酸素原子）が、 15O 原子により置き換えられている、式（I）の化合物、（v）1つもしくは複数の臭素原子（または、例えば、すべての臭素原子）が、 76Br 原子により置き換えられている、式（I）の化合物、（vi）1つもしくは複数の臭素原子（または、例えば、すべての臭素原子）が、 77Br 原子により置き換えられている、式（I）の化合物、（vii）1つもしくは複数のヨウ素原子（または、例えば、すべてのヨウ素原子）が、 120I 原子により置き換えられている、式（I）の化合物、および（viii）1つもしくは複数のヨウ素原子（または、例えば、すべてのヨウ素原子）が、 124I 原子により置き換えられている、式（I）の化合物を含む。一般に、式（I）の化合物中の原子はいずれも、特定の同位体により置き換えられていないことが好ましい。

20

30

40

50

【0209】

本発明の範囲は、一般式（I）の化合物のすべての薬学的に許容される塩形態を包含し、これらは、当該分野で周知の通り、例えば、無機酸もしくは有機酸を用いる、アミノ基など、プロトン化を受けやすい孤立電子対を有する原子のプロトン化により形成してもよく、または生理学的に許容される陽イオンとのカルボン酸基の塩として形成してもよい。例示的な塩基付加塩には、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩またはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩などの脂肪族アミン塩；N，N－ジベンジルエチレンジアミン塩、ベネタミン塩などのアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩またはイソキノリン塩などの複素環式芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩またはテトラブチルアンモニウム塩などの第四級アンモニウム塩；およびアルギニン塩またはリシン塩などの塩基性アミノ酸塩が含まれる。例示的な酸付加塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩（例えば、リン酸塩、リン酸水素塩、またはリン酸二水素塩など）、炭酸塩、炭酸水素塩または過塩素酸塩などの鉱酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ペンタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘプタン酸塩、オクタン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ウンデカン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、ニコチン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩またはアスコルビン酸塩などの有機酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、2－ナフタレンスルホン酸塩、3－フェニルスルホン酸塩、またはカンファースルホン酸塩などのスルホン酸塩；およびアスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩などの酸性アミノ酸塩が含まれる。

【0210】

さらに、本発明の範囲は、例えば水との溶媒和物、例えば水和物、または例えば、メタノール、エタノールもしくはアセトニトリルなどの有機溶媒との溶媒和物、すなわち、それぞれメタノレート、エタノレートもしくはアセトニトレートとしての溶媒和物を含む任意の溶媒和形態の；あるいは任意の多形体の形態の一般式（I）の化合物の固体形態を包含する。

【0211】

一般式（I）の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグは、化学的に、または代謝により開裂可能な基を有し、加溶媒分解により、または生理学的条件下で、インビボで薬学的に活性な式（I）の化合物になる誘導体である。式（I）の化合物のプロドラッグは、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基などの化合物の官能基を用いて、従来の方法で形成してもよい。プロドラッグ誘導体形態は、多くの場合、哺乳類生物において溶解性、組織適合性または遅延放出の利点をもたらす（Bundgaard、H.、Design of Prodrugs、pp. 7～9、21～24、Elsevier、Amsterdam 1985を参照のこと）。プロドラッグには、例えば、親酸性化合物と適切なアルコールとの反応により調製されるエステル、または親酸性化合物と適切なアミンとの反応により調製されるアミドなどの、当業者に周知の酸誘導体が含まれる。一般式（I）の化合物が、カルボキシル基を有する場合、カルボキシル基を適切なアルコールと反応させることにより調製されるエステル誘導体、またはカルボキシル基を適切なアミンと反応させることにより調製されるアミド誘導体が、プロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステル誘導体は、メチルエステル、エチルエステル、n－プロピルエステル、イソプロピルエステル、n－ブチルエステル、イソブチルエステル、tert－ブチルエステル、モルホリノエチルエステルまたはN，N－ジエチルグリコールアミドエステルである。式（I）の化合物がヒドロキシ基を有する場合、ヒドロキシル基を適

切なハロゲン化アシルまたは適切な酸無水物と反応させることにより調製されるアシルオキシ誘導体が、プロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシ誘導体は、 $-OC(=O)-CH_3$ 、 $-OC(=O)-C_2H_5$ 、 $-OC(=O)-C_3H_7$ 、 $-OC(=O)-(tert\text{-ブチル})$ 、 $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$ 、 $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ または $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ である。式 (I) の化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基を適切な酸ハロゲン化物または適切な混合無水物と反応させることにより調製されるアミド誘導体が、プロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミド誘導体は、 $-NHC(=O)-(CH_2)_2OCH_3$ または $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ である。

10

【0212】

一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、化合物それ自体として投与してもよく、または医薬として製剤化してもよい。活性成分として1つまたは複数の一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む医薬組成物は、本発明の範囲内である。医薬組成物は、任意選択で、担体、希釈剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、着色剤、顔料、安定剤、保存剤、または酸化防止剤などの1種または複数の薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。

【0213】

医薬組成物はまた、例えば、約200～約5,000Daの範囲の分子量を有するポリ(エチレングリコール)を含むポリ(エチレングリコール)、エチレングリコール、プロピレングリコール、非イオン性界面活性剤、チロキサポール、ポリソルベート80、マクロゴール-15-ヒドロキシステアレート、リン脂質、レシチン、ジミリスティルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-γ-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-γ-シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、グルコシル-α-シクロデキストリン、グルコシル-β-シクロデキストリン、ジグルコシル-β-シクロデキストリン、マルトシル-α-シクロデキストリン、マルトシル-β-シクロデキストリン、マルトシル-γ-シクロデキストリン、マルトトリオシル-β-シクロデキストリン、マルトトリオシル-γ-シクロデキストリン、ジマルトシル-β-シクロデキストリン、メチル-β-シクロデキストリン、カルボキシアシルキチオエーテル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニルコポリマー、ビニルピロリドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、またはこれらの任意の組合せなどの1つまたは複数の溶解促進剤も含んでもよい。

20

30

【0214】

医薬組成物は、Remington's Pharmaceutical Science、20th Editionに公表されている技術などの当業者に公知の技術により製剤化することができる。医薬組成物は、経口、非経口、例えば筋肉内、静脈内、皮下、皮内、動脈内、直腸、経鼻、局所、エアロゾルまたは経腔投与用の剤形として製剤化することができる。経口投与用の剤形には、コーティング錠剤および非コーティング錠剤、軟ゼラチンカプセル剤、硬ゼラチンカプセル剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤、シロップ剤、エリキシル剤、再構成用の散剤および顆粒剤、分散性の散剤および顆粒剤、薬用ガム、咀嚼錠、ならびに発泡錠が含まれる。非経口投与用の剤形には、液剤、乳剤、懸濁液剤、分散液剤、ならびに再構成用の散剤および顆粒剤が含まれる。乳剤は、非経口投与用の好ましい剤形である。直腸および経腔投与用の剤形には、坐剤および腔坐剤が含まれる。経鼻投与用の剤形は、例えば計量吸入器によって、吸入および吹送により投与することができる。局所投与用の剤形には、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤 (ointment)、軟膏 (salve)、パッチ剤および経皮送達システムが含まれる。

40

50

【0215】

一般式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、あるいは上記医薬組成物は、全身／末梢であろうと所望の作用部位であろうと、任意の好都合な投与経路により対象に投与することができ、投与経路には、限定するものではないが、経口（例えば、錠剤、カプセル剤として、または摂取可能な液剤として）、局所（例えば、経皮、鼻腔内、眼、頬側、および舌下）、非経口（例えば、注射技術または注入技術を使用し、例えば皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄膜下、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、または胸骨内への、例えば注射によるもの、例えば、皮下または筋肉内への、例えば、デポ剤のインプラントによるものを含む）、経肺（例えば口または鼻を介し、例えば、エアロゾルを用いる、例えば、吸入または吹送療法による）、胃腸、子宮内、眼球内、皮下、眼科的（硝子体内または前房内を含む）、直腸、および経膣の、1つまたは複数が含まれる。

10

【0216】

前記化合物または医薬組成物が非経口的に投与される場合、そのような投与の例としては、静脈内、動脈内、腹腔内、髄膜下、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内もしくは皮下への、化合物、医薬組成物の投与、および／または注入技術の使用による投与のうちの1つまたは複数が挙げられる。非経口投与のためには、化合物は、他の物質、例えば、液剤を血液と等張にするのに十分な塩またはグルコースを含有し得る滅菌水性液剤の形態で最も良好に使用される。水性液剤は、必要に応じて、適切に緩衝化（好ましくは、3～9のpHに）されるべきである。滅菌条件下での適切な非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な医薬技術により容易に達成される。

20

【0217】

前記化合物または医薬組成物は、即時放出、遅延放出、調節放出、徐放、パルス放出または制御放出適用のために、香味剤または着色剤を含有し得る錠剤、カプセル剤、腔坐剤、エリキシル剤、液剤または懸濁液剤の形態で経口投与することもできる。

【0218】

錠剤は、微結晶セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウムおよびグリシンなどの賦形剤、デンプン（好ましくは、トウモロコシ、ジャガイモまたはタピオカのデンプン）、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよびある種の複合ケイ酸塩などの崩壊剤、ならびにポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ショ糖、ゼラチンおよびアカシアなどの造粒結合剤を含有してもよい。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリルおよびタルクなどの滑沢剤が含まれていてもよい。同様のタイプの固形組成物も、ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いてもよい。この点に関して好ましい賦形剤には、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖または高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液剤および／またはエリキシル剤については、薬剤を、種々の甘味剤または香味剤、着色剤または色素と、乳化剤および／または懸濁化剤と、ならびに水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリン、およびこれらの組合せなどの希釈剤と組み合わせてもよい。

30

【0219】

前記化合物または医薬組成物はまた、徐放系により投与してもよい。徐放性組成物の適切な例としては、成形品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態の半透性ポリマーマトリックスが挙げられる。徐放性マトリックスには、例えば、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とガンマーエチルーL-グルタメートとのコポリマー（Sidman、U.ら、Biopolymers 22:547～556（1983））、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）（R. Langerら、J. Biomed. Mater. Res. 15:167～277（1981））、およびR. Langer、Chem. Tech. 12:98～105（1982））、エチレン酢酸ビニル（R. Langerら、同上）またはポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸（EP133988）が含まれる。徐放性医薬組成物には、リポソーム的に取り込まれた化

40

50

合物も含まれる。本発明の化合物を含有するリポソームは、例えば、DE 3 2 1 8 1 2 1 ; Epsteinら、Proc. Natl. Acad. Sci. (米国) 82: 3 6 8 8 ~ 3 6 9 2 (1985); Hwangら、Proc. Natl. Acad. Sci. (米国) 77: 4 0 3 0 ~ 4 0 3 4 (1980); EP 0 0 5 2 3 2 2 ; EP 0 0 3 6 6 7 6 ; EP 0 8 8 0 4 6 ; EP 0 1 4 3 9 4 9 ; EP 0 1 4 2 6 4 1 ; 日本特許出願第83-118008号; 米国特許第4,485,045号および第4,544,545号; ならびにEP 0 1 0 2 3 2 4のいずれか1つに記載されている方法などの当該分野で公知の方法により調製することができる。

【0220】

あるいは、前記化合物または医薬組成物は、坐剤もしくはペッサリーの形態で投与することができ、またはゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤もしくは散粉剤の形態で局所塗布してもよい。本発明の化合物はまた、例えば、皮膚パッチの使用により、皮膚にまたは経皮的に投与してもよい。

10

【0221】

前記化合物または医薬組成物はまた、経肺経路、直腸経路、または眼経路によって投与してもよい。眼科使用のために、それらは、任意選択で塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤と組み合わせて、等張のpH調整した滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁液剤として、または好ましくは、等張のpH調整した滅菌生理食塩水中の液剤として製剤化することができる。あるいは、それらを、ワセリンなどの軟膏剤中に製剤化してもよい。

【0222】

皮膚への局所塗布のために、前記化合物または医薬組成物は、例えば以下のもの、すなわち鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、乳化ワックスおよび水のうちの1つまたは複数との混合物中に懸濁または溶解した活性化合物を含有する、適切な軟膏剤として製剤化することができる。あるいは、それらは、例えば以下のもの、すなわち鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水のうちの1つまたは複数の混合物中に懸濁または溶解した適切なローション剤またはクリーム剤として製剤化することができる。

20

【0223】

一般に、個々の対象にとって最適となる実際の投与量は医師が決定する。任意の特定の個々の対象に対する具体的な用量レベルおよび投与頻度は、変動する可能性があり、使用する具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用期間、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食事、投与の様式および時間、排出速度、薬物併用、特定の状態の重症度、ならびに治療を受ける個々の対象を含む、様々な要因に依存することになる。

30

【0224】

ヒト(体重約70kg)に投与するための、提案されるが非限定的な一般式(I)の化合物の用量は、単位用量当たりの活性成分、0.05~2000mg、好ましくは0.1mg~1000mgとなり得る。単位用量は、例えば、1日に1~4回投与してもよい。単位用量はまた、例えば1日に1回以下の投与で、1週に1~7回投与されてもよい。用量は投与経路に依存することになる。患者/対象の年齢および体重、ならびに処置される状態の重症度に応じて、投与量の日常的な変更を行う必要があり得ることは認識されるであろう。厳密な用量および投与経路は、最終的には担当医師または獣医師の裁量によることになる。

40

【0225】

対象または患者、例えば処置または予防を必要とする対象は、動物(例えば、非ヒト動物)、脊椎動物、哺乳動物(例えば、非ヒト哺乳動物)、げっ歯類(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ科(例えば、マウス)、イヌ科(例えば、イヌ)、ネコ科(例えば、ネコ)、ウマ科(例えば、ウマ)、霊長類、真猿亜目(例えば、サルまたは類人猿)、サル(例えば、マーモセット、ヒヒ)、類人猿(例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル)、またはヒトであってもよい。本発明の文脈で

50

は、経済的、農学的、または科学的に重要な動物を処置することが特に想定されている。科学的に重要な生物には、限定するものではないが、マウス、ラット、およびウサギが含まれる。例えば、ドロソフィラ・メラゴナステル (*Drosophila melanaster*) のようなショウジョウバエおよびカエノラブディティス・エレガンス (*Caenorhabditis elegans*) のような線虫などの下等生物も、科学的アプローチにおいて使用してもよい。農学的に重要な動物の非限定例は、ヒツジ、ウシおよびブタであり、一方、例えば、ネコおよびイヌは経済的に重要な動物とみなすことができる。好ましくは、対象／患者は、哺乳動物である。より好ましくは、対象／患者は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ネコ、ウマ、サル、類人猿、マーモセット、ヒヒ、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル、ヒツジ、ウシ、またはブタなど）である。最も好ましくは、対象／患者は、ヒトである。

10

【0226】

本明細書で使用される場合の状態、障害または疾患の「処置」という用語は、当該分野において周知である。状態、障害または疾患の「処置」は、患者／対象において、障害または疾患が疑われるか、または診断されたことを含意する。障害または疾患に罹患している疑いのある患者／対象は、典型的には、当業者が特定の病理学的状態に起因すると容易に考える（すなわち障害または疾患を診断する）ことができる、特定の臨床的および／または病理学的症状を示す。

【0227】

状態、障害または疾患の処置は、例えば、状態、障害もしくは疾患の進行の停止（例えば症状が悪化しない）、または障害もしくは疾患の進行の遅延（進行の停止が一過性の性質のものにすぎない場合）をもたらす得る。処置はまた、状態、障害または疾患に罹患している対象／患者の部分的応答（例えば症状の改善）または完全応答（例えば症状の消失）ももたらす得る。状態、障害または疾患の改善は、例えば、障害もしくは疾患の進行の停止、または障害もしくは疾患の進行の遅延をもたらす得る。そのような部分的または完全な応答に続いて、再発が起きることがある。対象／患者が処置に対する幅広い応答（例えば、本明細書の上記に記載した通りの例示的な応答）を経験する可能性があることを理解されたい。

20

【0228】

状態、障害または疾患の処置は、とりわけ、治療的処置（好ましくは、障害または疾患の完全応答および最終的な治癒をもたらす）および対症処置（症状の軽減を含む）を含み得る。

30

【0229】

また、本明細書で使用される場合の状態、障害または疾患の「予防」または「防止」という用語も、当該分野において周知である。例えば、本明細書で定義されている通りの状態、障害または疾患に罹患しやすい疑いのある患者／対象は、特に、障害または疾患の予防から利益を得る可能性がある。前記対象／患者は、限定するものではないが、遺伝性素因を含む、状態、障害または疾患に対する感受性または素因を有することがある。そのような素因は、例えば、遺伝子マーカーまたは表現型指標を用いる標準的アッセイによって決定することができる。本発明によって防止される状態、障害または疾患は、前記患者／対象において、診断されていないか、または診断することができない（例えば、前記患者／対象は、臨床的または病理学的症状を何ら示さない）ことを理解されたい。したがって、「予防」という用語は、何らかの臨床的および／または病理学的症状が、担当医師によって診断される、もしくは決定される前、または診断され得る、もしくは決定され得る前に、本発明の化合物を使用することを含む。「予防」と「防止」という用語は、本明細書において、互換的に使用される。

40

【0230】

本発明は、具体的には、一般的かつ／または好ましい特徴／実施形態の任意の組合せを含む、本明細書に記載されている特徴および実施形態のあらゆる組合せに関することを理解

50

されたい。特に、本発明は、具体的には、一般式（Ⅰ）に含まれる種々の基および可変基についての意味（一般的かつ／または好ましい意味を含む）の各組合せに関する。

【0231】

本明細書において、特許出願および製造業者の取扱説明書を含むいくつかの文書が引用される。これらの文書の開示は、本発明の特許性に関連するとはみなされないが、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。より具体的には、すべての参照される文書は、個々の各文書が参照により組み込まれると具体的かつ個別に指示されたかのように、それと同程度で、参照により組み込まれる。

【0232】

本発明はまた、以下の例示的な図によっても説明される。添付の図が示すのは以下の通りである。

【図面の簡単な説明】

【0233】

【図1】NMDA誘発性神経毒性アッセイにおける式（Ⅰ）の化合物の皮質一次ニューロンに対する神経保護の効果が示された図である（実施例225を参照のこと）。

【図2】NMDA誘発性神経毒性アッセイにおける式（Ⅰ）の化合物の線条体一次ニューロンに対する神経保護の効果が示された図である（実施例226を参照のこと）。

【発明を実施するための形態】

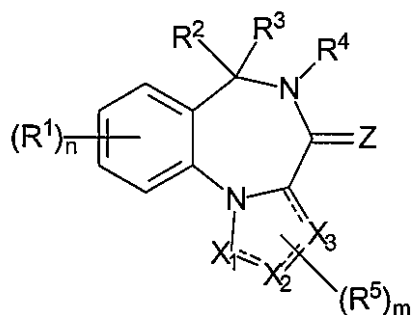
【0234】

本発明は、特に、以下の項目に関する：

1. 医薬として使用するための、一般式（Ⅰ）の化合物：

【0235】

【化27】



(I)

【0236】

【式中、

X_1 、 X_2 および X_3 は、それぞれ独立して、CまたはNであり、各

【0237】

【化28】

【0238】

は、独立して、単結合または二重結合であり、ここで、任意の2つの隣接する結合

【0239】

【化29】

10

20

30

40

50

【0240】

の少なくとも1つは、単結合であり、

Zは、O、SまたはN(—RZ)であり、

RZは、水素、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、—OH、—O(C₁～C₁₀アルキル)、—(C₁～C₁₀アルキレン)—OH、—(C₁～C₁₀アルキレン)—O(C₁～C₁₀アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、RZが、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニルまたはC₂～C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、—OH、—O(C₁～C₁₀アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各R¹は、独立して、—L¹—R¹¹基であり、

各L¹は、独立して、結合、C₁～C₁₀アルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンおよびC₂～C₁₀アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、—OR¹²、—NR¹²R¹²、—COR¹²、—COOR¹²、—OCOR¹²、—CONR¹²R¹²、—NR¹²COR¹²、—SR¹²、—SOR¹²、—SO₂R¹²、—SO₂NR¹²R¹²および—NR¹²SO₂R¹²から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の—CH₂—単位はそれぞれ、—O—、—NR¹²—、—CO—、—S—、—SO—および—SO₂—から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各R¹¹は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、—NR¹²R¹²、—OR¹²、—SR¹²、—SOR¹²、—SO₂R¹²、—COR¹²、—COOR¹²、—OCOR¹²、—CONR¹²R¹²、—NR¹²COR¹²、—SO₂NR¹²R¹²、—NR¹²SO₂R¹²および—SO₃R¹²から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、—OH、—O(C₁～C₁₀アルキル)、—(C₁～C₁₀アルキレン)—OH、—(C₁～C₁₀アルキレン)—O(C₁～C₁₀アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、—CHO、—CO(C₁～C₁₀アルキル)、—COOH、テトラゾリル、—COO(C₁～C₁₀アルキル)、—OCO(C₁～C₁₀アルキル)、—CO—NH₂、—CO—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—CO—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、—NH—CO—(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)—CO—(C₁～C₁₀アルキル)、—SO₂—NH₂、—SO₂—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—SO₂—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、—NH—SO₂—(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)—SO₂—(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび—L¹¹—R¹³から独立して選択される1つまたは複数の基

10

20

30

40

50

で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^{11} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $L^{11}-R^{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、 R^{12} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つの R^{12} 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの R^{12} 基は、一緒になって、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを形成してもよく、

各 L^{11} は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R^{13} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

nは、0～4の整数であり、

R²およびR³は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し；またはR²およびR³は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-SH、-S(C₁～C₁₀アルキル)、-SO-(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、-CN、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-(C₁～C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁～C₁₀アルキレン)-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R²およびR³のうちの1つもしくは両方が、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニルもしくはC₂～C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルもしくは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており；またはR²およびR³は、一緒にあって、=O、=S、=NHおよび=N(C₁～C₁₀アルキル)から選択される二価の基を形成し、

R⁴は、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アルキル、前記アルケニルおよび前記アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-O-(C₁～C₁₀ハロアルキル)、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R⁴が、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである場合、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各R⁵は、独立して、-L⁵-R⁵¹基であり、

各L⁵は、独立して、結合、C₁～C₁₀アルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンおよびC₂～C₁₀アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵²、-COR⁵²、-COOR⁵²、-OCOR⁵²、-CONR⁵²R⁵²、-NR⁵²COR⁵²、-SR⁵²、-SOR⁵²、-SO₂R⁵²、-SO₂NR⁵²R⁵²および-NR⁵²SO₂R⁵²から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の-CH₂-単位はそれぞれ、-O-、-NR⁵²、-CO-、-S-、-SO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各R⁵¹は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、-NR⁵²R⁵²、-OR⁵²、-SR⁵²、-SOR⁵²、-SO₂R⁵²、-COR⁵²、-COOR⁵²、-OCOR⁵²、-CONR⁵²R⁵²、-NR⁵²COR⁵²

2、 $-SO_2NR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}SO_2R^{52}$ および $-SO_3R^{52}$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1\sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1\sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1\sim C_{10}$ アルキレン) $-O(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル)($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル)($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル) $-CO-(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル)($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^{51}-R^{53}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^{51} が、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2\sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1\sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル)($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル)($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル) $-CO-(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル)($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^{51}-R^{53}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R^{52} は、独立して、水素、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2\sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1\sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1\sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1\sim C_{10}$ アルキレン) $-O(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル)($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、 R^{52} が、 $C_1\sim C_{10}$ アルキル、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2\sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1\sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_{10}$ アルキル)($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つの R^{52} 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの R^{52} 基は、一緒になって、 $C_2\sim C_8$ アルキレンを形成してもよく、

各 L^{51} は、独立して、結合、 $C_1\sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2\sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2\sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレン

または前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-\text{CH}_2-$ 単位はそれぞれ、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ および $-\text{SO}_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R^5 は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキレン})-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SH}$ および $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ アルキニル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキレン})-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})(\text{C}_1\sim\text{C}_{10}\text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

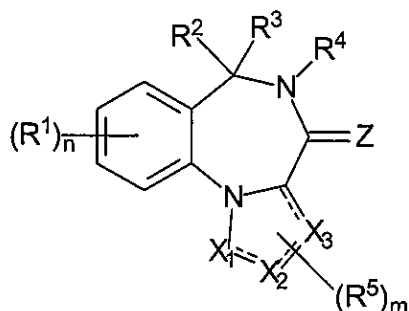
m は、0～3の整数である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

2. 一般式(I)の化合物:

【0241】

【化30】



(I)

【0242】

[式中、

X_1 、 X_2 および X_3 は、それぞれ独立して、CまたはNであり、各

【0243】

【化31】

=====

【0244】

は、独立して、単結合または二重結合であり、ここで、任意の2つの隣接する結合

【0245】

【化32】

=====

10

20

30

40

50

【0246】

の少なくとも1つは、単結合であり、

Zは、O、SまたはN(—RZ)であり、

RZは、水素、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、—OH、—O(C₁～C₁₀アルキル)、—(C₁～C₁₀アルキレン)—OH、—(C₁～C₁₀アルキレン)—O(C₁～C₁₀アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、RZが、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニルまたはC₂～C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、—OH、—O(C₁～C₁₀アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各R¹は、独立して、—L¹—R¹¹基であり、

各L¹は、独立して、結合、C₁～C₁₀アルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンおよびC₂～C₁₀アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、—OR¹²、—NR¹²R¹²、—COR¹²、—COOR¹²、—OCOR¹²、—CONR¹²R¹²、—NR¹²COR¹²、—SR¹²、—SOR¹²、—SO₂R¹²、—SO₂NR¹²R¹²および—NR¹²SO₂R¹²から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の—CH₂—単位はそれぞれ、—O—、—NR¹²—、—CO—、—S—、—SO—および—SO₂—から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各R¹¹は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、—NR¹²R¹²、—OR¹²、—SR¹²、—SOR¹²、—SO₂R¹²、—COR¹²、—COOR¹²、—OCOR¹²、—CONR¹²R¹²、—NR¹²COR¹²、—SO₂NR¹²R¹²、—NR¹²SO₂R¹²および—SO₃R¹²から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、—CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、—OH、—O(C₁～C₁₀アルキル)、—(C₁～C₁₀アルキレン)—OH、—(C₁～C₁₀アルキレン)—O(C₁～C₁₀アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、—CHO、—CO(C₁～C₁₀アルキル)、—COOH、テトラゾリル、—COO(C₁～C₁₀アルキル)、—OCO(C₁～C₁₀アルキル)、—CO—NH₂、—CO—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—CO—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、—NH—CO—(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)—CO—(C₁～C₁₀アルキル)、—SO₂—NH₂、—SO₂—NH(C₁～C₁₀アルキル)、—SO₂—N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、—NH—SO₂—(C₁～C₁₀アルキル)、—N(C₁～C₁₀アルキル)—SO₂—(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび—L¹¹—R¹³から独立して選択される1つまたは複数の基

10

20

30

40

50

で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^{11} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $L^{11}-R^{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、 R^{12} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つの R^{12} 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの R^{12} 基は、一緒になって、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを形成してもよく、

各 L^{11} は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R^{13} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

nは、0～4の整数であり、

R²およびR³は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し；またはR²およびR³は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-SH、-S(C₁～C₁₀アルキル)、-SO-(C₁～C₁₀アルキル)、-SO₂-(C₁～C₁₀アルキル)、-CN、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-(C₁～C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁～C₁₀アルキレン)-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R²およびR³のうちの1つもしくは両方が、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニルもしくはC₂～C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルもしくは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₁₀アルキル)、-N(C₁～C₁₀アルキル)(C₁～C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており；またはR²およびR³は、一緒にあって、=O、=S、=NHおよび=N(C₁～C₁₀アルキル)から選択される二価の基を形成し、

R⁴は、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アルキル、前記アルケニルおよび前記アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-O-(C₁～C₁₀ハロアルキル)、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R⁴が、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである場合、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₁₀アルキル)およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各R⁵は、独立して、-L⁵-R⁵¹基であり、

各L⁵は、独立して、結合、C₁～C₁₀アルキレン、C₂～C₁₀アルケニレンおよびC₂～C₁₀アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵²、-COR⁵²、-COOR⁵²、-OCOR⁵²、-CONR⁵²R⁵²、-NR⁵²COR⁵²、-SR⁵²、-SOR⁵²、-SO₂R⁵²、-SO₂NR⁵²R⁵²および-NR⁵²SO₂R⁵²から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の-CH₂-単位はそれぞれ、-O-、-NR⁵²、-CO-、-S-、-SO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各R⁵¹は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ハロアルキル、-CN、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、-NR⁵²R⁵²、-OR⁵²、-SR⁵²、-SOR⁵²、-SO₂R⁵²、-COR⁵²、-COOR⁵²、-OCOR⁵²、-CONR⁵²R⁵²、-NR⁵²COR⁵²

2、 $-SO_2NR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}SO_2R^{52}$ および $-SO_3R^{52}$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^{51}-R^{53}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^{51} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^{51}-R^{53}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R^{52} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、 R^{52} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つの R^{52} 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの R^{52} 基は、一緒になって、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを形成してもよく、

各 L^{51} は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレン

または前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R^{53} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

m は、0～3の整数である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであって、

但し、以下の化合物：

5-アリル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[f]ピロロ-[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4(2H)-オン；

5-ブチル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[f]ピロロ-[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4(2H)-オン；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4-オン；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-3, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザーベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸エチルエステル；

5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザーベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸メチルエステル；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

9-フルオロ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

8-メトキシ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

3-ブromo-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

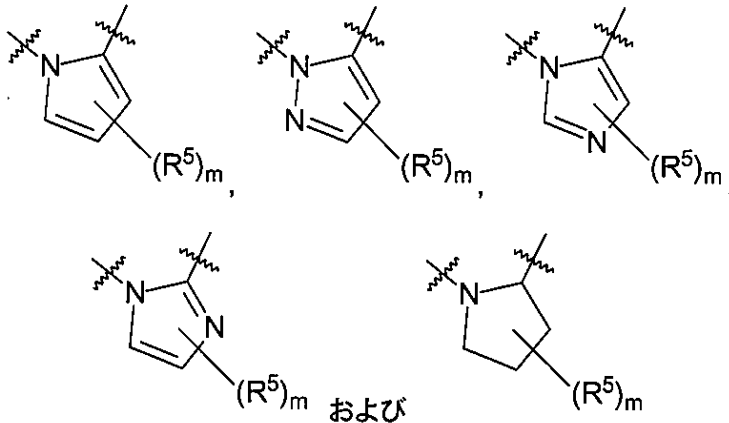
5-(4-クロロ-ブチル)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4-オン；および

5-(4-クロロ-ブチル)-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4, 6-ジオン

が式(I)から除外される、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

3. X_1 、 X_2 および X_3 の少なくとも2つが、それぞれCであり、 X_1 、 X_2 および X_3 のその他のものが、CまたはNである、項目1に記載の使用のための化合物、または項目2に記載の化合物。

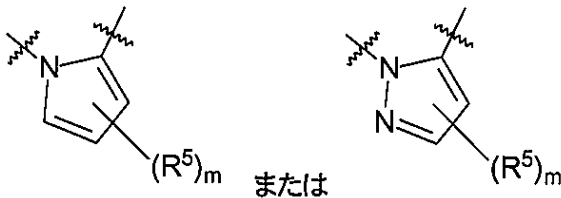
4. X_1 、 X_2 および X_3 を含有する縮合 5 員環部分が、
 【0247】
 【化33】



10

- 【0248】
 から選択される、項目 1 もしくは 3 に記載の使用のための化合物、または項目 2 もしくは 3 に記載の化合物。
 5. X_1 、 X_2 および X_3 を含有する縮合 5 員環部分が、
 【0249】
 【化34】

20



- 【0250】
 である、項目 1、3 もしくは 4 に記載の使用のための化合物、または項目 2～4 のいずれか 1 つに記載の化合物。
 6. Z が、 O である、項目 1 および 3～5 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物、または項目 2～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。
 7. 各 L_1 が、独立して、結合および $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SH$ および $-S$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる 1 つまたは 2 つの $-CH_2-$ 単位がそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-$ 、 $-CO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている、項目 1 および 3～6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物、または項目 2～6 のいずれか 1 つに記載の化合物。
 8. 各 L_1 が、独立して、結合および $C_1 \sim C_4$ アルキレンから選択される、項目 1 および 3～7 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物、または項目 2～7 のいずれか 1 つに記載の化合物。
 9. 各 R_1 が、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)

30

40

50

) から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^{11} が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、項目1および3～8のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～8のいずれか1つに記載の化合物。

10. 各 R^{11} が、独立して、フェニル；5～10個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロアリール； $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル；5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルキル； $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル；ならびに5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルケニルから選択され；ここで、前記フェニル、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、項目1および3～9のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～9のいずれか1つに記載の化合物。

11. 各 R^{11} が、独立して、フェニル、ピリジニルおよびイミダゾ [1, 2-a] ピリジニルから選択され、ここで、前記フェニル、前記ピリジニルおよび前記イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルがそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、項目1および3～9のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～9のいずれか1つに記載の化合物。

キル)、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$) および $-COOH$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、項目1および3～10のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～10のいずれか1つに記載の化合物。

12. 各 R^1 が、独立して、ピリジニルであり、ここで、前記ピリジニルが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$) および $-COOH$ から独立して選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている、項目1および3～11のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～11のいずれか1つに記載の化合物。

10

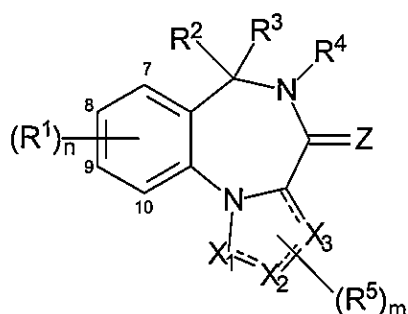
13. n が、0、1または2である、項目1および3～12のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～12のいずれか1つに記載の化合物。

14. n が、1である、項目1および3～13のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～13のいずれか1つに記載の化合物。

15. R^1 が、式(I)に含まれる三環式部分に8位または9位で、好ましくは9位で結合しており、ここで、番号付けが、以下の

【0251】

【化35】



20

【0252】

に示されている通りである、項目14に記載の使用のための化合物、または項目14に記載の化合物。

30

16. n が、1であり、ここで、 R^1 が、式(I)に含まれる三環式部分の9位に結合しており、ここで、 R^1 が、フェニル；5～10個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロアリール； $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル；5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルキル； $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル；ならびに5、6または7個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロシクロアルケニルから選択され；ここで、前記フェニル、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ ($C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}$)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、項目1および3～6のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～6のいずれか1つに記載の化

40

50

合物。

17. R¹が、フェニル、ピリジニルおよびイミダゾ [1, 2-a] ピリジニルから選択され、ここで、前記フェニル、前記ピリジニルおよび前記イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルがそれぞれ、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、C₁~C₄アルキル、-OH、-O (C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₄アルキル)、-N (C₁~C₄アルキル) (C₁~C₄アルキル) および-COOHから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、項目16に記載の使用のための化合物、または項目16に記載の化合物。

18. R¹が、ピリジニルであり、ここで、前記ピリジニルが、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、C₁~C₄アルキル、-OH、-O (C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₄アルキル)、-N (C₁~C₄アルキル) (C₁~C₄アルキル) および-COOHから独立して選択される1つまたは2つの基で任意選択で置換されている、項目16もしくは17に記載の使用のための化合物、または項目16もしくは17に記載の化合物。

19. R¹が、1つのメチル基またはフルオロ基で置換されているピリジニルである、項目16~18のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目16~18のいずれか1つに記載の化合物。

20. R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃~C₅シクロアルキルを形成するか、またはR²およびR³が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、-OHおよび-O (C₁~C₄アルキル) から選択される、項目1および3~19のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2~19のいずれか1つに記載の化合物。

21. R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃~C₅シクロアルキルを形成する、項目1および3~20のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2~20のいずれか1つに記載の化合物。

22. R²およびR³が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する、項目1および3~21のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2~21のいずれか1つに記載の化合物。

23. R⁴が、C₁~C₄アルキルであり、ここで、前記アルキルが、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-O- (C₁~C₄ハロアルキル)、-CN、-OHおよび-O (C₁~C₄アルキル) から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、項目1および3~22のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2~22のいずれか1つに記載の化合物。

24. R⁴が、メチルである、項目1および3~23のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2~23のいずれか1つに記載の化合物。

25. 各L⁵が、独立して、結合およびC₁~C₁₀アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンが、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₄アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₄アルキル)、-N (C₁~C₄アルキル) (C₁~C₄アルキル)、-SHおよび-S (C₁~C₄アルキル) から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる1つまたは2つの-CH₂-単位がそれぞれ、-O-、-NH-、-N (C₁~C₄アルキル)-、-CO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている、項目1および3~24のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2~24のいずれか1つに記載の化合物。

26. 各L⁵が、独立して、結合およびC₁~C₄アルキレンから選択される、項目1および3~25のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2~25のいずれか1つに記載の化合物。

27. 各R⁵¹が、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁~C₄ハロアルキル、-CN、C₁~C₄アルキル、-NH₂、-NH (C₁~C₄アルキル)、-N

10

20

30

40

50

(C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル)、-OHおよび-O (C₁～C₄アルキル) から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、C₁～C₄アルキル、-OH、-O (C₁～C₄アルキル)、-(C₁～C₄アルキレン)-OH、-(C₁～C₄アルキレン)-O (C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH (C₁～C₄アルキル)、-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル)、-CHO、-CO (C₁～C₄アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO (C₁～C₄アルキル)、-OCO (C₁～C₄アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH (C₁～C₄アルキル)、-CO-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル)、-NH-CO- (C₁～C₄アルキル)、
10、-N (C₁～C₄アルキル)-CO- (C₁～C₄アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH (C₁～C₄アルキル)、-SO₂-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル)、-NH-SO₂- (C₁～C₄アルキル)、-N (C₁～C₄アルキル)-SO₂- (C₁～C₄アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R⁵1が、C₁～C₄アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH (C₁～C₄アルキル)、-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル)、-CHO、-CO (C₁～C₄アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO
20 (C₁～C₄アルキル)、-OCO (C₁～C₄アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH (C₁～C₄アルキル)、-CO-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル)、-NH-CO- (C₁～C₄アルキル)、-N (C₁～C₄アルキル)-CO- (C₁～C₄アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH (C₁～C₄アルキル)、-SO₂-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル)、-NH-SO₂- (C₁～C₄アルキル)、-N (C₁～C₄アルキル)-SO₂- (C₁～C₄アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、項目1および3～26のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～26のいずれか1つに記載の化合物。

28. 各R⁵1が、独立して、フェニル；5または6個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、SおよびNから独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロアリール；C₁～C₄ハロアルキル；C₁～C₄アルキル；-NH₂；-NH (C₁～C₄アルキル)；-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル)；-OH；ならびに-O (C₁～C₄アルキル) から選択され；ここで、前記フェニルおよび前記ヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、C₁～C₄アルキル、-OH、-O (C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH (C₁～C₄アルキル) および-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル) から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており；さらにここで、R⁵1が、C₁～C₄アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH (C₁～C₄アルキル) および-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル) から独立して選択される1つ
30
40
または複数の基で任意選択で置換されている、項目1および3～27のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～27のいずれか1つに記載の化合物。

29. R⁵1が、オキサジアゾリルであり、ここで、前記オキサジアゾリルが、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、C₁～C₄アルキル、-OH、-O (C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH (C₁～C₄アルキル) および-N (C₁～C₄アルキル) (C₁～C₄アルキル) から選択される1つの基で任意選択で置換されている、項目1および3～28のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～28のいずれか1つに記載の化合物。

30. 各L⁵が、独立して、結合またはC₁～C₄アルキレンであり、ここで、各R⁵1が、独立して、フェニル；5または6個の環員を有し、1、2または3個の環員が、O、

10

20

30

40

50

S および N から独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環員が、炭素原子である、ヘテロアリール；C₁～C₄ ハロアルキル；C₁～C₄ アルキル；-NH₂；-NH（C₁～C₄ アルキル）；-N（C₁～C₄ アルキル）（C₁～C₄ アルキル）；-OH；ならびに-O（C₁～C₄ アルキル）から選択され；ここで、前記フェニルおよび前記ヘテロアリールがそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₄ ハロアルキル、-CN、C₁～C₄ アルキル、-OH、-O（C₁～C₄ アルキル）、-NH₂、-NH（C₁～C₄ アルキル）および-N（C₁～C₄ アルキル）（C₁～C₄ アルキル）から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており；さらにここで、R⁵₁ が、C₁～C₄ アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、C₁～C₄ ハロアルキル、-CN、-OH、-O（C₁～C₄ アルキル）、-NH₂、-NH（C₁～C₄ アルキル）および-N（C₁～C₄ アルキル）（C₁～C₄ アルキル）から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、項目1および3～24のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～24のいずれか1つに記載の化合物。

10

31. L⁵ が、結合であり、R⁵₁ が、オキサジアゾリルであり、ここで、前記オキサジアゾリルが、ハロゲン、C₁～C₄ ハロアルキル、-CN、C₁～C₄ アルキル、-OH、-O（C₁～C₄ アルキル）、-NH₂、-NH（C₁～C₄ アルキル）および-N（C₁～C₄ アルキル）（C₁～C₄ アルキル）から選択される1つの基で任意選択で置換されている、項目1、3～24および30のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～24および30のいずれか1つに記載の化合物。

20

32. m が、0 または1である、項目1および3～31のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～31のいずれか1つに記載の化合物。

33. R⁵ 基が、存在する場合、式(I)に示されている環原子X₂に結合している、項目32に記載の使用のための化合物、または項目32に記載の化合物。

34. m が、0である、項目1および3～33のいずれか1つに記載の使用のための化合物、または項目2～33のいずれか1つに記載の化合物。

35. 9-ブromo-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-5-メトキシメチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-5-(メチル-d₃)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

30

2,9-ジブromo-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-2-クロロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-3-クロロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-7-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-10-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

40

9-ブromo-8-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-2-フェニル-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-ブromo-6,6-スピロシクロプロピル-5-メチル-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-3,5,10b-トリアザベンゾ[e]アズレン-4-オン；

8-ブromo-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼ

50

ピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 7-ブロモ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼ
 ピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 10-ブロモ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジア
 ゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 8-ブロモ-5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1,
 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2-ブロモ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f]
 ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H
) -オン;
 2-ブロモ-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f]
 ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H
) -オン;
 2-ブロモ-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f]
 ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H
) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1,
 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メトキシメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f]
 ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -
 オン;
 5-メチル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a]
 [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a]
 [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-エチルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1,
 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(6-メチルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1,
 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチルピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1,
 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ [ベンゾ
 [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5
 H) -オン;
 5-メチル-9-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ [
 ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -
 4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(1-メチル-ピラゾール-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ
 [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(1-メチル-ピラゾール-5-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ
 [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1,
 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f]
 ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H
) -オン;
 5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1,
 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1,
 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

10

20

30

40

50

5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(3-メチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(3,4-ジメトキシフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(6-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-5'-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(1-ピリミジン-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(4-メチル-オキサゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(4-メチルチアゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-アセトニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-アクリロニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-プロピオニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

10

20

30

40

50

5-メチル-9-(6-クロロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(4-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-メチル-ピラジン-2-イル)-5, 6-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(4-メチル-ピリミジン-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-プロピルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-シクロプロピルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-(メチル-d₃)-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-メトキシカルボニルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 7-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5

10

20

30

40

50

H) -オン；
 7-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 10-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 10-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 8-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 8-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 9-ブロモ-1-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 9-ブロモ-2-クロロ-1-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-1-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-クロロ-1-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 1-ブロモ-5-メチル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 5-メチル-1-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 5,8-ジメチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 8-モルホリン-4-イル-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 5,7-ジメチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 5,10-ジメチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 10-シアノ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；
 10-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

10

20

30

40

50

5-メチル-2-フェニル-9-ピリジン-3-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -9-イル) 安息香酸;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリミジン-5-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-ピラジン-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-ピリダジン-3-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

10

20

30

40

50

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ
 [1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-2-フェニル-9-(6-エチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]
 ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H
)-オン;
 5-メチル-2-フェニル-9-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベン
 ゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(
 5H)-オン;
 5-メチル-2-フェニル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ
 [ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4(5H)-オン;
 9-ジメチルアミノ-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2
 -a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-2-フェニル-9-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベン
 ゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(
 5H)-オン;
 5-メチル-2-フェニル-9-(6-シアノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ
 [f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5
 H)-オン;
 5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[
 ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-
 4(5H)-オン;
 5-メチル-2-フェニル-9-(2-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ
 [ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4(5H)-オン;
 8-モルホリン-4-イル-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[
 1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[
 ベンゾ[f]ピラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4(5H)-オン;
 9-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ
 [f]ピラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(
 5H)-オン;
 2, 9-ジフェニル-5-メチル-2-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1, 5-a][
 1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-(4-アミノ-フェニル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラ
 ゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オ
 ン;
 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ
 [f]ピラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(
 5H)-オン;
 9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[
 ベンゾ[f]ピラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4(5H)-オン;
 9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ
 [f]ピラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(
 5H)-オン;
 9-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピ
 ラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-
 オン;

10

20

30

40

50

9 - (3 - シアノ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

9 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

9 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

9 - (オキサゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

10

3 - (5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 9 - イル) 安息香酸;

9 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

9 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

20

9 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

9 - シアノ - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

5 - メチル - 2 - フェニル - 9 - (ピロリジン - 1 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

30

9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

N, N - ジメチル - 3 - (5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 9 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

N, N - ジメチル - 3 - (5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 9 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

5 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

2, 5 - ジメチル - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

5 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン;

5 - メチル - 2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 9 - (2 - メチル - ピリジン - 3 -

50

イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-
 シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(2-クロロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル) -
 スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロ
 パン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(3-クロロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル) -
 スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロ
 パン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(4-クロロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル) -
 スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロ
 パン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(2-フルオロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(3-フルオロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-シアノ-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f]
] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5
 H) -オン;
 5-メチル-2-ジメチルアミノ-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベン
 ゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-シクロプロピル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベン
 ゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-シクロペンチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベン
 ゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(6-メチル-ピ
 リジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピ
 ン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-メチル-ピ
 リジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピ
 ン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-ジメチルアミノ-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベン
 ゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
 -4 (5H) -オン;
 5-メチル-2-(2-フルオロフェニル)-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)
 -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
 プロパン] -4 (5H) -オン;

10

20

30

40

50

5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-エチル-ピ
 リジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピ
 ン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブromo-5-メチル-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1,
 2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン;
 9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-5,6-ジヒド
 ロ-ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン;
 5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロ
 -4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン;
 5-エチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロ
 -4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン;
 5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロス
 ピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパ
 ン]-2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ
 スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロ
 パン]-2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ
 スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロ
 パン]-2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒド
 ロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロ
 パン]-2-カルバルデヒド;
 5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,
 5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'
 -シクロプロパン]-2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-ブromo-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[
 1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベン
 ゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-
 カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベン
 ゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-
 カルバルデヒド;
 5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロス
 ピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパ
 ン]-2-カルボン酸;
 5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒド
 ロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロ
 パン]-2-カルボン酸;
 5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,
 5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'
 -シクロプロパン]-2-カルボン酸;
 5-メチル-9-ブromo-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[
 1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルボン酸;
 5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベン
 ゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-
 カルボン酸;
 5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベン
 ゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-

10

20

30

40

50

カルボン酸；

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(オキサゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(3H-イミダゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-ブromo-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンタンカルボニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-アセチル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンチルメチル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-エチル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

2,5-ジメチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピ

10

20

30

40

50

ラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2, 5-ジメチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(モルホリン-4-イルメチル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-ジフルオロメチル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

10

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

20

2-メトキシメチル-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2-メトキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

2-メトキシメチル-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

9-ブromo-5-メチル-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

30

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-bromo-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-bromo-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-bromo-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

40

9-bromo-5, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

9-bromo-5-メチル-6-エチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ

50

[f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;
5, 6-ジメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-ベン
ゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;
9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジメチル-5, 6-ジヒド
ロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;
6-エチル-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ
-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;
5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1,
4] ジアゼピン-4-オン;
9-クロロ-5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-
a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;
5, 6, 6-トリメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ
-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

ならびにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグから選択される、
項目 1 に記載の使用のための化合物、または項目 2 に記載の化合物。

36. 項目 1 ~ 35 のいずれか 1 つに記載の化合物および任意選択で薬学的に許容される
賦形剤を含む医薬組成物。

37. 変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態な
らびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状
態の、処置および／または予防において使用するための、項目 1 ~ 35 のいずれか 1 つに
記載の化合物または項目 36 に記載の医薬組成物。

38. 変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態な
らびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状
態の、処置および／または予防のための医薬を調製するための、項目 1 ~ 35 のいずれか
1 つに記載の化合物の使用。

39. 変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態な
らびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状
態を、処置および／または防止する方法であって、項目 1 ~ 35 のいずれか 1 つに記載の
化合物または項目 36 に記載の医薬組成物を、そのような処置または防止を必要とする対
象に投与することを含む、方法。

40. 処置または防止される状態が、てんかん；認知症；パーキンソン病および運動障
害；運動ニューロン疾患；筋萎縮性側索硬化症；神経系の神経変性および／または遺伝性
障害；末梢神経系の障害；多発性硬化症および神経系の他の脱髄性疾患；脳性小児麻痺；
片麻痺および片側不全麻痺、および他の麻痺性症候群；脳血管障害；片頭痛；頭痛；筋神
経障害；眼および視覚路の障害；頭蓋内外傷／傷害；神経および脊髄への外傷／傷害；中
毒；薬物、医薬的および生物学的物質の神経学的および精神医学的な副作用；括約筋制御
および性機能の障害；精神遅滞、学習障害、運動技能障害、コミュニケーション障害、広
汎性発達障害、注意欠陥および破壊的行動障害、栄養補給および摂食障害、TIC 障害、
および排泄障害；せん妄および他の認知障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神
病性障害；気分障害；不安障害；摂食障害；睡眠障害；薬物誘発性運動障害；内分泌およ
び代謝性疾患；急性および慢性疼痛；悪心および嘔吐；過敏性腸症候群；ならびにがんか
ら選択される、項目 37 に記載の使用のための化合物、または項目 37 に記載の使用のた
めの医薬組成物、または項目 38 に記載の使用、または項目 39 に記載の方法。

41. パーキンソン病の処置および／または予防において使用するための、項目 1 ~ 35
のいずれか 1 つに記載の化合物または項目 36 に記載の医薬組成物。

42. パーキンソン病の処置および／または予防のための医薬を調製するための、項目 1
~ 35 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

43. 対象におけるパーキンソン病を処置および／または防止する方法であって、項目 1
~ 35 のいずれか 1 つに記載の化合物または項目 36 に記載の医薬組成物を、それを必要
とする対象に投与することを含む、方法。

10

20

30

40

50

44. 前記対象が、ヒトである、項目39、40または43に記載の方法。

45. mGluR3のポジティブアロステリックモジュレーターとしての、項目1～35のいずれか1つに記載の化合物のインビトロ使用。

46. 代謝型グルタミン酸受容体3 (mGluR3) に結合する薬剤を同定するための方法であって、以下のステップ：

(a) mGluR3を、放射性標識または蛍光標識されている項目1～35のいずれか1つに記載の化合物に、化合物がmGluR3に結合することを可能にする条件下で接触させ、それにより結合した標識化合物を生成するステップ；

(b) 試験薬剤の非存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出するステップ；

(c) 結合した標識化合物を試験薬剤に接触させるステップ；

(d) 試験薬剤の存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出するステップ；および

(e) ステップ(d)において検出されたシグナルをステップ(b)において検出されたシグナルと比較して、試験薬剤がmGluR3に結合するかどうかを決定するステップを含む、方法。

【0253】

本発明は、これより、以下の実施例を参照することにより説明されるが、これらの実施例は単なる例示にすぎず、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0254】

このセクションにおいて、「化合物」という用語は、合成中間体を指し、「実施例」という用語は、本発明による一般式(I)の化合物を指す。

このセクションに記載されている化合物／実施例は、それらの化学式およびそれらの対応する化学名によって定義される。本明細書に示されている任意の化学式と対応する化学名との間に矛盾がある場合、本発明は、化学式により定義される化合物／実施例、および化学名により定義される化合物／実施例の両方に関し、特に化学式により定義される化合物／実施例に関する。

実験：

実験セクション

すべての試薬は市販グレードであり、さらに精製することなく使用した。市販の無水溶媒を、不活性雰囲気下で行われる反応に使用した。カラムクロマトグラフィーに一般的に使用したシリカゲルは、SDSシリカゲル(60AAC 40～63 μM)であった。薄層クロマトグラフィーは、プレコートシリカゲルF-254プレートをを用いて行った。¹H NMRスペクトルは、Bruker AMX-400分光計で記録した。プロトン化学シフトは、残留CDCl₃ (7.27 ppm)、DMSO-D₆ (2.51 ppm) またはD₂O (4.60 ppm) に対して列挙した。分裂パターンは、s (一重線)、d (二重線)、dd (二重二重線)、t (三重線)、tt (三重三重線)、td (三重二重線)、q (四重線)、quint (五重線)、sex (六重線)、sept (七重線)、m (多重線)、b (幅広) と表す。

【0255】

エレクトロスプレーMSスペクトルは、WatersマイクロマスプラットフォームLCMS分光計で得た。

質量スペクトルはすべて、フルスキャン実験(質量範囲100～800 amu)であった。質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を用いて得た。HPLCシステムは、2767サンプルマネージャー、2525ポンプ、フォトダイオードアレイ検出器(190～400 nm)を備えたWatersプラットフォームであった。使用したカラムは、分析モードにおいてXBridge C18 3.5 μM (4.6×50 mm)であり、分取モードにおいてXBridge C18 OBD 5 μM (30×100 mm)であった。両方の場合における移動相は、AとBとの適切な勾配であった。Aは、0.05%のT

10

20

30

40

50

F Aを含有する水であり、Bは、0.05%のT F Aを含有するM e O Hであった。流速は、分析モードにおいて1分当たり1m Lであり、分取モードにおいて25m L分であった。L C M Sはすべて、室温で行った。各分取H P L Cの終了時に、管を収集し、T F Aを炭酸カリウムで中和した後、生成物の抽出または濾過を行った。マイクロ波実験は、B i o t a g e I n i t i a t o rで行った。マイクロ波は、選択された温度に可能な限り早く達するように出力を調節する。各実験の時間は、選択された温度での時間である。

【0256】

融点は、B a r n s t e a d E l e c t r o t h e r m a l 9100で測定し、補正は行わない。

一般手順I：対応するフルオロベンゾニトリルAおよびメチルエステルB、B'およびB''からの中間体C、C'およびC''の形成（スキーム1および2）

方法（i）：油浴加熱下：

0℃で、DMF（0.80mol・L⁻¹）中の水素化ナトリウム（油中60%分散物、1.5当量）の懸濁液に、DMF（0.65mol・L⁻¹）中のメチルエステルB、B'またはB''（1.0当量）の溶液をゆっくりと添加し、続いて、15分後、DMF（0.65mol・L⁻¹）中のフルオロベンゾニトリルA（1.1当量）の溶液を添加した。反応混合物を70℃（油浴）で3時間撹拌した後、NH₄Clの氷冷飽和水溶液に注ぎ入れ、CH₂Cl₂で2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液としてシクロヘキサン中EtOAcの勾配を使用）により精製して、生成物を得た。

方法（ii）：マイクロ波照射下：

不活性雰囲気下、DMF（0.20mol・L⁻¹）中のフルオロベンゾニトリルA（1.0当量）、メチルエステルB、B'またはB''（1.0当量）および炭酸セシウム（2.5当量）の混合物を、130℃で10分間マイクロ波照射に供した。反応混合物をHCl水溶液（1N）で中和し、次いでEtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液としてシクロヘキサン中EtOAcの勾配を使用）により精製して、生成物を得た。

化合物1：1-（5-ブロモ-2-シアノフェニル）-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリルおよびメチル-2-ピロールカルボキシレートから出発し、一般手順I（i）に従って、化合物1を得た。これを白色固体として収率80%で単離した。

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-D₆）: 7.91 (m, 3H, Ar); 7.38 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.11 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.66 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [⁷⁹Br] - OCH₃ + H)⁺ = 275。

化合物2：4-ブロモ-1-（5-ブロモ-2-シアノフェニル）-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリルおよび4-ブロモ-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステルから出発し、一般手順I（ii）に従って、化合物2を得た。これを白色固体として収率72%で単離した。

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-D₆）: 8.02 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.96 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.93 (dd, J 8.2, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.65 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.18 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.67 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [⁷⁹Br] [⁸⁰Br] + H)⁺ = 385。

化合物3：4-クロロ-1-（5-ブロモ-2-シアノフェニル）-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリルおよび4-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステルから出発し、一般手順I（ii）に従って、化合物3を得た。これをベージュ色固体として収率46%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.03 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.96 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.93 (dd, J 8.2, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.64 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.14 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.67 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] [35Cl] + H) + = 339。

化合物4: 3-クロロ-1-(5-ブromo-2-シアノフェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよび3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステルから出発し、一般手順I (ii)に従って、化合物4を得た。これを白色固体として収率43%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.00 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.92 (dd, J 8.2, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.45 (d, J 3.1 Hz, 1H, Ar); 6.59 (d, J 3.1 Hz, 1H, Ar); 3.67 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] [35Cl] + H) + = 339。

10

化合物5: 1-(5-ブromo-2-シアノ-3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

4-ブromo-2, 6-ジフルオロベンゾニトリルおよびメチル-2-ピロールカルボキシレートから出発し、一般手順I (i)に従って、化合物5を得た。これを白色固体として収率72%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.13 (dd, J 8.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.87 (m, 1H, Ar); 7.41 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.13 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.45 (d, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.68 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] + H) + = 323。

20

化合物6: 1-(5-ブromo-2-シアノ-6-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

4-ブromo-2, 3-ジフルオロベンゾニトリルおよびメチル-2-ピロールカルボキシレートから出発し、一般手順I (i)に従って、化合物6を得た。これを黄色油状物として収率24%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.09 (dd, J 8.5, 6.6 Hz, 1H, Ar); 7.85 (dd, J 8.5, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.47 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.16 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.49 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.68 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] + H) + = 323。

30

化合物7: 1-(5-ブromo-2-シアノ-4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

4-ブromo-2, 5-ジフルオロベンゾニトリルおよびメチル-2-ピロールカルボキシレートから出発し、一般手順I (i)に従って、化合物7を得た。これを白色固体として収率47%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.22 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 8.14 (d, J 6.3 Hz, 1H, Ar); 7.37 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.11 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.67 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] + H) + = 323。

化合物8: 1-(5-ブromo-2-シアノフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

40

4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよび4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステルから出発し、一般手順I (ii)に従って、化合物8を得た。これを白色固体として収率70%で単離した。

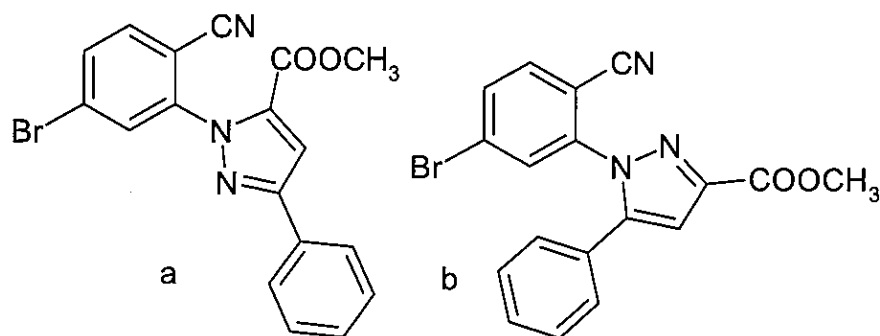
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.06 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.97 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.93 (m, 2H, Ar); 7.70 (m, 2H, Ar); 7.55 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.39 (m, 2H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 3.70 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] - OCH₃ + H) + = 349。

化合物9: 2-(5-ブromo-2-シアノフェニル)-5-フェニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル a およびその不所望の異性体 b。

50

【0257】

【化36】



10

【0258】

4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよびメチル3-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから出発し、一般手順I (ii) に従って、化合物9を得た。これを白色固体として収率29%で、異性体aおよびbの1:1混合物として単離した。混合物を分離することなく次のステップに持ち越した。M/Z (M [79Br] + H) + = 382.0。

化合物10: 1-(5-ブromo-2-シアノフェニル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル

20

4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよび4-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステルから出発し、一般手順I (ii) に従って、化合物10を得た。これを白色固体として収率81%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.33 (s, 1H, Ar); 8.23 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.06 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 8.01 (dd, J 8.3, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.89 (m, 2H, Ar); 7.46 (m, 2H, Ar); 7.34 (m, 1H, Ar); 4.24 (q, J 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1.19 (t, J 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃). M/Z (M [79Br] + H) + = 396.0。

化合物11: 1-(4-ブromo-2-シアノフェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

30

5-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよびメチル-2-ピロールカルボキシレートから出発し、一般手順I (i) に従って、化合物11を得た。これを白色固体として収率75%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.33 (d, J 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.03 (dd, J 8.4, 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.54 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.36 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.12 (dd, J 3.9, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.44 (dd, J 3.9, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.66 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] - OCH₃ + H) + = 275。

化合物12: 1-(3-ブromo-2-シアノフェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

40

6-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよびメチル-2-ピロールカルボキシレートから出発し、一般手順I (i) に従って、化合物12を得た。これをベージュ色固体として収率81%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.99 (dd, J 8.2, 1.0 Hz, 1H, Ar); 7.75 (t, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.61 (dd, J 8.2, 1.0 Hz, 1H, Ar); 7.39 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.12 (dd, J 3.9, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.44 (dd, J 3.9, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.66 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] + H) + = 305。

化合物13: 1-(6-ブromo-2-シアノフェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

3-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよびメチル-2-ピロールカルボキシレートから出発し、一般手順I (i) に従って、化合物13を得た。これをベージュ色固体とし

50

て収率50%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.13 (dd, J 8.2, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.04 (dd, J 8.2, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.61 (t, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.11 (dd, J 3.9, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.47 (dd, J 3.9, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.64 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [⁷⁹Br] + H)⁺ = 305。

化合物14: 1-(4-ブromo-2-シアノフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

5-ブromo-2-フルオロベンゾニトリルおよび4-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステルから出発し、一般手順I (ii)に従って、化合物14を得た。

これをベージュ色固体として収率64%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.37 (d, J 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.08 (d, J 8.5, 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.89 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.70 (m, 2H, Ar); 7.65 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.56 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.39 (m, 2H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 3.70 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [⁷⁹Br] + H)⁺ = 381.1。

一般手順II: 中間体C、C'、C''、CiからのベンゾジアゼピノンD、D'、D''、Diの形成(スキーム1、2および4)

不活性および無水条件下、室温で、エチルマグネシウムブロミド(THF中1M溶液、2.0当量)を、CH₂Cl₂(0.20mol・L⁻¹)中の中間体C、C'、C''、Ci

(1.0当量)およびチタンイソプロポキシド(1.0当量)の溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌して、暗褐色溶液を得た。反応が完了していない場合、さらに1.0~2.0当量のエチルマグネシウムブロミド(THF中1M溶液)を添加し、反応混合物を室温で1時間さらに攪拌した。0℃に冷却した後、反応混合物をHCl(水中1N)で加水分解し、CH₂Cl₂で2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン中EtOAcの勾配を使用)により精製して、生成物を得た。

化合物15: 9-ブromo-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

化合物1から出発し、一般手順IIに従って、化合物15を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド(THF中1M溶液、1.0当量)の添加により、反応を完了させた。化合物15を褐色固体として収率62%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.62 (s, 1H, NH); 7.76 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.58 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.51 (dd, J 8.2, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 6.90 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.50 (m, 1H, シクロプロピル); 1.20 (m, 1H, シクロプロピル); 0.79 (m, 1H, シクロプロピル); 0.47 (m, 1H, シクロプロピル)。M/Z (M [⁷⁹Br] + H)⁺ = 303。

化合物16: 2,9-ジブromo-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

化合物2から出発し、一般手順IIに従って、化合物16を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド(THF中1M溶液、1.0当量)の添加により、反応を完了させた。化合物16を白色固体として収率49%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.79 (s, 1H, NH); 7.82 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.80 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.55 (dd, J 8.1, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 6.91 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 1.53 (m, 1H, シクロプロピル); 1.22 (m, 1H, シクロプロピル); 0.85 (m, 1H, シクロプロピル); 0.51 (m, 1H, シクロプロピル)。M/Z (M [⁷⁹Br] [⁸¹Br] + H)⁺ = 383。

化合物17: 9-ブromo-2-クロロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

化合物3から出発し、一般手順IIに従って、化合物17を白色固体として収率57%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.79 (s, 1H, NH); 7.82 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.

10

20

30

40

50

7.8 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.54 (dd, J 8.1, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 6.86 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 1.52 (m, 1H, シクロプロピル); 1.21 (m, 1H, シクロプロピル); 0.85 (m, 1H, シクロプロピル); 0.51 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] [35Cl] + H) + = 337.

化合物18: 9-ブロモ-3-クロロースピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物4から出発し、一般手順IIに従って、化合物18を得た。完全な変換を得るために、エチルマグネシウムブロミド (THF中1M溶液、2.0当量) をさらに2回、毎回1時間攪拌した後に添加した。化合物18をベージュ色固体として収率62%で単離した。1H-NMR (400 MHz, DMSO-D6): 8.73 (s, 1H, NH); 7.70 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.46 (m, 2H, Ar); 7.28 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 6.43 (d, J 3.1 Hz, 1H, Ar); 1.43 (m, 1H, シクロプロピル); 1.09 (m, 1H, シクロプロピル); 0.75 (m, 1H, シクロプロピル); 0.42 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] [35Cl] + H) + = 337.

10

化合物19: 9-ブロモ-7-フルオロースピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物5から出発し、一般手順IIに従って、化合物19を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド (THF中1M溶液、2.0当量) の添加により、反応を完了させた。化合物19を褐色固体として収率42%で単離した。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-D6): 8.78 (s, 1H, NH); 7.64 (m, 1H, Ar); 7.61 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.55 (dd, J 9.8, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 6.90 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.51 (m, 1H, シクロプロピル); 1.40 (m, 1H, シクロプロピル); 0.71 (m, 1H, シクロプロピル); 0.51 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 321.

20

化合物20: 9-ブロモ-10-フルオロースピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物6から出発し、一般手順IIに従って、化合物20を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド (THF中1M溶液、2.0当量) の添加により、反応を完了させた。化合物20を褐色固体として収率57%で単離した。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-D6): 8.69 (s, 1H, NH); 7.67 (dd, J 8.5, 6.5 Hz, 1H, Ar); 7.44 (m, 1H, Ar); 7.25 (dd, J 8.5, 1.5 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.50 (m, 1H, シクロプロピル); 1.21 (m, 1H, シクロプロピル); 0.76 (m, 1H, シクロプロピル); 0.52 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 321.

30

化合物21: 9-ブロモ-8-フルオロースピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物7から出発し、一般手順IIに従って、化合物21を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド (THF中1M溶液、1.5当量) の添加により、反応を完了させた。化合物21をベージュ色固体として収率41%で単離した。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-D6): 8.63 (s, 1H, NH); 7.90 (d, J 6.3 Hz, 1H, Ar); 7.55 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.49 (d, J 8.8 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.58 (m, 1H, シクロプロピル); 1.21 (m, 1H, シクロプロピル); 0.79 (m, 1H, シクロプロピル); 0.53 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 321.

40

化合物22: 9-ブロモ-2-フェニルースピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物8から出発し、一般手順IIに従って、化合物22を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド (THF中1M溶液、1.0当量) の添加により、反応を完了させた。化合物22を白色固体として収率64%で単離した。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-D6): 8.70 (s, 1H, NH); 8.12 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.93 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.78 (m, 2H, Ar); 7.54 (dd, J 8.1, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.

50

40 (m, 3H, Ar); 7.33 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 1.54 (m, 1H, シクロプロピル); 1.24 (m, 1H, シクロプロピル); 0.88 (m, 1H, シクロプロピル); 0.55 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 379.

化合物 23: 9-ブロモ-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物 9 (異性体の混合物) から出発し、一般手順 I I に従って、化合物 23 を得た。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、反応を完了させるために、さらに 2.0 当量のエチルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M 溶液) を添加した。化合物 23 を白色固体として収率 53% で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D6): 9.20 (s, 1H, NH); 8.05 (m, 3H, Ar); 7.61 (dd, J 8.2, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.58 (s, 1H, Ar); 7.52-7.40 (m, 4H, Ar); 1.62 (m, 1H, シクロプロピル); 1.24 (m, 1H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.61 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 380.0.

化合物 24: 9-ブロモ-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物 10 から出発し、一般手順 I I に従って、化合物 24 を得た。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。化合物 24 を白色固体として収率 14% で単離した。M/Z (M [79Br] + H) + = 380.0.

化合物 25: 8-ブロモスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物 11 から出発し、一般手順 I I に従って、化合物 25 を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M 溶液、1.0 当量) の添加により、反応を完了させた。化合物 25 をベージュ色固体として収率 60% で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D6): 8.62 (s, 1H, NH); 7.65 (dd, J 8.4, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.60 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.49 (m, 2H, Ar); 6.90 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.62 (m, 1H, シクロプロピル); 1.22 (m, 1H, シクロプロピル); 0.80 (m, 1H, シクロプロピル); 0.50 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 303.

化合物 26: 7-ブロモスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物 12 から出発し、一般手順 I I に従って、化合物 26 を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M 溶液、1.0 当量) の添加により、反応を完了させた。化合物 26 を褐色固体として収率 25% で単離した。M/Z (M [79Br] + H) + = 303.

化合物 27: 10-ブロモスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物 13 から出発し、一般手順 I I に従って、化合物 27 を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M 溶液、1.0 当量) の添加により、反応を完了させた。化合物 27 を黄色固体として収率 61% で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D6): 8.65 (s, 1H, NH); 7.78 (dd, J 8.2, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.45 (dd, J 8.2, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.42 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.29 (t, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 6.77 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.36 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.48 (m, 1H, シクロプロピル); 1.17 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル); 0.45 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 303.

化合物 28: 8-ブロモ-2-フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物 14 から出発し、一般手順 I I に従って、化合物 28 を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M 溶液、1.5 当量) の添加により、反応を完了させた。化合物 28 を褐色固体として収率 60% で単離した。

10

20

30

40

50

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.71 (s, 1H, NH); 8.02 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.76 (m, 2H, Ar); 7.70 (dd, J 8.4, 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.63 (m, 2H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 7.33 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 1.64 (m, 1H, シクロプロピル); 1.23 (m, 1H, シクロプロピル); 0.88 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 379。

一般手順 I I I : 求電子剤 E によるベンゾジアゼピノン D、D'、D'' および Di からの N-置換ベンゾジアゼピノン F、F'、F'' および Fi の形成 (スキーム 1、2、3 および 4) 無水条件下、氷浴により冷却した DMF (c = 0.1 mol/L) 中のベンゾジアゼピノン D、D'、D'' または Di (1.0 当量) の溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散物、1.7 当量) を 3 回に分けて添加した。混合物を 15 分間攪拌し、次いで求電子剤 E (2.0 当量) を添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温で攪拌した。反応が完了したら、混合物を HCl 水溶液 (1N) で加水分解し、生成物を濾過により収集するか、または EtOAc で抽出した。生成物を抽出したら、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

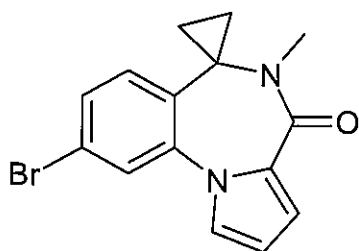
【0259】

実施例 1

9-ブロモ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0260】

【化 37】



【0261】

ヨードメタンの存在下、化合物 15 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 1 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 MeOH、0% ~ 5%) により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 80% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.78 (d, J 1.9 Hz 1H, Ar); 7.53 (m, 2H, Ar); 7.45 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 6.85 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.40 (t, J 3.0 Hz, 1H, Ar); 2.89 (s, 3H, CH₃); 1.43 (m, 2H, シクロプロピル); 0.88 (m, 1H, シクロプロピル); 0.52 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 317。

【0262】

実施例 2

9-ブロモ-5-メトキシメチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0263】

10

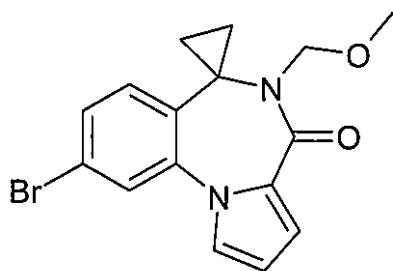
20

30

40

50

【化 38】



【0264】

クロロメチルメチルエーテルの存在下、化合物 15 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 2 を得た。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 70% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.79 (d, J 1.8 Hz 1H, Ar); 7.60 (dd, J 2.9, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.52 (dd, J 8.0, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.44 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 6.96 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.45 (dd, J 3.7, 2.9 Hz, 1H, Ar); 4.98 (d, J 10.1 Hz, 1H, CH); 4.66 (d, J 10.1 Hz, 1H, CH); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.66 (m, 1H, シクロプロピル); 1.48 (m, 1H, シクロプロピル); 0.86 (m, 1H, シクロプロピル); 0.52 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 347.

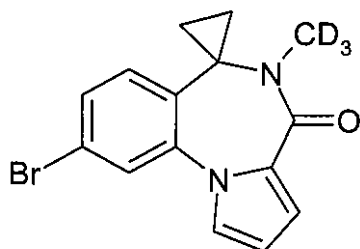
【0265】

実施例 3

9-ブロモ-5-(メチル-d₃)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0266】

【化 39】



【0267】

ヨードメタン-d₃の存在下、化合物 15 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 3 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 EtOAc、50%~100%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 99% で得た。M/Z (M [79Br] + H) + = 320.

【0268】

実施例 4

2,9-ジブロモ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0269】

10

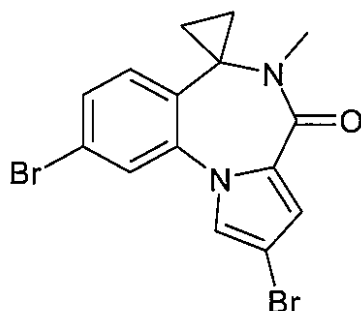
20

30

40

50

【化 4 0】



10

【 0 2 7 0】

ヨードメタンの存在下、化合物 16 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 4 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 E t O A c、50%～100%）により精製して、生成物を黄色固体として収率 70% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.84 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.76 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 8.2, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.47 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 6.88 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.89 (s, 3H, CH₃); 1.44 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79 Br] [81 Br] + H)⁺ = 397。

20

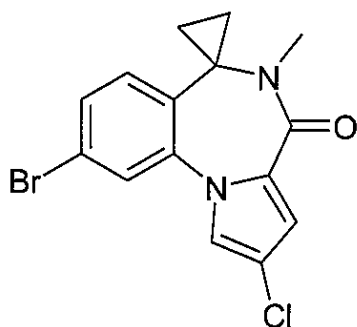
【 0 2 7 1】

実施例 5

9-ブロモ-2-クロロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【 0 2 7 2】

【化 4 1】



30

【 0 2 7 3】

ヨードメタンの存在下、化合物 17 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 5 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 E t O A c、50%～100%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 93% で得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.83 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.74 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 8.1, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.47 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 6.84 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 2.89 (s, 3H, CH₃); 1.45 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79 Br] [35 Cl] + H)⁺ = 351。

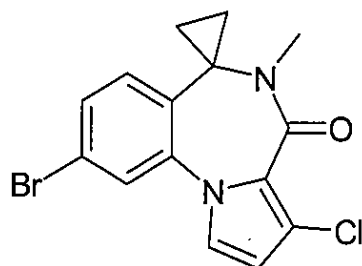
【 0 2 7 4】

実施例 6

9-ブロモ-3-クロロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

50

， 4] ジアゼピン-6， 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン
 【0275】
 【化42】



10

【0276】

ヨードメタンの存在下、化合物18から出発し、一般手順IIIに従って、実施例6を得た。反応混合物を室温で2時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物をベージュ色固体として収率92%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.82 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 8.1, 1.9 Hz 1H, Ar); 7.52 (d, J 3.1 Hz, 1H, Ar); 7.46 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 6.51 (d, J 3.1 Hz, 1H, Ar); 2.88 (s, 3H, CH₃); 1.44 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] [35Cl] + H)⁺ = 351。

20

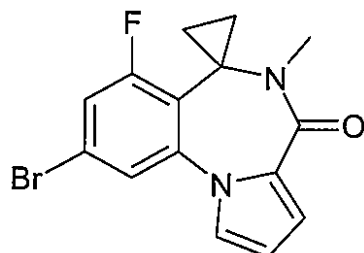
【0277】

実施例7

9-ブロモ-7-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6，1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0278】

【化43】



30

【0279】

ヨードメタンの存在下、化合物19から出発し、一般手順IIIに従って、実施例7を得た。反応混合物を室温で30分間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中EtOAc、0%~60%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率76%で得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.68 (m, 1H, Ar); 7.58 (m, 2H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.62 (m, 1H, シクロプロピル); 1.45 (m, 1H, シクロプロピル); 0.86 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 335。

【0280】

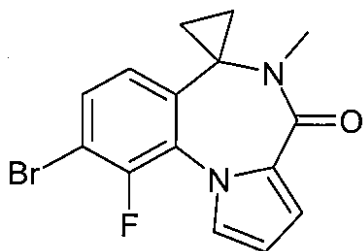
実施例8

9-ブロモ-10-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6，1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0281】

50

【化 4 4】



【0 2 8 2】

ヨードメタンの存在下、化合物 20 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 8 を得た。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 EtOAc、0%～50%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 72% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.69 (dd, J 8.4, 6.6 Hz, 1H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 8.4, 1.4 Hz, 1H, Ar); 6.83 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.88 (s, 3H, CH₃); 1.44 (m, 2H, シクロプロピル); 0.86 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 335。

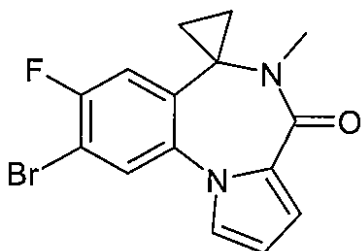
【0 2 8 3】

実施例 9

9-ブロモ-8-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0 2 8 4】

【化 4 5】



【0 2 8 5】

ヨードメタンの存在下、化合物 21 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 9 を得た。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 89% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.93 (d, J 5.6 Hz, 1H, Ar); 7.61 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.51 (s, 1H, Ar); 6.84 (s, 1H, Ar); 6.40 (s, 1H, Ar); 2.90 (s, 3H, CH₃); 1.46 (m, 2H, シクロプロピル); 0.89 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 335。

【0 2 8 6】

実施例 10

9-ブロモ-2-フェニル-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0 2 8 7】

10

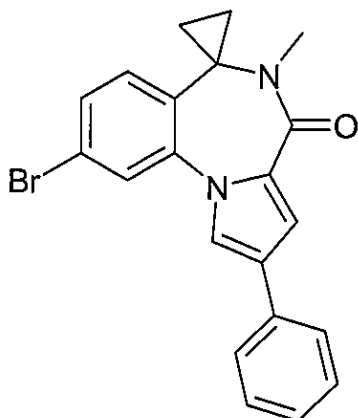
20

30

40

50

【化 4 6】



10

【0288】

ヨードメタンの存在下、化合物 22 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 10 を得た。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 91% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.10 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.90 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.79 (m, 2H, Ar); 7.52 (dd, J 8.1, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.40 (m, 3H, Ar); 7.31 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.22 (m, 1H, Ar); 2.90 (s, 3H, CH₃); 1.40 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.55 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79 Br] + H)⁺ = 393。

20

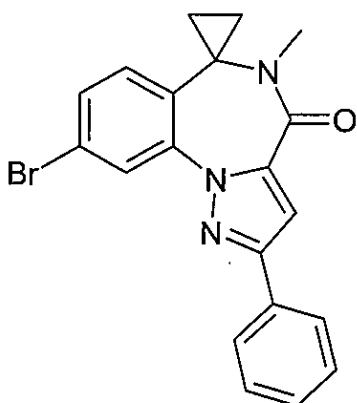
【0289】

実施例 11

9-ブロモ-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0290】

【化 4 7】



30

【0291】

ヨードメタンの存在下、化合物 23 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 11 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物をベージュ色固体として定量的収率で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.04 (m, 3H, Ar); 7.63 (dd, J 8.0, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.56 (s, 1H, Ar); 7.53 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.49 (m, 2H, Ar); 7.41 (m, 1H, Ar); 2.98 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.07 (m, 1H, シクロプロピル); 0.62 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79 Br] + H)⁺ = 394.0。

40

【0292】

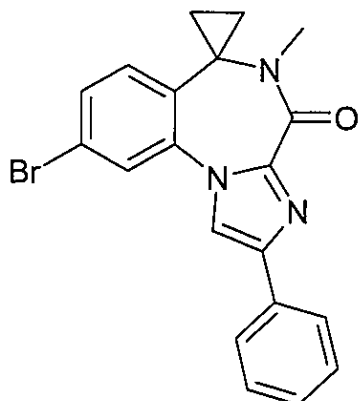
実施例 12

50

9-ブロモ-6,6-スピロシクロプロピル-5-メチル-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-3,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-4-オン

【0293】

【化48】



10

【0294】

ヨードメタンの存在下、化合物24から出発し、一般手順IIIに従って、実施例12を得た。反応混合物を室温で2時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物を黄色固体として収率91%で得た。M/Z (M [79Br] + H) + = 394.0。

20

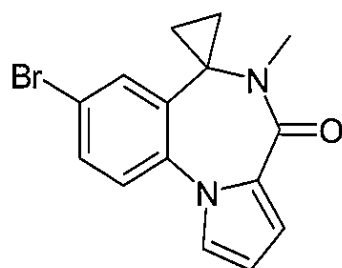
【0295】

実施例13

8-ブロモ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0296】

【化49】



30

【0297】

ヨードメタンの存在下、化合物25から出発し、一般手順IIIに従って、実施例13を得た。反応混合物を室温で16時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中EtOAc、0%~20%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率68%で得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.74 (d, J 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.68 (dd, J 8.4, 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.52 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.46 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.92 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 1H, シクロプロピル); 1.42 (m, 1H, シクロプロピル); 0.90 (m, 1H, シクロプロピル); 0.54 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 317.

【0298】

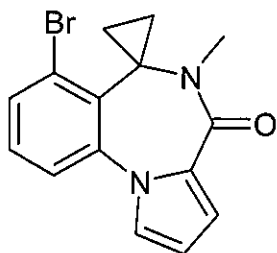
実施例14

7-ブロモ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0299】

50

【化 5 0】



【0 3 0 0】

ヨードメタンの存在下、化合物 2 6 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 1 4 を得た。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 E t O A c、0 % ~ 5 0 %）により精製して、生成物を褐色固体として収率 7 4 % で得た。M / Z (M [7 9 B r] + H) + = 3 1 7。

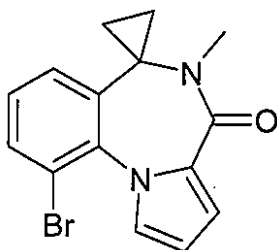
【0 3 0 1】

実施例 1 5

1 0 - ブロモ - 5 - メチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン

【0 3 0 2】

【化 5 1】



【0 3 0 3】

ヨードメタンの存在下、化合物 2 7 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 1 5 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 E t O A c、0 % ~ 5 0 %）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 7 3 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.80 (dd, J 8.2, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.54 (dd, J 8.2, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.42 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.31 (t, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 6.74 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.36 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.85 (s, 3H, CH₃); 1.42 (m, 2H, シクロプロピル); 0.77 (m, 1H, シクロプロピル); 0.50 (m, 1H, シクロプロピル). M / Z (M [7 9 B r] + H) + = 3 1 7。

【0 3 0 4】

実施例 1 6

8 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン

【0 3 0 5】

10

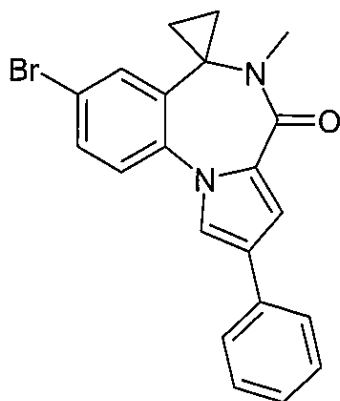
20

30

40

50

【化 5 2】



【0306】

ヨードメタンの存在下、化合物 28 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 16 を得た。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 MeOH、0%~1%）により精製して、生成物を褐色固体として収率 83% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.98 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.75 (m, 3H, Ar); 7.72 (dd, J 8.5, 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.64 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (m, 2H, Ar); 7.29 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.23 (m, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.56 (m, 1H, シクロプロピル); 1.44 (m, 1H, シクロプロピル); 0.97 (m, 1H, シクロプロピル); 0.62 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H) + = 393。

一般手順 I V: ベンゾジアゼピノン F、F i からのベンゾジアゼピノンボロン酸エステル J、J i の形成（スキーム 1 および 4）

不活性雰囲気下、DMF (0.10 mol, L⁻¹) 中のハロゲン化物 F、F i (1.0 当量)、ビス(ピナコラト)ジボラン (2.0 当量)、酢酸ナトリウム (2.5 当量) および PdCl₂(dppf)₂ (0.2 当量) の混合物を、80℃で3日間加熱した。冷却した後、反応混合物を加水分解し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。

化合物 29: 9-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

実施例 10 から出発し、一般手順 I V に従って、化合物 29 を得た。化合物 29 を褐色固体として収率 91% で得たが、これは、LC/MS 分析によれば 1/3 のボロン酸類似体含有していた。これを精製することなく粗製のまま次のステップに持ち越した。M/Z (M+H) + = 441.4 (ボロン酸エステル)。M/Z (M+H) + = 359.3 (ボロン酸)。

化合物 30: 9-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

実施例 11 から出発し、一般手順 I V に従って、化合物 30 を得た。化合物 30 を褐色固体として定量的収率で得たが、これは、LC/MS 分析によれば 1/3 のボロン酸類似体含有していた。これを精製することなく粗製のまま次のステップに持ち越した。M/Z (M+H) + = 442.1 (ボロン酸エステル)。M/Z (M+H) + = 360.1 (ボロン酸)。

化合物 31: 5-メチル-9-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

実施例 1 から出発し、一般手順 I V に従って、化合物 31 を得た。Et₂O 中で摩砕して

、粗生成物をベージュ色固体として収率 80% で得た。これを精製することなく粗製のまま次のステップに持ち越した。M/Z (M+H)⁺ = 365.3。

化合物 32: 5-(メチル-d₃)-9-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

実施例 3 から出発し、一般手順 I V に従って、化合物 32 を得た。Et₂O 中で摩砕して、粗生成物を褐色固体として定量的収率で得た。これを精製することなく粗製のまま次のステップに持ち越した。M/Z (M+H)⁺ = 368.4。

一般手順 V: ジブromo置換中間体 C からの R1-置換中間体 C i の形成 (スキーム 4)
不活性雰囲気下、THF (0.15 mol, L-1) 中のジブromo中間体 C (1.0 当量)、ボロン酸またはエステル G (1.1 当量)、フッ化セシウム (3.0 当量) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.10 当量) の混合物を、70°C で 24 時間加熱した。冷却した後、反応混合物を加水分解し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液としてシクロヘキサン中 EtOAc の勾配を使用) により精製して、生成物を得た。

化合物 33: 1-[2-シアノ-5-(2-メチルピリジン-3-イル)-フェニル]-4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

化合物 2 および 2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルから出発し、一般手順 V に従って、化合物 33 を得た。これをベージュ色固体として収率 78% で単離した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.53 (dd, J 4.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.09 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.72 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.69 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.36 (dd, J 7.9, 4.8 Hz, 1H, Ar); 7.17 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.67 (s, 3H, CH₃); 2.47 (s, 3H, CH₃). M/Z (M[⁷⁹Br] + H)⁺ = 396。

化合物 34: 2-ブromo-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

化合物 33 から出発し、一般手順 I I に従って、化合物 34 を得た。さらなるエチルマグネシウムブromid (THF 中 1 M 溶液、1.0 当量) の添加により、反応を完了させた。化合物 34 を白色固体として収率 55% で単離した。M/Z (M[⁷⁹Br] + H)⁺ = 394。

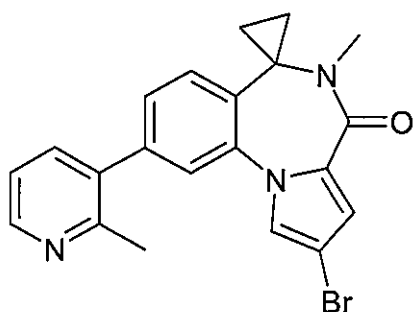
【0307】

実施例 17

2-ブromo-5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0308】

【化53】



【0309】

ヨードメタンの存在下、化合物 34 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 17 を

得た。反応混合物を室温で3時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物を黄色固体として収率88%で得た。 $M/Z (M [^{79}Br] + H)^+ = 408.0$ 。

化合物35: 1-[2-シアノ-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-フェニル]-4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

化合物2および2-メチルピリジン-5-ボロン酸から出発し、一般手順Vに従って、化合物35を得た。これを白色固体として収率54%で単離した。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 8.94 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar); 8.17 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H, Ar); 8.08 (m, 3H, Ar); 7.71 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.41 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.20 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.67 (s, 3H, CH_3); 2.54 (s, 3H, CH_3). $M/Z (M [^{79}Br] + H)^+ = 396$ 。

化合物36: 2-ブromo-9-(6-メチルピリジン-3-イル)-6,6-スピロシクロプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン

化合物35から出発し、一般手順IIに従って、化合物36を得た。さらなるエチルマグネシウムブロミド (THF中1M溶液、1.0当量) の添加により、反応を完了させた。化合物36を灰色固体として収率65%で単離した。 $M/Z (M [^{79}Br] + H)^+ = 394$ 。

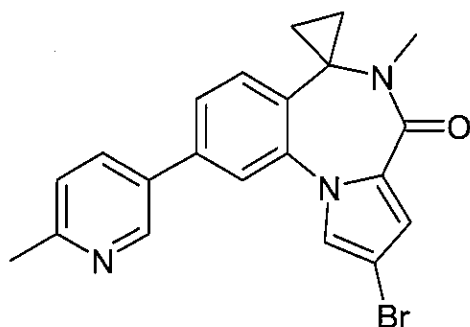
【0310】

実施例18

2-ブromo-5-メチル-9-(6-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0311】

【化54】



【0312】

ヨードメタンの存在下、化合物36から出発し、一般手順IIIに従って、実施例18を得た。反応混合物を室温で1時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物を黄色固体として収率97%で得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 8.88 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar); 8.11 (dd, J 8.1, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.93 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.88 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.61 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.37 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 6.89 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 2.92 (s, 3H, CH_3); 2.52 (s, 3H, CH_3); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.62 (m, 1H, シクロプロピル). $M/Z (M [^{79}Br] + H)^+ = 408.0$ 。

化合物37: 1-[2-シアノ-5-(2-エチルピリジン-3-イル)-フェニル]-4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

化合物2および2-エチルピリジン-3-ボロン酸から出発し、一般手順Vに従って、化合物37を得た。これを白色固体として収率70%で単離した。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 8.59 (d, J 4.9 Hz, 1H, Ar); 8.09 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 7.69 (m, 3H, Ar); 7.67 (dd, J 7.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.35 (dd, J 8.3, 4.9

Hz, 1H, Ar); 7.18 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.67 (s, 3H, CH₃); 2.74 (q, J 7.7 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1.14 (t, J 7.7 Hz, 3H, CH₂-CH₃). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 410.

化合物38: 2-ブロモ-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

化合物37から出発し、一般手順IIに従って、化合物38を褐色固体として収率50%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.82 (s, 1H, NH); 8.55 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.80 (d, J 2.0 Hz 1H, Ar); 7.69 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.56 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.51 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.31 (dd, J 7.8, 4.8 Hz, 1H, Ar); 6.91 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 2.74 (q, J 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1.59 (m, 1H, シクロプロピル); 1.23 (m, 1H, シクロプロピル); 1.14 (t, J 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 0.88 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 408.

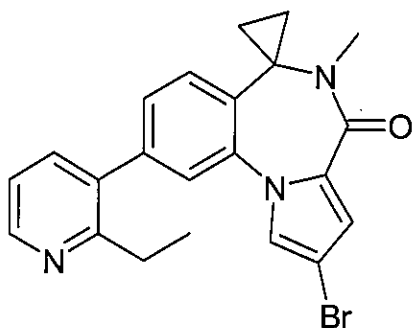
【0313】

実施例19

2-ブロモ-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0314】

【化55】



【0315】

ヨードメタンの存在下、化合物38から出発し、一般手順IIIに従って、実施例19を得た。反応混合物を室温で4時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物をベージュ色固体として収率97%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.55 (dd, J 4.8, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.78 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.70 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.59 (m, 2H, Ar); 7.37 (dd, J 7.7, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.31 (dd, J 7.7, 4.8 Hz, 1H, Ar); 6.89 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 2.74 (q, J 7.6 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 1.16 (t, J 7.6 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 1.00 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 422.0.

一般手順VI: ベンゾジアゼピノンF、F'、F''、Fiおよびボロン酸誘導体Gからの、またはベンゾジアゼピノンJ、Jiおよびハロゲン化物誘導体IからのベンゾジアゼピノンK、K'およびK''の形成(スキーム1、2、3および4)。中間体T、T'、T₁'、T₂、T₃およびT₄からのR₁-置換ベンゾジアゼピノンU、U'、U''、U₁U₂、U₃およびU₄の形成(スキーム6、7および8)

方法(i): マイクロ波照射下:

不活性雰囲気下、DMFまたはDMA (0.10 mol. L⁻¹) およびNa₂CO₃水溶液 (1.2 mol. L⁻¹) の混合物中のハロゲン化物F、F'、F''、Fi、I、T、

10

20

30

40

50

T'、T''、 $\pm$ TT₂、T₃またはT₄（1.0当量）、ボロン酸誘導体GまたはJ、J_i（1.5当量）およびPdCl₂(dppf)₂（0.10当量）の混合物を、150℃で15分間マイクロ波照射に供した。反応混合物を加水分解し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、精製して、生成物を得た。

方法（ii）：油浴加熱下：

不活性雰囲気下、DMFまたはDMA（0.10mol・L⁻¹）およびNa₂CO₃水溶液（1.2mol・L⁻¹）の混合物中のハロゲン化物F、F'、F''、Fi、I、またはT、T'、T''、 $\pm$ TT₂、T₃、T₄（1.0当量）、ボロン酸誘導体GまたはJ、J_i（1.5当量）およびPdCl₂(dppf)₂（0.10当量）の混合物を、110℃で16時間加熱した。冷却した後、反応混合物を加水分解し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、精製して、生成物を得た。

10

一般手順VII：HCl塩の形成

方法（i）：DCM中：

ジクロロメタン中の遊離塩基の溶液に、HCl（Et₂O中2N溶液、5当量）を添加した。得られた沈殿物を収集し、Et₂Oで洗浄し、P₂O₅を用いて、減圧下、50℃で乾燥させた。

方法（ii）：MeOHからの濃縮：

メタノール中の遊離塩基の溶液または懸濁液に、HCl（MeOH中1.25N溶液、5当量）を添加した。混合物を激しく攪拌し、次いで濃縮した。残留物をEt₂Oに入れた。得られた固体を収集し、Et₂Oで洗浄し、P₂O₅を用いて、減圧下、50℃で乾燥させた。

20

方法（iii）：MeOHからの濾過：

遊離塩基をMeOH中に懸濁させ、メタノール中HCl（MeOH中1.25N溶液、5当量）を添加した。懸濁液を激しく攪拌し、次いで固体を収集し、Et₂Oで洗浄し、P₂O₅を用いて、減圧下、50℃で乾燥させた。

【0316】

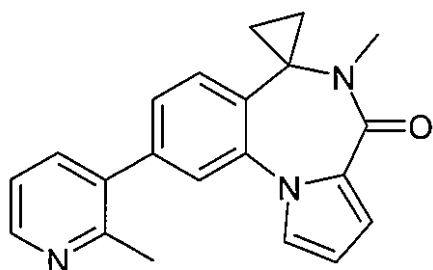
実施例20

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

30

【0317】

【化56】



40

【0318】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例1から出発し、一般手順VI（ii）に従って、実施例20を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中MeOH、1%～5%）により精製して、生成物を灰色固体として収率62%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.50 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, J 7.6, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.60 (d, J 7.6 Hz, 1H, Ar); 7.58 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.38 (dd, J 7.7, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 7.7, 4.

50

8 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.40 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.95 (s, 3H, CH₃); 2.69 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 330.0. MP: 200~210°C.

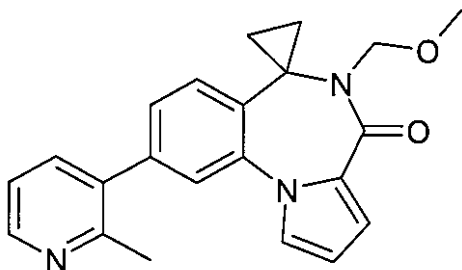
【0319】

実施例 21

5-メトキシメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0320】

【化57】



【0321】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例2から出発し、一般手順VI(ii)に従って、実施例21を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)により精製して、生成物を白色固体として収率20%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.42 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.65 (dd, J 7.7, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.54 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.51 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.50 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.30 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.25 (dd, J 7.7, 4.8 Hz, 1H, Ar); 6.90 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.37 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 4.92 (d, J 10.3 Hz, 1H, CH); 4.65 (d, J 10.3 Hz, 1H, CH); 2.91 (s, 3H, CH₃); 2.38 (s, 3H, CH₃); 1.64 (m, 1H, シクロプロピル); 1.48 (m, 1H, シクロプロピル); 0.84 (m, 1H, シクロプロピル); 0.52 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 360.0. MP: 138~142°C.

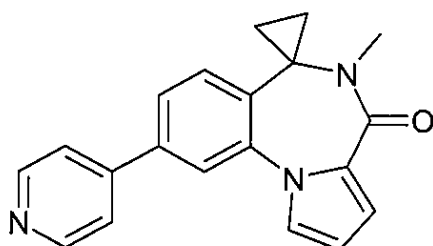
【0322】

実施例 22

5-メチル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0323】

【化58】



【0324】

4-ピリジンボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例22を得た。分取HPLCにより精製して、生成物を灰色固体として収率43%で得

た。塩形成を方法V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.97 (bs, 2H, Ar); 8.43 (d, J 5.8 Hz, 2H, Ar); 8.11 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.76 (m, 1H, Ar); 7.74 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 6.90 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.47 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 316.3. MP > 250°C。

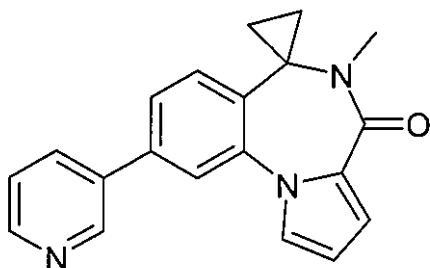
【0325】

実施例 23

5-メチル-9-(ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0326】

【化59】



【0327】

3-ピリジンボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i) に従って、実施例23を得た。分取HPLCにより精製して、生成物を灰色固体として収率50%で得た。塩形成を方法V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.28 (s, 1H, Ar); 8.83 (d, J 5.2 Hz, 1H, Ar); 8.74 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 8.00 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.96 (dd, J 8.0, 5.2 Hz, 1H, Ar); 7.80 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.69 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 6.89 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.46 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.56 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 316.3. MP > 250°C。

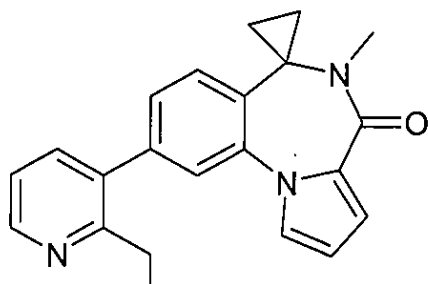
【0328】

実施例 24

5-メチル-9-(2-エチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0329】

【化60】



【0330】

2-エチルピリジン-3-ボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例24を得た。分取HPLCにより精製して、生成物を灰色固体として収率23%で得た。塩形成を方法VII(ii)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.76 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.26 (bs, 1H, Ar); 7.78 (bs, 1H, Ar); 7.66 (m, 2H, Ar); 7.53 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.42 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 2.94 (q, J 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 1.19 (t, J 7.4 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 0.95 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 344.4. MP: 136~143°C。

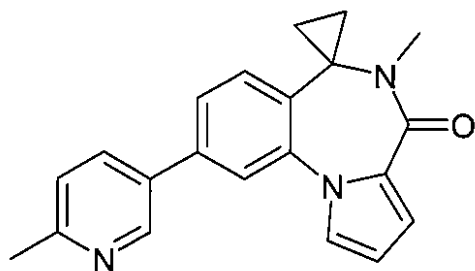
【0331】

実施例25

5-メチル-9-(6-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0332】

【化61】



【0333】

2-メチルピリジン-5-ボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例25を得た。分取HPLCにより精製して、生成物を白色固体として収率69%で得た。塩形成を方法VII(ii)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.99 (d, J 1.3 Hz, 1H, Ar); 8.57 (dd, J 8.5, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.78 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.72 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.59 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.51 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, Ar); 7.46 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 6.66 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.23 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.71 (s, 3H, CH₃); 2.55 (s, 3H, CH₃); 1.29 (m, 2H, シクロプロピル); 0.74 (m, 1H, シクロプロピル); 0.34 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 330.4. MP: 205~215°C。

【0334】

実施例26

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0335】

10

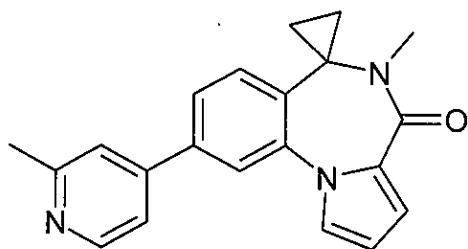
20

30

40

50

【化 6 2】



【0 3 3 6】

2-メチルピリジン-4-ボロン酸の存在下、実施例 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 2 6 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を灰色固体として収率 3 4 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.82 (d, J 6.1 Hz, 1H, Ar); 8.35 (bs, 1H, Ar); 8.25 (d, J 6.1 Hz, 1H, Ar); 8.09 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.93 (dd, J 8.0, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.73 (m, 2H, Ar); 6.90 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.47 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.76 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 0.97 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 330. 4. MP: 183 ~ 193 °C.

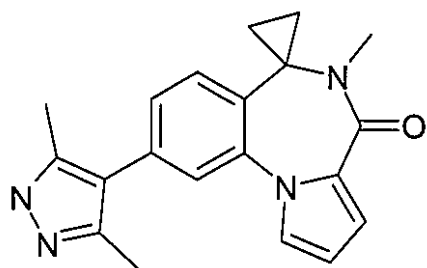
【0 3 3 7】

実施例 2 7

5-メチル-9-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン

【0 3 3 8】

【化 6 3】



【0 3 3 9】

3, 5-ジメチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 2 7 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を灰色固体として収率 4 4 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.52 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.47 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.42 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.26 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.84 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.39 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.92 (s, 3H, CH₃); 2.25 (s, 6H, 2CH₃); 1.47 (m, 2H, シクロプロピル); 0.90 (m, 1H, シクロプロピル); 0.56 (m, 1H, シクロプロピル). M / Z (M + H)⁺ = 333. 4. MP: 115 ~ 125 °C.

【0 3 4 0】

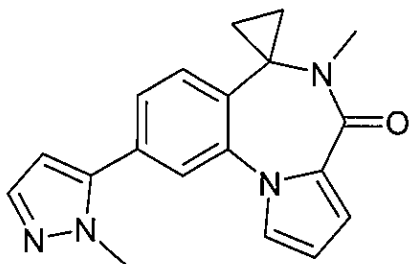
実施例 2 8

5-メチル-9-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン

【0 3 4 1】

CN1C(=O)N2C3C1C=CC=C3N(C2)c1ccc(cc1C1=CN=CN=C1C(F)(F)F)C45C3CC45CN1C(=O)N2C3C1CC2C3c4ccc(cc4-c5ccn(C)n5)C67C8C6CC7C8

【化 6 6】



【 0 3 4 8】

1-メチルピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 3 0 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を灰色固体として収率 5 2 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.67 (s, 1H, Ar); 7.60 (m, 2H, Ar); 7.49 (m, 2H, Ar); 6.86 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.53 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.90 (s, 3H, CH₃); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 319.4. MP: 214~220°C.

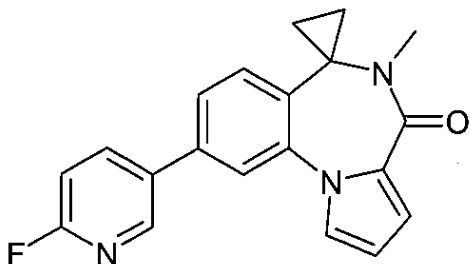
【 0 3 4 9】

実施例 3 1

5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【 0 3 5 0】

【化 6 7】



【 0 3 5 1】

2-フルオロ-5-ピリジニルボロン酸の存在下、実施例 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 3 1 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シロヘキサン(c y l o h e x a n e)中 E t O A c、0%~50%)により精製して、生成物を白色固体として収率 4 3 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.73 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar); 8.46 (dt, J 8.3, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.91 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.74 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.67 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.37 (dd, J 8.3, 2.6 Hz, 1H, Ar); 6.92 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.48 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.98 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.60 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 334.3. MP: 171~176°C.

【 0 3 5 2】

実施例 3 2

5-メチル-9-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【 0 3 5 3】

10

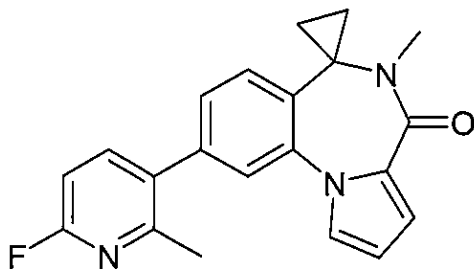
20

30

40

50

【化 6 8】



【0354】

2-フルオロ-6-ピコリン-5-ボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例32を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中EtOAc、0%~50%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率64%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.95 (t, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.60 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.59 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.38 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.11 (dd, J 8.2, 3.0 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 2.43 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 348.3. MP: 198~202°C.

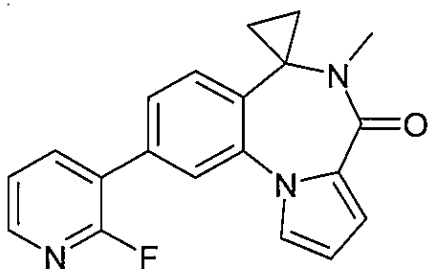
【0355】

実施例33

5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0356】

【化 6 9】



【0357】

2-フルオロ-3-ピリジンボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例33を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中EtOAc、0%~60%）により精製して、生成物を白色固体として収率70%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.28 (m, 2H, Ar); 7.77 (s, 1H, Ar); 7.64 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.59 (m, 2H, Ar); 7.51 (m, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 334.3. MP: 158~162°C.

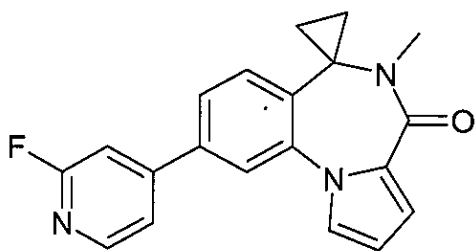
【0358】

実施例34

5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【 0 3 5 9 】

【 化 7 0 】



10

【 0 3 6 0 】

2-フルオロ-4-ピリジンボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i) に従って、実施例34を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中E t O A c、0%～60%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率76%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.33 (d, J 5.3 Hz, 1H, Ar); 7.97 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.81 (m, 2H, Ar); 7.72 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.69 (m, 1H, Ar); 7.65 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.44 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.56 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 334. 3. MP: 197～201℃。

20

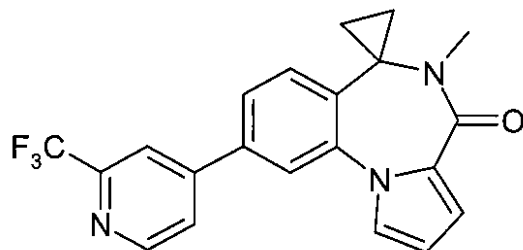
【 0 3 6 1 】

実施例35

5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【 0 3 6 2 】

【 化 7 1 】



30

【 0 3 6 3 】

2-トリフルオロメチルピリジン-4-ボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i) に従って、実施例35を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中E t O A c、20%～80%）により精製して、生成物を白色固体として収率89%で得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.86 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.35 (d, J 1.3 Hz, 1H, Ar); 8.17 (dd, J 5.1, 1.3 Hz, 1H, Ar); 8.05 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.75 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 6.89 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.45 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 384. 3. MP: 169～174℃。

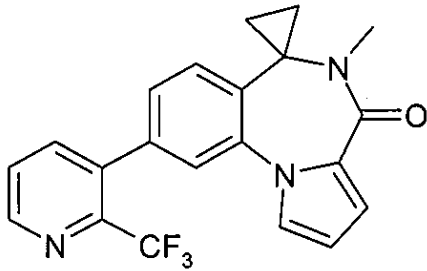
【 0 3 6 4 】

実施例36

5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]

50

] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H)
-オン
【0365】
【化72】



10

【0366】

2-トリフルオロメチルピリジン-3-ボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例36を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中EtOAc、0%~60%）により精製して、生成物を白色固体として収率41%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.80 (dd, J 4.7, 1.0 Hz, 1H, Ar); 8.06 (dd, J 7.9, 1.0 Hz, 1H, Ar); 7.81 (dd, J 7.9, 4.7 Hz, 1H, Ar); 7.61 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.60 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.48 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.40 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 384.3. MP: 160~165 °C.

20

【0367】

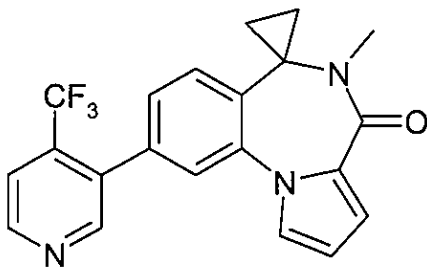
実施例37

5-メチル-9-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

30

【0368】

【化73】



40

【0369】

4-トリフルオロメチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例37を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中EtOAc、0%~60%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率53%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.92 (d, J 5.2 Hz, 1H, Ar); 8.82 (s, 1H, Ar); 7.89 (d, J 5.2 Hz, 1H, Ar); 7.64 (m, 2H, Ar); 7.51 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.37 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.95 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シク

50

ロプロピル); 0.60 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z ($M+H$)⁺ = 384.3. MP: 67~78℃.

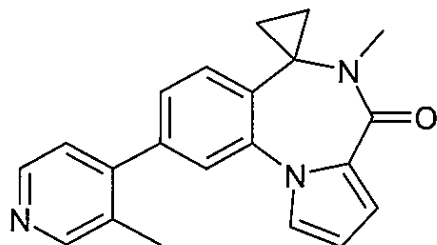
【0370】

実施例 38

5-メチル-9-(3-メチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0371】

【化74】



【0372】

3-メチルピリジン-4-ボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例38を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中EtOAc、0%~50%）により精製して、生成物を褐色固体として収率36%で得た。塩形成を方法(i)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.90 (s, 1H, Ar); 8.82 (d, J 5.8 Hz, 1H, Ar); 7.97 (d, J 5.8 Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.69 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.57 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.51 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 2.44 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。 M/Z ($M+H$)⁺ = 330.4. MP > 250℃.

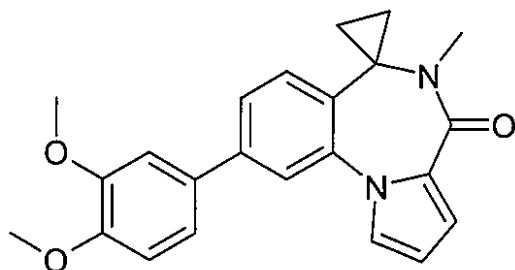
【0373】

実施例 39

5-メチル-9-(3,4-ジメトキシフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0374】

【化75】



【0375】

3,4-ジメトキシフェニルボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例39を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中EtOAc、0%~50%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率72%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.72 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.66 (dd, J 2.8, 1.8

Hz, 1H, Ar); 7.58 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.53 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.29 (m, 2H, Ar); 7.05 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 6.85 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 2.92 (s, 3H, CH₃); 1.47 (m, 2H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.53 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 375. 2. MP: 150 ~ 154 °C.

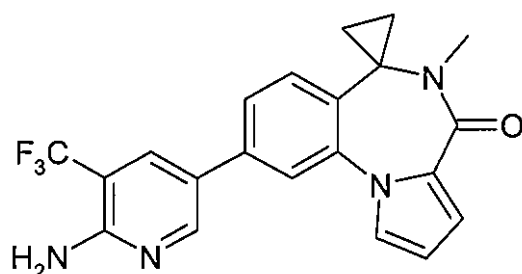
【0376】

実施例 40

5-メチル-9-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0377】

【化76】



【0378】

2-アミノ-3-トリフルオロメチルピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例1から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例40を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シロヘキサン中EtOAc、30%~80%)により精製して、生成物をベージュ色固体として収率64%で得た。塩形成を方法V I I (ii)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.67 (s, 1H, Ar); 8.27 (s, 1H, Ar); 7.80 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.68 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.62 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.55 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.15 (bs, 2H, NH₂); 6.85 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.91 (s, 3H, CH₃); 1.47 (m, 2H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.52 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 399. 3. MP > 250 °C.

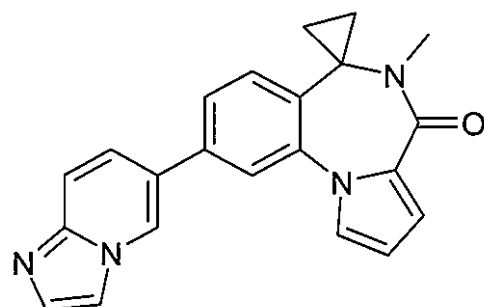
【0379】

実施例 41

5-メチル-9-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0380】

【化77】



【0381】

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-ボロン酸の存在下、実施例 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 4 1 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 MeOH、0%~5%) により精製して、生成物を黄色固体として収率 59% で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.45 (s, 1H, Ar); 8.42 (dd, J 9.4, 1.3 Hz, 1H, Ar); 8.32 (s, 1H, Ar); 8.25 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.08 (d, J 9.4 Hz, 1H, Ar); 7.96 (d, J 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.76 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.90 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.47 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.95 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 0.97 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 355.2. MP > 250°C.

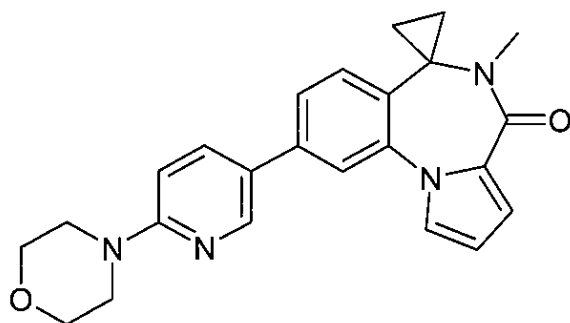
【0382】

実施例 4 2

5-メチル-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H)-オン、塩酸塩

【0383】

【化78】



【0384】

6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-ボロン酸の存在下、実施例 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 4 2 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 EtOAc、30%~80%) により精製して、生成物を黄色固体として収率 57% で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.50 (s, 1H, Ar); 8.27 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.80 (d, J 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.63 (dd, J 7.8, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.58 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.25 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.76 (m, 4H, 2CH₂); 3.65 (m, 4H, 2CH₂); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.54 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 401.3. MP: 191~199°C.

【0385】

実施例 4 3

5-メチル-9-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-5'-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H)-オン、塩酸塩

【0386】

10

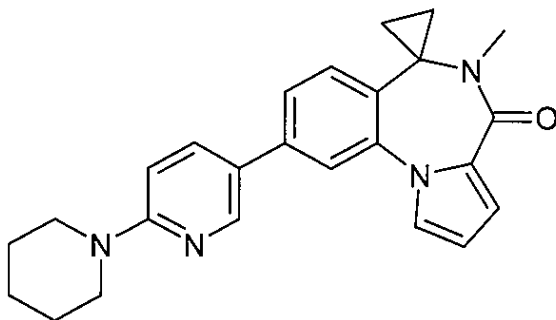
20

30

40

50

【化 79】



10

【0387】

6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例1から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例43を得た。分取HPLCにより精製して、生成物をベージュ色固体として収率42%で得た。塩形成を方法VII(i)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.37 (s, 1H, Ar); 8.31 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.80 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.62 (dd, J 7.9, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.58 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.37 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.73 (m, 4H, 2CH₂); 2.92 (m, 3H, CH₃); 1.64 (m, 6H, 3CH₂); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.53 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 399.3. MP: 188~193°C.

20

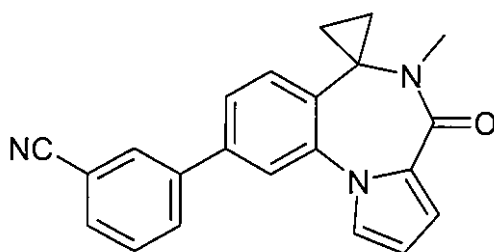
【0388】

実施例44

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0389】

【化80】



30

【0390】

3-シアノフェニルボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例44を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン中EtOAc、0%~70%)により精製して、生成物を黄色固体として収率90%で得た。

40

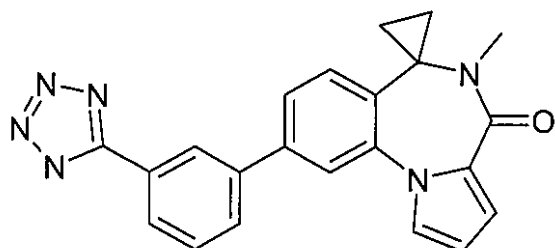
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.35 (s, 1H, Ar); 8.14 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.87 (m, 2H, Ar); 7.73 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.69 (m, 2H, Ar); 7.61 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (m, 3H, CH₃); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.92 (m, 1H, シクロプロピル); 0.56 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 340.3. MP: 189~194°C.

【0391】

実施例45

50

5-メチル-9-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン
 【0392】
 【化81】



10

【0393】

不活性および無水条件下、DMF (0.05 mol/L) 中の実施例44 (1.0当量) の溶液に、アジ化ナトリウム (5.0当量) および塩化アンモニウム (5.0当量) を少量ずつ添加した。反応混合物を80℃で3日間加熱して、黄色懸濁液を得た。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を分取HPLCにより精製して、実施例45を白色固体として収率27%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.40 (s, 1H, Ar); 8.08 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 8.01 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.88 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.71 (m, 3H, Ar); 7.65 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.44 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (m, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). NHのプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 383.3. MP > 250℃。

20

【0394】

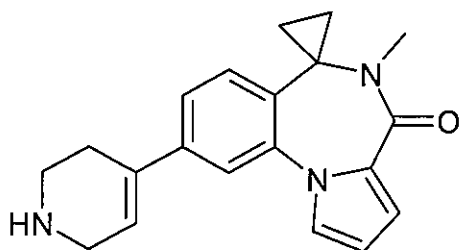
実施例46

5-メチル-9-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

30

【0395】

【化82】



40

【0396】

N-boc-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-ボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例46を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中EtOAc、0%~80%) により精製して、黄色油状物を得、これをCH₂Cl₂およびHCl (Et₂O中2N) の1:1混合物 (0.10 mol/L) に室温で4時間入れた。黄色沈殿物を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、実施例46をベージュ色固体として収率89%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.26 (bs, 2H, NH+HCl); 7.58 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.57 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.51 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.43 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.85 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1

50

H, Ar); 6.36 (m, 1H, =CH); 3.77 (m, 2H, CH₂); 3.31 (m, 2H, CH₂); 2.91 (m, 3H, CH₃); 2.75 (m, 2H, CH₂); 1.45 (m, 2H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.51 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 320.4. MP: 208 ~ 215 °C.

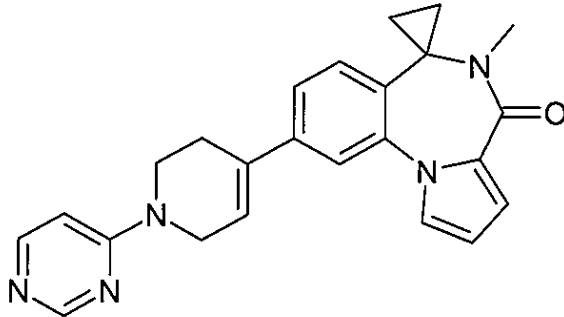
【0397】

実施例 47

5-メチル-9-(1-ピリミジン-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0398】

【化83】



【0399】

EtOH (0.15 mol, L-1) 中の実施例 46 (1.0 当量)、4-ブロモピリミジン塩酸塩 (2.0 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (4.0 当量) の懸濁液を、室温で 16 時間攪拌して、黄色溶液を得た。EtOH を真空下で除去し、粗橙色油状物を分取 HPLC により精製して、実施例 47 を黄色固体として収率 25% で得た。塩形成を方法 VII (ii) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.85 (s, 1H, Ar); 8.37 (m, 1H, Ar); 7.58 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.49 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.43 (dd, J 7.9, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.26 (m, 1H, Ar); 6.84 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (m, 2H, =CH+Ar); 4.48 (m, 2H, CH₂); 4.10 (m, 2H, CH₂); 2.90 (m, 3H, CH₃); 2.73 (m, 2H, CH₂); 1.44 (m, 2H, シクロプロピル); 0.89 (m, 1H, シクロプロピル); 0.50 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 398.4. MP: 210 ~ 220 °C.

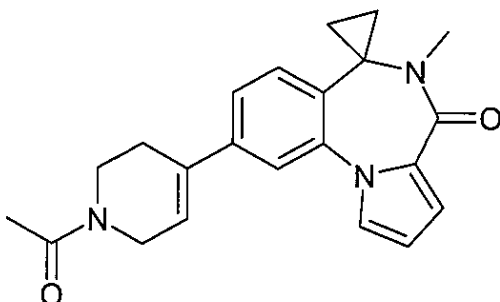
【0400】

実施例 48

5-メチル-9-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0401】

【化84】



10

20

30

40

50

【0402】

CH₂Cl₂ (0.20 mol・L⁻¹) 中の実施例 46 (1.0 当量)、塩化アセチル (1.2 当量) およびトリエチルアミン (2.2 当量) の懸濁液を、室温で 16 時間撹拌した。CH₂Cl₂ を真空下で除去し、粗橙色油状物を分取 HPLC により精製して、実施例 48 を灰色固体として収率 29% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.54 (m, 2H, Ar); 7.46 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.39 (m, 1H, Ar); 6.83 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.39 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 6.30 (m, 1H, =CH); 4.13 (m, 2H, CH₂); 3.64 (m, 2H, CH₂); 2.89 (m, 3H, CH₃); 2.60 (m, 2H, CH₂); 2.05 (s, 3H, CH₃); 1.43 (m, 2H, シクロプロピル); 0.89 (m, 1H, シクロプロピル); 0.50 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 362.3. MP: 101~110°C.

10

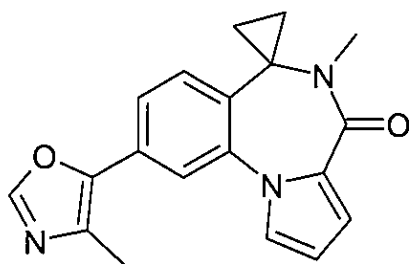
【0403】

実施例 49

5-メチル-9-(4-メチルオキサゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0404】

【化85】



20

【0405】

不活性雰囲気下、DMA (0.05 mol・L⁻¹) 中の実施例 1 (1.0 当量)、4-メチルオキサゾール-5-カルボン酸 (2.0 当量)、炭酸セシウム (1.5 当量) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.05 当量) の混合物を、170°C で 10 分間マイクロ波照射に供した。混合物を加水分解し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗黄色油状物を分取 HPLC により精製して、実施例 49 を白色固体として収率 24% で得た。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.39 (s, 1H, Ar); 7.67 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.62 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.59 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.92 (m, 3H, CH₃); 2.40 (m, 3H, CH₃); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.92 (m, 1H, シクロプロピル); 0.55 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 320.3. MP: 120~128°C.

40

【0406】

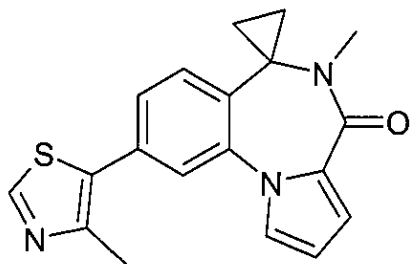
実施例 50

5-メチル-9-(4-メチルチアゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0407】

50

【化 8 6】



【0408】

不活性雰囲気下、DMA (0.05 mol/L) 中の実施例 1 (1.0 当量)、4-メチルチアゾール-5-カルボン酸 (2.0 当量)、炭酸セシウム (1.5 当量) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.05 当量) の混合物を、170℃で10分間マイクロ波照射に供した。混合物を加水分解し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗黄色油状物を分取HPLCにより精製して、実施例 50 を白色固体として収率 55% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.04 (s, 1H, Ar); 7.61 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.59 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.55 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.45 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (m, 3H, CH₃); 2.49 (m, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.56 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 336.4. MP: 205~212℃.

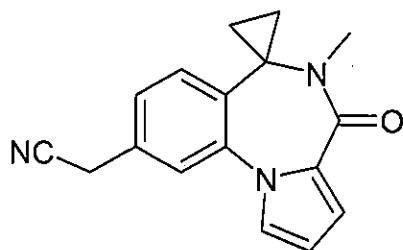
【0409】

実施例 51

5-メチル-9-アセトニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0410】

【化 8 7】



【0411】

不活性雰囲気下、密閉反応器内で、キシレン (0.10 mol/L) 中の実施例 1 (1.0 当量)、シアノ酢酸 (5.0 当量)、ナトリウムtertブトキシド (5.0 当量)、RuPhosリガンド (0.20 当量) およびアリルパラジウム(II)クロリドダイマー (0.10 当量) の混合物を、120℃で2日間加熱した。混合物を加水分解し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗黄色油状物を分取HPLCにより精製して、実施例 51 を白色固体として収率 15% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.53 (m, 2H, Ar); 7.43 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 6.85 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 4.09 (s, 2H, CH₂); 2.89 (m, 3H, CH₃); 1.44 (m, 2H, シクロプロピル); 0.90 (m, 1H, シクロプロピル); 0.51 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z

Z (M+H)⁺ = 278.3. MP: 60~69°C.

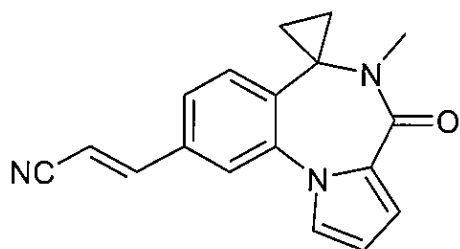
【0412】

実施例 52

5-メチル-9-アクリロニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0413】

【化88】



10

【0414】

不活性雰囲気下、密閉反応器内で、DMF (0.10 mol/L) 中の実施例 1 (1.0 当量)、アクリロニトリル (1.5 当量)、炭酸カリウム (2.0 当量)、トリフェニルホスフィン (0.20 当量) および酢酸パラジウム (0.10 当量) の混合物を、110°C で 16 時間加熱した。混合物を K₂CO₃ の飽和水溶液で加水分解し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗黄色油状物を分取 HPLC により精製して、実施例 52 を白色固体として収率 55% で得た。Z および E ジアステレオ異性体の混合物を、3:7 の比で得た。

20

E 異性体の ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.88 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 16.7 Hz, 1H, =CH); 7.61 (dd, J 7.9, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.57 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.52 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.65 (d, J 16.7 Hz, 1H, =CH); 6.44 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.91 (m, 3H, CH₃); 1.47 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.53 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 290.2. MP: 130~138°C.

【0415】

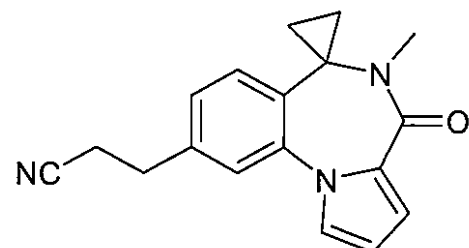
30

実施例 53

5-メチル-9-プロピオニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0416】

【化89】



40

【0417】

MeOH (0.10 mol/L) 中の実施例 52 (1.0 当量) および活性炭上パラジウム (10%, 0.20 当量) の混合物を、水素雰囲気下 (1 bar) に室温で 3 日間置いた。混合物をエタノールでセラライトに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗黄色油状物を分取 HPLC により精製して、実施例 53 を白色固体として収率 60% で得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.51 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.45 (m, 2H, Ar); 7.26 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.85 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7

50

, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (m, 2H, CH₂); 2.90 (m, 3H, CH₃); 2.88 (m, 2H, CH₂); 1.44 (m, 2H, シクロプロピル); 0.89 (m, 1H, シクロプロピル); 0.50 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 292.3. MP: 59~64°C.

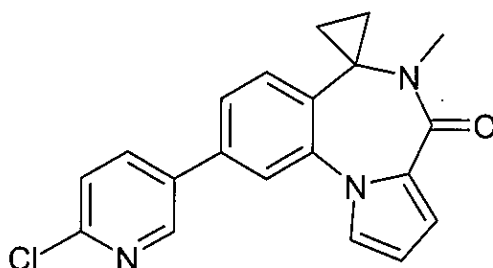
【0418】

実施例54

5-メチル-9-(6-クロロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0419】

【化90】



【0420】

6-クロロ-3-ピリジニルボロン酸の存在下、実施例1から出発し、一般手順V E (i)に従って、実施例54を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シロヘキサン中EtOAc、0%~50%)により精製して、生成物をベージュ色固体として収率15%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.85 (d, J 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.29 (dd, J 8.3, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.87 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.69 (m, 2H, Ar); 7.64 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 7.62 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.92 (s, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.55 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M[³⁵Cl]+H)⁺ = 350.2. MP: 192~198°C.

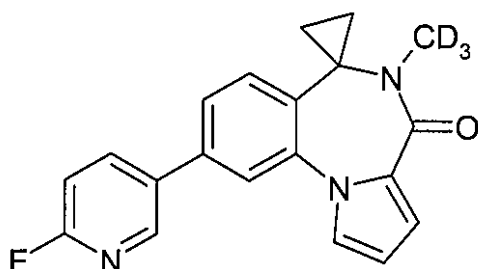
【0421】

実施例55

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0422】

【化91】



【0423】

2-フルオロ-5-ピリジニルボロン酸の存在下、実施例3から出発し、一般手順V E (i)に従って、実施例55を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シロヘキサン中EtOAc、0%~50%)により精製して、生成物をベージュ色固体として収率82%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.67 (d, J 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.41 (dt, J 8.2, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.85 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 7.67 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.61 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, J 8.5, 2.6 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.55 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 337.2. MP: 166~178°C.

【0424】

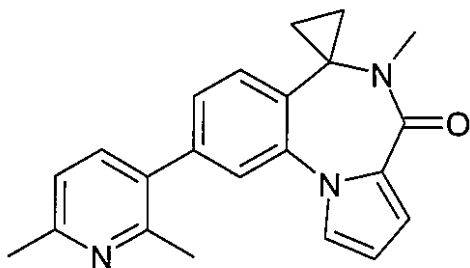
実施例 56

5-メチル-9-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

10

【0425】

【化92】



20

【0426】

3-ブロモ-2,6-ジメチルピリジンの存在下、化合物31から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例56を得た。分取HPLCにより精製して、生成物をベージュ色固体として収率47%で得た。塩形成を方法(ii)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.34 (bs, 1H, Ar); 7.76 (bs, 1H, Ar); 7.65 (m, 2H, Ar); 7.54 (m, 1H, Ar); 7.46 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.1, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 2.77 (s, 3H, CH₃); 2.70 (s, 3H, CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 0.95 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 344.3. MP > 250°C.

30

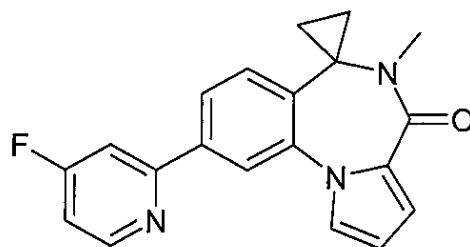
【0427】

実施例 57

5-メチル-9-(4-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0428】

【化93】



40

【0429】

2-ブロモ-4-フルオロピリジンの存在下、化合物31から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例57を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シロヘキサン中EtOAc、0%~50%)により精製して、生成物をベージュ色固体

50

として収率 27% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.74 (dd, J 8.9, 5.6 Hz, 1H, Ar); 8.20 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.15 (dd, J 11.0, 2.4 Hz, 1H, Ar); 8.09 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.66 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.64 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.37 (ddd, J 11.0, 5.6, 2.4 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.44 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.56 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 344.4. MP: 198 ~ 202 °C.

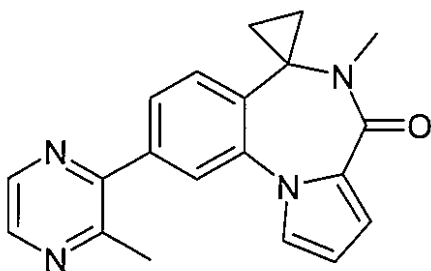
【0430】

実施例 58

5-メチル-9-(3-メチルピラジン-2-イル)-5,6-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0431】

【化94】



【0432】

2-ブロモ-3-メチルピラジンの存在下、化合物 31 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 58 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中 E t O A c、0% ~ 50%）により精製して、生成物を黄色固体として収率 24% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.56 (d, J 8.5 Hz, 2H, Ar); 7.78 (s, 1H, Ar); 7.60 (m, 2H, Ar); 7.49 (s, 1H, Ar); 6.87 (s, 1H, Ar); 6.40 (s, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.60 (s, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 331.4. MP: 123 ~ 129 °C.

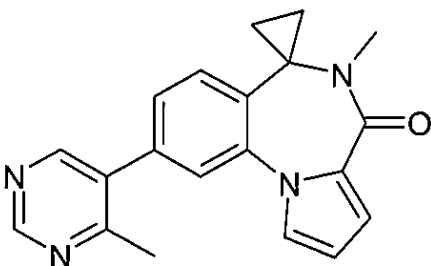
【0433】

実施例 59

5-メチル-9-(4-メチルピリミジン-5-イル)-5,6-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0434】

【化95】



10

20

30

40

50

【0435】

5-ブロモ-4-メチルピリジンの存在下、化合物31から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例59を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中E t O A c、0%~50%）により精製して、生成物を黄色固体として収率24%で得た。塩形成を方法V I I (i)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.07 (s, 1H, Ar); 8.72 (s, 1H, Ar); 7.67 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.63 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.45 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 331.4. MP: 140~147°C.

10

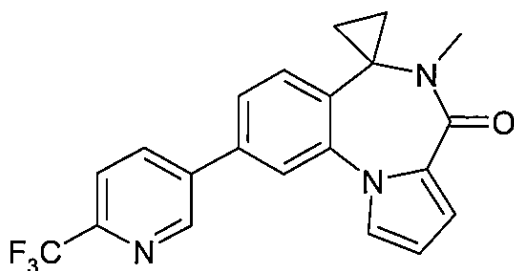
【0436】

実施例60

5-メチル-9-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0437】

【化96】



20

【0438】

5-ブロモ-2-トリフルオロメチルピリジンの存在下、化合物31から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例60を得た。分取H P L Cにより精製して、生成物をベージュ色固体として収率33%で得た。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.20 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.50 (dd, J 8.1, 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.02 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.96 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.77 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.71 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.67 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.44 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). M / Z (M + H)⁺ = 384.4. MP: 88~97°C.

化合物39: 3-ブロモ-2-プロピルピリジン

不活性雰囲気下、T H F (0.10 mol. L⁻¹) 中の2,3-ジブロモピリジン (1.0当量) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.05当量) の溶液に、プロピル亜鉛ブロミドの溶液 (T H F 中 0.5 M、1.5当量) を滴下添加した。反応混合物を65°Cで1時間加熱した後、K₂CO₃の飽和水溶液の添加により中和し、E t₂Oで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗黄色油状物をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中E t O A c、0~10%）により精製して、化合物39を無色油状物として収率77%で得た。M / Z (M [79Br] + H)⁺ = 200.0.

40

【0439】

実施例61

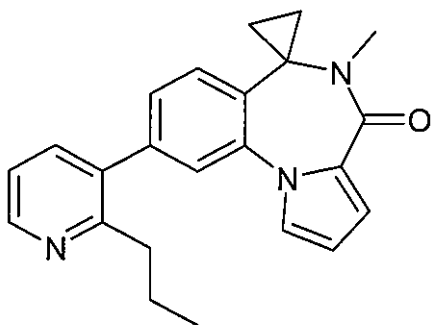
5-メチル-9-(2-プロピルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩

50

酸塩

【0440】

【化97】



10

【0441】

化合物39の存在下、化合物31から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例61を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中EtOAc、30%～80%）により精製して、生成物を黄色固体として収率18%で得た。塩形成を方法V I I (i)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.77 (d, J 4.9 Hz, 1H, Ar); 8.30 (m, 1H, Ar); 7.81 (m, 1H, Ar); 7.66 (m, 2H, Ar); 7.51 (m, 1H, Ar); 7.42 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 6.88 (m, 1H, Ar); 6.42 (m, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 2.92 (m, 2H, CH₂); 1.63 (m, 2H, CH₂); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 0.95 (m, 1H, シクロプロピル); 0.78 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH₃); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺=358.3. MP: 150～157℃。

20

化合物40: 3-ブromo-2-シクロプロピルピリジン

不活性雰囲気下、THF (0.10 mol, L⁻¹) 中の2,3-ジブromopiridzin (1.0当量) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.05当量) の溶液に、シクロプロピル亜鉛ブロミドの溶液 (THF中0.5M、1.5当量) を滴下添加した。反応混合物を65℃で1時間加熱した後、K₂CO₃の飽和水溶液の添加により中和し、Et₂Oで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。化合物40を粗黄色油状物として得、精製することなく次のステップに持ち越した。M/Z (M[⁷⁹Br]+H)⁺=198.0。

30

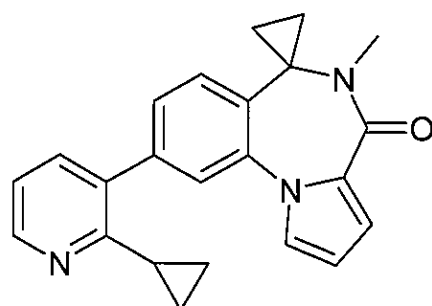
【0442】

実施例62

5-メチル-9-(2-シクロプロピルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0443】

【化98】



40

【0444】

50

化合物 40 の存在下、化合物 31 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 6 2 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中 E t O A c、0 % ~ 5 0 %）により精製して、生成物を黄色固体として収率 9 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.52 (d, J 4.7 Hz, 1H, Ar); 7.98 (m, 1H, Ar); 7.67 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.64 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.56 (m, 1H, Ar); 7.46 (m, 2H, Ar); 6.87 (m, 1H, Ar); 6.41 (m, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH_3); 2.16 (m, 1H, シクロプロピル); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 1.15 (m, 2H, シクロプロピル); 1.00 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H) $^+$ = 356.3. MP: 160 ~ 180 °C.

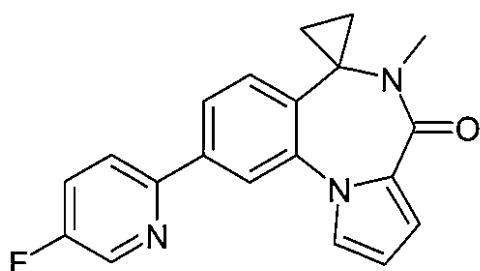
【0445】

実施例 6 3

5-メチル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0446】

【化99】



【0447】

2-ブromo-5-フルオロピリジンの存在下、化合物 31 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 6 3 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中 E t O A c、0 % ~ 5 0 %）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 6 0 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.69 (d, J 2.9 Hz, 1H, Ar); 8.20 (dd, J 8.9, 4.2 Hz, 1H, Ar); 8.13 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 8.01 (dd, J 8.0, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dt, J 8.9, 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.62 (m, 2H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH_3); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.56 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H) $^+$ = 334.3. MP: 148 ~ 156 °C.

【0448】

実施例 6 4

5-(メチル- d_3)-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0449】

10

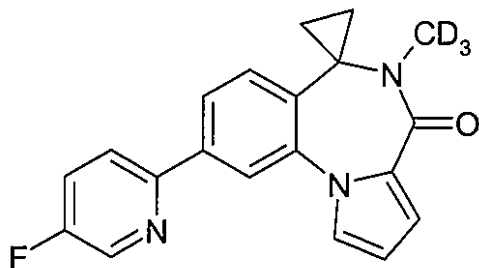
20

30

40

50

【化100】



【0450】

2-ブロモ-5-フルオロピリジンの存在下、化合物32から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例64を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中EtOAc、0%~50%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率62%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.69 (d, J 2.9 Hz, 1H, Ar); 8.20 (dd, J 8.9, 4.5 Hz, 1H, Ar); 8.13 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.01 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dt, J 8.9, 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.62 (m, 2H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.56 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 337. 2. MP: 138~142°C.

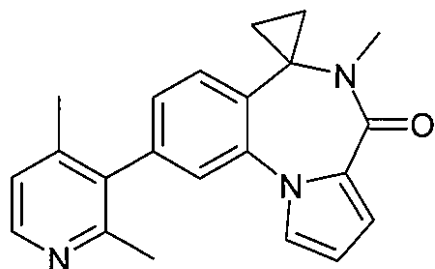
【0451】

実施例65

5-メチル-9-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0452】

【化101】



【0453】

3-ブロモ-2,4-ジメチルピリジンの存在下、化合物31から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例65を得た。分取HPLCにより精製して、生成物を白色固体として収率11%で得た。塩形成を方法V I I (i)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.70 (m, 1H, Ar); 7.91 (m, 1H, Ar); 7.69 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.56 (m, 1H, Ar); 7.50 (m, 1H, Ar); 7.30 (m, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (m, 1H, Ar); 2.95 (s, 3H, CH₃); 2.32 (s, 3H, CH₃); 2.27 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 344. 3. MP: 200~208°C.

【0454】

実施例66

5-メチル-9-(3-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

10

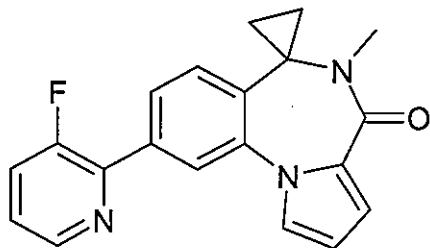
20

30

40

50

1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン
 【0455】
 【化102】



10

【0456】

2-クロロ-3-フルオロピリジンの存在下、化合物31から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例66を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シロヘキサン中EtOAc、0%~50%)により精製して、生成物をベージュ色固体として収率44%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.58 (m, 1H, Ar); 8.01 (m, 1H, Ar); 7.87 (m, 2H, Ar); 7.65 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.53 (m, 2H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 334. 3. MP: 102~118°C.

20

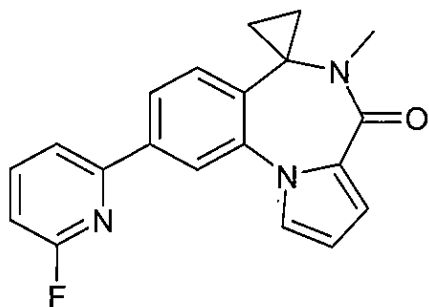
【0457】

実施例67

5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0458】

【化103】



30

【0459】

2-ブromo-6-フルオロピリジンの存在下、化合物31から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例67を得た。分取HPLCにより精製して、生成物をベージュ色固体として収率35%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.15-8.08 (m, 3H, Ar); 8.02 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.64 (m, 2H, Ar); 7.19 (m, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.44 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 334. 3. MP: 106~117°C.

40

【0460】

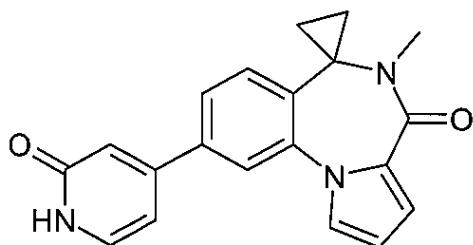
実施例68

5-メチル-9-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0461】

50

【化 1 0 4】



【 0 4 6 2】

4-ブロモ-2-ヒドロキシピリジンの存在下、化合物 31 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 68 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 MeOH、0%~5%) により精製して、生成物を褐色固体として収率 38% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.63 (bs, 1H, NH); 7.79 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.72 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.64 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.60 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.47 (d, J 6.8 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.75 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 6.61 (dd, J 6.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.92 (s, 3H, CH₃); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.55 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 332.3. MP: 183~197°C.

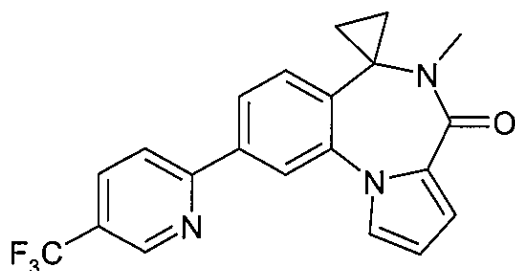
【 0 4 6 3】

実施例 69

5-メチル-9-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【 0 4 6 4】

【化 1 0 5】



【 0 4 6 5】

2-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジンの存在下、化合物 31 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 69 を得た。分取 HPLC により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 18% で得た。

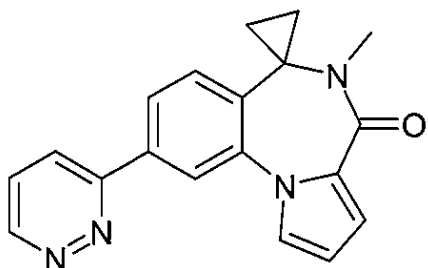
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.08 (m, 1H, Ar); 8.37 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.34 (m, 1H, Ar); 8.24 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 8.13 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.67 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.65 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.45 (d, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 0.95 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 384.3. MP: 78~89°C.

【 0 4 6 6】

実施例 70

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a

〕 [1 , 4] ジアゼピン - 6 , 1 ' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン
 【 0 4 6 7 】
 【 化 1 0 6 】



10

【 0 4 6 8 】

3-クロロ-ピリダジンの存在下、化合物 31 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 70 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中 E t O A c、50% ~ 90%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 67% で得た。M/Z (M+H)⁺ = 317.1。

【 0 4 6 9 】

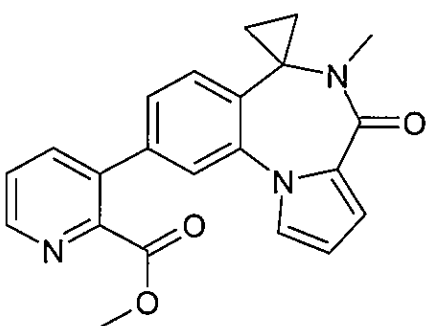
実施例 71

5-メチル-9-(2-メトキシカルボニルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

20

【 0 4 7 0 】

【 化 1 0 7 】



30

【 0 4 7 1 】

3-ブロモピコリン酸メチルの存在下、化合物 31 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 71 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シロヘキサン中 E t O A c、0% ~ 50%）により精製して、生成物を白色固体として収率 63% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.67 (dd, J 4.6, 1.5 Hz, 1H, Ar); 8.10 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, J 7.8, 4.6 Hz, 1H, Ar); 7.60 (m, 2H, Ar); 7.53 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.30 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.71 (s, 3H, CH₃); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.95 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 374.3. MP: 198 ~ 203 °C.

40

【 0 4 7 2 】

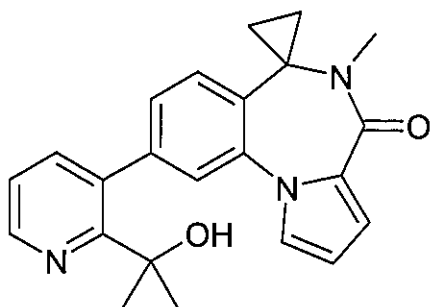
実施例 72

5-メチル-9-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

50

【0473】

【化108】



10

【0474】

不活性雰囲気下、 -10°C に冷却したTHF ($0.10\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 中の実施例71 (1.0当量) の溶液に、メチルマグネシウムブロミドの溶液 (Et₂O中3.0M、2.2当量) を滴下添加した。反応混合物を -10°C で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液により加水分解し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シロヘキサン中EtOAc、40%~100%) により精製して、実施例72を白色固体として収率46%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.54 (m, 1H, Ar); 7.55 (m, 1H, Ar); 7.48 (m, 2H, Ar); 7.43 (m, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 7.5, 4.8 Hz, 1H, Ar); 7.23 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.39 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.95 (s, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 1.39 (s, 3H, CH₃); 1.35 (s, 3H, CH₃); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.54 (m, 1H, シクロプロピル). OHのプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 374.3. MP: 220~228°C

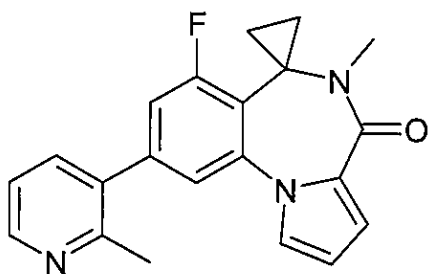
20

実施例73

7-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0475】

【化109】



30

【0476】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例7から出発し、一般手順VI(ii)に従って、実施例73を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中10~70% EtOAc) により精製して、生成物をベージュ色固体として収率59%で得た。塩形成を方法VII(i)により行った。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.77 (d, J 5.8 Hz, 1H, Ar); 8.36 (d, J 7.6 Hz, 1H, Ar); 7.85 (dd, J 7.6, 5.8 Hz, 1H, Ar); 7.57 (m, 2H, Ar); 7.46 (dd, J 10.5, 1.5 Hz, 1H, Ar); 6.89 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.89 (s, 3H, CH₃); 2.69 (s, 3H, CH₃); 1.68 (m, 1H, シクロプロピル); 1.53 (m, 1H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル).

40

50

HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 348.0. MP: 174 ~ 188 °C.

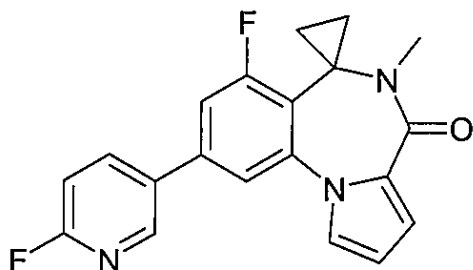
【0477】

実施例 74

7-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0478】

【化110】



【0479】

6-フルオロ-3-ピリジニルボロン酸の存在下、実施例 7 から出発し、一般手順 V I (i i) に従って、実施例 74 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン中 10 ~ 100% EtOAc)により精製して、生成物を白色固体として収率 41% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.72 (d, J 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.45 (ddd, J 8.4, 7.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.74 (m, 2H, Ar); 7.66 (dd, J 11.0, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 8.4, 2.8 Hz, 1H, Ar); 6.88 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.44 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.67 (m, 1H, シクロプロピル); 1.51 (m, 1H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.62 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 352.0. MP: 220 ~ 225 °C.

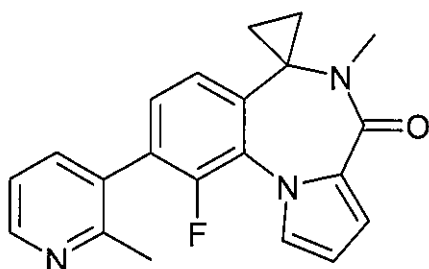
【0480】

実施例 75

10-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0481】

【化111】



【0482】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 8 から出発し、一般手順 V I (i i) に従って、実施例 75 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン中 10 ~ 70% EtOAc)により精製して、生成物を褐色固体として収率 29% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.79 (d, J 5.6 Hz, 1H, Ar); 8.35 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.84 (dd, J 7.5, 5.6 Hz, 1H, Ar); 7.54 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.45 (m, 2H, Ar); 6.85 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.59 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.64 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 348.0. MP: 166~184°C.

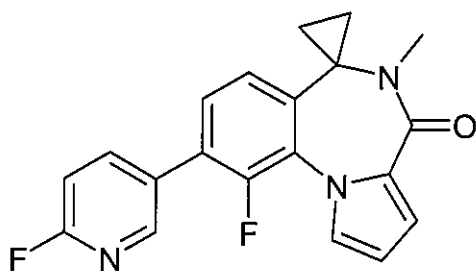
【0483】

実施例 76

10-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0484】

【化112】



【0485】

6-フルオロ-3-ピリジニルボロン酸の存在下、実施例 8 から出発し、一般手順 V I (i i) に従って、実施例 76 を得た。分取 HPLC により精製して、生成物を白色固体として収率 14% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.42 (s, 1H, Ar); 8.18 (m, 1H, Ar); 7.51-7.44 (m, 3H, Ar); 7.20 (dd, J 8.5, 2.6 Hz, 1H, Ar); 6.98 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.45 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.04 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.69 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 352.0. MP: 153~157°C.

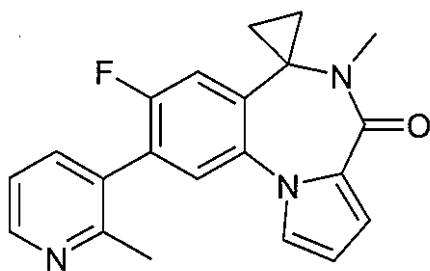
【0486】

実施例 77

8-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0487】

【化113】



【0488】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステル の存在下、実施例 9 から出発し、一般手順 V I (i i) に従って、実施例 77 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラム

クロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率５６％で得た。塩形成を方法ＶＩＩ（ｉ）により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.79 (d, J 5.6 Hz, 1H, Ar); 8.36 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.84 (dd, J 7.5, 5.6 Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 6.6 Hz, 1H, Ar); 7.65 (d, J 9.5 Hz, 1H, Ar); 7.50 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.58 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 348.0. MP: 200~210℃。

【0489】

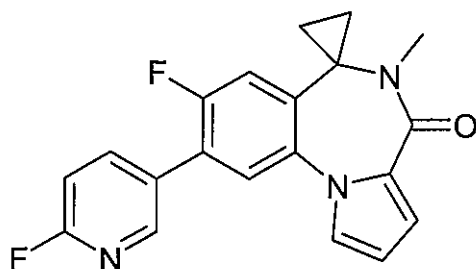
10

実施例 78

8-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0490】

【化114】



20

【0491】

6-フルオロ-3-ピリジニルボロン酸の存在下、実施例 9 から出発し、一般手順 V I (i i) に従って、実施例 78 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を白色固体として収率４８％で得た。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.55 (s, 1H, Ar); 8.30 (m, 1H, Ar); 7.77 (d, J 6.9 Hz, 1H, Ar); 7.64 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.60 (d, J 10.3 Hz, 1H, Ar); 7.36 (d, J 8.5, 2.8 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.7, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.41 (dd, J 3.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.60 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 352.0. MP: 185~192℃。

30

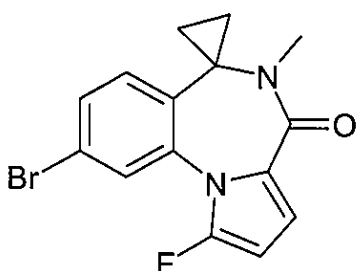
【0492】

実施例 79

9-ブロモ-1-フルオロ-5-メチル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0493】

【化115】



40

50

【0494】

アセトニトリル (0.10 mol, L-1) 中の実施例 1 (1.0 当量) および Select Fluor (商標) (1.0 当量) の混合物を、100℃で10分間マイクロ波照射に供した。反応混合物を塩化アンモニウムの水溶液で中和し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、LC/MS分析によれば生成物および出発物質の3:1混合物を得た。混合物を褐色固体として定量的収率で得、精製することなく粗製のまま次のステップに持ち越した。M/Z (M [79 Br] + H) + = 335.2。

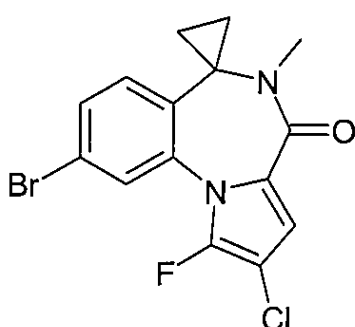
【0495】

実施例 80

9-ブromo-2-クロロ-1-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0496】

【化116】



【0497】

実施例 5 から出発し、実施例 79 の手順に従って、実施例 80 を調製した。LC/MS分析によれば、生成物および出発物質の3:1混合物を得た。混合物を褐色固体として定量的収率で得、精製することなく粗製のまま次のステップに持ち越した。M/Z (M [79 Br] [35 Cl] + H) + = 369。

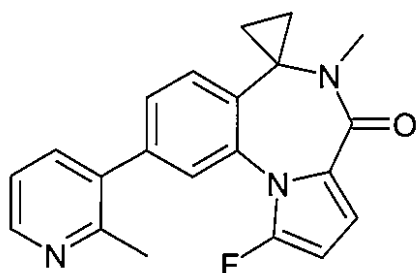
【0498】

実施例 81

9-(2-メチルピリジン-3-イル)-1-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0499】

【化117】



【0500】

実施例 79 および 2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルから出発し、一般手順 VI (i) に従って、実施例 81 を得た。分取 HPLC により精製して、生成物を白色固体として収率 25% で得た。塩形成を方法 VII (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.78 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.37 (d, J 7.5 Hz, 1

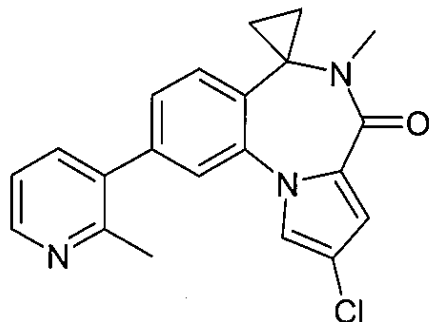
H, Ar); 7.89 (dd, J 7.5, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.55 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 6.76 (dd, J 6.1, 4.2 Hz, 1H, Ar); 6.08 (t, J 6.1 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.69 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.76 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 348.3. MP = 150~158℃

実施例 8 2

9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0501】

【化118】



【0502】

実施例 5 および 2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルから出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 8 2 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50%~100% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率 46% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

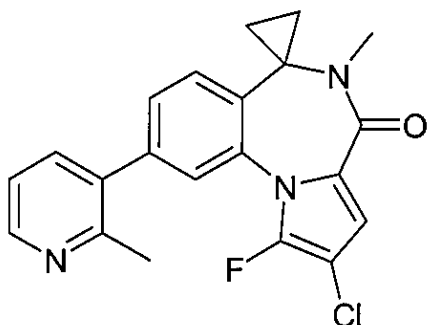
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.77 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, J 7.5, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.75 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.74 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.51 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.87 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 2.68 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M [35Cl] + H)⁺ = 364.3. MP = 210~219℃

実施例 8 3

9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-クロロ-1-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0503】

【化119】



【0504】

実施例 80 および 2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルから出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 83 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を白色固体として収率 12% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

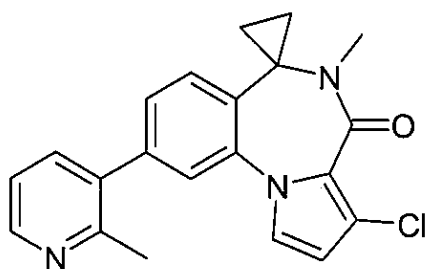
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.78 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.33 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, J 7.5, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.84 (dd, J 5.6, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.77 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.58 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.89 (d, J 5.6 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.68 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.83 (m, 1H, シクロプロピル). H C L 塩のプロトンは認められない。M/Z (M [³⁵ C L] + H) ⁺ = 382.2. M P > 250 °C

実施例 84

9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0505】

【化120】



【0506】

実施例 6 および 2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルから出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 84 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 29% で得た。塩形成を方法 V I I (ii) により行った。

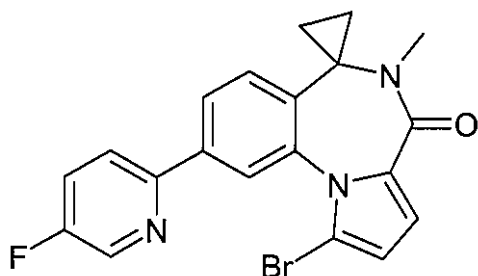
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.77 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, J 7.5, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.72 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.67 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.52 (m, 2H, Ar); 6.54 (d, J 3.1 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.68 (s, 3H, CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). H C L 塩のプロトンは認められない。M/Z (M [³⁵ C L] + H) ⁺ = 364.3. M P = 191 ~ 208 °C

実施例 85

1-ブロモ-5-メチル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0507】

【化121】



【0508】

0℃で、DMF (0.2 mol/L) 中のN-ブロモスクシンイミド (1.0 当量) の溶液を、DMF (0.2 mol/L) 中の実施例 65 (1.0 当量) の溶液に滴下添加した。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した後、加水分解し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、LC/MS 分析によれば生成物およびジ臭素化副産物の 6 : 1 混合物を得た。混合物を白色固体として収率 83% で得、精製することなく粗製のまま次のステップに持ち越した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.69 (d, J 2.9 Hz, 1H, Ar); 8.31 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.12 (m, 2H, Ar); 7.86 (dt, J 8.9, 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 6.84 (d, J 4.0 Hz, 1H, Ar); 6.62 (d, J 4.0 Hz, 1H, Ar); 2.90 (s, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [79 Br] + H)⁺ = 412.0.

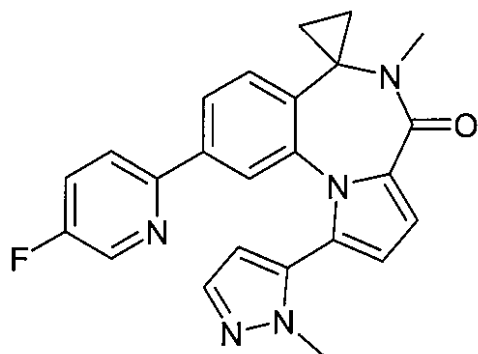
【0509】

実施例 86

5-メチル-1-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) 9-(5-フルオロピリジン-2-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H) -オン

【0510】

【化122】



【0511】

1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 85 から出発し、一般手順 VI (i) に従って、実施例 86 を得た。分取 HPLC により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 12% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.58 (d, J 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.97 (dd, J 8.0, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.77 (dt, J 8.7, 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.66 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.53 (dd, J 8.7, 4.2 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 6.97 (d, J 3.8 Hz, 1H, Ar); 6.69 (d, J 3.8 Hz, 1H, Ar); 6.20 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.55 (s, 3H, CH₃); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.80 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 414.1. MP = 143 ~ 166℃

実施例 87

5, 8-ジメチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4(5H) -オン

【0512】

10

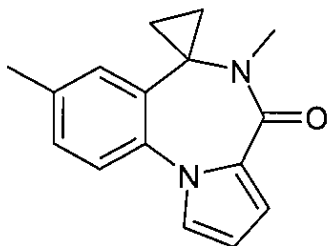
20

30

40

50

【化 1 2 3】



【0 5 1 3】

不活性雰囲気下、ジオキサン（ $0.15 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）中の実施例 13（ 1.0 当量）、ジメチル亜鉛（トルエン中 2 M 溶液、 4.0 当量）および 1, 1'-ビス（1, 2-ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリド、ジクロロメタンとの錯体（ 0.2 当量）の混合物を、 90°C で 16 時間加熱した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 $20\% \sim 100\% \text{ EtOAc}$ ）により精製して、実施例 87 を灰色固体として収率 98% で得た。

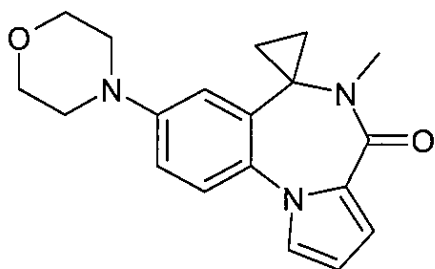
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO-}d_6$): 7.42 (d, J 8.1 Hz , 1H , Ar); 7.41 (dd, J 2.8 , 1.8 Hz , 1H , Ar); 7.32 (d, J 1.7 Hz , 1H , Ar); 7.28 (dd, J 8.1 , 1.7 Hz , 1H , Ar); 6.82 (dd, J 3.8 , 1.8 Hz , 1H , Ar); 6.37 (dd, J 3.8 , 2.8 Hz , 1H , Ar); 2.90 (s, 3H , CH_3); 2.36 (s, 3H , CH_3); 1.44 (m, 2H , シクロプロピル); 0.87 (m, 1H , シクロプロピル); 0.49 (m, 1H , シクロプロピル). M/Z ($M+H$) $^+ = 253.2$. $MP = 143 \sim 150^\circ\text{C}$

実施例 88

8-モルホリン-4-イル-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0 5 1 4】

【化 1 2 4】



【0 5 1 5】

不活性雰囲気下、トルエン（ $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）中の実施例 13（ 1.0 当量）、モルホリン（ 1.2 当量）、ナトリウムtert-ブトキシド（ 1.2 当量）およびビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（ 0.3 当量）の混合物を、 100°C で 3 時間加熱した。反応混合物を加水分解し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC により精製して、実施例 88 を白色固体として収率 41% で得た。

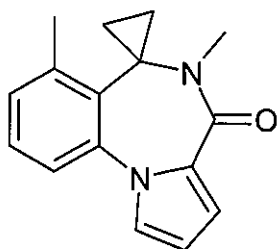
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO-}d_6$): 7.38 (d, J 8.6 Hz , 1H , Ar); 7.35 (dd, J 2.8 , 1.8 Hz , 1H , Ar); 7.04 (d, J 2.6 Hz , 1H , Ar); 7.00 (dd, J 8.6 , 2.6 Hz , 1H , Ar); 6.78 (dd, J 3.8 , 1.8 Hz , 1H , Ar); 6.33 (dd, J 3.8 , 2.8 Hz , 1H , Ar); 3.76 (m, 4H , 2CH_2); 3.19 (m, 4H , 2CH_2); 2.91 (s, 3H , CH_3); 1.52 (m, 1H , シクロプロピル); 1.37 (m, 1H , シクロプロピル); 0.86 (m, 1H , シクロプロピル); 0.49 (m, 1H , シクロプロピル). M/Z ($M+H$) $^+ = 324.2$. $MP = 140 \sim 146^\circ\text{C}$

実施例 89

5, 7-ジメチル-ス피ロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0516】

【化125】



10

【0517】

実施例 14 (1.0 当量) から出発し、実施例 87 の手順に従って、実施例 89 を得た。分取 HPLC により精製して、実施例 89 を白色固体として収率 37% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.44 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.33 (m, 2H, Ar); 7.19 (m, 1H, Ar); 6.79 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.37 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.98 (s, 3H, CH₃); 2.56 (s, 3H, CH₃); 1.65 (m, 1H, シクロプロピル); 1.44 (m, 1H, シクロプロピル); 0.77 (m, 1H, シクロプロピル); 0.47 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 253.2. MP = 126 ~ 134 °C

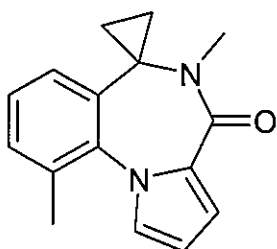
20

実施例 90

5, 10-ジメチル-ス피ロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0518】

【化126】



30

【0519】

実施例 15 (1.0 当量) から出発し、実施例 87 の手順に従って、実施例 90 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 0% ~ 50% EtOAc) により精製して、実施例 90 を白色固体として収率 47% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.38-7.26 (m, 4H, Ar); 6.70 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.34 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.83 (s, 3H, CH₃); 2.32 (s, 3H, CH₃); 1.36 (m, 2H, シクロプロピル); 0.75 (m, 1H, シクロプロピル); 0.45 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 253.2. MP = 200 ~ 207 °C

40

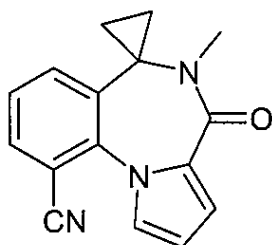
実施例 91

10-シアノ-5-メチル-ス피ロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0520】

50

【化 1 2 7】



【0 5 2 1】

不活性雰囲気下、DMF (0.10 mol/L) 中の実施例 15 (1.0 当量)、シアン化亜鉛 (1.6 当量) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.1 当量) の混合物を、130℃で10分間マイクロ波照射に供した。反応混合物を水に注ぎ入れ、灰色沈殿物を濾過により収集した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中0%~70% EtOAc) により精製して、実施例 9 1 をベージュ色固体として収率50%で得た。

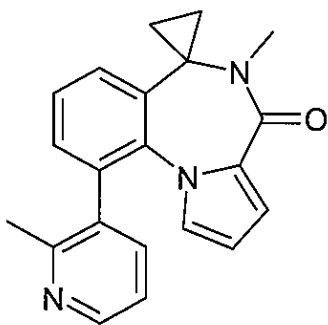
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.99 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.59 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.54 (t, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.48 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.88 (s, 3H, CH₃); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.86 (m, 1H, シクロプロピル); 0.52 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 264.2. MP = 250℃

実施例 9 2

10-(2-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 5 2 2】

【化 1 2 8】



【0 5 2 3】

実施例 15 および 2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルから出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 9 2 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中0%~100% EtOAc) により精製して、生成物をベージュ色固体として収率37%で得た。塩形成を方法 V I I (ii) により行った。

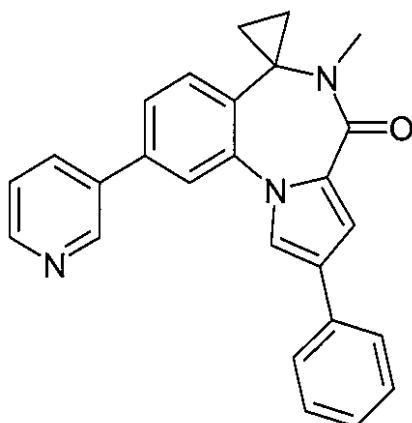
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.69 (d, J 5.6 Hz, 1H, Ar); 8.43 (d, J 7.7 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, J 7.7, 5.6 Hz, 1H, Ar); 7.72 (dd, J 7.5, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.56 (t, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.48 (dd, J 7.5, 1.5 Hz, 1H, Ar); 6.70 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.25 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.09 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.67 (s, 3H, CH₃); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.85 (m, 1H, シクロプロピル); 0.53 (m, 1H, シクロプロピル). HCl のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 330.2. MP = 250℃

実施例 9 3

5-メチル-2-フェニル-9-ピリジン-3-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0524】

【化129】



10

【0525】

3-ピリジンボロン酸の存在下、実施例10から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例93を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中MeOH、0%~5%)により精製して、生成物を灰色固体として収率50%で得た。塩形成を方法VII(i)により行った。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.33 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.86 (d, J 5.4 Hz, 1H, Ar); 8.80 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 8.23 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.14 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.99 (dd, J 7.9, 5.4 Hz, 1H, Ar); 7.88 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.78 (m, 2H, Ar); 7.72 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.42 (m, 2H, Ar); 7.33 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). HClのプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺=392.2. MP: 218~222℃

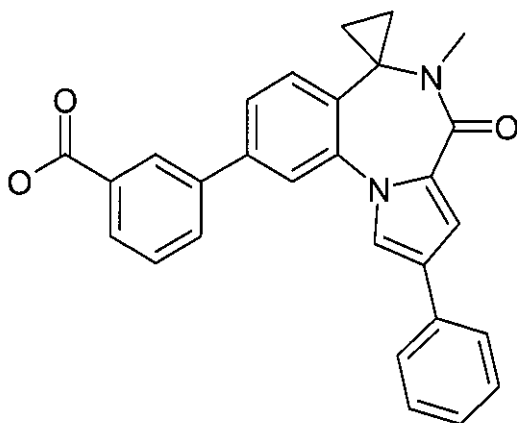
実施例94

30

3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-9-イル)安息香酸

【0526】

【化130】



40

【0527】

3-カルボキシフェニルボロン酸の存在下、実施例10から出発し、一般手順VI(i)

50

に従って、実施例 9 4 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中 MeOH 、0%～5%）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 41% で得た。

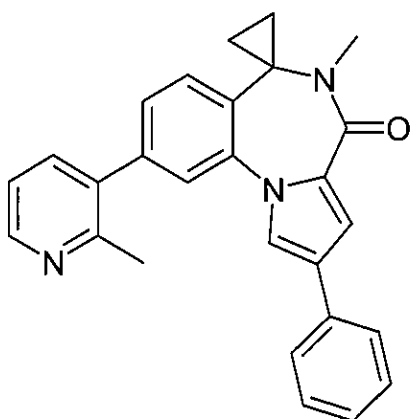
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): 13.1 (s, 1H, COOH), 8.29 (s, 1H, Ar); 8.22 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.08 (d, J 7.7 Hz, 1H, Ar); 7.98 (m, 2H, Ar); 7.78 (m, 2H, Ar); 7.65 (m, 3H, Ar); 7.39 (m, 2H, Ar); 7.30 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.23 (m, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH_3); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 1.01 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 435.1. $\text{MP} > 250^\circ\text{C}$

実施例 9 5

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0528】

【化131】



【0529】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 9 5 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（100% EtOAc ）により精製して、生成物を白色固体として収率 58% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): 8.78 (dd, J 5.5, 1.3 Hz, 1H, Ar); 8.40 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.06 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.87 (m, 1H, Ar); 7.83 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.69 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.50 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.38 (m, 2H, Ar); 7.32 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.23 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH_3); 2.70 (s, 3H, CH_3); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。 M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 406.1. $\text{MP} = 174 \sim 180^\circ\text{C}$

実施例 9 6

5-メチル-2-フェニル-9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0530】

10

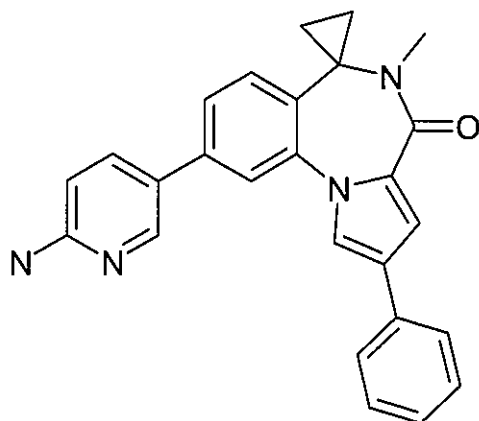
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

【0 5 3 1】

2-アミノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 96 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、生成物を黄色固体として収率 36% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 14.2 (bs, 1H, HCl 塩); 8.45 (m, 2H, Ar); 8.16 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.16 (bs, 2H, NH₂); 7.94 (d, J 1.2 Hz, 1H, Ar); 7.77 (m, 2H, Ar); 7.65 (dd, J 8.0, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.62 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 7.30 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 7.13 (d, J 9.0 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 1.01 (m, 1H, シクロプロピル); 0.62 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 407.2. MP > 250°C

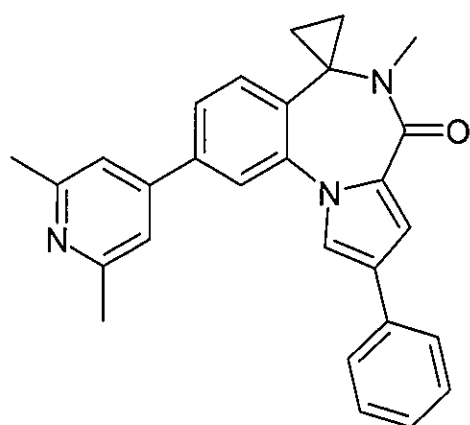
20

実施例 97

5-メチル-2-フェニル-9-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 5 3 2】

【化 1 3 3】



40

【0 5 3 3】

2,6-ジメチルピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 97 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 59% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 15.8 (bs, 1H, HCl 塩); 8.22 (m, 3H, Ar); 8.20 (d,

50

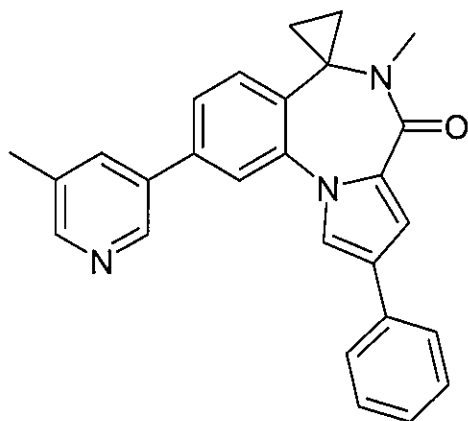
J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.96 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.78 (m, 3H, Ar); 7.42 (m, 2H, Ar); 7.34 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 2.77 (s, 6H, 2CH₃); 1.56 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 420.2. MP = 227 ~ 234 °C

実施例 98

5-メチル-2-フェニル-9-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0534】

【化134】



【0535】

5-メチルピリジン-3-ボロン酸の存在下、実施例10から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例98を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)により精製して、生成物をベージュ色固体として収率55%で得た。塩形成を方法V I I (i)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.18 (s, 1H, Ar); 8.74 (m, 2H, Ar); 8.20 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.13 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.84 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.78 (m, 2H, Ar); 7.71 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.41 (m, 2H, Ar); 7.32 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 2.54 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.64 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 406.2. MP = 212 ~ 220 °C

実施例 99

5-メチル-2-フェニル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0536】

10

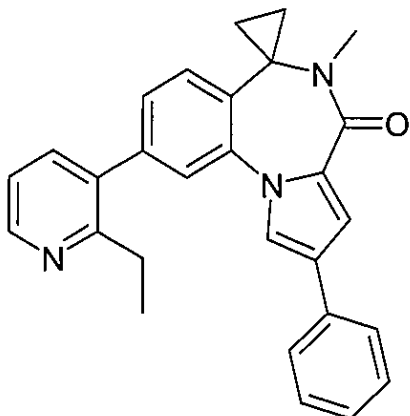
20

30

40

50

【化 1 3 5】



10

【0 5 3 7】

2-エチルピリジン-3-ボロン酸の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 99 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 80% EtOAc ~ 100% EtOAc）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 56% で得た。塩形成を方法 V I I (ii) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.79 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.31 (s, 1H, Ar); 8.06 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.85 (m, 2H, Ar); 7.74 (m, 2H, Ar); 7.68 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.45 (dd, J 7.7, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (m, 2H, Ar); 7.32 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.22 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 2.97 (q, J 8.0 Hz, 2H, CH₂CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.21 (t, J 8.0 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M / Z (M+H)⁺ = 420.2. MP = 179 ~ 183 °C

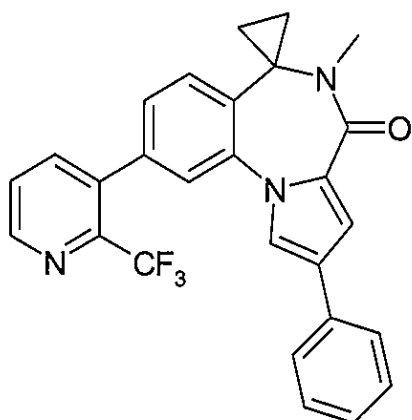
20

実施例 100

5-メチル-2-フェニル-9-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0 5 3 8】

【化 1 3 6】



30

40

【0 5 3 9】

2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-ボロン酸の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 100 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 0% ~ 60% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率 29% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.82 (d, J 5.4 Hz, 1H, Ar); 8.08 (d, J 7.8 Hz, 1

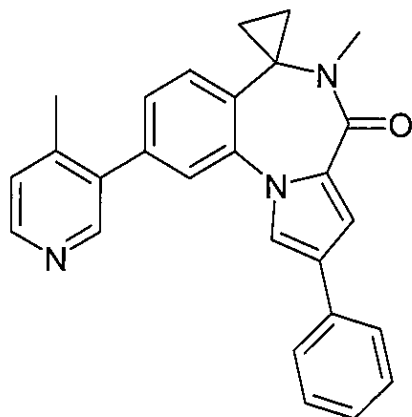
50

H, Ar); 8.05 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.83 (dd, J 7.8, 5.4 Hz, 1H, Ar); 7.74 (m, 3H, Ar); 7.63 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.36 (m, 3H, Ar); 7.31 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.21 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 460.3. MP = 199~204°C

実施例 101

5-メチル-2-フェニル-9-(4-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
【0540】
【化137】

10



20

【0541】

4-メチルピリジン-3-ボロン酸の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 101 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 48% で得た。塩形成を方法 V I I (ii) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.86 (s, 1H, Ar); 8.78 (d, J 5.7 Hz, 1H, Ar); 8.09 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.96 (d, J 5.7 Hz, 1H, Ar); 7.85 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.70 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.52 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.39 (m, 2H, Ar); 7.33 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 2.98 (s, 3H, CH₃); 2.55 (s, 3H, CH₃); 1.56 (m, 2H, シクロプロピル); 1.06 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 406.3. MP = 205~217°C

30

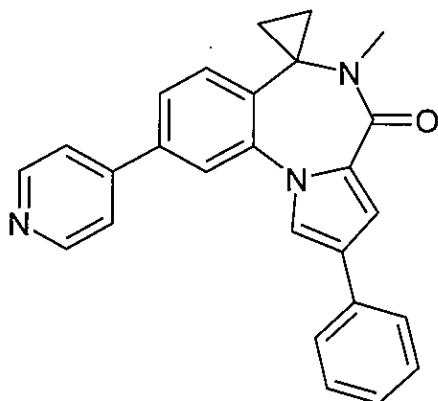
実施例 102

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
【0542】

40

50

【化 1 3 8】



10

【0 5 4 3】

4-ピリジンボロン酸の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 102 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン（c y c l o h e a x a n e）中 50%～100% E t O A c）により精製して、生成物を白色固体として収率 70% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.99 (d, J 6.2 Hz, 2H, Ar); 8.46 (d, J 6.2 Hz, 2H, Ar); 8.26 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.24 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.98 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.78 (m, 3H, Ar); 7.42 (m, 2H, Ar); 7.34 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.26 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.56 (m, 2H, シクロプロピル); 1.06 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。

M / Z (M + H)⁺ = 392.4. M P = 220 ~ 230 °C

20

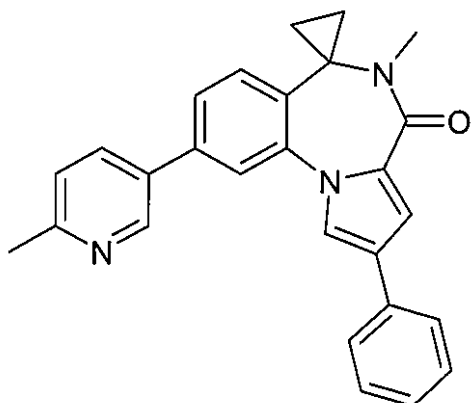
実施例 103

5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 5 4 4】

【化 1 3 9】

30



40

【0 5 4 5】

2-メチルピリジン-5-ボロン酸の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 103 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（100% E t O A c）により精製して、生成物を白色固体として収率 71% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.23 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 8.81 (dd, J 8.1, 1.5 Hz, 1H, Ar); 8.23 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.13 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.84 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.78 (m, 2H, Ar); 7.71 (d, J 7.

50

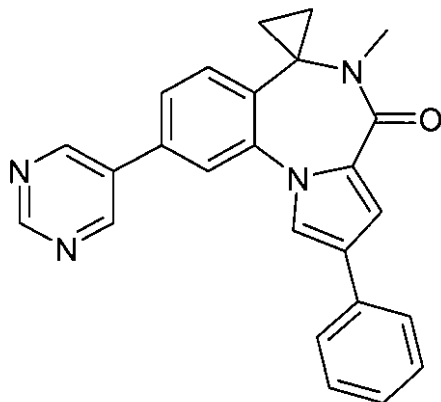
8 Hz, 1H, Ar); 7.42 (m, 2H, Ar); 7.33 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.26 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 2.77 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 406.3. MP = 200 ~ 215 °C

実施例 104

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリミジン-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0546】

【化140】



【0547】

5-ピリミジンをボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 VI (i) に従って、実施例 104 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、生成物を白色固体として収率 60% で得た。塩形成を方法 VII (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.31 (s, 2H, Ar); 9.25 (s, 1H, Ar); 8.23 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.11 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.81 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.79 (m, 2H, Ar); 7.69 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.41 (m, 2H, Ar); 7.32 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 393.1. MP = 168 ~ 173 °C

実施例 105

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0548】

10

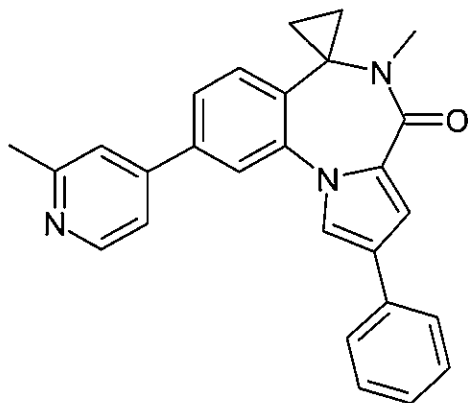
20

30

40

50

【化 1 4 1】



10

【0 5 4 9】

2-メチルピリジン-4-ボロン酸の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 105 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50 % ~ 100 % E t O A c）により精製して、生成物を白色固体として収率 57 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.85 (d, J 6.0 Hz, 1H, Ar); 8.39 (s, 1H, Ar); 8.30 (d, J 6.0 Hz, 1H, Ar); 8.22 (m, 2H, Ar); 7.97 (dd, J 7.9, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.79 (m, 3H, Ar); 7.42 (m, 2H, Ar); 7.34 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.27 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 2.78 (s, 3H, CH₃); 1.56 (m, 2H, シクロプロピル); 1.07 (m, 1H, シクロプロピル); 0.68 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 406. 2. MP = 225 ~ 235 °C

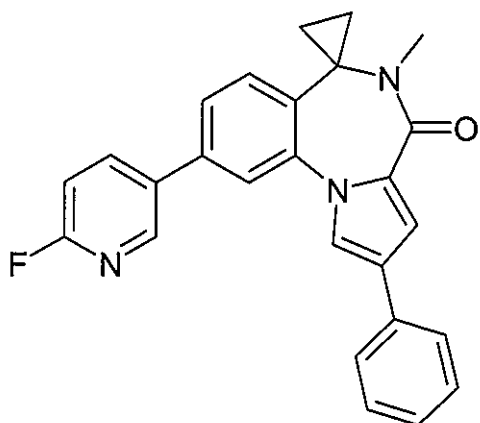
20

実施例 106

5-メチル-2-フェニル-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0 5 5 0】

【化 1 4 2】



30

40

【0 5 5 1】

6-フルオロピリジン-3-ボロン酸の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 106 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50 % E t O A c ~ 100 % E t O A c）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 22 % で得た。

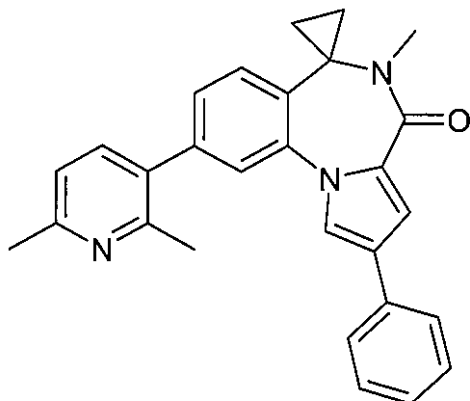
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.72 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar); 8.44 (dt, J 8.4, 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.19 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.99 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.77 (m, 2H

50

, Ar); 7.69 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.63 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 7.32 (dd, J 8.4, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.30 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 1.02 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 410.3. MP = 177 ~ 184 °C

実施例 107

5-メチル-2-フェニル-9-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
【0552】
【化143】



【0553】

3-ブromo-2,6-ジメチルピリジンの存在下、化合物29から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例107を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン中50% EtOAc ~ 100% EtOAc)により精製して、生成物を黄色固体として収率60%で得た。塩形成を方法V I I (i i)により行った。
1H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.42 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 8.05 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.82 (m, 2H, Ar); 7.74 (m, 2H, Ar); 7.69 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.49 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.39 (m, 2H, Ar); 7.32 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.23 (m, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 2.80 (s, 3H, CH₃); 2.75 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 420.3. MP = 206 ~ 214 °C

実施例 108

5-メチル-2-フェニル-9-ピラジン-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン
【0554】

10

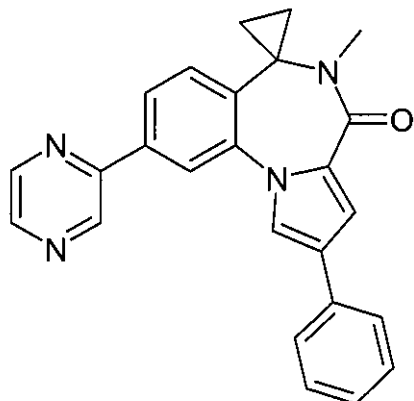
20

30

40

50

【化 1 4 4】



10

【0 5 5 5】

クロロピラジンの存在下、化合物 29 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 108 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50% EtOAc ~ 100% EtOAc）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 39% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.46 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 8.78 (dd, 2.3, 1.4, 1H, Ar); 8.69 (d, J 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.37 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 8.21 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.13 (dd, J 7.9, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.80 (m, 2H, Ar); 7.70 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.41 (m, 2H, Ar); 7.33 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 393.3. MP = 130 ~ 141 °C

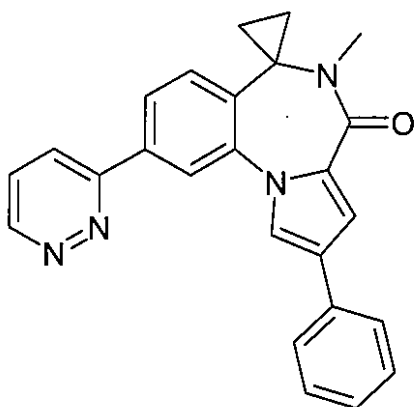
20

実施例 109

5-メチル-2-フェニル-9-ピリダジン-3-イルースピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0 5 5 6】

【化 1 4 5】



30

【0 5 5 7】

3-クロロピリダジンの存在下、化合物 29 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 109 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50% EtOAc ~ 100% EtOAc）により精製して、生成物を褐色固体として収率 40% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.27 (dd, J 4.8, 1.3 Hz, 1H, Ar); 8.42 (dd, J 8.5, 1.3 Hz, 1H, Ar); 8.35 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 8.20 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.17 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.85 (dd, J 8.5, 4.8 Hz, 1H, Ar); 7.80 (m, 2H, Ar); 7.72 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 7.32 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.24 (

40

50

m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 393.3。

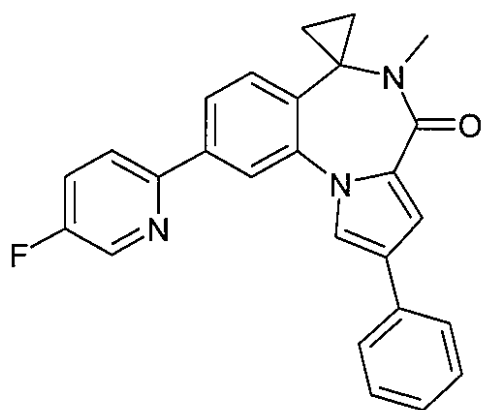
【0558】

実施例110

5-メチル-2-フェニル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0559】

【化146】



【0560】

2-ブromo-5-フルオロピリジンの存在下、化合物29から出発し、一般手順V E (i)に従って、実施例110を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン中0%~50% EtOAc)により精製して、生成物を黄色固体として収率57%で得た。

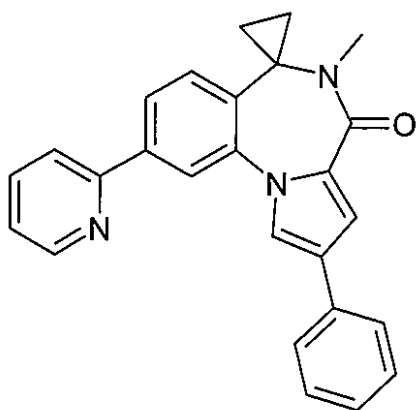
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.70 (d, J 2.8 Hz, 1H, Ar); 8.24 (m, 2H, Ar); 8.17 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.04 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.89 (dt, J 8.7, 2.8 Hz, 1H, Ar); 7.79 (m, 2H, Ar); 7.64 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 7.30 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 2.95 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 1.01 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 410.2. MP = 140~151°C

実施例111

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0561】

【化147】



10

20

30

40

50

【0562】

2-ブロモピリジンの存在下、化合物29から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例111を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中0%~80% EtOAc）により精製して、生成物を黄色固体として収率57%で得た。塩形成を方法V I I (ii)により行った。

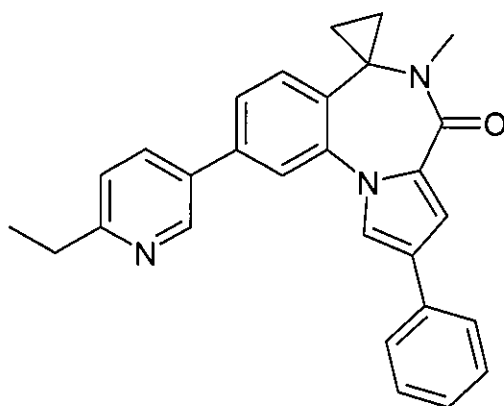
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.79 (m, 1H, Ar); 8.34 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.30 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 8.26 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.18 (m, 1H, Ar); 8.07 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.80 (m, 2H, Ar); 7.70 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.62 (m, 1H, Ar); 7.41 (m, 2H, Ar); 7.31 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 392.3. MP = 185~198°C

実施例112

5-メチル-2-フェニル-9-(6-エチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0563】

【化148】



【0564】

5-ブロモ-2-エチルピリジンの存在下、化合物29から出発し、一般手順V I (i)に従って、実施例112を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中40%~100% EtOAc）により精製して、生成物を黄色固体として収率46%で得た。塩形成を方法V I I (ii)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.18 (s, 1H, Ar); 8.73 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 8.22 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.11 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.90 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.82-7.77 (m, 3H, Ar); 7.70 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.42 (m, 2H, Ar); 7.33 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 3.03 (q, J 7.7 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.35 (t, J 7.7 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 420.4. MP = 209~212°C

実施例113

5-メチル-2-フェニル-9-(2-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0565】

10

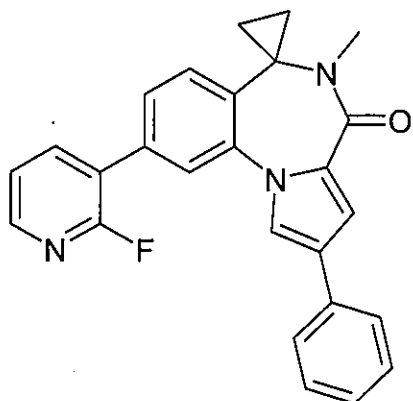
20

30

40

50

【化 1 4 9】



10

【0 5 6 6】

2-フルオロ-3-ピリジンボロン酸の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 113 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 0%~70% EtOAc）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 59% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.29 (m, 2H, Ar); 8.12 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.91 (s, 1H, Ar); 7.76 (m, 2H, Ar); 7.65 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.60 (m, 1H, Ar); 7.52 (m, 1H, Ar); 7.38 (m, 2H, Ar); 7.31 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.23 (m, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.02 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 410. 2. MP = 143~149 °C

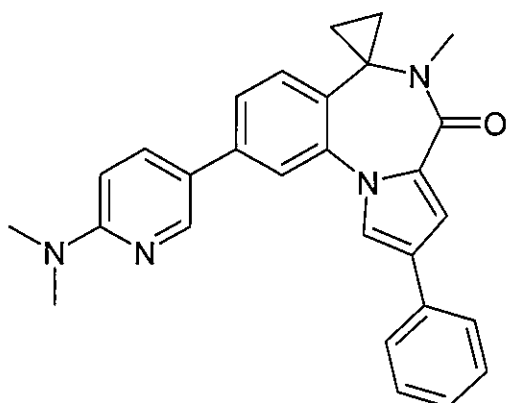
20

実施例 114

5-メチル-2-フェニル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 5 6 7】

【化 1 5 0】



30

40

【0 5 6 8】

6-フルオロピリジン-3-ボロン酸およびジメチルアミン（THF 中 2 M、2 当量）の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 114 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 0%~60% EtOAc）により精製して、生成物を黄色固体として収率 53% で得た。塩形成を方法 (ii) により行った。

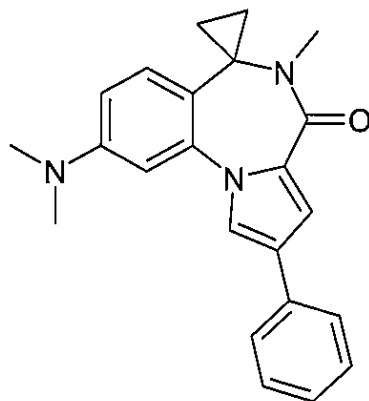
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.39 (s, 2H, Ar); 8.19 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.77 (m, 2H, Ar); 7.66 (dd, J 7.9, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.

50

6.1 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 7.30 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.24 (m, 2H, Ar); 3.26 (s, 6H, 2CH₃); 2.95 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 1.01 (m, 1H, シクロプロピル); 0.62 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 435.3. MP = 200~208℃

実施例 115

9-ジメチルアミノ-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
【0569】
【化151】



【0570】

不活性雰囲気下、トルエン (0.2 mol, L⁻¹) 中の実施例 10 (1.0 当量)、ジメチルアミン (THF 中 2 M 溶液、1.2 当量)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (1.2 当量) およびビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム (0.1 当量) の混合物を、100℃で16時間加熱した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中0%~50% EtOAc) により精製して、実施例 115 をベージュ色固体として収率 53% で得た。塩形成を方法 VII (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.01 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.38 (m, 2H, Ar); 7.33 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.22 (m, 2H, Ar); 7.02 (s, 1H, Ar); 6.78 (m, 1H, Ar); 3.00 (s, 6H, 2CH₃); 2.90 (s, 3H, CH₃); 1.39 (m, 2H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.52 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 358.3. MP = 160~170℃

実施例 116

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メトキシピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン
【0571】

10

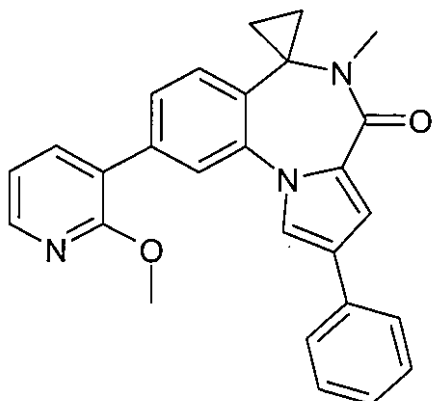
20

30

40

50

【化 1 5 2】



10

【 0 5 7 2】

2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸の存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 116 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 0%~40% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率 59% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.23 (dd, J 5.0, 1.8 Hz, 1H, Ar); 8.09 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.91 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.81 (s, 1H, Ar); 7.76 (m, 2H, Ar); 7.57 (m, 2H, Ar); 7.38 (m, 2H, Ar); 7.29 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.22 (m, 1H, Ar); 7.14 (dd, J 7.2, 5.0 Hz, 1H, Ar); 3.97 (s, 3H, OCH₃); 2.96 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 1.00 (m, 1H, シクロプロピル); 0.64 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 422. 2. MP = 183~186°C

20

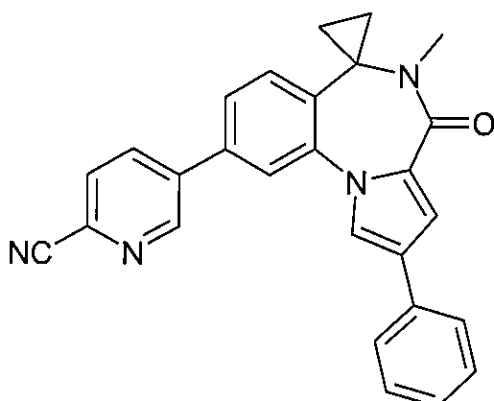
実施例 117

5-メチル-2-フェニル-9-(6-シアノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【 0 5 7 3】

【化 1 5 3】

30



40

【 0 5 7 4】

DMA (0.10 mol, L⁻¹) 中の実施例 106 (1.0 当量) およびシアン化テトラエチルアンモニウム (8.0 当量) の溶液を、120°C で 40 分間マイクロ波照射に供した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 0%~50% EtOAc）により精製して、実施例 117 を白色固体として収率 50% で得た。

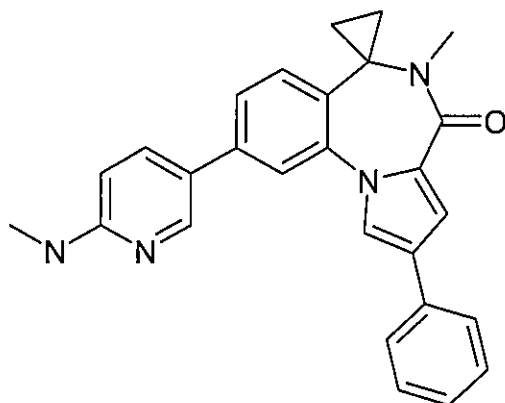
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.28 (d, J 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.53 (dd, J 8.2, 2.3

50

Hz, 1H, Ar); 8.24 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.20 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 8.11 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.83 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.78 (m, 2H, Ar); 7.70 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.41 (m, 2H, Ar); 7.32 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 417.3. MP = 200 ~ 204 °C
 実施例 118

5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
 【0575】
 【化154】

10



20

【0576】

6-(メチルアミノ)-3-ピリジニルボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 10 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 118 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50% ~ 100% EtOAc）により精製して、生成物を黄色固体として収率 33% で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.75 (bs, 1H, NH); 8.35 (m, 2H, Ar); 8.18 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.94 (s, 1H, Ar); 7.76 (m, 2H, Ar); 7.65 (dd, J 7.9, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.61 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 7.30 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 7.15 (d, J 9.2 Hz, 1H, Ar); 3.01 (s, 3H, CH₃); 2.94 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 1.01 (m, 1H, シクロプロピル); 0.62 (m, 1H, シクロプロピル). HCl のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 421.3. MP > 250 °C

30

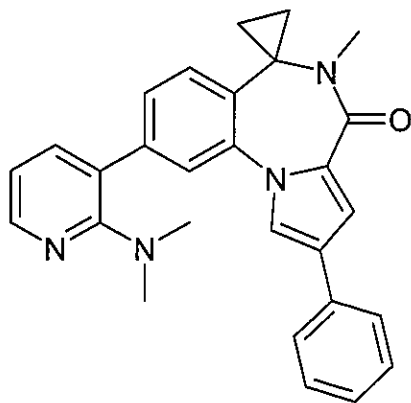
実施例 119

5-メチル-2-フェニル-9-(2-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
 【0577】

40

50

【化 1 5 5】



10

【 0 5 7 8】

2-フルオロ-3-ピリジンボロン酸およびジメチルアミン（THF中2M、6当量）の存在下、実施例10から出発し、一般手順VI（i）に従って、実施例119を得た。反応混合物を150℃で3時間マイクロ波照射に供した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中0%～50% EtOAc）により精製して、生成物を黄色固体として収率28%で得た。塩形成を方法VII（i）により行った。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.16 (dd, J 5.6, 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.08 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.95 (m, 1H, Ar); 7.79 (s, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.61 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.44 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.38 (m, 2H, Ar); 7.31 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.23 (m, 1H, Ar); 7.09 (m, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 2.82 (s, 6H, 2CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 1.02 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 435.3. MP = 209～213℃

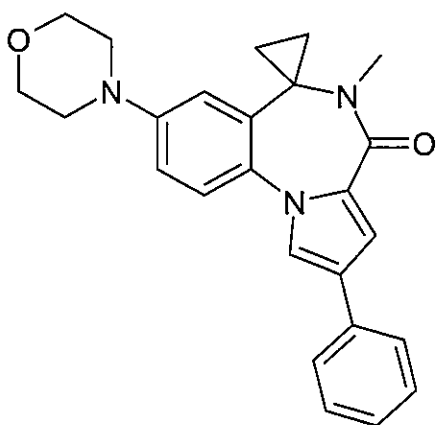
実施例120

8-モルホリン-4-イル-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【 0 5 7 9】

30

【化 1 5 6】



40

【 0 5 8 0】

不活性雰囲気下、トルエン（0.25mol・L⁻¹）中の実施例16（1.0当量）、モルホリン（1.2当量）、ナトリウムtert-ブトキシド（1.2当量）およびビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0.3当量）の混合物を、100℃で3時間加熱した。反応混合物を加水分解し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、分取HPLCにより精製して、

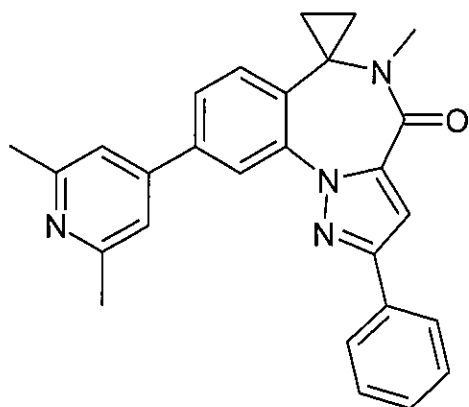
50

実施例 120 を白色固体として収率 23% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.86 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.72 (m, 2H, Ar); 7.50 (dd, J 8.3, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.37 (m, 2H, Ar); 7.20 (m, 2H, Ar); 7.04 (m, 2H, Ar); 3.76 (m, 4H, 2CH₂); 3.20 (m, 4H, 2CH₂); 2.92 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 1H, シクロプロピル); 1.39 (m, 1H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.56 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 400.4. MP = 117 ~ 123 °C

実施例 121

9-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
【0581】
【化157】



【0582】

2,6-ジメチルピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 11 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 121 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50% ~ 80% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率 48% で得た。塩形成を方法 V I I (iii) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.37 (s, 1H, Ar); 8.13-8.00 (m, 4H, Ar); 7.98 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.81 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.60 (s, 1H, Ar); 7.51 (m, 2H, Ar); 7.43 (m, 1H, Ar); 3.03 (s, 3H, CH₃); 2.72 (s, 6H, 2CH₃); 1.64 (m, 2H, シクロプロピル); 1.14 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 421.1. MP > 250 °C

実施例 122

9-(2-メチルピリジン-4-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
【0583】

10

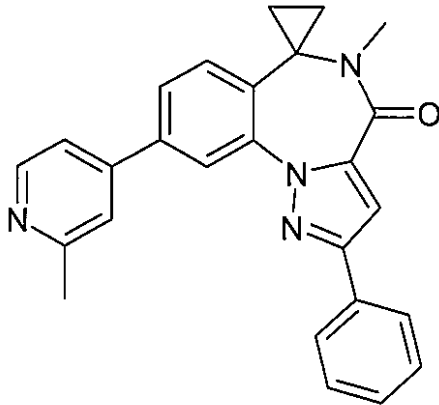
20

30

40

50

【化 1 5 8】



10

【0 5 8 4】

2-メチルピリジン-4-ボロン酸の存在下、実施例 1 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 2 2 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 5 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c）により精製して、生成物を白色固体として収率 6 5 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.83 (d, J 6.2 Hz, 1H, Ar); 8.41 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 8.34 (s, 1H, Ar); 8.24 (d, J 6.2 Hz, 1H, Ar); 8.08 (m, 2H, Ar); 8.03 (dd, J 8.0, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.83 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.61 (s, 1H, Ar); 7.51 (m, 2H, Ar); 7.43 (m, 1H, Ar); 3.04 (s, 3H, CH₃); 2.79 (s, 3H, CH₃); 1.64 (m, 2H, シクロプロピル); 1.15 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 4 0 7 . 2 . M P > 2 5 0 °C

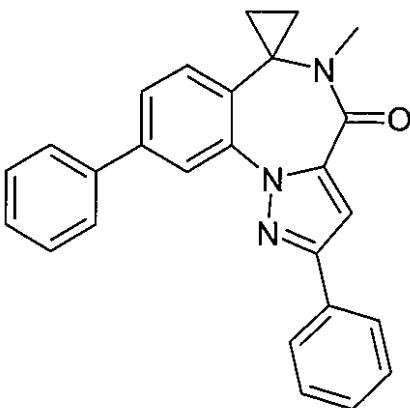
20

実施例 1 2 3

2, 9-ジフェニル-5-メチル-2-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0 5 8 5】

【化 1 5 9】



30

【0 5 8 6】

フェニルボロン酸の存在下、実施例 1 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 2 3 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 4 0 % ~ 8 0 % E t O A c）により精製して、生成物を白色固体として収率 5 0 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.12 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.05 (m, 2H, Ar); 7.76 (m, 2H, Ar); 7.72 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.66 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.56 (s, 1H, Ar); 7.54-7.42 (m, 6H, Ar); 3.03 (s, 3H, CH₃); 1.59 (m, 2H, シクロプロピル); 1.10 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). M / Z (M +

50

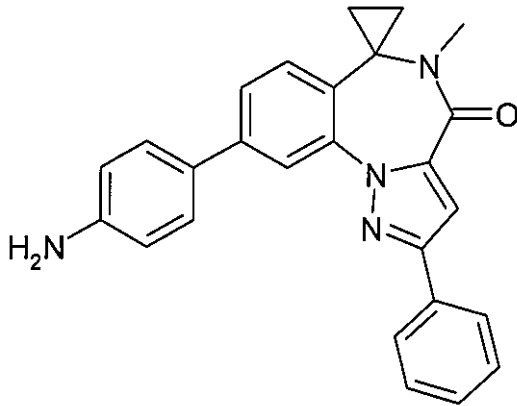
H) $+ = 392.1$. MP = 133 ~ 140 °C

実施例 124

9 - (4 - アミノフェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン

【0587】

【化160】



10

【0588】

4 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 11 から出発し、一般手順 VI (i) に従って、実施例 124 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 40 % ~ 80 % EtOAc) により精製して、生成物を白色固体として収率 45 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.07 (m, 3H, Ar); 7.72 (m, 2H, Ar); 7.68 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.63 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.55 (s, 1H, Ar); 7.49 (m, 2H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 7.19 (d, J 8.0 Hz, 2H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH_3); 1.59 (m, 2H, シクロプロピル); 1.10 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). NH_2 のプロトンは認められない。M/Z ($\text{M} + \text{H}$) $+ = 407.2$. MP = 195 ~ 209 °C

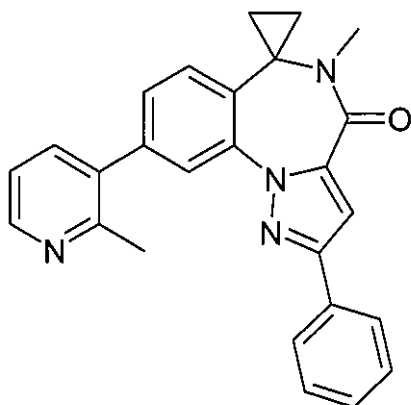
30

実施例 125

9 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン、塩酸塩

【0589】

【化161】



40

【0590】

2 - メチルピリジン - 3 - ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 11 から出発し

50

、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 2 5 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 4 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c) により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 6 5 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i i) により行った。

¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O - D ₆) : 8.78 (d , J 5.6 H z , 1 H , A r) ; 8.36 (d , J 6.8 H z , 1 H , A r) ; 8.03 (m , 2 H , A r) ; 8.00 (d , J 1.7 H z , 1 H , A r) ; 7.86 (d d , J 6.8 , 5.6 H z , 1 H , A r) ; 7.75 (d , J 7.9 H z , 1 H , A r) ; 7.59 (s , 1 H , A r) ; 7.57 (d d , J 7.9 , 1.7 H z , 1 H , A r) ; 7.48 (m , 2 H , A r) ; 7.40 (m , 1 H , A r) ; 3.43 (s , 3 H , C H ₃) ; 2.67 (s , 3 H , C H ₃) ; 1.63 (m , 2 H , シクロプロピル) ; 1.14 (m , 1 H , シクロプロピル) ; 0.68 (m , 1 H , シクロプロピル) . H C l 塩のプロトンは認められない。 M / Z (M + H) ⁺ = 4 0 7 . 1 . M P = 1 8 5 ~ 2 0 6 ° C

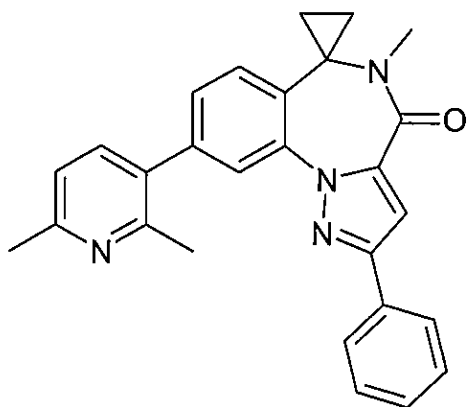
10

実施例 1 2 6

9 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 , 1 ' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン、塩酸塩

【 0 5 9 1 】

【 化 1 6 2 】



20

【 0 5 9 2 】

3 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチルピリジンの存在下、化合物 3 0 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 2 6 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 6 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c) により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 2 7 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O - D ₆) : 8.37 (b s , 1 H , A r) ; 8.02 (m , 2 H , A r) ; 7.98 (d , J 1.7 H z , 1 H , A r) ; 7.77 (b s , 1 H , A r) ; 7.74 (d , J 7.9 H z , 1 H , A r) ; 7.59 (s , 1 H , A r) ; 7.55 (d d , J 7.9 , 1.7 H z , 1 H , A r) ; 7.48 (m , 2 H , A r) ; 7.41 (m , 1 H , A r) ; 3.04 (s , 3 H , C H ₃) ; 2.77 (s , 3 H , C H ₃) ; 2.68 (s , 3 H , C H ₃) ; 1.63 (m , 2 H , シクロプロピル) ; 1.13 (m , 1 H , シクロプロピル) ; 0.68 (m , 1 H , シクロプロピル) . H C l 塩のプロトンは認められない。 M / Z (M + H) ⁺ = 4 2 1 . 1 . M P > 2 5 0 ° C

40

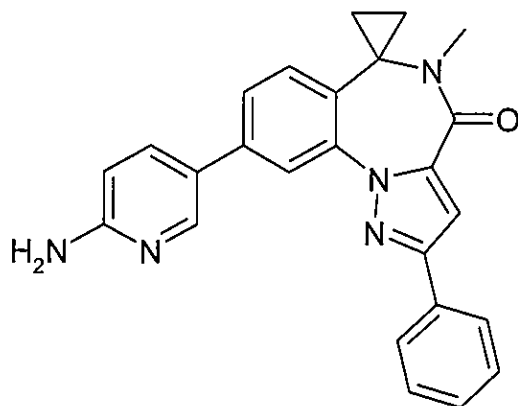
実施例 1 2 7

9 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 , 1 ' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン、塩酸塩

【 0 5 9 3 】

50

【化 1 6 3】



10

【0 5 9 4】

2-アミノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 1 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 2 7 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 54% で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.41 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.34 (dd, J 9.2, 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.11 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 8.05 (m, 4H, Ar + NH₂); 7.71 (dd, J 7.9, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.67 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.57 (s, 1H, Ar); 7.48 (m, 2H, Ar); 7.41 (m, 1H, Ar); 7.09 (d, J 9.2 Hz, 1H, Ar); 3.00 (s, 3H, CH₃); 1.59 (m, 2H, シクロプロピル); 1.10 (m, 1H, シクロプロピル); 0.60 (m, 1H, シクロプロピル).

20

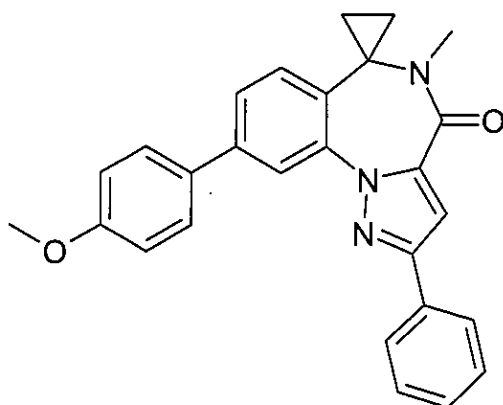
HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 408.1. MP > 250°C

実施例 1 2 8

9-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0 5 9 5】

【化 1 6 4】



30

40

【0 5 9 6】

4-メトキシフェニルボロン酸の存在下、実施例 1 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 2 8 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 40%~80% EtOAc) により精製して、生成物を白色固体として収率 47% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.06 (m, 3H, Ar); 7.70 (m, 2H, Ar); 7.67 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.62 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.55 (s, 1H, Ar); 7.49 (m, 2H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 7.08 (d, J 8.8 Hz, 2H, Ar); 3.82 (s, 3H, O-CH₃); 3.02 (s,

50

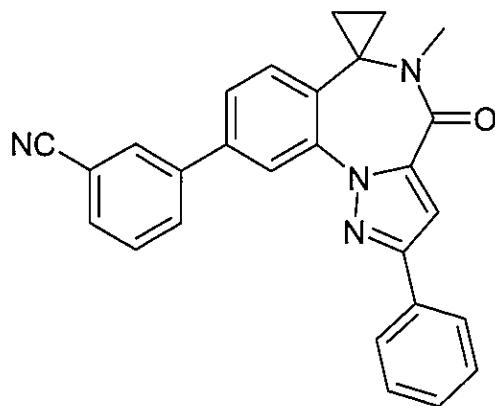
3H, CH₃); 1.58 (m, 2H, シクロプロピル); 1.10 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 422. 1. MP > 250 °C

実施例 129

9-(3-シアノフェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0597】

【化165】



10

20

【0598】

3-シアノフェニルボロン酸の存在下、実施例 11 から出発し、一般手順 VI (i) に従って、実施例 129 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 40% ~ 80% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率 64% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.28 (s, 1H, Ar); 8.21 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 8.13 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 8.07 (m, 2H, Ar); 7.90 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.81 (dd, J 8.0, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.73 (t, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.70 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.57 (s, 1H, Ar); 7.49 (m, 2H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 1.61 (m, 2H, シクロプロピル); 1.12 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 417. 1. MP = 185 ~ 190 °C

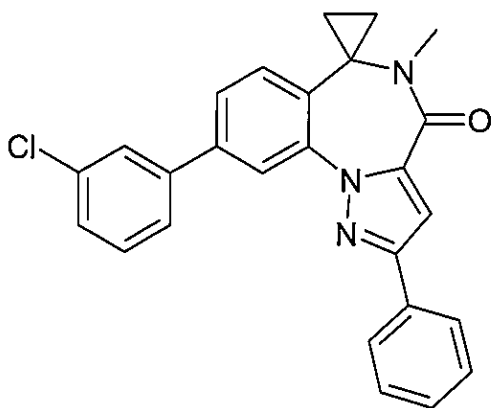
30

実施例 130

9-(3-クロロフェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0599】

【化166】



40

【0600】

50

3-クロロフェニルボロン酸の存在下、実施例11から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例130を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中40%～80% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率59%で得た。

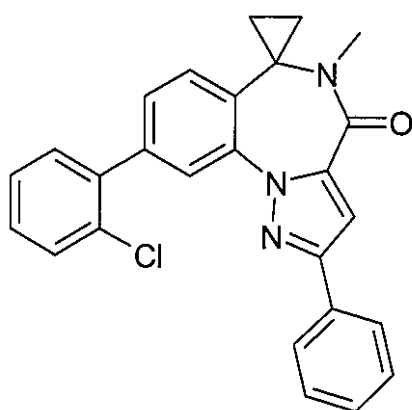
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.14 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.06 (m, 2H, Ar); 7.83 (m, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.67 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.57 (s, 1H, Ar); 7.55-7.47 (m, 4H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 1.59 (m, 2H, シクロプロピル); 1.09 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [35Cl] + H) + = 426.1. MP = 177～182 °C

実施例131

9-(2-クロロフェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0601】

【化167】



【0602】

2-クロロフェニルボロン酸の存在下、実施例11から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例131を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中40%～80% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率37%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.02 (m, 2H, Ar); 7.93 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.62 (m, 1H, Ar); 7.57 (s, 1H, Ar); 7.55-7.45 (m, 6H, Ar); 7.40 (m, 1H, Ar); 3.04 (s, 3H, CH₃); 1.61 (m, 2H, シクロプロピル); 1.11 (m, 1H, シクロプロピル); 0.69 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [35Cl] + H) + = 426.1. MP = 163～170 °C

実施例132

9-(オキサゾール-5-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0603】

10

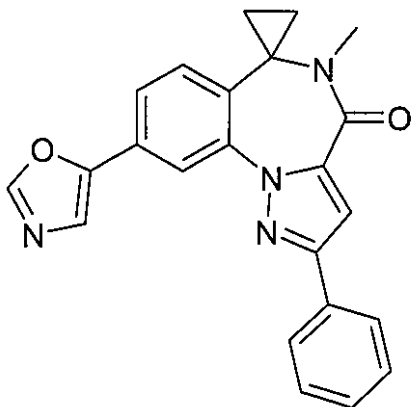
20

30

40

50

【化 1 6 8】



10

【0 6 0 4】

不活性雰囲気下、ジメチルアセトアミド（0.15 mol/L）中の実施例 11（1.0 当量）、オキサゾール（2.0 当量）、炭酸カリウム（3.0 当量）、ピバル酸（0.4 当量）、酢酸パラジウム（0.05 当量）およびジ（1-アダマンチル）-n-ブチルホスフィンヨウ化水素酸塩（0.1 当量）の混合物を、110℃で4時間加熱した。反応混合物をHCl水溶液（1N）で中和し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中40%～100% EtOAc）により精製して、実施例 132を白色固体として収率32%で得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.52 (s, 1H, Ar); 8.19 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.06 (m, 2H, Ar); 7.91 (s, 1H, Ar); 7.80 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.69 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.57 (s, 1H, Ar); 7.51 (m, 2H, Ar); 7.43 (m, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 1.60 (m, 2H, シクロプロピル); 1.10 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 383.1. MP = 214～220℃

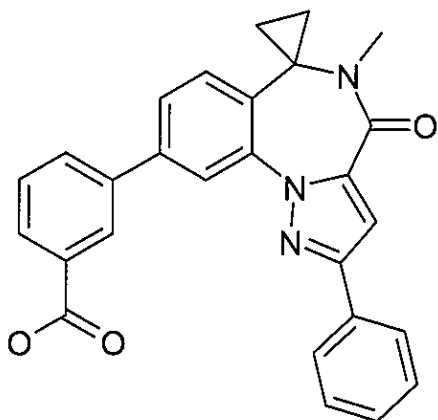
実施例 133

3-（5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-9-イル）安息香酸

30

【0 6 0 5】

【化 1 6 9】



40

【0 6 0 6】

3-カルボキシフェニルボロン酸の存在下、実施例 11から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例 133を得た。水からの沈殿および濾過による収集により精製して、生成物をベージュ色固体として収率74%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 13.12 (bs, 1H, COOH); 8.24 (s, 1H, Ar); 8.13 (

50

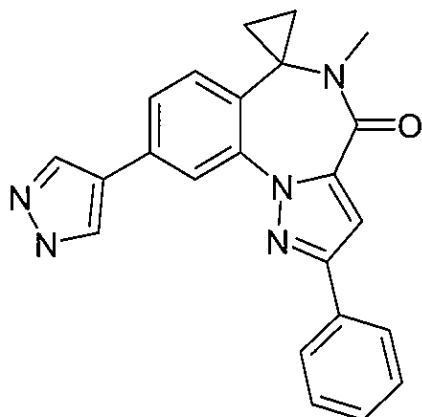
d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.06-7.99 (m, 3H, Ar); 7.96 (s, 1H, Ar); 7.76 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.64 (t, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.56 (s, 1H, Ar); 7.49 (m, 2H, Ar); 7.41 (m, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 1.61 (m, 2H, シクロプロピル); 1.11 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 436. 1. MP = 211 ~ 217 °C

実施例 134

9-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0607】

【化170】



【0608】

1H-ピラゾール-4-ボロン酸の存在下、実施例 11 から出発し、一般手順 VI (i) に従って、実施例 134 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 40% ~ 100% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率 45% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 13.06 (bs, 1H, NH); 8.36 (s, 1H, Ar); 8.07 (m, 3H, Ar); 8.04 (s, 1H, Ar); 7.66 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.54 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.53 (s, 1H, Ar); 7.50 (m, 2H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 3.00 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.06 (m, 1H, シクロプロピル); 0.60 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 382. 0. MP = 199 ~ 208 °C

実施例 135

9-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0609】

10

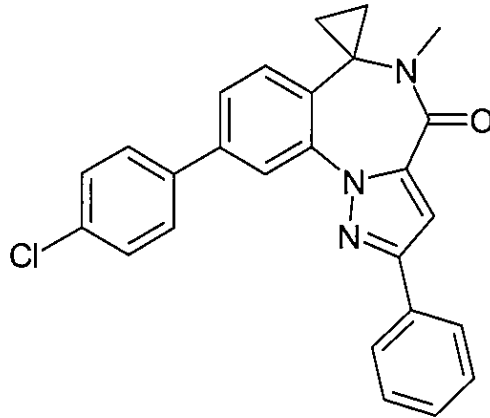
20

30

40

50

【化 1 7 1】



10

【0 6 1 0】

カリウム 4-クロロフェニルトリフルオロボレートの存在下、実施例 1 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 3 5 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 0 % ~ 6 0 % E t O A c）により精製して、生成物を白色固体として収率 5 3 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.12 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.06 (m, 2H, Ar); 7.80 (m, 2H, Ar); 7.73 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.66 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.57 (m, 3H, Ar); 7.50 (m, 2H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 1.59 (m, 2H, シクロプロピル); 1.10 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル).
M/Z (M [3 5 C L] + H) + = 4 2 6 . 1 . MP = 2 4 8 ~ 2 5 5 °C

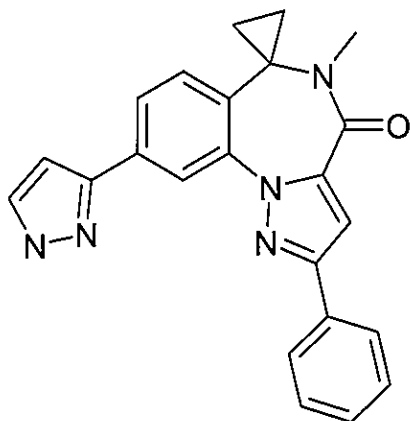
20

実施例 1 3 6

9 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - フェニルスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6, 1' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン

【0 6 1 1】

【化 1 7 2】



30

40

【0 6 1 2】

カリウム 1 H - ピラゾール - 3 - トリフルオロボレートの存在下、実施例 1 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 3 6 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0 % ~ 5 % M e O H）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 4 5 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 13.02 (bs, 1H, NH); 8.31 (s, 1H, Ar); 8.06 (m, 2H, Ar); 7.85 (m, 2H, Ar); 7.59 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.55 (s, 1H, Ar); 7.50 (m,

50

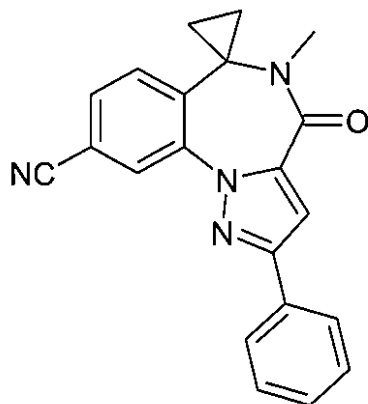
2H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 6.85 (s, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 1.58 (m, 2H, シクロプロピル); 1.09 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 382.0. MP = 218~224°C

実施例 137

9-シアノ-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0613】

【化173】



10

20

【0614】

不活性雰囲気下、DMF (0.1 mol, L-1) 中の実施例 11 (1.0 当量)、シアン化亜鉛 (1.6 当量) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.1 当量) の混合物を、120°C で 10 分間マイクロ波照射に供した。反応混合物を水に注ぎ入れ、灰色沈殿物を濾過により収集した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 50%~100% EtOAc) により精製して、実施例 137 を白色固体として収率 51% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.33 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 8.06 (m, 2H, Ar); 7.91 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.79 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.60 (s, 1H, Ar); 7.50 (m, 2H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 3.00 (s, 3H, CH₃); 1.61 (m, 2H, シクロプロピル); 1.11 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 341.1. MP = 196~200°C

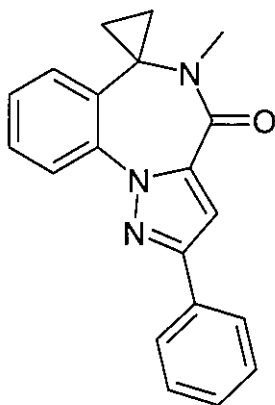
30

実施例 138

5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0615】

【化174】



40

【0616】

50

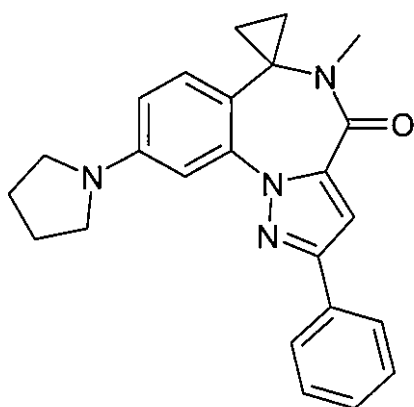
水素雰囲気（1 bar）下、MeOHおよびDMFの1：1混合物（0.1 mol・L⁻¹）中の実施例11（1.0当量）および木炭上10%パラジウム（0.2当量）の混合物を、室温で24時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮して、無色油状物を得た。水中で摩砕して、実施例138を白色固体として収率45%で得た。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.02 (d, J 7.2 Hz, 2H, Ar); 7.89 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.58-7.40 (m, 7H, Ar); 2.99 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.06 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 316.1. MP = 212~218°C

実施例139

5-メチル-2-フェニル-9-(ピロリジン-1-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0617】

【化175】



【0618】

不活性雰囲気下、トルエン（0.06 mol・L⁻¹）中の実施例11（1.0当量）、ピロリジン（1.5当量）、ナトリウムtert-ブトキシド（3.0当量）、BINAP（0.2当量）および酢酸パラジウム（0.1当量）の混合物を、120°Cで2時間加熱した。反応混合物をHCl水溶液（1N）で中和し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中0%~30% EtOAc）により精製して、実施例139を白色固体として収率27%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.94 (m, 2H, Ar); 7.46 (m, 2H, Ar); 7.37 (m, 2H, Ar); 7.27 (m, 1H, Ar); 6.90 (s, 1H, Ar); 6.52 (m, 1H, Ar); 3.23 (m, 4H, 2 N-CH₂); 2.92 (s, 3H, CH₃); 1.93 (m, 4H, 2 CH₂); 1.42 (m, 2H, シクロプロピル); 0.94 (m, 1H, シクロプロピル); 0.42 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 385.1. MP = 226~230°C

実施例140

9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0619】

10

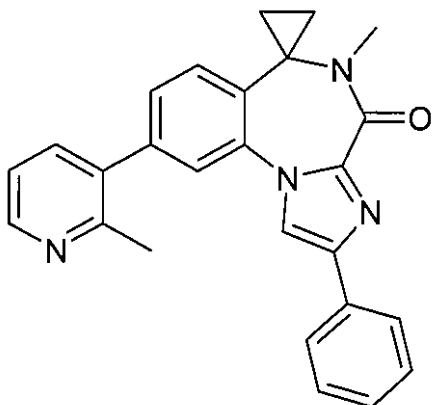
20

30

40

50

【化 1 7 6】



10

【 0 6 2 0】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 12 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 140 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0%~5% MeOH）により精製して、生成物を黄色固体として収率 57% で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.84 (d, J 5.6 Hz, 1H, Ar); 8.51 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 8.48 (s, 1H, Ar); 8.00-7.93 (m, 4H, Ar); 7.78 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.63 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.46 (m, 2H, Ar); 7.32 (m, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 2.77 (s, 3H, CH₃); 1.59 (m, 2H, シクロプロピル); 1.10 (m, 1H, シクロプロピル); 0.68 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 407.1. MP = 235~240°C

20

化合物 41: N, N-ジメチル-3-(4-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-9-イル)ベンゼンスルホンアミド

N, N-ジメチル-3-ボロノベンゼンスルホンアミドの存在下、化合物 22 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、化合物 41 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50%~70% EtOAc）により精製して、生成物を橙色固体として収率 96% で得た。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.71 (s, 1H, NH); 8.25 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.18 (m, 1H, Ar); 8.03 (s, 1H, Ar); 7.96 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.88 (m, 4H, Ar); 7.68 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.56 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 7.33 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.23 (m, 1H, Ar); 2.66 (s, 6H, 2CH₃); 1.60 (m, 1H, シクロプロピル); 1.27 (m, 1H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 484.0. MP > 250°C

実施例 141

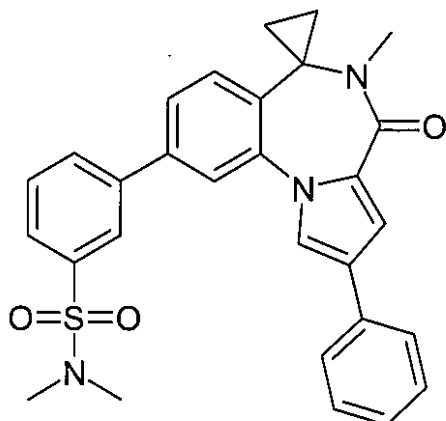
N, N-ジメチル-3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-9-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

【 0 6 2 1】

50

【化 1 7 7】



10

【0 6 2 2】

ヨードメタンの存在下、化合物 4 1 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 1 4 1 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。分取 H P L C により精製して、生成物を白色固体として収率 3 5 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.22 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.17 (m, 1H, Ar); 8.03 (s, 1H, Ar); 7.97 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.79 (m, 4H, Ar); 7.70 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.65 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 7.30 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.23 (m, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 2.66 (s, 6H, 2CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 1.02 (m, 1H, シクロプロピル); 0.64 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 498. 2. MP = 198 ~ 205 °C

20

化合物 4 2 : N, N-ジメチル-3-(4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-9-イル)ベンゼンスルホンアミド

N, N-ジメチル-3-ボロノベンゼンスルホンアミドの存在下、化合物 2 3 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、化合物 4 2 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 5 0 % ~ 7 0 % E t O A c) により精製して、生成物を橙色固体として収率 9 8 % で得た。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.23 (s, 1H, NH); 8.16 (s, 1H, Ar); 8.12 (m, 1H, Ar); 8.03 (m, 2H, Ar); 7.99 (s, 1H, Ar); 7.81 (m, 2H, Ar); 7.76 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.62 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.58 (s, 1H, Ar); 7.49 (m, 2H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 2.67 (s, 6H, 2CH₃); 1.60 (m, 1H, シクロプロピル); 1.27 (m, 1H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 485. 0. MP = 234 ~ 240 °C

実施例 1 4 2

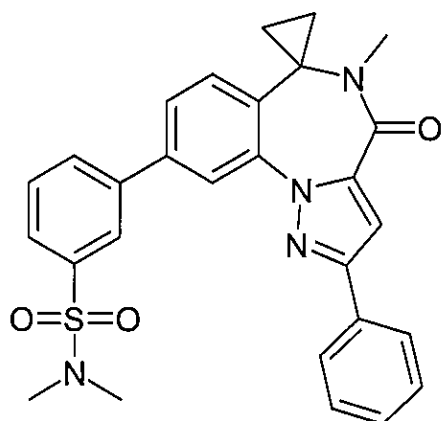
N, N-ジメチル-3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-9-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

【0 6 2 3】

50

【化 1 7 8】



10

【0 6 2 4】

ヨードメタンの存在下、化合物 4 2 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 1 4 2 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。分取 H P L C により精製して、生成物を白色固体として収率 2 3 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.15 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 8.11 (m, 1H, Ar); 8.04 (m, 2H, Ar); 7.99 (s, 1H, Ar); 7.78 (m, 3H, Ar); 7.70 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.57 (s, 1H, Ar); 7.48 (m, 2H, Ar); 7.40 (m, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 2.66 (s, 6H, 2CH₃); 1.60 (m, 2H, シクロプロピル); 1.11 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). M / Z (M + H)⁺ = 499. 1. MP = 182 ~ 189 °C

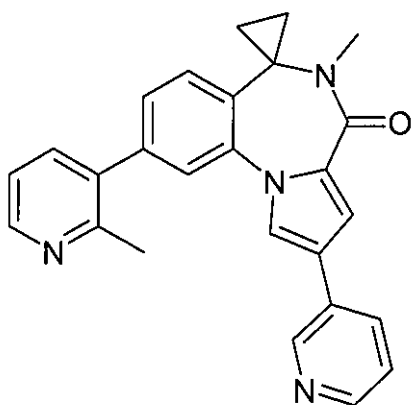
20

実施例 1 4 3

5-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 6 2 5】

【化 1 7 9】



30

【0 6 2 6】

3-ピリジン-ボロン酸の存在下、実施例 1 7 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 4 3 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を黄色固体として収率 1 6 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.34 (m, 1H, Ar); 8.81 (m, 2H, Ar); 8.72 (m, 1H, Ar); 8.49 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.45 (m, 1H, Ar); 7.98 (m, 1H, Ar); 7.91 (m, 1H, Ar); 7.86 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.73 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.62 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 2.98 (s, 3H, CH₃); 2.75 (s, 3H, CH₃); 1.56 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.68 (m, 1H, シ

50

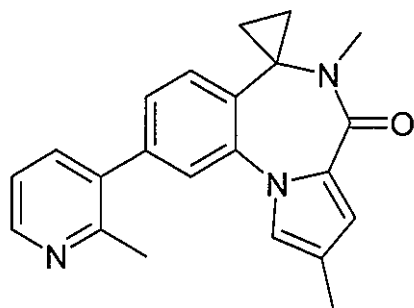
クロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 407.2.
MP > 250 °C

実施例 144

2,5-ジメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0627】

【化180】



10

【0628】

不活性雰囲気下、ジオキサン (0.15 mol, L⁻¹) 中の実施例 17 (1.0 当量)、ジメチル亜鉛 (トルエン中 2 M 溶液、4.0 当量) および 1, 1'-ビス (1, 2-ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド、ジクロロメタンとの錯体 (0.2 当量) の混合物を、90 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0% ~ 5% MeOH) により精製して、実施例 144 を白色固体として収率 78% で得た。塩形成を方法 VII (i) により行った。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.82 (d, J 5.7 Hz, 1H, Ar); 8.43 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.91 (dd, J 7.5, 5.7 Hz, 1H, Ar); 7.69 (m, 2H, Ar); 7.49 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 6.79 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 2.99 (s, 3H, CH₃); 2.73 (s, 3H, CH₃); 2.19 (s, 3H, CH₃); 1.56 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 344.2. MP = 162 ~ 175 °C

30

実施例 145

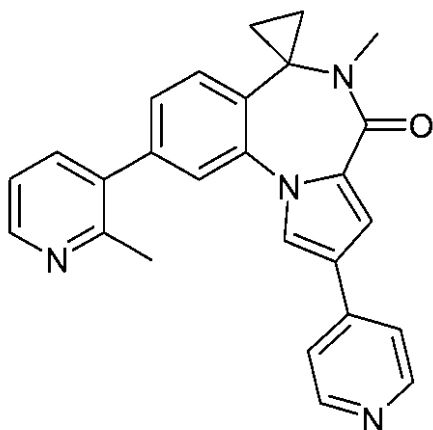
5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0629】

40

50

【化 1 8 1】



10

【0 6 3 0】

4-ピリジン-ボロン酸の存在下、実施例 1 7 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 4 5 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0 % ~ 5 % M e O H）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 2 7 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.84 (d, J 6.7 Hz, 2H, Ar); 8.79 (d, J 5.3 Hz, 1H, Ar); 8.75 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 8.39 (m, 3H, Ar); 7.89 (m, 2H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.60 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 3.00 (s, 3H, CH₃); 2.74 (s, 3H, CH₃); 1.58 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.71 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトン認められない。M / Z (M + H)⁺ = 4 0 7 . 2 . M P > 2 5 0 °C

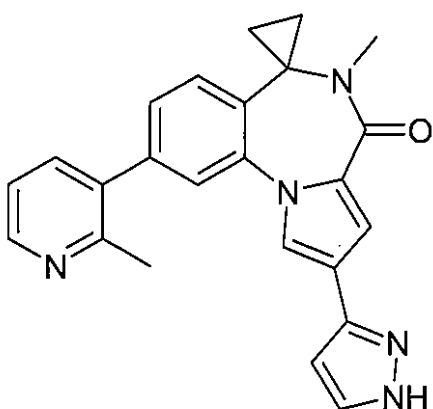
20

実施例 1 4 6

5-メチル-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 6 3 1】

【化 1 8 2】



40

【0 6 3 2】

カリウム 1 H-ピラゾール-3-トリフルオロボレーートの存在下、実施例 1 7 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 4 6 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0 % ~ 5 % M e O H）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 2 4 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.82 (dd, J 5.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 8.54 (dd, J 7.9, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.99 (m, 2H, Ar); 7.79 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.73 (d, J 2.1

50

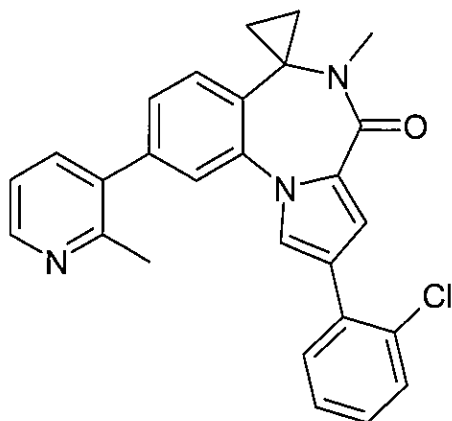
Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.52 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.28 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 6.62 (d, J 2.1 Hz, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 2.76 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 396.3. MP = 240 ~ 250 °C

実施例 147

5-メチル-2-(2-クロロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0633】

【化183】



【0634】

2-クロロフェニルボロン酸の存在下、実施例 17 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 147 を得た。分取 HPLC により精製して、生成物を黄色固体として収率 23% で得た。塩形成を方法 V I I (ii) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.74 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.34 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.96 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.81 (m, 2H, Ar); 7.74 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.69 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.51 (m, 2H, Ar); 7.38 (m, 1H, Ar); 7.30 (m, 2H, Ar); 2.98 (s, 3H, CH₃); 2.68 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.68 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M[³⁵Cl] + H)⁺ = 440.3. MP = 192 ~ 200 °C

実施例 148

5-メチル-2-(3-クロロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0635】

10

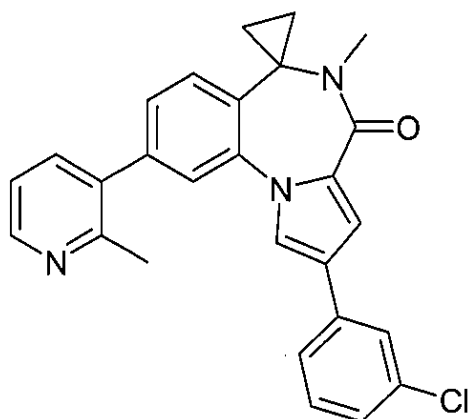
20

30

40

50

【化 1 8 4】



10

【0 6 3 6】

3-クロロフェニルボロン酸の存在下、実施例 1 7 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 4 8 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を黄色固体として収率 2 5 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.76 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.37 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.14 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.83 (m, 3H, Ar); 7.70 (m, 2H, Ar); 7.50 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.40 (t, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.36 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.27 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH_3); 2.70 (s, 3H, CH_3); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M [^{35}Cl] + H) $^+$ = 440.3. M P = 211 ~ 220 $^{\circ}\text{C}$

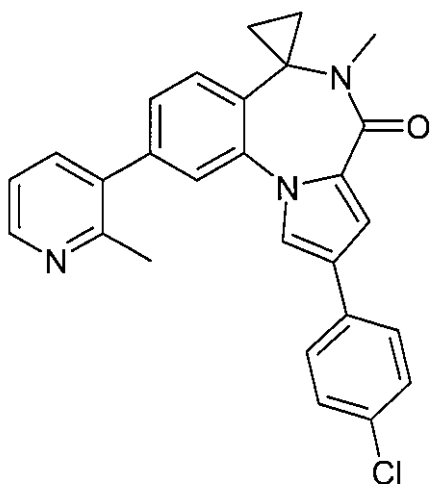
20

実施例 1 4 9

5-メチル-2-(4-クロロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 6 3 7】

【化 1 8 5】



30

40

【0 6 3 8】

カリウム 4-クロロフェニルトリフルオロボレータの存在下、実施例 1 7 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 4 9 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を黄色固体として収率 2 3 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.77 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.38 (d, J 7.5 Hz, 1

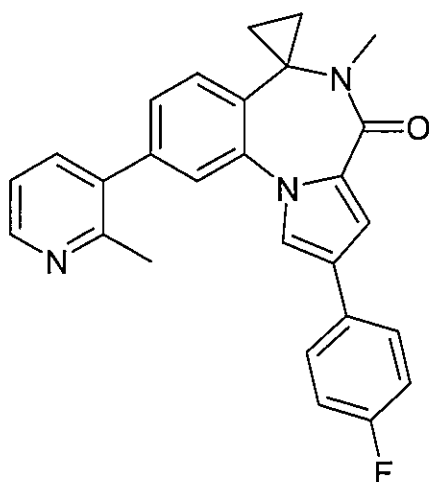
50

H, Ar); 8.09 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, J 7.5, 5.1 Hz, 1H, Ar); 7.82 (d, J 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.78 (d, J 8.4 Hz, 2H, Ar); 7.69 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.50 (d, J 7.8, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.43 (d, J 8.4 Hz, 2H, Ar); 7.33 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.98 (s, 3H, CH₃); 2.71 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M [3⁵Cl] + H)⁺ = 440.3. MP = 214 ~ 231 °C

実施例 150

5-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-
 スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロ
 プロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
 【0639】
 【化186】

10



20

【0640】

カリウム 4-フルオロフェニルボロン酸の存在下、実施例 17 から出発し、一般手順 V I
 (i) に従って、実施例 150 を得た。分取 HPLC により精製して、生成物をベージュ
 色固体として収率 29% で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

30

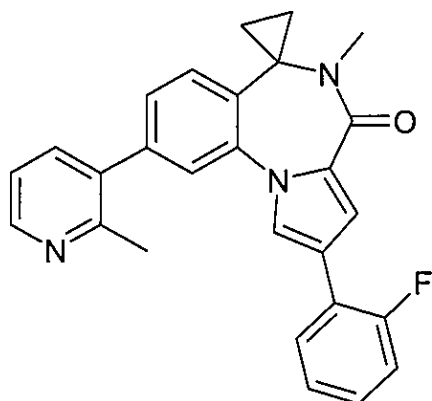
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.76 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.37 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.04 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.85 (dd, J 7.5, 5.1 Hz, 1H, Ar); 7.79 (m, 3H, Ar); 7.68 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.49 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.31 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.21 (t, J 8.9 Hz, 2H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 2.70 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.65 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 424.2. MP = 226 ~ 230 °C

実施例 151

5-メチル-2-(2-フルオロフェニル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-
 スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロ
 プロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩
 【0641】

40

【化 1 8 7】



10

【0 6 4 2】

2-フルオロフェニルボロン酸の存在下、実施例 1 7 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 5 1 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を黄色固体として収率 2 0 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.76 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.40 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.99 (s, 1H, Ar); 7.86 (m, 3H, Ar); 7.70 (d, J 7.9, 1H, Ar); 7.51 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.33 (s, 1H, Ar); 7.26 (m, 3H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 2.70 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 4 2 4 . 3 . M P = 1 8 5 ~ 1 9 0 ° C

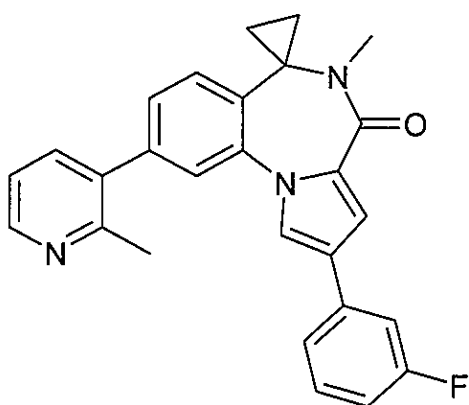
20

実施例 1 5 2

5-メチル-2-(3-フルオロフェニル)-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-ススピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 6 4 3】

【化 1 8 8】



30

【0 6 4 4】

3-フルオロフェニルボロン酸の存在下、実施例 1 7 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 5 2 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シロヘキサン中 E t O A c 、 5 0 % ~ 1 0 0 %) により精製して、生成物を黄色固体として収率 3 5 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.77 (d, J 5.4 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.13 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, J 7.5, 5.4 Hz, 1H, Ar); 7.83 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.70 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.60 (m, 2H, Ar); 7.51 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.42 (m, 1H, Ar); 7.37 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.04 (m, 1H, Ar);

50

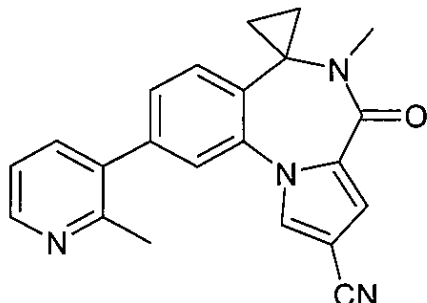
2.98 (s, 3H, CH₃); 2.72 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.68 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 424.3. MP = 183~190℃

実施例 153

5-メチル-2-シアノ-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0645】

【化189】



10

【0646】

不活性雰囲気下、DMF (0.1 mol, L-1) 中の実施例 17 (1.0 当量)、シアン化亜鉛 (3.2 当量) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.2 当量) の混合物を、130℃で30分間マイクロ波照射に供した。反応混合物を水に注ぎ入れ、灰色沈殿物を濾過により収集した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中80%~100% EtOAc) により精製して、実施例 153 を白色固体として収率35%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.50 (dd, J 4.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.41 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.64 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.49 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 7.8, 4.9 Hz, 1H, Ar); 7.25 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.95 (s, 3H, CH₃); 2.48 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 0.98 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 355.3. MP > 250℃

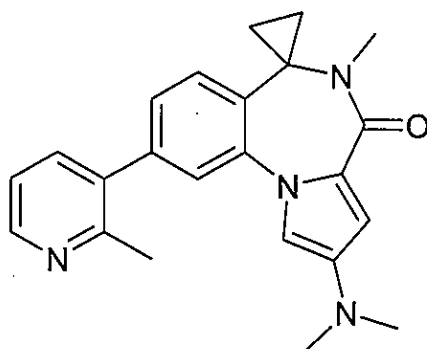
30

実施例 154

5-メチル-2-ジメチルアミノ-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0647】

【化190】



40

【0648】

50

不活性雰囲気下、トルエン ($0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 中の実施例 17 (1.0 当量)、ジメチルアミン (THF 中 2 M 溶液、2.4 当量)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (1.2 当量) およびビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム (0.2 当量) の混合物を、 90°C で 2 日間加熱した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0% ~ 5% MeOH) により精製して、実施例 154 を黄色固体として収率 11% で得た。塩形成を方法 VII (i) により行った。

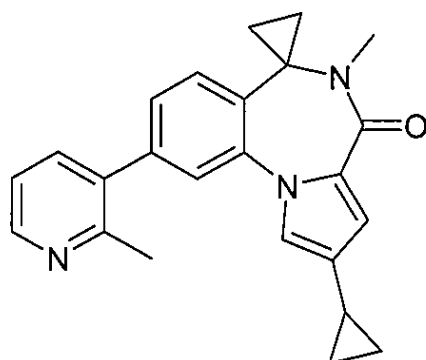
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.79 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.43 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.91 (dd, J 7.5, 5.1 Hz, 1H, Ar); 7.72 (d, J 1.2 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.58 (s, 1H, Ar); 7.50 (dd, J 7.8, 1.2 Hz, 1H, Ar); 7.00 (s, 1H, Ar); 3.01 (s, 6H, 2CH₃); 2.95 (s, 3H, CH₃); 2.69 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.00 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 373.3. MP = $120 \sim 134^\circ\text{C}$

実施例 155

5-メチル-2-シクロプロピル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4 (5H)-オン、塩酸塩

【0649】

【化191】



【0650】

不活性雰囲気下、実施例 17 (1.0 当量)、シクロプロピル亜鉛ブロミド (THF 中 0.5 M 溶液、 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、ヨウ化銅 (0.2 当量) およびビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム (0.2 当量) の混合物を、 80°C で 1 時間加熱した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC により精製して、実施例 155 をベージュ色固体として収率 15% で得た。塩形成を方法 VII (i) により行った。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.78 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.41 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.90 (dd, J 7.5, 5.1 Hz, 1H, Ar); 7.64 (m, 2H, Ar); 7.44 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.34 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 6.65 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.70 (s, 3H, CH₃); 1.80 (m, 1H, シクロプロピル); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 0.98 (m, 1H, シクロプロピル); 0.86 (m, 2H, シクロプロピル); 0.60 (m, 3H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 370.3. MP = $190 \sim 198^\circ\text{C}$

実施例 156

5-メチル-2-シクロペンチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4 (5H)-オン、塩酸塩

10

20

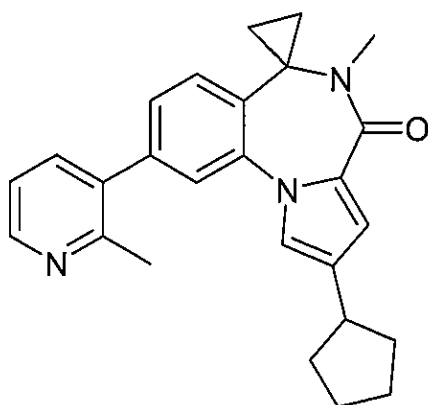
30

40

50

【0651】

【化192】



10

【0652】

不活性雰囲気下、ジオキサン（0.2 mol/L）中の実施例17（1当量）、シクロペンチル亜鉛ブロミド（THF中0.5 M溶液、2.2当量）およびビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0.2当量）の混合物を、100℃で1時間加熱した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中0%～5% MeOH）により精製して、実施例156を黄色固体として収率43%で得た。塩形成を方法VII（i）により行った。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.78 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.40 (d, J 7.4 Hz, 1H, Ar); 7.88 (dd, J 7.4, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.67 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.65 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.43 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.35 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 6.78 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.95 (m, 1H, CH); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.68 (s, 3H, CH₃); 2.02 (m, 2H, 2CH); 1.74 (m, 2H, 2CH); 1.56 (m, 6H, 2シクロプロピル + 4CH); 0.97 (m, 1H, シクロプロピル); 0.60 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 398.4. MP = 230～235℃

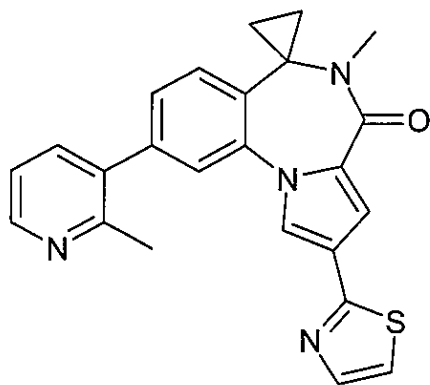
30

実施例157

5-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0653】

【化193】



40

【0654】

不活性雰囲気下、実施例17（1.0当量）、2-チアゾール亜鉛ブロミド（THF中0

50

． 5 M 溶液、 0 . 1 m o l . L ⁻¹) 、 ヨウ化銅 (0 . 4 当量) およびビス (トリー t e r t - ブチルホスフィン) パラジウム (0 . 2 当量) の混合物を、 8 0 ° C で 8 時間加熱した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、 E t O A c で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮し、分取 H P L C により精製して、実施例 1 5 7 をベージュ色固体として収率 1 5 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

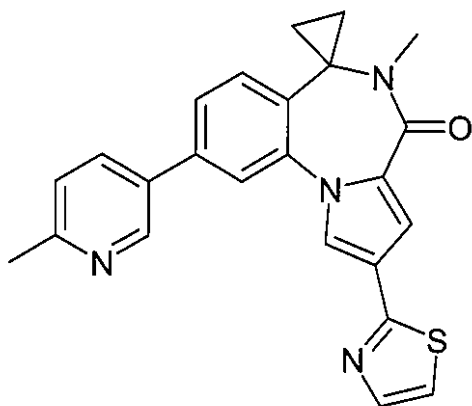
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.68 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.37 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.06 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.81 (dd, J 7.5, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.76 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.70 (d, J 3.3 Hz, 1H, Ar); 7.59 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.53 (d, J 3.3 Hz, 1H, Ar); 7.42 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.13 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.85 (s, 3H, CH₃); 2.59 (s, 3H, CH₃); 1.42 (m, 2H, シクロプロピル); 0.93 (m, 1H, シクロプロピル); 0.57 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。 M / Z (M + H) ⁺ = 4 1 3 . 3 . M P = 2 4 0 ~ 2 4 5 ° C

実施例 1 5 8

5 - メチル - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 9 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 , 1 ' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン、塩酸塩

【 0 6 5 5 】

【 化 1 9 4 】



【 0 6 5 6 】

実施例 1 8 から出発し、実施例 1 5 7 の手順に従って、実施例 1 5 8 を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 5 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c) により精製して、実施例 1 5 8 を褐色固体として収率 1 8 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.29 (s, 1H, Ar); 8.93 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.19 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.02 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.89 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.85 (d, J 3.3 Hz, 1H, Ar); 7.73 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 3.3 Hz, 1H, Ar); 7.27 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 2.80 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。 M / Z (M + H) ⁺ = 4 1 3 . 2 . M P = 2 2 8 ~ 2 3 9 ° C

実施例 1 5 9

5 - メチル - 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 9 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 , 1 ' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン、塩酸塩

【 0 6 5 7 】

10

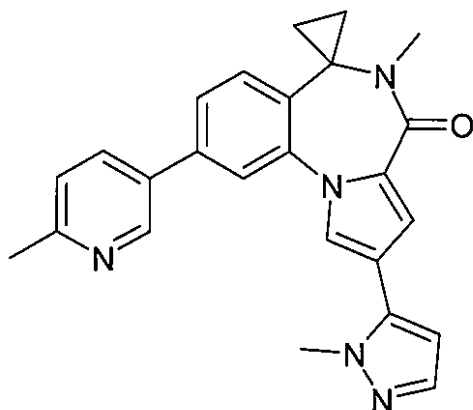
20

30

40

50

【化 1 9 5】



10

【0 6 5 8】

1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 1 8 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 5 9 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0 % ~ 5 % M e O H）により精製して、生成物を緑色がかった固体として収率 3 3 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.26 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 8.85 (dd, J 8.3, 1.6 Hz, 1H, Ar); 8.16 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 8.06 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.99 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, J 7.9, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.73 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.45 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.19 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 6.55 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 4.03 (s, 3H, CH₃); 2.97 (s, 3H, CH₃); 2.79 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 410.4. M P = 187 ~ 194 °C

20

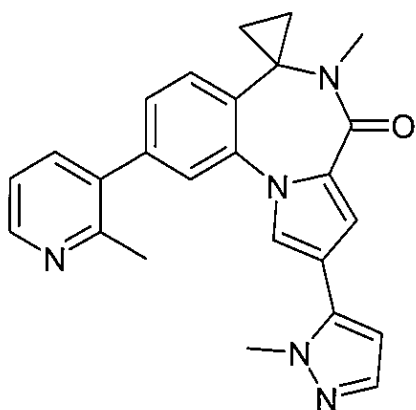
実施例 1 6 0

5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

30

【0 6 5 9】

【化 1 9 6】



40

【0 6 6 0】

1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 1 7 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 1 6 0 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0 % ~ 5 % M e O H）により精製して、生成物を黄色固体として収率 3 1 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

50

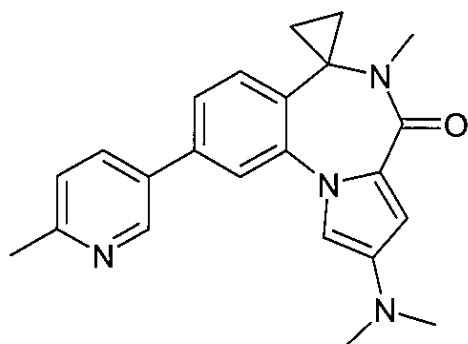
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.81 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.49 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.95 (dd, J 7.5, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.86 (m, 2H, Ar); 7.72 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.54 (dd, J 7.8, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.41 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.18 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 6.52 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 3.99 (s, 3H, CH₃); 2.97 (s, 3H, CH₃); 2.74 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 410.3. MP = 229 ~ 237 °C

実施例 161

5-メチル-2-ジメチルアミノ-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0661】

【化197】



【0662】

不活性雰囲気下、トルエン (0.2 mol, L⁻¹) 中の実施例 18 (1.0 当量)、ジメチルアミン (THF 中 2 M 溶液、2.4 当量)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (1.2 当量) およびビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム (0.2 当量) の混合物を、90 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC により精製して、実施例 161 を黄色固体として収率 20 % で得た。塩形成を方法 VII (ii) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.19 (s, 1H, Ar); 8.73 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 8.00 (s, 1H, Ar); 7.90 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.80 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.76 (s, 1H, Ar); 7.68 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 6.97 (s, 1H, Ar); 3.03 (s, 6H, 2CH₃); 2.93 (s, 3H, CH₃); 2.74 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.60 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 373.3. MP = 183 ~ 190 °C

実施例 162

5-メチル-2-(2-フルオロフェニル)-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0663】

10

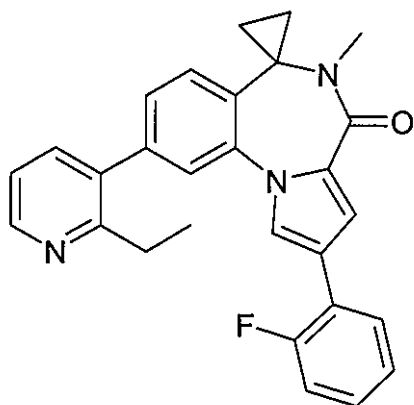
20

30

40

50

【化 1 9 8】



10

【0 6 6 4】

2-フルオロボロン酸の存在下、実施例 19 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 162 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を白色固体として収率 17 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.79 (m, 1H, Ar); 8.36 (m, 1H, Ar); 7.97 (s, 1H, Ar); 7.86 (m, 2H, Ar); 7.80 (s, 1H, Ar); 7.69 (m, 1H, Ar); 7.46 (m, 1H, Ar); 7.33 (s, 1H, Ar); 7.26 (m, 3H, Ar); 2.97 (m, 5H, CH₃ + CH₂-CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.21 (t, J 6.6 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 1.02 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 438.3. M P = 189 ~ 195 °C

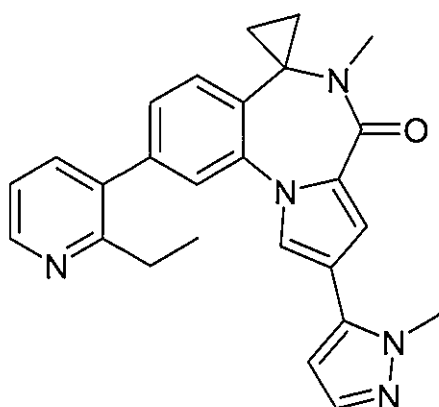
20

実施例 163

5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 6 6 5】

【化 1 9 9】



30

【0 6 6 6】

1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 19 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 163 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を白色固体として収率 13 % で得た。塩形成を方法 V I I (ii) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.82 (d, J 4.8 Hz, 1H, Ar); 8.41 (d, J 7.2 Hz, 1H, Ar); 7.90 (dd, J 7.2, 4.8 Hz, 1H, Ar); 7.86 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.84 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.49 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.41 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.18 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 6.52 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar);

50

3.98 (s, 3H, CH₃); 2.97 (m, 5H, CH₃+ CH₂-CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.22 (t, J 7.6 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 424.4. MP = 187 ~ 192 °C

一般手順 V I I I : 中間体 C、C' からベンゾジアゼピノン L、L' への還元的環化 (スキーム 3)

0 °C で、ナトリウムボロハイドレート (10 当量) を、メタノール (0.15 mol. L⁻¹) 中の中間体 C、C' (1.0 当量) および塩化コバルト六水和物 (2.0 当量) の混合物にゆっくりと添加した。反応混合物を 85 °C で 24 時間加熱した。反応混合物を塩化アンモニウムの水溶液で中和し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液としてシクロヘキサン中 EtOAc の勾配を使用) により精製して、生成物を得た。

化合物 43 : 9-ブロモ-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1,2-a] [1,4] ジアゼピン-4-オン

化合物 8 から出発し、手順 V I I I に従って、化合物 43 を調製した。これを白色固体として収率 38 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.40 (m, 1H, NH); 8.10 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.91 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.55 (dd, J 8.0, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.45 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.39 (m, 2H, Ar); 7.32 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 4.13 (s, 2H, CH₂). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 353.0.

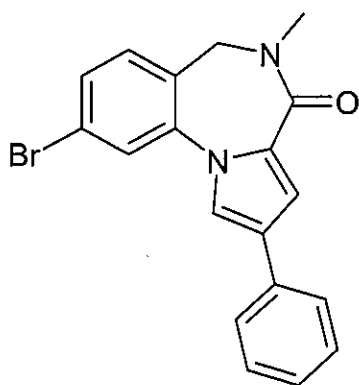
【0667】

実施例 164

9-ブロモ-5-メチル-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1,2-a] [1,4] ジアゼピン-4-オン

【0668】

【化200】



【0669】

ヨードメタンの存在下、化合物 43 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 164 を調製した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物を白色固体として収率 97 % で得た。

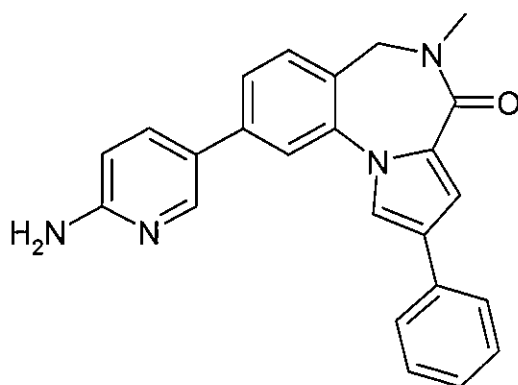
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.10 (s, 1H, Ar); 7.94 (s, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.60 (m, 2H, Ar); 7.39 (m, 2H, Ar); 7.32-7.24 (m, 2H, Ar); 4.39 (s, 2H, CH₂); 3.08 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 367.0. MP = 76 ~ 84 °C

実施例 165

9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1,2-a] [1,4] ジアゼピン-4-オン、塩酸塩

【 0 6 7 0 】

【 化 2 0 1 】



10

【 0 6 7 1 】

2-アミノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル存在下、実施例164から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例165を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)により精製して、生成物を白色固体として収率44%で得た。塩形成を方法VII(i)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 14.30 (bs, 1H, HCl塩); 8.50 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.45 (dd, J 9.3, 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.17 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.11 (bs, 2H, NH₂); 7.94 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.74 (m, 3H, Ar); 7.68 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.41 (m, 2H, Ar); 7.32 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.25 (m, 1H, Ar); 7.12 (d, J 9.3 Hz, 1H, Ar); 4.44 (s, 2H, CH₂); 3.10 (s, 3H, CH₃). M/Z (M+H)⁺ = 381.1. MP > 250 °C

20

化合物44: 1-[2-シアノ-5-(2-メチルピリジン-3-イル)-フェニル]-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル

化合物10および2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルから出発し、一般手順Vに従って、化合物44を得た。これを黄色油状物として収率98%で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.55 (dd, J 4.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.37 (s, 1H, Ar); 8.20 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.96 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.90 (m, 2H, Ar); 7.82 (dd, J 8.0, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.75 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.46 (m, 2H, Ar); 7.39 (dd, J 8.0, 4.8 Hz, 1H, Ar); 7.34 (m, 1H, Ar); 4.23 (q, J 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 2.51 (s, 3H, CH₃); 1.18 (t, J 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃). M/Z (M+H)⁺ = 409.1.

30

化合物45: 9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン

化合物44から出発し、一般手順VIIIIに従って、化合物45を得た。これを白色固体として定量的収率で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.98 (m, 1H, NH); 8.86 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.56 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 8.51 (s, 1H, Ar); 8.02 (dd, J 7.9, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.93 (m, 3H, Ar); 7.76 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.63 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.46 (m, 2H, Ar); 7.33 (m, 1H, Ar); 4.32 (s, 2H, CH₂); 2.78 (s, 3H, CH₃). M/Z (M+H)⁺ = 367.1. MP = 240~250 °C

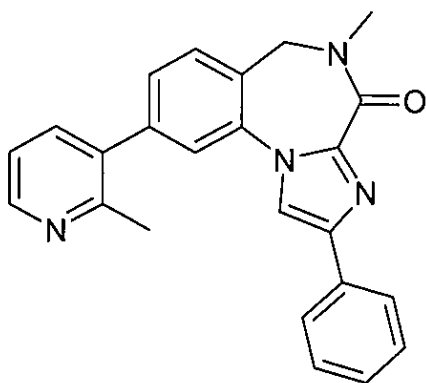
40

実施例166

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン、塩酸塩
【 0 6 7 2 】

50

【化 2 0 2】



10

【0 6 7 3】

ヨードメタンの存在下、化合物 4 5 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 1 6 6 を調製した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物を白色固体として収率 9 5 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

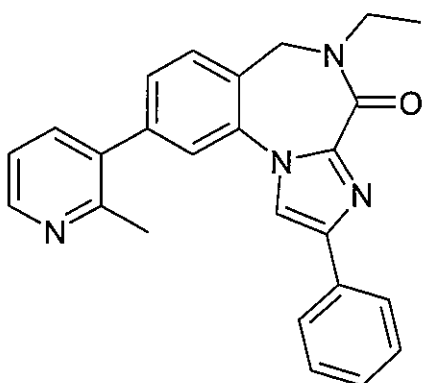
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.76 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.45 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.40 (s, 1H, Ar); 7.91 (dd, J 7.5, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.84 (m, 3H, Ar); 7.80 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.37 (m, 2H, Ar); 7.24 (m, 1H, Ar); 4.50 (s, 2H, CH_2); 3.07 (s, 3H, CH_3); 2.69 (s, 3H, CH_3). HCl 塩のプロトンは認められない。 M/Z ($M+H$) $^+=381.1$. $\text{MP}=240\sim245^\circ\text{C}$

20

実施例 1 6 7
5-エチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン、塩酸塩

【0 6 7 4】

【化 2 0 3】



30

【0 6 7 5】

ヨードエタンの存在下、化合物 4 5 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 1 6 7 を調製した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。加水分解後、濾過により精製して、生成物を白色固体として収率 6 1 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.85 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.56 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.50 (s, 1H, Ar); 8.01 (dd, J 7.5, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.93 (m, 3H, Ar); 7.91 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.65 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.46 (m, 2H, Ar); 7.33 (m, 1H, Ar); 4.60 (s, 2H, CH_2); 3.62 (q, J 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.78 (s, 3H, CH_3); 1.18 (t, J 6.8 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). HCl 塩のプロトンは認められない。 M/Z ($M+H$) $^+=395.1$. $\text{MP}=200\sim220^\circ\text{C}$

40

一般手順 I X: ベンゾジアゼピノン K からカルボキシアリデヒド K₃ へのホルミル化 (ス

50

キーム 5)

0℃で、1, 2-ジクロロエタン (0.30 mol, L-1) およびニトロメタン (0.30 mol, L-1) の混合物中のベンゾジアゼピノン K (1.0 当量) およびジクロロメチルメチルエーテル (2.2 当量) の溶液に、塩化アルミニウム (2.2 当量) をゆっくりと添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、室温に到達させた。塩化アルミニウム (2.2 当量) を再度添加し、反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮乾固して、生成物を得た。精製は行わず、そうでない場合は明記した。

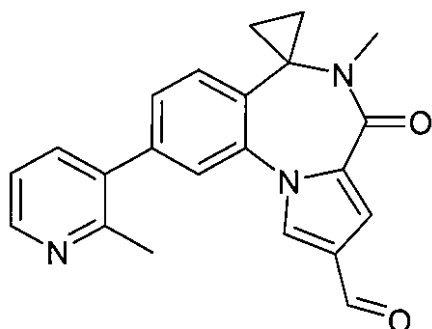
【0676】

実施例 168

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-2-カルバルデヒド

【0677】

【化204】



【0678】

実施例 20 の遊離塩基から出発し、一般手順 IX に従って、実施例 168 を得た。これを褐色油状物として定量的収率で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.87 (s, 1H, COH); 8.51 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 8.43 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.75 (m, 2H, Ar); 7.65 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.49 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 7.9, 4.8 Hz, 1H, Ar); 7.19 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.32 (s, 3H, CH₃); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.01 (m, 1H, シクロプロピル); 0.68 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 358.3.

【0679】

実施例 169

5-メチル-9-(2-エチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-2-カルバルデヒド

【0680】

10

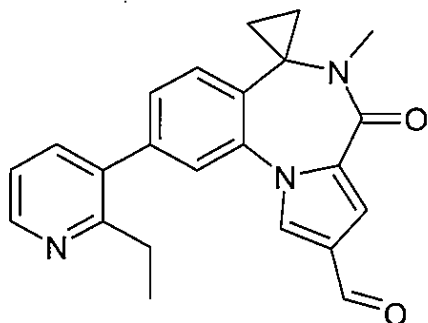
20

30

40

50

【化 2 0 5】



10

【 0 6 8 1】

実施例 24 の遊離塩基から出発し、一般手順 I X に従って、実施例 169 を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 40%～100% EtOAc）により精製して、実施例 169 を白色固体として収率 56% で得た。M/Z (M+H)⁺ = 372.2。

【 0 6 8 2】

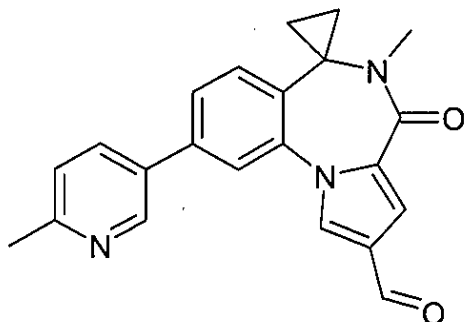
実施例 170

5-メチル-9-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルバルデヒド

20

【 0 6 8 3】

【化 2 0 6】



30

【 0 6 8 4】

実施例 25 の遊離塩基から出発し、一般手順 I X に従って、実施例 170 を得た。これを褐色油状物として定量的収率で単離した。M/Z (M+H)⁺ = 358.2。

実施例 171

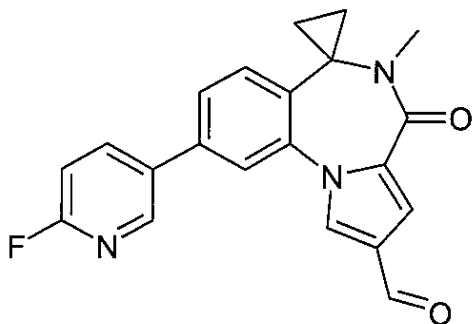
5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルバルデヒド

40

【 0 6 8 5】

50

【化 2 0 7】



10

【 0 6 8 6】

実施例 3 1 から出発し、一般手順 I X に従って、実施例 1 7 1 を得た。これを褐色油状物として定量的収率で単離した。M/Z (M+H)⁺ = 362.3。

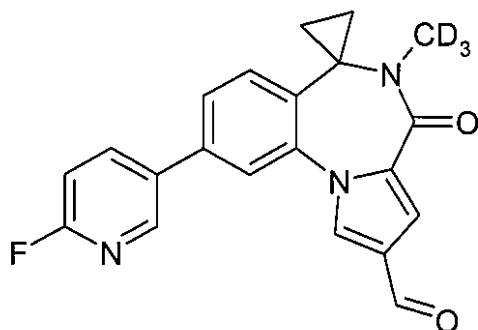
実施例 1 7 2

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルバルデヒド

【 0 6 8 7】

【化 2 0 8】

20



30

【 0 6 8 8】

実施例 5 5 から出発し、一般手順 I X に従って、実施例 1 7 2 を得た。これを褐色油状物として収率 82% で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.89 (s, 1H, COH); 8.72 (d, J 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.54 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.45 (dt, J 8.4, 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.04 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.78 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.67 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 8.4, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.20 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.64 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 365.2。

【 0 6 8 9】

40

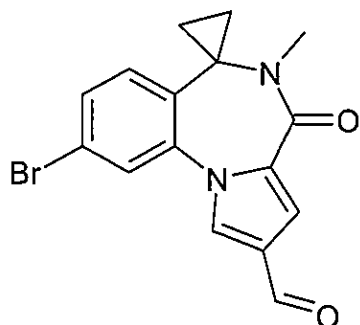
実施例 1 7 3

5-メチル-9-ブロモ-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルバルデヒド

【 0 6 9 0】

50

【化 2 0 9】



10

【 0 6 9 1】

実施例 1 から出発し、一般手順 I X に従って、実施例 1 7 3 を調製した。これを黄色固体として定量的収率で得た。M/Z (M [7 9 Br] + H) + = 3 4 5 . 0。

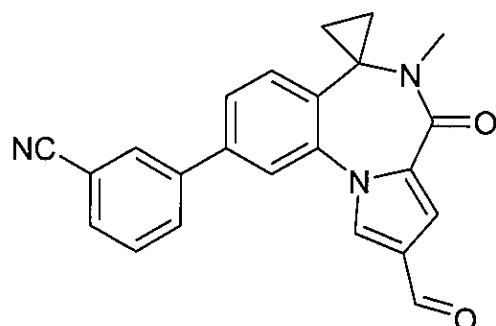
実施例 1 7 4

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルバルデヒド

【 0 6 9 2】

【化 2 1 0】

20



30

【 0 6 9 3】

実施例 4 4 から出発し、一般手順 I X に従って、実施例 1 7 4 を調製した。これを黄色固体として定量的収率で得た。M/Z (M + H) + = 3 6 8 . 2。

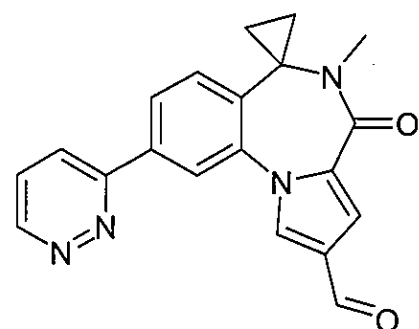
実施例 1 7 5

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルバルデヒド

【 0 6 9 4】

【化 2 1 1】

40



【 0 6 9 5】

50

実施例 70 から出発し、一般手順 I X に従って、実施例 175 を調製した。これを褐色固体として収率 93% で得た。M/Z (M+H)⁺ = 345.2。

一般手順 X: カルボキシアルデヒド K₃ からカルボン酸 K₄ への酸化 (スキーム 5)
THF (0.10 mol, L⁻¹) および tert-ブタノール (0.10 mol, L⁻¹) の混合物中のカルボキシアルデヒド K₃ (1.0 当量) および 2-メチル-2-ブテン (0.13 mol, L⁻¹) の溶液に、水 (0.10 mol, L⁻¹) 中の亜塩素酸ナトリウム (3.0 当量) および第一リン酸ナトリウム (4.5 当量) の溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を塩化水素 (hydrogen chloride) 水溶液 (0.1 N) で酸性化し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮乾固して、生成物を得た。精製は行わず、そうでない場合は明記した。

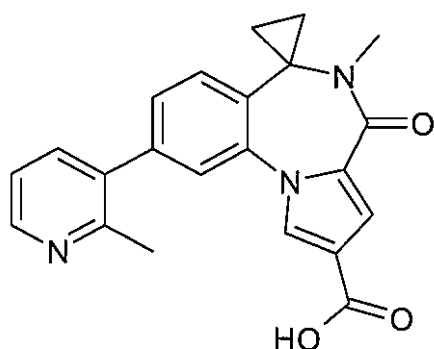
【0696】

実施例 176

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルボン酸

【0697】

【化 212】



【0698】

実施例 168 から出発し、一般手順 X に従って、実施例 176 を調製した。これを黄色固体として収率 95% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 12.10 (bs, 1H, COOH); 8.52 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 8.12 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.83 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.73 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.63 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.46 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (dd, J 7.9, 4.8 Hz, 1H, Ar); 7.09 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.35 (s, 3H, CH₃); 2.95 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 374.3. MP > 250 °C

実施例 177

5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルボン酸

【0699】

10

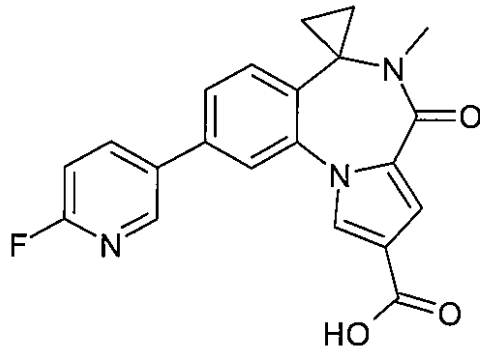
20

30

40

50

【化 2 1 3】



10

【0 7 0 0】

実施例 1 7 1 から出発し、一般手順 X に従って、実施例 1 7 7 を調製した。これを橙色固体として定量的収率で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 12.38 (bs, 1H, COOH); 8.79 (d, J 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.53 (dt, J 8.4, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.36 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.07 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.80 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.38 (dd, J 8.4, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.15 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.99 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.69 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 378.2. MP > 250 °C

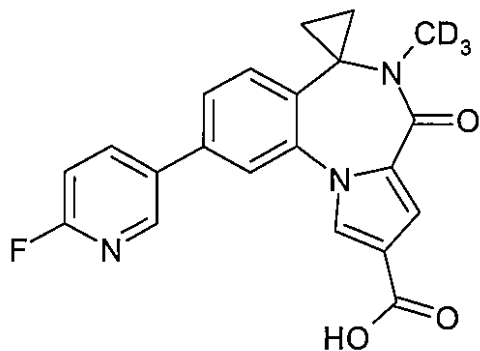
20

実施例 1 7 8

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルボン酸

【0 7 0 1】

【化 2 1 4】



30

【0 7 0 2】

実施例 1 7 2 から出発し、一般手順 X に従って、実施例 1 7 8 を調製した。これを橙色固体として定量的収率で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 12.23 (bs, 1H, COOH); 8.78 (d, J 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.53 (dt, J 8.4, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.35 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.06 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.80 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.70 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.38 (dd, J 8.4, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.15 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.68 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 381.2. MP > 250 °C

40

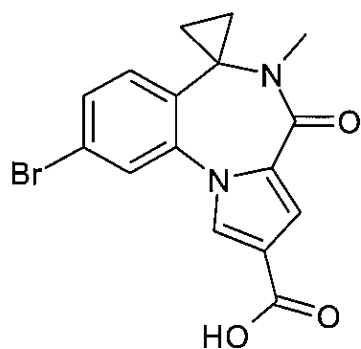
実施例 1 7 9

5-メチル-9-ブロモ-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルボン酸

50

【 0 7 0 3 】

【 化 2 1 5 】



10

【 0 7 0 4 】

実施例 173 から出発し、一般手順 X に従って、実施例 179 を調製した。これを橙色固体として定量的収率で得た。M/Z (M [79Br] + H) + = 361.0。

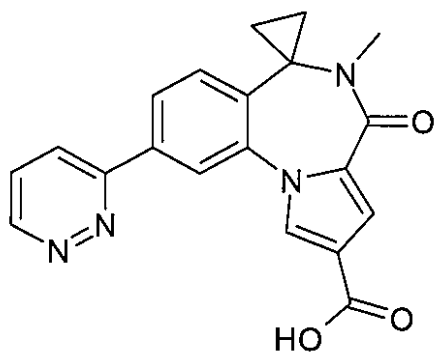
実施例 180

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルボン酸

20

【 0 7 0 5 】

【 化 2 1 6 】



30

【 0 7 0 6 】

実施例 175 から出発し、一般手順 X に従って、実施例 180 を調製した。これを黄色固体として定量的収率で得た。M/Z (M + H) + = 361.1。

実施例 181

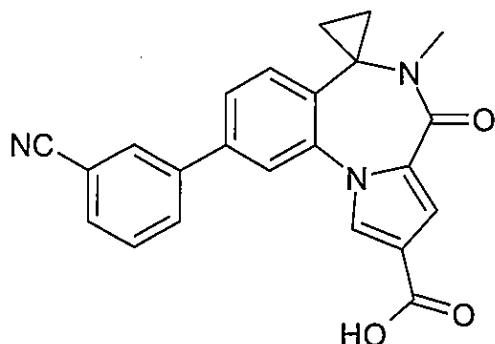
5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-2-カルボン酸

40

【 0 7 0 7 】

50

【化 2 1 7】



10

【 0 7 0 8】

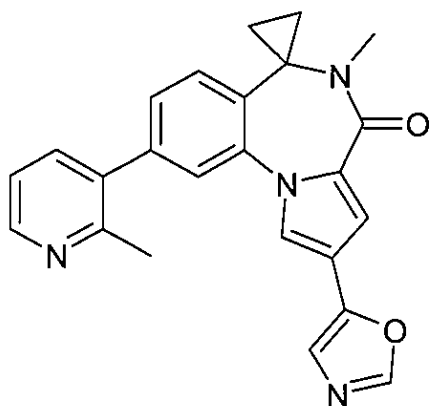
実施例 1 7 4 から出発し、一般手順 X に従って、実施例 1 8 1 を調製した。これを黄色固体として定量的収率で得た。M/Z (M+H)⁺ = 384.1。

実施例 1 8 2

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(オキサゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【 0 7 0 9】

【化 2 1 8】



20

30

【 0 7 1 0】

メタノール (0.05 mol/L) 中の実施例 1 6 8 (1.0 当量)、トシルメチルイソシアニド (1.2 当量) およびナトリウムメトキシド (4.2 当量) の懸濁液を、16 時間還流させた。メタノールを減圧下で除去し、粗混合物を分取 HPLC により精製して、実施例 1 8 2 を黄色固体として収率 66% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.89 (d, J 5.0 Hz, 1H, Ar); 8.56 (d, J 7.6 Hz, 1H, Ar); 8.45 (s, 1H, Ar); 8.05 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.01 (dd, J 7.6, 5.0 Hz, 1H, Ar); 7.91 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.79 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.62 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.53 (s, 1H, Ar); 7.29 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.05 (s, 3H, CH₃); 2.80 (s, 3H, CH₃); 1.62 (m, 2H, シクロプロピル); 1.11 (m, 1H, シクロプロピル); 0.75 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトン認められない。M/Z (M+H)⁺ = 397.3. MP = 158~168°C

40

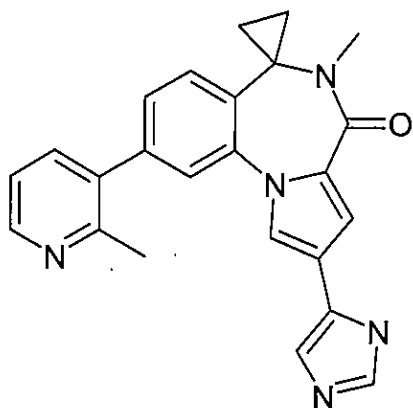
実施例 1 8 3

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(3H-イミダゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【 0 7 1 1】

50

【化 2 1 9】



10

【0 7 1 2】

密閉バイアル内で、実施例 168 (1.0 当量)、トシルメチルイソシアニド (1.2 当量)、シアン化カリウム (0.1 当量) およびアンモニア (メタノール中 7 M 溶液、0.05 mol/L) の懸濁液を、110℃で16時間加熱した。メタノールを真空下で除去し、粗混合物をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0%~5% MeOH) により精製して、実施例 183 を暗色固体として収率 15% で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.17 (d, J 1.3 Hz, 1H, Ar); 8.76 (d, J 5.0 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.35 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.97 (d, J 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.85 (dd, J 7.5, 5.0 Hz, 1H, Ar); 7.73 (m, 2H, Ar); 7.54 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.43 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 2.98 (s, 3H, CH₃); 2.74 (s, 3H, CH₃); 1.56 (m, 2H, シクロプロピル); 1.04 (m, 1H, シクロプロピル); 0.69 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。NH のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 396.3. MP > 250℃

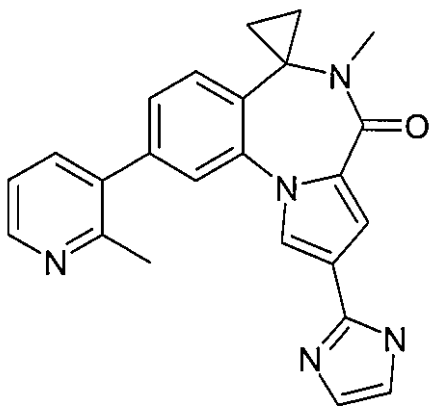
実施例 184

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

30

【0 7 1 3】

【化 2 2 0】



40

【0 7 1 4】

密閉バイアル内で、エタノール (0.05 mol/L) 中の実施例 168 (1.0 当量)、グリオキサール (40% 水溶液、0.3 mol/L)、水酸化アンモニウム (28% 水溶液、0.6 mol/L) の懸濁液を、80℃で5日間加熱した。冷却した後、反応混合物を加水分解し、EtOAc で2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで

50

洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、分取HPLCにより精製して、実施例184を黄色固体として収率6%で得た。塩形成を方法VII(i)により行った。

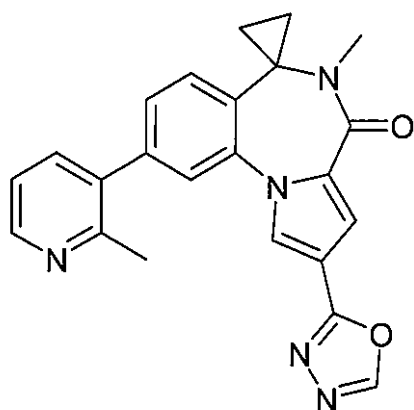
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): 14.80 (bs, 1H, NH); 8.71 (m, 2H, Ar); 8.19 (d, J 7.0 Hz, 1H, Ar); 7.76-7.71 (m, 5H, Ar); 7.64 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.57 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 2.99 (s, 3H, CH_3); 2.69 (s, 3H, CH_3); 1.58 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.72 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 396.2. MP > 250°C

実施例185

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0715】

【化221】



【0716】

DMF (0.05 mol, L-1) 中の実施例176 (1.0当量) およびイソシアノイミノトリフェニルホスホラン (2.0当量) の溶液を、80°Cで2日間加熱した。冷却した後、反応混合物を加水分解し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0%~5% MeOH) により精製して、実施例185を黄色固体として収率36%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): 9.27 (s, 1H, Ar); 8.51 (dd, J 4.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.81 (d, J 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.79 (dd, J 7.8, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.65 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.49 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 7.8, 4.8 Hz, 1H, Ar); 7.29 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.99 (s, 3H, CH_3); 2.52 (s, 3H, CH_3); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.69 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 398.3. MP > 250°C

実施例186

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0717】

10

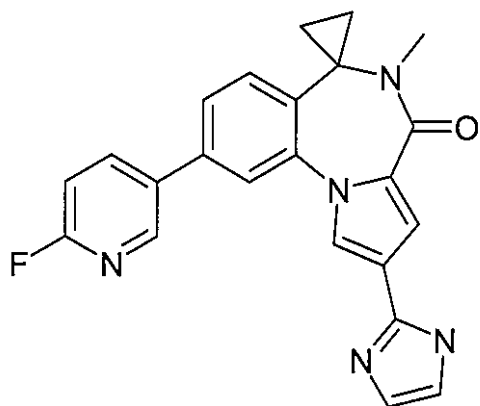
20

30

40

50

【化 2 2 2】



10

【0 7 1 8】

実施例 1 7 1 から出発し、実施例 1 8 4 の手順に従って、実施例 1 8 6 を得た。分取 H P L C により精製して、ベージュ色固体を収率 1 6 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 13.60 (bs, 1H, NH); 8.69 (s, 1H, Ar); 8.43 (t, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 8.31 (m, 1H, Ar); 7.96 (s, 1H, Ar); 7.75 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.67 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.43-7.32 (m, 4H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 1.02 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル).

20

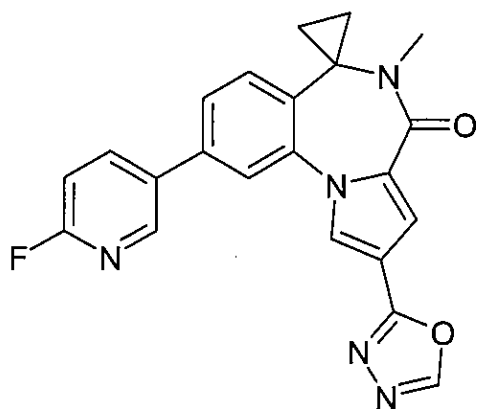
M/Z (M+H)⁺ = 400.3. MP > 250 °C

実施例 1 8 7

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0 7 1 9】

【化 2 2 3】



30

【0 7 2 0】

実施例 1 7 7 から出発し、実施例 1 8 5 の手順に従って、実施例 1 8 7 を調製した。分取 H P L C により精製して、ベージュ色固体を収率 4 1 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.28 (s, 1H, Ar); 8.75 (d, J 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.55 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.48 (dt, J 8.4, 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.08 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.78 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 8.4, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.29 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.97 (s, 3H, CH₃); 1.54 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 402.3. MP = 160 ~ 175 °C

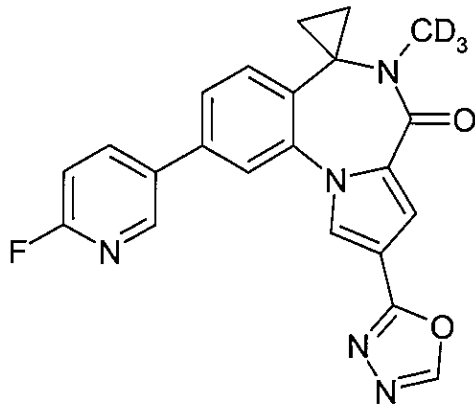
40

実施例 1 8 8

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4

50

】オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン
 【0721】
 【化224】



10

【0722】

実施例178から出発し、実施例185の手順に従って、実施例188を調製した。分取HPLCにより精製して、白色固体を収率25%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.28 (s, 1H, Ar); 8.75 (d, J 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.55 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.48 (dt, J 8.4, 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.08 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.77 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 8.4, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.29 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.67 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 405.3. MP > 250°C

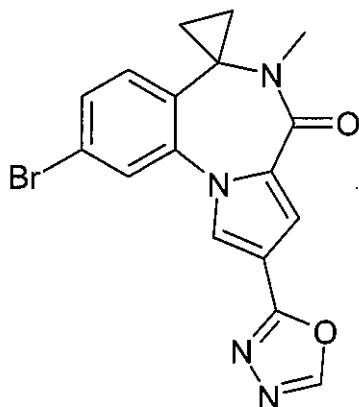
20

実施例189

5-メチル-9-ブromo-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0723】

【化225】



30

【0724】

実施例179から出発し、実施例185の手順に従って、実施例189を調製した。分取HPLCにより精製して、白色固体を収率36%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.26 (s, 1H, Ar); 8.34 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.02 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.62 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.51 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.26 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H, CH₃); 1.48 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.61 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 409.3. MP > 250°C

50

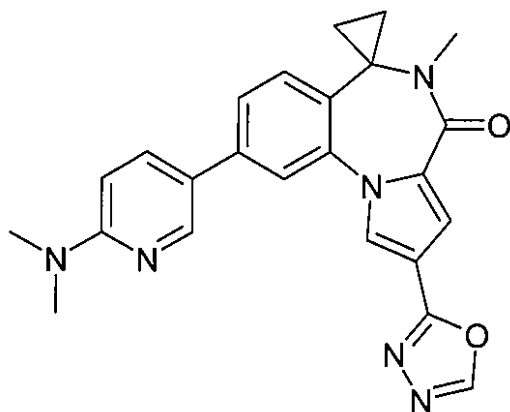
$\text{Br}] + \text{H})^+ = 385.0$. $\text{MP} = 246 \sim 252^\circ\text{C}$

実施例 190

5-メチル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0725】

【化226】



10

【0726】

6-フルオロピリジン-3-ボロン酸およびジメチルアミン (THF 中 2 M、2 当量) の存在下、実施例 189 から出発し、一般手順 VI (i) に従って、実施例 190 を調製した。分取 HPLC により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 10% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 9.26 (s, 1H, Ar); 8.59 (s, 1H, Ar); 8.49 (s, 1H, Ar); 8.00 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.92 (s, 1H, Ar); 7.64 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.57 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.26 (s, 1H, Ar); 6.73 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 3.08 (s, 6H, 2CH₃); 2.95 (s, 3H, CH₃); 1.49 (m, 2H, シクロプロピル); 1.00 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). $\text{M}^+/\text{Z} (\text{M} + \text{H})^+ = 427.3$. $\text{MP} > 250^\circ\text{C}$

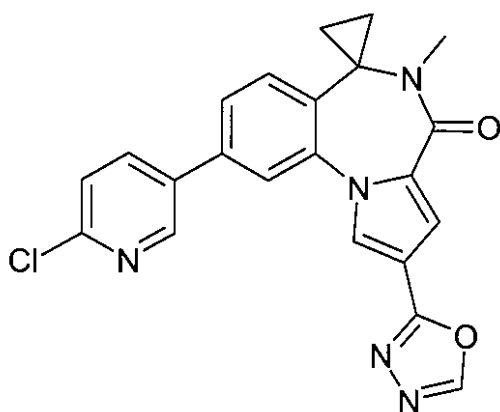
20

実施例 191

5-メチル-9-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0727】

【化227】



30

40

【0728】

6-クロロピリジン-3-ボロン酸の存在下、実施例 189 から出発し、一般手順 VI (i) に従って、実施例 191 を調製した。分取 HPLC により精製して、生成物を白色固

50

体として収率 10 % で得た。

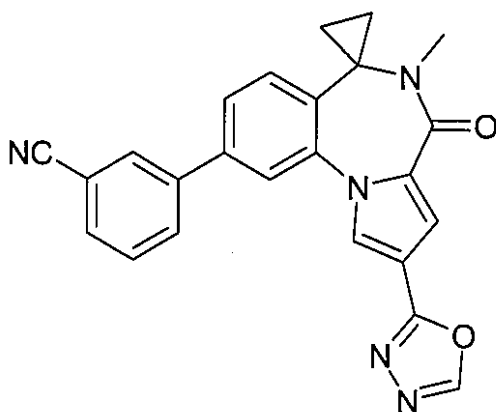
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.27 (s, 1H, Ar); 8.92 (d, J 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.55 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.35 (dd, J 8.3, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.09 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.79 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.66 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 7.28 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M [35Cl] + H)⁺ = 418. 1. MP > 250 °C

実施例 192

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-2-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イルースピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0729】

【化228】



【0730】

実施例 181 から出発し、実施例 185 の手順に従って、実施例 192 を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 EtOAc、0 % ~ 50 %）により精製して、生成物を白色固体として収率 19 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.27 (s, 1H, Ar); 8.55 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.40 (m, 1H, Ar); 8.19 (m, 1H, Ar); 8.08 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.87 (m, 1H, Ar); 7.80 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.69 (m, 2H, Ar); 7.28 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.96 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M + H)⁺ = 408. 2. MP > 250 °C

実施例 193

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-2-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イルースピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1, 5-a][1, 4]ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0731】

10

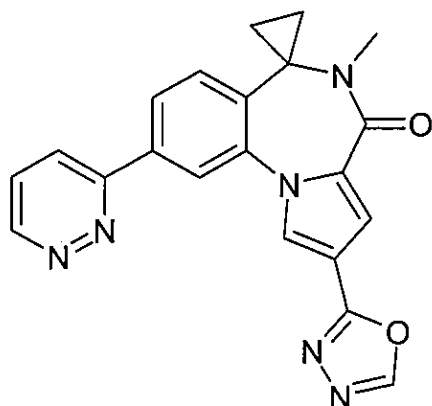
20

30

40

50

【化 2 2 9】



10

【0 7 3 2】

実施例 180 から出発し、実施例 185 の手順に従って、実施例 193 を調製した。分取 HPLC により精製して、生成物を褐色固体として収率 22% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.27 (m, 2H, Ar); 8.50 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.46 (dd, J 8.6, 1.5 Hz, 1H, Ar); 8.40 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 8.25 (dd, J 8.0, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.85 (dd, J 8.6, 4.8 Hz, 1H, Ar); 7.75 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 7.30 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.98 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル); 1.05 (m, 1H, シクロプロピル); 0.69 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 385.2. MP > 250°C

20

一般手順 XI: 塩化アシル (acyl chloride) 誘導体からのベンゾジアゼピノン K のアシル化 (スキーム 5)

0°C で、1, 2-ジクロロエタン (0.30 mol, L⁻¹) およびニトロメタン (0.30 mol, L⁻¹) の混合物中のベンゾジアゼピノン K (1.0 当量) の溶液に、塩化アルミニウム (2.5 当量) をゆっくりと添加した。10 分間激しく攪拌した後、塩化アシル (2.5 当量) を滴下添加し、反応混合物を 1 時間攪拌し、室温に到達させた。0°C で、塩化アルミニウム (2.2 当量) および塩化アシル (2.5 当量) を再度添加し、反応混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、精製して、生成物を得た。

30

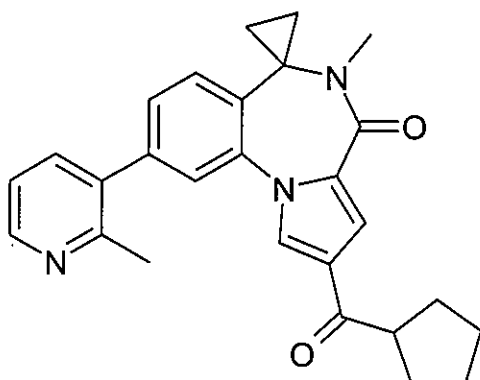
【0 7 3 3】

実施例 194

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンタンカルボニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0 7 3 4】

【化 2 3 0】



40

50

【0735】

シクロペンタンカルボニルクロリドの存在下、実施例20の遊離塩基から出発し、手順XIに従って、実施例194を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中MeOH、0%～5%）により精製して、生成物を白色固体として収率92%で得た。塩形成を方法VII（i）により行った。

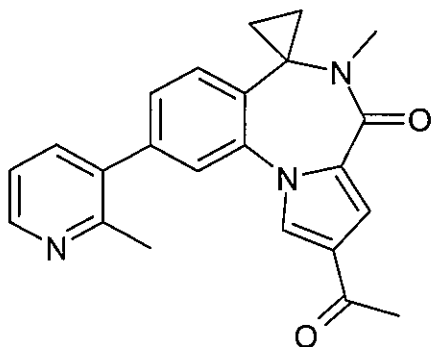
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.78 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.40 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 8.29 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.87 (m, 2H, Ar); 7.71 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.20 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.63 (五重線, J 7.4 Hz, 1H, CH); 2.97 (s, 3H, CH₃); 2.69 (s, 3H, CH₃); 1.90 (m, 2H, 2CH); 1.81-1.50 (m, 8H, 6CH + 2シクロプロピル); 1.02 (m, 1H, シクロプロピル); 0.66 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 426.2. MP = 177～190℃

実施例195

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-アセチルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0736】

【化231】



【0737】

塩化アセチルの存在下、実施例20の遊離塩基から出発し、手順XIに従って、実施例195を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中MeOH、0%～5%）により精製して、生成物を白色固体として収率92%で得た。塩形成を方法VII（i）により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.84 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.47 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.35 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.93 (m, 2H, Ar); 7.77 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.62 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.24 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 2.75 (s, 3H, CH₃); 2.52 (s, 3H, CH₃); 1.60 (m, 2H, シクロプロピル); 1.07 (m, 1H, シクロプロピル); 0.71 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 372.3. MP = 200～220℃

一般手順XII: ベンゾジアゼピノンK₁またはK₃からベンゾジアゼピノンK₂への還元（スキーム5）

トリフルオロ酢酸（0.15 mol, L-1）中のベンゾジアゼピノンK₁またはK₃（1.0当量）およびトリエチルシラン（4.0当量）の溶液を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液（1N）で中和し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、精製して、生成物を得た。

【0738】

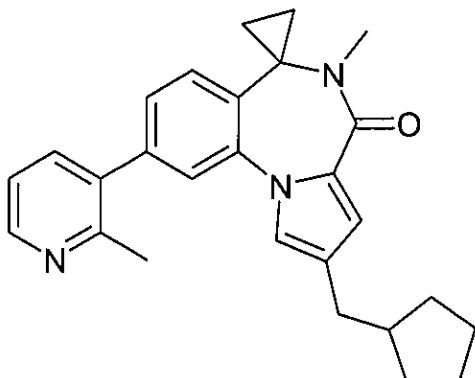
実施例196

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンチルメチル)

ースピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロ
プロパン] -4 (5H) -オン、塩酸塩

【0739】

【化232】



10

【0740】

実施例194から出発し、手順XIIに従って、実施例196を得た。シリカゲル上での
フラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、生成物を
白色固体として収率25%で得た。塩形成を方法VII(i) により行った。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.77 (d, J 5.4 Hz, 1H, Ar); 8.38 (d, J 7.5 Hz, 1
H, Ar); 7.87 (dd, J 7.5, 5.4 Hz, 1H, Ar); 7.64 (m, 2H, Ar); 7.43 (dd, J 7.8, 1.7
Hz, 1H, Ar); 7.33 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 6.74 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.93 (s, 3H,
CH₃); 2.67 (s, 3H, CH₃); 2.48 (m, 2H, CH₂); 2.12 (m, 1H, CH); 1.75 (m, 2H, 2
CH); 1.60 (m, 2H, 2CH); 1.51 (m, 4H, 2CH + 2シクロプロピル); 1.23 (m, 2H, 2C
H); 0.97 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロト
ンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 412.3. MP = 165~176°C

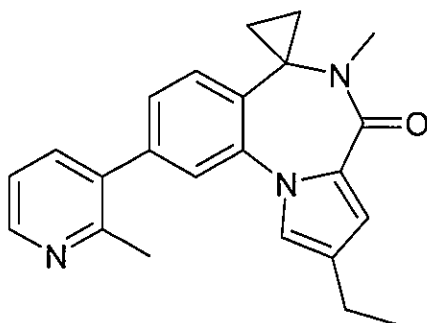
実施例197

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-エチルースピロ [ベンゾ [f]
ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5
H) -オン、塩酸塩

30

【0741】

【化233】



40

【0742】

実施例195から出発し、手順XIIに従って、実施例197を得た。シリカゲル上での
フラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、生成物を
白色固体として収率81%で得た。塩形成を方法VII(i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.79 (d, J 5.4 Hz, 1H, Ar); 8.42 (d, J 7.5 Hz, 1
H, Ar); 7.89 (dd, J 7.5, 5.4 Hz, 1H, Ar); 7.65 (m, 2H, Ar); 7.44 (dd, J 7.8, 1.7
Hz, 1H, Ar); 7.35 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 6.78 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 2.94 (s, 3H,
CH₃); 2.67 (s, 3H, CH₃); 2.48 (m, 2H, CH₂); 2.12 (m, 1H, CH); 1.75 (m, 2H, 2
CH); 1.60 (m, 2H, 2CH); 1.51 (m, 4H, 2CH + 2シクロプロピル); 1.23 (m, 2H, 2C
H); 0.97 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩のプロト
ンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 412.3. MP = 165~176°C

50

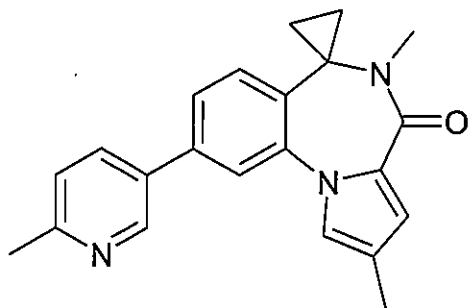
CH₃); 2.70 (s, 3H, CH₃); 2.55 (q, J 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 1.23 (t, J 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 0.98 (m, 1H, シクロプロピル); 0.60 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 358.3. MP = 165 ~ 175 °C

実施例 198

2,5-ジメチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0743】

【化234】



10

【0744】

実施例 170 から出発し、手順 X I I に従って、実施例 198 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、生成物を白色固体として収率 31% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.18 (s, 1H, Ar); 8.76 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.91 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.77 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.66 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.51 (m, 1H, Ar); 6.74 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 2.92 (s, 3H, CH₃); 2.76 (s, 3H, CH₃); 2.18 (s, 3H, CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 0.97 (m, 1H, シクロプロピル); 0.58 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 344.3。

30

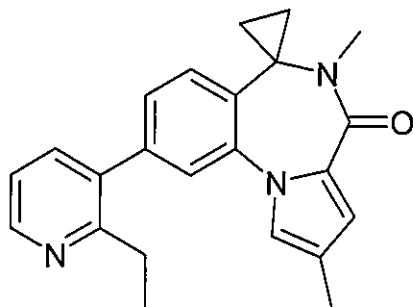
【0745】

実施例 199

2,5-ジメチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0746】

【化235】



40

【0747】

実施例 169 から出発し、手順 X I I に従って、実施例 199 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) により精製して、生成物を

50

黄色固体として収率 22% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

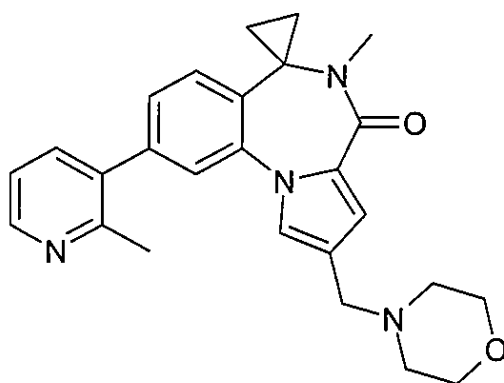
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.78 (s, 1H, Ar); 8.33 (m, 1H, Ar); 7.84 (m, 1H, Ar); 7.61 (m, 2H, Ar); 7.39 (d, J 6.9 Hz, 1H, Ar); 7.31 (s, 1H, Ar); 6.72 (s, 1H, Ar); 2.95 (q, J 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 2.92 (s, 3H, CH₃); 2.12 (s, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, シクロプロピル); 1.19 (t, J 7.2 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 0.96 (m, 1H, シクロプロピル); 0.59 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 358.2. MP = 179~184 °C

実施例 200

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(モルホリン-4-イルメチル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0748】

【化236】



【0749】

0 °C で、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.2 当量) を、THF (0.1 mol, L-1) 中の実施例 168 (1.0 当量) およびモルホリン (2.0 当量) の溶液に一度に添加した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した後、加水分解し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0%~5% MeOH) により精製して、実施例 200 を黄色固体として収率 65% で得た。塩形成を方法 (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.39 (bs, 1H, HCl 塩); 8.79 (d, J 5.4 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.89 (dd, J 7.5, 5.4 Hz, 1H, Ar); 7.79 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.75 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.53 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.10 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 4.26 (m, 2H, CH₂); 3.96 (m, 2H, 2CH); 3.83 (m, 2H, 2CH); 3.31 (m, 2H, 2CH); 3.06 (m, 2H, 2CH); 2.96 (s, 3H, CH₃); 2.73 (s, 3H, CH₃); 1.53 (m, 2H, シクロプロピル); 0.99 (m, 1H, シクロプロピル); 0.64 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 342.2. MP = 242~250 °C

実施例 201

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-ジフルオロメチル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0750】

10

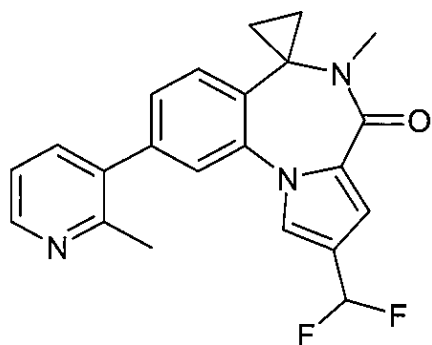
20

30

40

50

【化 2 3 7】



10

【0 7 5 1】

ジクロロメタン (0.10 mol, L-1) 中の実施例 168 (1.0 当量) および Deoxofluor (商標) (トルエン中 50% 溶液、0.25 mol, L-1) の溶液を、室温で 36 時間撹拌した後、加水分解し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0% ~ 10% MeOH) により精製して、実施例 201 を白色固体として収率 16% で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。1H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.69 (d, J 5.4 Hz, 1H, Ar); 8.31 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.82 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.78 (dd, J 7.5, 5.4 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.61 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.44 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.97 (t, J 56.0 Hz, 1H, CF₂H); 6.92 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 2.87 (s, 3H, CH₃); 2.60 (s, 3H, CH₃); 1.45 (m, 2H, シクロプロピル); 0.91 (m, 1H, シクロプロピル); 0.55 (m, 1H, シクロプロピル). HCl 塩のプロトン認められない。M/Z (M+H)⁺ = 380.3. MP = 240 ~ 250 °C

20

一般手順 X I I I : カルボキシアルデヒド K₃ から対応するアルコール K₆ への還元 (スキーム 5)

0 °C で、水素化ホウ素ナトリウム (1.1 当量) を、THF (0.10 mol, L-1) 中のカルボキシアルデヒド K₃ (1.0 当量) の溶液に一度に添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した後、塩化アンモニウム水溶液で中和し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、精製して、生成物を得た。

30

【0 7 5 2】

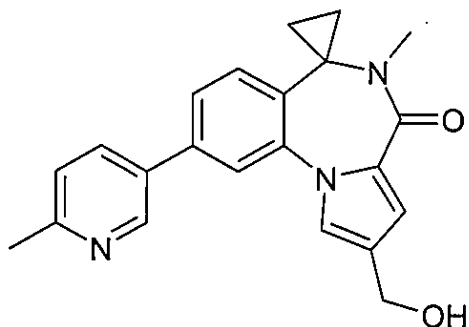
実施例 202

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

【0 7 5 3】

【化 2 3 8】

40



50

【0754】

実施例170から出発し、手順XIIIに従って、実施例202を得た。分取HPLCにより精製して、生成物を白色固体として収率42%で得た。

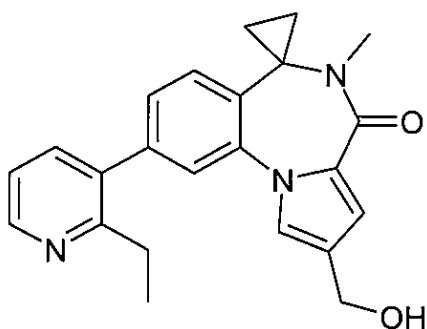
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.93 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 8.76 (dd, J 8.2, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.84 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.65 (m, 2H, Ar); 7.45 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 6.89 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 4.99 (bs, 1H, OH); 4.52 (s, 2H, CH₂); 2.98 (s, 3H, CH₃); 2.59 (s, 3H, CH₃); 1.52 (m, 2H, シクロプロピル); 1.01 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 360.3. MP = 144~154°C

実施例203

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン、塩酸塩

【0755】

【化239】



【0756】

実施例169から出発し、手順XIIIに従って、実施例203を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中80%~100% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率29%で得た。塩形成を方法VII(i)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.75 (s, 1H, Ar); 8.24 (m, 1H, Ar); 7.76 (m, 1H, Ar); 7.65 (m, 3H, Ar); 7.42 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 6.91 (s, 1H, Ar); 4.75 (s, 2H, CH₂); 2.94 (s, 3H, CH₃); 2.91 (q, J 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 1.18 (t, J 7.3 Hz, 3H, CH₂-CH₃); 0.98 (m, 1H, シクロプロピル); 0.61 (m, 1H, シクロプロピル). HCl塩およびOHのプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 374.3. MP > 250°C

実施例204

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0757】

10

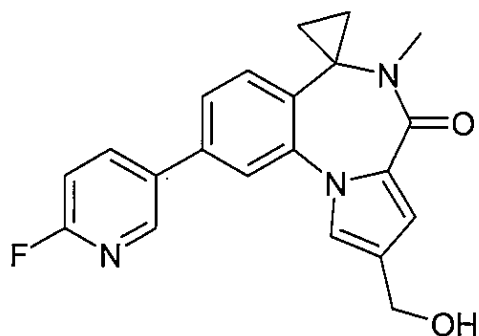
20

30

40

50

【化 2 4 0】



10

【 0 7 5 8】

実施例 1 7 1 から出発し、手順 X I I I に従って、実施例 2 0 4 を得た。これを黄色固体として収率 7 1 % で得、粗製のまま次のステップに持ち越した。M / Z (M + H) ⁺ = 3 6 4 . 3。

一般手順 X I V : アルコール K 6 から対応するアルキルオキシ K 7 へのアルキル化 (スキーム 5)

0 °C で、水素化ナトリウム (油中 6 0 % 分散物、2 . 0 当量) を、T H F (0 . 1 0 m o l . L ⁻¹) 中のアルコール K 6 (1 . 0 当量) の溶液に一度に添加した。1 0 分後、ヨードメタン (3 . 0 当量) を滴下添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で中和し、E t O A c で 2 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濃縮し、精製して、生成物を得た。

20

【 0 7 5 9】

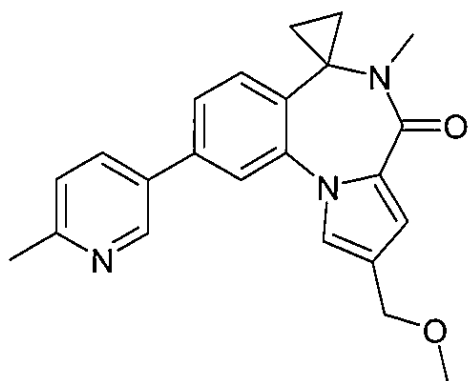
実施例 2 0 5

2 - メトキシメチル - 5 - メチル - 9 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 , 1 ' - シクロプロパン] - 4 (5 H) - オン、塩酸塩

【 0 7 6 0】

【化 2 4 1】

30



40

【 0 7 6 1】

実施例 2 0 2 から出発し、手順 X I V に従って、実施例 2 0 5 を得た。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 0 0 % E t O A c) により精製して、生成物を白色固体として収率 2 7 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.22 (s, 1H, Ar); 8.78 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 8.03 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.93 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.84 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.74 (m, 2H, Ar); 6.90 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 4.45 (s, 2H, CH₂); 3.38 (s, 3H, OCH₃); 2.98 (s, 3H, CH₃); 2.79 (s, 3H, CH₃); 1.55 (m, 2H, シクロプロピル);

50

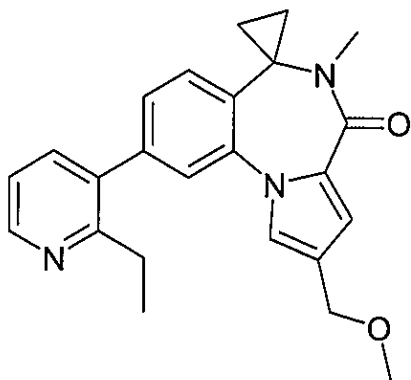
1.03 (m, 1H, シクロプロピル); 0.63 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z ($M+H$) $^{+}=374.3$. $MP=113\sim123^{\circ}C$

実施例 206

2-メトキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0762】

【化242】



10

【0763】

実施例 203 の遊離塩基から出発し、手順 X IV に従って、実施例 206 を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50%～100% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率 39% で得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 8.76 (d, J 5.5 Hz, 1H, Ar); 8.26 (d, J 6.4 Hz, 1H, Ar); 7.77 (dd, J 6.4, 5.5 Hz, 1H, Ar); 7.64 (m, 2H, Ar); 7.53 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.41 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.83 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 4.34 (s, 2H, CH_2); 3.28 (s, 3H, OCH_3); 2.94 (s, 3H, CH_3); 2.92 (q, J 7.7 Hz, 2H, CH_2-CH_3); 1.51 (m, 2H, シクロプロピル); 1.18 (t, J 7.7 Hz, 3H, CH_2-CH_3); 0.98 (m, 1H, シクロプロピル); 0.60 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z ($M+H$) $^{+}=388.3$. $MP=206\sim121^{\circ}C$

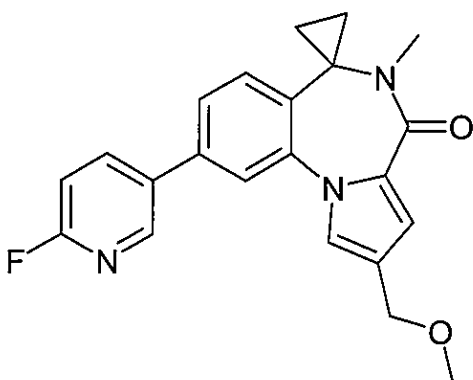
30

実施例 207

2-メトキシメチル-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0764】

【化243】



40

【0765】

実施例 204 から出発し、手順 X IV に従って、実施例 207 を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 50%～100% EtOAc）により精製して、生成物を白色固体として収率 39% で得た。

50

c) により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 44% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.59 (s, 1H, Ar); 8.33 (m, 1H, Ar); 7.77 (s, 1H, Ar); 7.61 (m, 3H, Ar); 7.26 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 6.83 (s, 1H, Ar); 4.35 (s, 2H, CH₂); 3.27 (s, 3H, CH₃); 2.90 (s, 3H, CH₃); 1.47 (m, 2H, シクロプロピル); 0.92 (m, 1H, シクロプロピル); 0.54 (m, 1H, シクロプロピル). M/Z (M+H)⁺ = 378.3. MP = 71 ~ 80 °C

化合物 46: 1-(5-ブロモ-2-シアノフェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸無水 DMSO (0.5 mol. L⁻¹) 中の 4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル (1.0 当量)、L-プロリンメチルエステル塩酸塩 (2.0 当量)、炭酸カリウム (2.0 当量) の混合物を、100 °C で 20 時間加熱した。混合物を水酸化カリウムの水溶液 (6 N) に注ぎ入れ、Et₂O で 2 回洗浄した。水相を HCl 水溶液 (6 N) で pH = 1 ~ 2 に酸性化した。得られた白色沈殿物を濾過により収集し、減圧下で乾燥させて、生成物を白色固体として収率 68% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 12.88 (bs, 1H, COOH); 7.45 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 6.91 (dd, J 8.3, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.86 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 4.75 (m, 1H, CH); 3.69 (m, 1H, CH); 3.63 (m, 1H, CH); 2.30 (m, 1H, CH); 2.07 (m, 1H, CH); 1.96 (m, 2H, 2CH). M/Z (M [79 Br] + H)⁺ = 295.2.

化合物 47: 1-(5-ブロモ-2-シアノフェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル

0 °C で、塩化チオニル (2.0 当量) を、無水メタノール (0.15 mol. L⁻¹) 中の化合物 46 (1.0 当量) の溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。MeOH および過剰の塩化チオニルを真空下で除去した。粗混合物を加水分解し、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、生成物を濃厚黄色油状物として収率 93% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.45 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 6.93 (dd, J 8.3, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.91 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 4.90 (m, 1H, CH); 3.67 (m, 4H, CH + CH₃); 3.59 (m, 1H, CH); 2.32 (m, 1H, CH); 2.10 (m, 1H, CH); 1.99 (m, 1H, CH); 1.90 (m, 1H, CH). M/Z (M [79 Br] + H)⁺ = 309.2.

化合物 48: 9-ブロモ-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン

化合物 47 から出発し、一般手順 II に従って、化合物 48 を白色固体として収率 42% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.37 (s, 1H, NH); 6.86 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 6.62 (dd, J 8.3, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.59 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 5.21 (m, 1H, CH); 3.28 (m, 2H, 2CH); 2.37 (m, 1H, CH); 1.90 (m, 3H, 3CH); 1.74 (m, 1H, CH); 1.12 (m, 1H, CH); 1.02 (m, 1H, CH); 0.97 (m, 1H, CH). M/Z (M [79 Br] + H)⁺ = 307.2.

【0766】

実施例 208

9-ブロモ-5-メチル-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン
【0767】

10

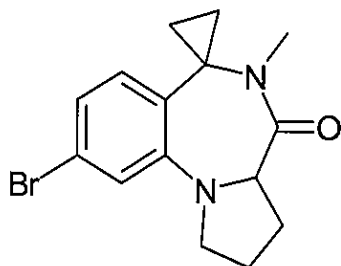
20

30

40

50

【化 2 4 4】



【0 7 6 8】

ヨードメタンの存在下、化合物 4 8 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 2 0 8 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 E t O A c、1 0 % ~ 6 0 %）により精製して、生成物を黄色固体として収率 8 1 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 6.94 (d, J 8.3 Hz 1H, Ar); 6.63 (dd, J 8.3, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.57 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 5.44 (m, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, 2CH); 2.77 (s, 3H, CH₃); 2.38 (m, 1H, CH); 1.92 (m, 3H, 3CH); 1.68 (m, 1H, CH); 1.33 (m, 1H, CH); 1.27 (m, 1H, CH); 1.19 (m, 1H, CH). M/Z (M [7 9 B r] + H)⁺ = 3 2 1 . 2。

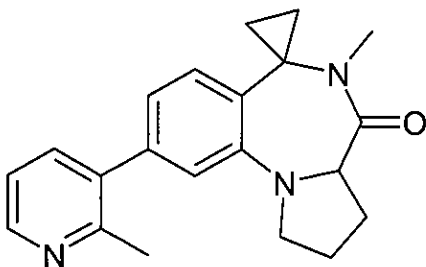
【0 7 6 9】

実施例 2 0 9

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-1,2,3,3a-テトラヒドロ-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン

【0 7 7 0】

【化 2 4 5】



【0 7 7 1】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 2 0 8 から出発し、一般手順 V I (i i) に従って、実施例 2 0 9 を得た。分取 H P L C により精製して、生成物を緑色固体として収率 2 2 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.63 (d, J 5.1 Hz, 1H, Ar); 8.07 (d, J 7.2 Hz, 1H, Ar); 7.65 (dd, J 7.2, 5.1 Hz, 1H, Ar); 7.14 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 6.56 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 6.48 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 5.50 (m, 1H, CH); 3.34 (m, 2H, 2CH); 2.82 (s, 3H, CH₃); 2.58 (s, 3H, CH₃); 2.41 (m, 1H, CH); 1.95 (m, 3H, 3CH); 1.78 (m, 1H, CH); 1.39 (m, 1H, CH); 1.27 (m, 1H, CH); 1.24 (m, 1H, CH). M/Z (M + H)⁺ = 3 3 4 . 3。

化合物 4 9 : (4-ブロモ-2-フルオロ-ベンジル)-メチル-アミン

ジクロロメタン (0.20 mol. L⁻¹) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (1.0 当量)、メチルアミン塩酸塩 (1.1 当量)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.1 当量) およ

びジイソプロピルエチルアミン（3.3当量）の混合物を、室温で2時間撹拌した。反応混合物を加水分解し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中10%～50% EtOAc）により精製して、中間体メチルアミドを白色固体として定量的収率で得た。白色固体をボラン-THF錯体の溶液（1M、0.15mol・L⁻¹）に溶解し、60℃で16時間加熱した。反応混合物をメタノールで中和し（ガス発生！）、溶媒を真空下で除去した。粗混合物をHCl（1N、0.05mol・L⁻¹）に入れ、100℃で1時間加熱し、0℃に冷却し、NaOH（6N）でpH=12に塩基性化した。乳白色混合物をEtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、生成物を淡黄色油状物として収率46%で得た。

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.48 (m, 1H, Ar); 7.40 (m, 2H, Ar); 3.63 (s, 2H, CH₂); 2.25 (s, 3H, CH₃); NHのプロトンは認められない。M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 319.2。

化合物50: [1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-エチル]-メチルアミン4-ブromo-2-フルオロアセトフェノン（1.0当量）、メチルアミン（THF中2M溶液、1.2当量）およびチタンイソプロポキシド（0.6当量）の溶液を、室温で16時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム（4.3当量）をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。混合物をアンモニア（28%水溶液）で処理し、室温で1時間撹拌した後、酢酸エチルでセライトに通して濾過した。濾液をEtOAcで2回抽出し、ブラインおよびMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物50を黄色油状物として収率94%で得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.48-7.38 (m, 4H, NH + 4Ar); 3.83 (q, J 6.2 Hz, 1H, CH-CH₃); 2.11 (s, 3H, N-CH₃); 1.21 (d, J 6.2 Hz, 3H, CH-CH₃). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 232。

化合物51: 1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-プロパン-1-オンDMA（0.40mol・L⁻¹）中の4-ブromo-2-フルオロ安息香酸（1.0当量）、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン（1.2当量）、HOBt（1.2当量）、EDAC（1.2当量）およびジイソプロピルエチルアミン（4当量）の溶液を、室温で16時間撹拌した。反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液で加水分解し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮乾固して、ワインレブアミドを濃厚無色油状物として得た。アミドをジクロロメタン（0.5mol・L⁻¹）に溶解し、0℃に冷却した。エチルマグネシウムブロミド（THF中1M溶液、1.3当量）を滴下添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をクエン酸（0.5M）で中和し、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中0%～20% EtOAc）により精製して、生成物を無色油状物として収率44%で得た。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.77 (t, J 8.3 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, J 10.7, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 8.3, 1.7 Hz, 1H, Ar); 2.96 (q, J 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₃); 1.07 (t, J 7.2 Hz, 3H, CH₂-CH₃). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 231。

40

化合物52: [1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-プロピル]-メチルアミン

化合物51から出発し、化合物50の手順に従って、化合物52を調製した。これを無色油状物として定量的収率で単離した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.45-7.40 (m, 4H, NH + 4Ar); 3.66 (t, J 6.7 Hz, 1H, CH-CH₂); 2.09 (s, 3H, N-CH₃); 1.60 (m, 2H, CH-CH₂-CH₃); 0.76 (m, 3H, CH₂-CH₃); M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 246。

化合物53: 1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-メチルエチルアミン、塩酸塩

50

不活性および無水条件下、THF (0.20 mol, L⁻¹) 中の4-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル (1.0 当量) およびメチルマグネシウムブロミド (Et₂O 中 3 M 溶液、3.5 当量) の混合物を、100℃で10分間マイクロ波照射に供した。チタンイソプロポキシド (3.5 当量) を滴下添加し、反応混合物を50℃で1時間マイクロ波照射に再度供し、次いで室温で終夜撹拌した。混合物をブラインで処理し、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ジクロロメタンでセライトに通して濾過した。濾液をHCl (Et₂O 中 2 M 溶液、2.5 当量) の添加により酸性化し、濃縮乾固した。Et₂O 中で摩砕して、生成物を緑色がかった固体として収率60%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.81 (bs, 3H, NH₂⁺ 塩酸); 7.55 (dd, J 12.4, 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.47 (t, J 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.40 (dd, J 8.6, 2.2 Hz, 1H, Ar); 1.67 (s, 6H, 2CH₃).

M/Z (M [35 Cl] + H) ⁺ = 188.

一般手順 XV: ベンジルアミン Q、Q₁、Q₂、Q₄ およびカルボン酸 R、R', R'', R₁ からの中間体 S、S', S'', S₁ S₂、S₄ の調製 (スキーム 6、7 および 8)

DMF (0.20 mol, L⁻¹) 中のベンジルアミン Q、Q₁、Q₂ または Q₄ (1.0 当量)、カルボン酸 R、R', R'' または R₁ (1.0 当量)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.5 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (3.0 当量) の混合物を、室温で16時間撹拌した。反応混合物を加水分解し、EtOAc で2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液としてジクロロメタン中 MeOH の勾配を使用) により精製して、生成物を得た。

化合物 54: 3H-イミダゾール-4-カルボン酸 (4-ブromo-2-フルオロ-ベンジル) -メチル-アミド

化合物 49 および 4-イミダゾールカルボン酸から出発し、手順 XV に従って、化合物 54 を調製した。これを白色固体として収率51%で得た。M/Z (M [79 Br] + H) ⁺ = 312.2.

化合物 55: 1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (4-ブromo-2-フルオロ-ベンジル) -メチル-アミド

化合物 49 および 2-イミダゾールカルボン酸から出発し、手順 XV に従って、化合物 55 を調製した。これを白色固体として収率54%で得た。M/Z (M [79 Br] + H) ⁺ = 312.1.

化合物 56: 2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (4-ブromo-2-フルオロ-ベンジル) -メチル-アミド

化合物 49 および 3-ピラゾールカルボン酸から出発し、手順 XV に従って、化合物 56 を調製した。これを褐色固体として収率87%で得た。M/Z (M [79 Br] + H) ⁺ = 312.1.

化合物 57: 1H-ピロール-2-カルボン酸 [1-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル) -エチル] -メチル-アミド

化合物 50 およびピロール-2-カルボン酸から出発し、手順 XV に従って、化合物 57 を調製した。これを黄色油状物として収率50%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.44 (bs, 1H, NH); 7.51 (m, 1H, Ar); 7.43 (m, 2H, Ar); 6.89 (m, 1H, Ar); 6.51 (m, 1H, Ar); 6.11 (m, 1H, Ar); 5.92 (q, J 7.0 Hz, 1H, CH-CH₃); 2.89 (s, 3H, N-CH₃); 1.52 (d, J 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃). M/Z (M [79 Br] + H) ⁺ = 325.

化合物 58: 1H-ピロール-2-カルボン酸 [1-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル) -プロピル] -メチル-アミド

化合物 52 およびピロール-2-カルボン酸から出発し、手順 XV に従って、化合物 58 を調製した。これをベージュ色固体として収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 11.44 (bs, 1H, NH); 7.53-7.42 (m, 3H, Ar); 6.89 (m, 1H, Ar); 6.52 (m, 1H, Ar); 6.11 (m, 1H, Ar); 5.77 (t, J 7.7 Hz, 1H, CH-CH₂); 2.94 (s, 3H, N-CH₃); 1.99 (m, 2H, CH-CH₂-CH₃); 0.89 (t, J 7.2 Hz, 3H, CH₂-CH₃). M^+/Z ($\text{M}^+ [\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Br}] + \text{H}$) = 339.

化合物59: 1H-ピロール-2-カルボン酸 [1-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-エチル]-アミド

2-(2-フルオロフェニル)プロパン-2-アミンおよびピロール-2-カルボン酸から出発し、手順XVに従って、化合物59を調製した。これを白色固体として収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 11.26 (bs, 1H, NH); 7.90 (s, 1H, NH); 7.35 (m, 1H, Ar); 7.23 (m, 1H, Ar); 7.08 (m, 2H, Ar); 6.88 (m, 1H, Ar); 6.83 (m, 1H, Ar); 6.07 (m, 1H, Ar); 1.72 (s, 6H, 2CH₃). M^+/Z ($\text{M}^+ + \text{H}$) = 247.3.

化合物60: 1H-ピロール-2-カルボン酸 [1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-メチル-エチル]-アミド

化合物53およびピロール-2-カルボン酸から出発し、手順XVに従って、化合物60を調製した。これを黄色固体として収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 11.26 (bs, 1H, NH); 7.97 (s, 1H, NH); 7.37 (t, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.27 (dd, J 12.2, 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.20 (dd, J 8.5, 2.2 Hz, 1H, Ar); 6.88 (m, 1H, Ar); 6.83 (m, 1H, Ar); 6.07 (m, 1H, Ar); 1.69 (s, 6H, 2CH₃). M^+/Z ($\text{M}^+ [\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}] + \text{H}$) = 281.

一般手順XVI: 中間体S、S'、S''、 SS_2 、 S_3 および S_4 からのベンゾジアゼピノンT、T'、T''、 TT_2 、 T_3 および T_4 の調製 (スキーム6、7および8)

方法(i):

DMA (0.20 mol, L-1) 中の中間体S、S'またはS'' (1.0当量) および炭酸カリウム (3.0当量) の混合物を、170°Cで16時間加熱した。反応混合物を加水分解し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。精製は行わず、そうでない場合は明記した。

方法(ii):

室温で、水素化ナトリウム (1.2当量) を、乾燥DMA (0.15 mol, L-1) 中の化合物S₁、S₂またはS₃の溶液に添加した。10分間攪拌した後、反応混合物を100°Cで2時間加熱し、その後、加水分解し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、精製して、生成物を得た。

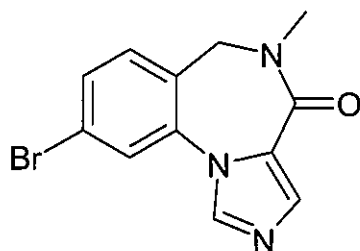
【0772】

実施例210

5-メチル-9-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ [1,5-a] [1,4] ジアゼピン-4-オン

【0773】

【化246】



【0774】

化合物54から出発し、手順XVI(i)に従って、実施例210を調製した。これを白色固体として収率71%で得、精製することなく次のステップに持ち越した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 8.45 (s, 1H, Ar); 8.00 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.

6.7 (dd, J 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.62 (m, 2H, Ar); 4.37 (s, 2H, CH₂); 3.06 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 292.2.

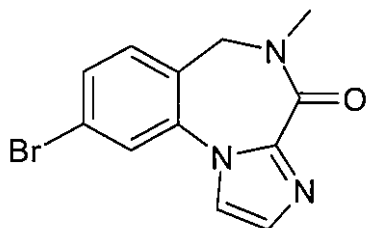
【0775】

実施例 211

5-メチル-9-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン

【0776】

【化247】



10

【0777】

化合物55から出発し、手順XVI(i)に従って、実施例211を調製した。これを黄色固体として収率55%で得、精製することなく次のステップに持ち越した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.83 (d, J 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.80 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.55 (dd, J 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.51 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.18 (d, J 1.3 Hz, 1H, Ar); 4.26 (s, 2H, CH₂); 2.95 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 292.2.

20

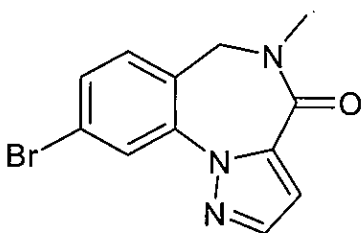
【0778】

実施例 212

5-メチル-9-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-4-オン

【0779】

【化248】



30

【0780】

化合物56から出発し、手順XVI(i)に従って、実施例212を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中MeOH、0%~4%）により精製して、生成物を白色固体として収率73%で得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.96 (m, 2H, Ar); 7.71 (dd, J 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.67 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.09 (d, J 1.9 Hz, 1H, Ar); 4.48 (s, 2H, CH₂); 3.16 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [79Br] + H)⁺ = 292.2.

【0781】

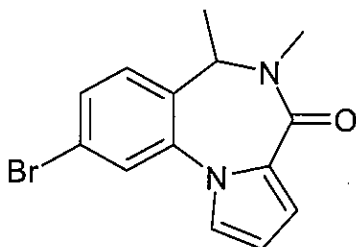
実施例 213

9-ブロモ-5,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン

【0782】

50

【化 2 4 9】



【0 7 8 3】

10

化合物 5 7 から出発し、手順 X V I (i i) に従って、実施例 2 1 3 を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 0 % ~ 5 0 % E t O A c）により精製して、生成物をベージュ色固体として収率 8 5 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.76 (d, J 1.7 Hz, 1H, Ar); 7.53 (m, 2H, Ar); 7.47 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 6.85 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.39 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 4.69 (q, J 7.2 Hz, 1H, CH-CH₃); 3.10 (s, 3H, N-CH₃); 1.05 (d, J 7.2 Hz, 3H, CH-CH₃). M/Z (M [⁷⁹Br] + H)⁺ = 305。

【0 7 8 4】

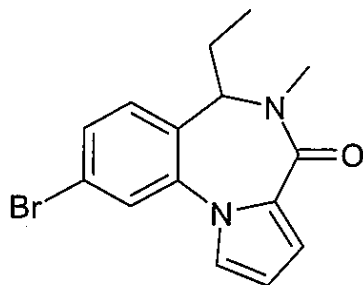
実施例 2 1 4

20

9-ブロモ-5-メチル-6-エチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン

【0 7 8 5】

【化 2 5 0】



30

【0 7 8 6】

化合物 5 8 から出発し、手順 X V I (i i) に従って、実施例 2 1 4 を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 0 % ~ 5 0 % E t O A c）により精製して、生成物を無色油状物として収率 6 3 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.75 (d, J 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.53 (m, 2H, Ar); 7.46 (d, J 8.0 Hz, 1H, Ar); 6.84 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.37 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 4.43 (t, J 8.0 Hz, 1H, CH-CH₂); 3.12 (s, 3H, N-CH₃); 1.30 (m, 2H, CH-CH₂-CH₃); 0.70 (t, J 7.4 Hz, 3H, CH₂-CH₃). M/Z (M [⁷⁹Br] + H)⁺ = 319。

40

【0 7 8 7】

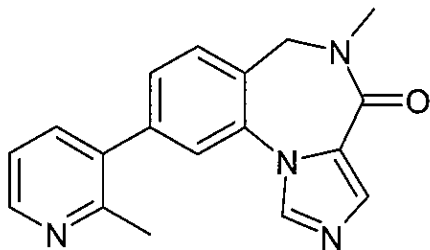
実施例 2 1 5

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン、塩酸塩

【0 7 8 8】

50

【化 2 5 1】



【0 7 8 9】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 2 1 0 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 2 1 5 を調製した。シリカゲル上でのフラッシュユカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 Me O H、0 % ~ 1 0 %）により精製して、生成物を褐色固体として収率 6 9 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

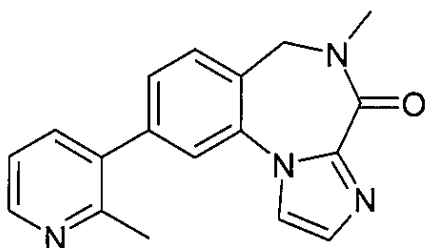
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.88 (s, 1H, Ar); 8.82 (d, J 5.4 Hz, 1H, Ar); 8.45 (d, J 7.6 Hz, 1H, Ar); 7.92 (m, 3H, Ar); 7.87 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.66 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 4.53 (s, 2H, CH₂); 3.12 (s, 3H, CH₃); 2.73 (s, 3H, CH₃). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 3 0 5 . 2 . M P = 1 5 8 ~ 1 7 0 °C

実施例 2 1 6

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン-4-オン、塩酸塩

【0 7 9 0】

【化 2 5 2】



【0 7 9 1】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 2 1 1 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 2 1 6 を調製した。シリカゲル上でのフラッシュユカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 Me O H、0 % ~ 4 %）により精製して、生成物を褐色固体として収率 4 3 % で得た。塩形成を方法 V I I (i i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.84 (d, J 5.4 Hz, 1H, Ar); 8.51 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.26 (s, 1H, Ar); 7.99 (dd, J 7.5, 5.4 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, J 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.92 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.77 (s, 1H, Ar); 7.72 (d, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 4.66 (s, 2H, CH₂); 3.18 (s, 3H, CH₃); 2.75 (s, 3H, CH₃). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 3 0 5 . 3 . M P = 2 1 0 ~ 2 3 0 °C

実施例 2 1 7

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] ピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 4] ジアゼピン-4-オン、塩酸塩

【0 7 9 2】

10

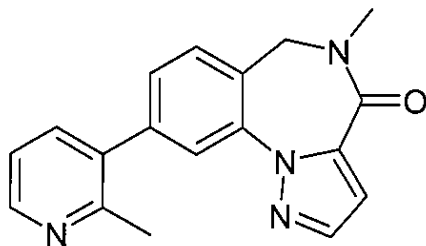
20

30

40

50

【化 2 5 3】



【0 7 9 3】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 2 1 2 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 2 1 7 を調製した。これを分取 H P L C により精製して、生成物を黄色固体として収率 3 2 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

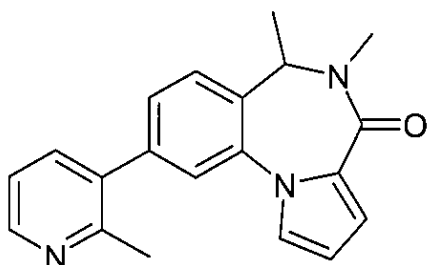
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.77 (d, J 4.2 Hz, 1H, Ar); 8.35 (d, J 6.8 Hz, 1H, Ar); 7.90-7.81 (m, 4H, Ar); 7.57 (d, J 7.4 Hz, 1H, Ar); 7.05 (s, 1H, Ar); 4.53 (s, 2H, CH₂); 3.15 (s, 3H, CH₃); 2.66 (s, 3H, CH₃). H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 305. 3. MP = 120 ~ 140 °C

実施例 2 1 8

5, 6-ジメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4-オン、塩酸塩

【0 7 9 4】

【化 2 5 4】



【0 7 9 5】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例 2 1 3 から出発し、一般手順 V I (i) に従って、実施例 2 1 8 を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0 % ~ 4 % M e O H）により精製して、実施例 2 1 8 を白色固体として収率 8 4 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.79 (d, J 5.6 Hz, 1H, Ar); 8.47 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.93 (dd, J 7.8, 5.6 Hz, 1H, Ar); 7.68 (m, 2H, Ar); 7.55 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.48 (dd, J 7.9, 1.3 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 4.79 (q, J 7.2 Hz, 1H, CH-CH₃); 2.72 (s, 3H, N-CH₃); 1.12 (d, J 7.2 Hz, 3H, CH-CH₃); H C l 塩のプロトンは認められない。M / Z (M + H)⁺ = 318. 3. MP = 140 ~ 156 °C

実施例 2 1 9

9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4-オン、塩酸塩

【0 7 9 6】

10

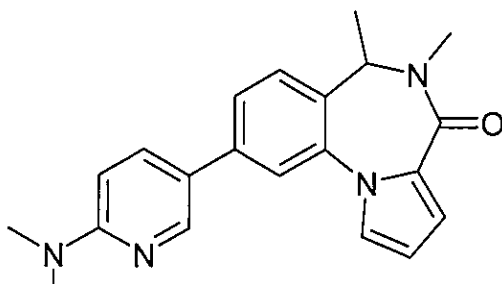
20

30

40

50

【化 2 5 5】



【0 7 9 7】

6-フルオロピリジン-3-ボロン酸および溶媒としてのDMFの存在下、実施例213から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例219を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中0%~10%MeOH）により精製して、実施例219を白色固体として収率62%で得た。塩形成を方法VII(i)により行った。

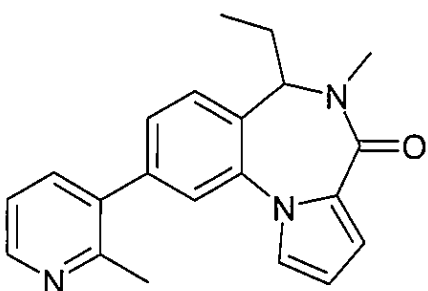
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.39 (m, 2H, Ar); 7.80 (dd, J 5.6, 1.4 Hz, 1H, Ar); 7.71 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.65 (dd, J 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.61 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.28 (d, J 9.1 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.43 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 4.73 (q, J 7.3 Hz, 1H, CH-CH₃); 3.26 (s, 6H, N-(CH₃)₂); 3.13 (s, 3H, N-CH₃); 1.09 (d, J 7.3 Hz, 3H, CH-CH₃); HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 347.3. MP = 145~162°C

実施例220

6-エチル-5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-4-オン、塩酸塩

【0 7 9 8】

【化 2 5 6】



【0 7 9 9】

2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルの存在下、実施例214から出発し、一般手順VI(i)に従って、実施例220を調製した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中30%~100%EtOAc）により精製して、実施例220をベージュ色固体として収率35%で得た。塩形成を方法VII(i)により行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.78 (d, J 5.6 Hz, 1H, Ar); 8.44 (d, J 7.8 Hz, 1H, Ar); 7.90 (dd, J 7.8, 5.6 Hz, 1H, Ar); 7.67 (m, 2H, Ar); 7.53 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.48 (dd, J 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar); 6.86 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.40 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 4.53 (t, J 8.0 Hz, 1H, CH-CH₂); 3.17 (s, 3H, N-CH₃); 2.70 (s, 3H, CH₃); 1.40 (m, 2H, CH-CH₂-CH₃); 0.77 (t, J 7.4 Hz, 3H, CH₂-CH₃); HCl塩のプロトンは認められない。M/Z (M+H)⁺ = 332.3. MP = 160~170°C

化合物61: 6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]ピロロ[1,2-a]

【1, 4】ジアゼピン-4-オン

DMA (0.20 mol. L⁻¹) 中の化合物 59 (1.0 当量) および炭酸カリウム (3.0 当量) の懸濁液を、180℃で36時間加熱した。反応が完了していなかったため、混合物を220℃で1時間マイクロ波照射に供した後、加水分解し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中50%~90% EtOAc) により精製して、生成物を褐色固体として収率58%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.10 (s, 1H, NH); 7.52-7.43 (m, 4H, Ar); 7.36 (m, 1H, Ar); 6.85 (dd, J 3.8, 1.9 Hz, 1H, Ar); 6.40 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.39 (bs, 6H, 2CH₃). M/Z (M [35 Cl] + H)⁺ = 227.3.

化合物 62: 9-クロロ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン

DMA (0.20 mol. L⁻¹) 中の化合物 60 (1.0 当量) および炭酸カリウム (3.0 当量) の懸濁液を、220℃で1時間マイクロ波照射に供した。混合物を加水分解し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中0%~90% EtOAc) により精製して、生成物を褐色固体として収率49%で得た。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.16 (s, 1H, NH); 7.59 (d, J 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.56 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.52 (d, J 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.42 (dd, J 8.6, 2.2 Hz, 1H, Ar); 6.87 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 1.37 (bs, 6H, 2CH₃). M/Z (M [35 Cl] + H)⁺ = 261.

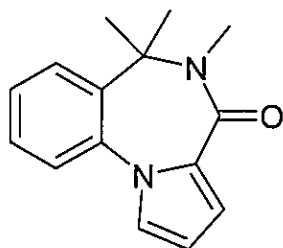
【0800】

実施例 221

5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン

【0801】

【化257】



【0802】

ヨードメタンの存在下、化合物 61 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 221 を得た。反応混合物を室温で2時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中0%~100% EtOAc) により精製して、生成物を黄色固体として収率86%で得た。

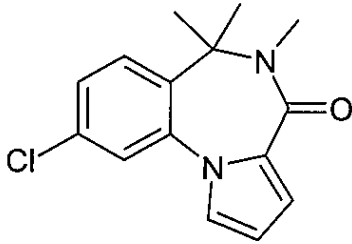
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.60 (dd, J 7.9, 1.3 Hz, 1H, Ar); 7.50 (m, 2H, Ar); 7.43 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.38 (m, 1H, Ar); 6.80 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.40 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.02 (s, 3H, CH₃); 1.92 (s, 3H, CH₃); 1.09 (s, 3H, CH₃). M/Z (M + H)⁺ = 241.1. MP = 127~130℃

実施例 222

9-クロロ-5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン

【0803】

【化 2 5 8】



【0 8 0 4】

ヨードメタンの存在下、化合物 6 2 から出発し、一般手順 I I I に従って、実施例 2 2 2 を得た。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c）により精製して、生成物を黄色固体として収率 7 2 % で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.63 (d, J 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.60 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.53 (dd, J 2.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.44 (dd, J 8.5, 2.2 Hz, 1H, Ar); 6.82 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.42 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.01 (s, 3H, CH₃); 1.90 (s, 3H, CH₃); 1.08 (s, 3H, CH₃). M/Z (M [3 5 C L] + H) ⁺ = 2 7 5。

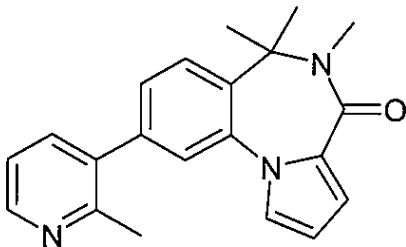
【0 8 0 5】

実施例 2 2 3

5, 6, 6-トリメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4-オン、塩酸塩

【0 8 0 6】

【化 2 5 9】



【0 8 0 7】

不活性雰囲気下、X P h o s プレ触媒 (0.05 当量) を、ジオキサン (0.17 mol . L⁻¹) および水 (1.0 mol . L⁻¹) 中の実施例 2 2 2 (1.0 当量)、2-メチルピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステル (2.0 当量) およびリン酸三カリウム (2.0 当量) の混合物に添加した。反応混合物を 8 0 °C で 2 時間加熱した。冷却した後、反応混合物を加水分解し、得られた沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、吸引により乾燥させた。分取 H P L C により精製して、生成物を白色固体として収率 4 5 % で得た。塩形成を方法 V I I (i) に従って行った。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.82 (d, J 5.6 Hz, 1H, Ar); 8.43 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.90 (dd, J 7.5, 5.6 Hz, 1H, Ar); 7.80 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.71 (d, J 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.58 (m, 2H, Ar); 6.90 (dd, J 3.8, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.49 (dd, J 3.8, 2.8 Hz, 1H, Ar); 3.12 (s, 3H, CH₃); 2.74 (s, 3H, CH₃); 2.04 (s, 3H, CH₃); 1.20 (s, 3H, CH₃). M/Z (M + H) ⁺ = 3 3 2 . 1 . M P = 2 3 0 ~ 2 5 0 °C

実施例 2 2 4

C a ⁺⁺ 機能アッセイを使用するヒト m G l u R 3 ポジティブアロステリックモジュレーターの評価

本発明の化合物を、H E K - 2 9 3 細胞において一過的に過剰発現させたヒト m G l u R 3 (h m G l u R 3) に対するそれらのアゴニスト活性およびポジティブアロステリック

10

20

30

40

50

モジュレーター活性について連続して試験した。化合物が、独力で、すなわち、内因性アゴニストであるグルタミン酸の非存在下でhmGluR3を活性化することができる場合には、化合物は、アゴニスト活性を発揮し、化合物が、内因性アゴニストであるグルタミン酸の作用を増強する場合には、化合物は、ポジティブアロステリックモジュレーター活性を発揮する。

細胞培養およびトランスフェクション：

HEK-293細胞は、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン／ストレプトマイシンおよび1%非必須アミノ酸を補充した改変イーグル培地中、37℃／5%CO₂で維持した。

【0808】

hmGluR3と、細胞内カルシウム経路への活性化シグナルの切り替えを可能にするキメラGタンパク質と、2種のグルタミン酸トランスポーターとをコードする4つのDNAプラスミドによるエレクトロポレーションによって、細胞を共トランスフェクトして、細胞外グルタミン酸レベルを低下させ、受容体脱感作を回避した（Brabet Iら、Neuropharmacology 37（8）、1043～51、1998）。トランスフェクション後、細胞を75cm²の培養フラスコに播種し、24時間培養した。

カルシウムアッセイ EC50の決定：

受容体活性は、蛍光Ca²⁺感受性色素であるFluo4AM（Molecular Probes）を使用して測定される細胞内カルシウムの変化により検出した。

【0809】

アッセイの当日、培地を吸引し、新たに調製した緩衝液B（HBSS 1×、Hepes 20mM、MgSO₄・7H₂O 1mM、Na₂CO₃ 3.3mM、CaCl₂・2H₂O 1.3mM、0.5%BSA、プロベネシド 2.5mM）に3時間で交換した。次いで、細胞に、1μM Fluo4AM、0.1mg/mLのプルロン酸（Pluronic Acid）、7μg/mLのグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼおよび2mM ピルビン酸ナトリウムを含有する緩衝液Bを、37℃／5%CO₂で1.5時間ロードした。その後、細胞を緩衝液Bで洗浄した。次いで、細胞を、Accutase（登録商標）を用いて75cm²の培養フラスコから剥離し（37℃で5分間のインキュベーション）、遠心分離し（840rpmで5分間）、緩衝液B中に再懸濁させ、最後に、壁面が黒色で底が透明の384ウェルプレート中、30,000細胞／ウェルの密度で播種した。細胞への化合物の添加、および細胞内Ca²⁺測定（励起485nm、発光525nm）を、蛍光マイクロプレートリーダーFLIPR Tetra（Molecular Devices）により行った。

【0810】

化合物のアゴニスト活性およびポジティブアロステリックモジュレーター活性を、引き続き同じ細胞プレート上で評価した。最初に、化合物のみを細胞に添加して、アゴニスト活性を10分間試験した。次いで、細胞をEC50グルタミン酸濃度により刺激し、さらに3分間蛍光を記録した。EC50グルタミン酸濃度とは、最大グルタミン酸応答の50%をもたらす濃度である。アゴニスト活性および／またはポジティブアロステリックモジュレーター活性を、基底シグナル、またはEC50グルタミン酸濃度単独により引き起こされるシグナルとそれぞれ比較して評価した。

【0811】

効力決定のために、20種の濃度の本発明の化合物をそれぞれ使用して、用量応答試験を行った。Excel用XLfit Scientific Curve Fitting（IDBS）におけるシグモイド用量応答（可変勾配）解析を用いて、用量応答曲線のフィッティングを行い、アゴニスト活性のEC50／ポジティブアロステリックモジュレーター活性のEC50を算出した。用量応答実験はすべて、独立して2回、二重に行った。

【0812】

本発明の化合物は、hmGluR3に対してアゴニスト活性を有しないことが判明した。本発明のhmGluR3ポジティブアロステリックモジュレーター化合物のEC50は、好ましくは1μM以下であり、より好ましくは0.1μM以下である。

【0813】

以下のリストは、 $EC50 > 1.0 \mu M$ でmGluR3ポジティブアロステリックモジュレーター活性を示す、本発明の化合物の選択実施例を表す：

－実施例：5、6、7、9、11、13、16、21、27、28、37、40、43、46、49、51、53、58、59、65、66、68、71、72、86、87、88、89、90、91、92、100、115、119、120、123、124、131、135、137、138、139、167、189、200、209、214、215、216、217、221および222。

【0814】

以下のリストは、 $0.1 \mu M < EC50 < 1.0 \mu M$ でmGluR3ポジティブアロステリックモジュレーター活性を示す、本発明の化合物の選択実施例を表す：

－実施例：1、17、19、20、22、23、24、26、29、30、33、34、35、36、38、39、42、45、47、48、50、52、57、60、62、67、69、75、77、78、84、96、97、98、99、101、104、105、108、109、113、116、117、121、122、128、129、130、132、134、136、141、142、147、148、149、150、153、154、156、165、166、176、193、194、195、196、203、218、220および223。

【0815】

以下のリストは、 $EC50 < 0.1 \mu M$ でmGluR3ポジティブアロステリックモジュレーター活性を示す、本発明の化合物の選択実施例を表す：

－実施例：18、25、31、32、41、44、54、55、56、61、63、64、73、74、76、81、82、83、93、94、95、102、103、106、107、110、111、112、114、118、125、126、127、133、140、143、144、145、146、151、152、155、157、158、159、160、161、162、163、182、183、184、185、186、187、188、190、191、192、197、198、199、201、202、205、206、207および219。

【0816】

実施例225

皮質一次ニューロンに対する実施例207の神経保護。

一次マウスニューロンを、ビヒクルまたはNMDA ($60 \mu M$) + ビヒクルまたは実施例207またはLY379268（陽性対照として使用される混合mGluR2／3アゴニスト）とともに24時間インキュベートした。試験は三重に行った。ニューロン生存度を、MTT試験を使用して測定した。

結果：

図1において、NMDA処理がニューロン生存度の50%近い低減を誘発したことを見る事ができる（黒色ヒストグラム）。実施例207は、NMDA攻撃投与の非存在下の単独では、 $30 nM \sim 30 \mu M$ の範囲の濃度で、皮質一次ニューロン生存度に対して毒性を有しない（刻み模様のヒストグラム）。実施例207は、 $1 \mu M$ までは、NMDAにより誘発される毒性を用量依存的に低減させ、この効果は、より高い濃度で消失する傾向にある（白色ヒストグラム）。基準LY379268（mGluR2／3アゴニスト）は、単独では毒性を有さず、 $1 \mu M$ でNMDA誘発性毒性を減少させる（灰色ヒストグラム）。

【0817】

実施例226

線条体一次ニューロンに対する実施例63の神経保護。

一次マウスニューロンを、ビヒクルまたはNMDA ($60 \mu M$) + ビヒクルまたは実施例63またはLY379268（陽性対照として使用される混合mGluR2／3アゴニスト）とともに24時間インキュベートした。試験は三重に行った。ニューロン生存度を、MTT試験を使用して測定した。

結果：

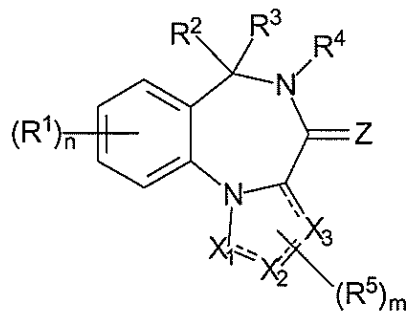
図 2 において、NMDA 処理がニューロン生存度の 70% 近い低減を誘発したことを見る
ことができる（黒色ヒストグラム）。実施例 63 は、NMDA 攻撃投与の非存在下の単独
では、30 nM ～ 30 μM の範囲の濃度で、線条体一次ニューロン生存度に対して毒性を
有しない（刻み模様のヒストグラム）。実施例 63 は、10 μM までは、NMDA により
誘発される毒性を用量依存的に低減させ、この効果は、30 μM で消失する傾向にある（
白色ヒストグラム）。基準 LY379268 (mGluR2/3 アゴニスト) は、単独で
は毒性を有せず、1 μM で NMDA 誘発性毒性を減少させる（灰色ヒストグラム）。

本発明の態様

態様 1

医薬として使用するための、一般式 (I) の化合物：

【化 260】



(I)

【式中、

X₁、X₂ および X₃ は、それぞれ独立して、C または N であり、

各

【化 261】

は、独立して、単結合または二重結合であり、ここで、任意の 2 つの隣接する結合

【化 262】

の少なくとも 1 つは、単結合であり、

Z は、O、S または N (—R^Z) であり、

R^Z は、水素、C₁～C₁₀ アルキル、C₂～C₁₀ アルケニル、C₂～C₁₀ アルキ
ニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択
され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテ
ロシクロアルキルはそれぞれ、C₁～C₁₀ アルキル、C₂～C₁₀ アルケニル、C₂～
C₁₀ アルキニル、ハロゲン、C₁～C₁₀ ハロアルキル、—CN、—OH、—O (C₁
～C₁₀ アルキル)、— (C₁～C₁₀ アルキレン) —OH、— (C₁～C₁₀ アルキレ
ン) —O (C₁～C₁₀ アルキル)、—NH₂、—NH (C₁～C₁₀ アルキル)、—N
(C₁～C₁₀ アルキル) (C₁～C₁₀ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシク
ロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さ
らにここで、R^Z が、C₁～C₁₀ アルキル、C₂～C₁₀ アルケニルまたは C₂～C<sub>1
0</sub> アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロ

10

20

30

40

50

ゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R_{11} は、独立して、 $-L_{11}-R_{11}$ 基であり、

各 L_{11} は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NR_{12}R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OCOR_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}COR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SOR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-SO_2NR_{12}R_{12}$ および $-NR_{12}SO_2R_{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NR_{12}-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R_{11} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NR_{12}R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SOR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OCOR_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}COR_{12}$ 、 $-SO_2NR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}SO_2R_{12}$ および $-SO_3R_{12}$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ ($C_1 \sim C_{10}アルキル$)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ ($C_1 \sim C_{10}アルキル$)、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)-CO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ ($C_1 \sim C_{10}アルキル$)、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L_{11}-R_{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R_{11} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ ($C_1 \sim C_{10}アルキル$)、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ ($C_1 \sim C_{10}アルキル$)、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)-CO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ ($C_1 \sim C_{10}アルキル$)、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L_{11}-R_{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

10

20

30

40

50

各 R_{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

10

ここで、 R_{12} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つの R_{12} 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの R_{12} 基は、一緒になって、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを形成してもよく、

各 L_{11} は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

20

各 R_{13} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

30

n は、0～4の整数であり、

R_2 および R_3 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し；または R_2 および R_3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-$

40

50

NH (C₁~C₁₀ アルキル)、-N (C₁~C₁₀ アルキル) (C₁~C₁₀ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R²およびR³のうちの1つもしくは両方が、C₁~C₁₀ アルキル、C₂~C₁₀ アルケニルもしくはC₂~C₁₀ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルもしくは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁~C₁₀ ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₁₀ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₁₀ アルキル)、-N (C₁~C₁₀ アルキル) (C₁~C₁₀ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており；またはR²およびR³は、一緒になって、=O、=S、=NHおよび=N (C₁~C₁₀ アルキル) から選択される二価の基を形成し、R⁴は、C₁~C₁₀ アルキル、C₂~C₁₀ アルケニル、C₂~C₁₀ アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アルキル、前記アルケニルおよび前記アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁~C₁₀ ハロアルキル、-O- (C₁~C₁₀ ハロアルキル)、-CN、-OH、-O (C₁~C₁₀ アルキル) およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R⁴が、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである場合、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、C₁~C₁₀ アルキル、C₂~C₁₀ アルケニル、C₂~C₁₀ アルキニル、ハロゲン、C₁~C₁₀ ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₁₀ アルキル) およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

10

各R⁵は、独立して、-L⁵-R⁵¹基であり、

20

各L⁵は、独立して、結合、C₁~C₁₀ アルキレン、C₂~C₁₀ アルケニレンおよびC₂~C₁₀ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、C₁~C₁₀ ハロアルキル、-CN、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵²、-COR⁵²、-COOR⁵²、-OCOR⁵²、-CONR⁵²R⁵²、-NR⁵²COR⁵²、-SR⁵²、-SOR⁵²、-SO₂R⁵²、-SO₂NR⁵²R⁵²および-NR⁵²SO₂R⁵²から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の-CH₂-単位はそれぞれ、-O-、-NR⁵²-、-CO-、-S-、-SO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

30

各R⁵¹は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁~C₁₀ ハロアルキル、-CN、C₁~C₁₀ アルキル、C₂~C₁₀ アルケニル、C₂~C₁₀ アルキニル、-NR⁵²R⁵²、-OR⁵²、-SR⁵²、-SOR⁵²、-SO₂R⁵²、-COR⁵²、-COOR⁵²、-OCOR⁵²、-CONR⁵²R⁵²、-NR⁵²COR⁵²、-SO₂NR⁵²R⁵²、-NR⁵²SO₂R⁵²および-SO₃R⁵²から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁~C₁₀ ハロアルキル、-CN、C₁~C₁₀ アルキル、C₂~C₁₀ アルケニル、C₂~C₁₀ アルキニル、-OH、-O (C₁~C₁₀ アルキル)、-(C₁~C₁₀ アルキレン)-OH、-(C₁~C₁₀ アルキレン)-O (C₁~C₁₀ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₁₀ アルキル)、-N (C₁~C₁₀ アルキル) (C₁~C₁₀ アルキル)、-CHO、-CO (C₁~C₁₀ アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO (C₁~C₁₀ アルキル)、-OCO (C₁~C₁₀ アルキル)、-CONH₂、-CO-NH (C₁~C₁₀ アルキル)、-CO-N (C₁~C₁₀ アルキル) (C₁~C₁₀ アルキル)、-NH-CO- (C₁~C₁₀ アルキル)、-N (C₁~C₁₀ アルキル)-CO- (C₁~C₁₀ アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH (C₁~C₁₀ アルキル)、-SO₂-N (C₁~C₁₀ アルキル) (C₁~C₁₀ アルキル)、-NH-SO₂- (C₁~C₁₀ アルキル)、-N (C₁~C₁₀ アルキル)

40

50

)-SO₂-(C₁~C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよび-L⁵¹-R⁵³から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R⁵¹が、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルまたはC₂~C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₁₀アルキル)、-N(C₁~C₁₀アルキル)(C₁~C₁₀アルキル)、-CHO、-CO(C₁~C₁₀アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO(C₁~C₁₀アルキル)、-OCO(C₁~C₁₀アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁~C₁₀アルキル)、-CO-N(C₁~C₁₀アルキル)(C₁~C₁₀アルキル)、-NH-CO-(C₁~C₁₀アルキル)、-N(C₁~C₁₀アルキル)-CO-(C₁~C₁₀アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁~C₁₀アルキル)、-SO₂-N(C₁~C₁₀アルキル)(C₁~C₁₀アルキル)、-NH-SO₂-(C₁~C₁₀アルキル)、-N(C₁~C₁₀アルキル)-SO₂-(C₁~C₁₀アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよび-L⁵¹-R⁵³から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

10

各R⁵²は、独立して、水素、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリアル、前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₁₀アルキル)、-(C₁~C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁~C₁₀アルキレン)-O(C₁~C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₁₀アルキル)、-N(C₁~C₁₀アルキル)(C₁~C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

20

ここで、R⁵²が、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルまたはC₂~C₁₀アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁~C₁₀アルキル)、-NH₂、-NH(C₁~C₁₀アルキル)、-N(C₁~C₁₀アルキル)(C₁~C₁₀アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つのR⁵²基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つのR⁵²基は、一緒になって、C₂~C₈アルキレンを形成してもよく、

30

各L⁵¹は、独立して、結合、C₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンおよびC₂~C₁₀アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の-CH₂-単位はそれぞれ、-O-、-NH-、-N(C₁~C₁₀アルキル)-、-CO-、-S-、-SO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各R⁵³は、独立して、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、-NH₂、-NH(C₁~C₁₀アルキル)、-N(C₁~C₁₀アルキル)(C₁~C₁₀アルキル)、-OH、-O(C₁~C₁₀アルキル)、-(C₁~C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁~C₁₀アルキレン)-O(C₁~C₁₀アルキル)、-SHおよび-S(C₁~C₁₀アルキル)から選択され、ここで、前記アリアル、前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、C₁~C₁₀ハロアルキル、-CN、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、-OH、-O(C₁~C₁₀アルキル)、-(C₁~C₁₀アルキレン)-OH、-(C₁~C₁

40

50

0 アルキレン) - O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- N (C₁ ~ C₁₀ アルキル) (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

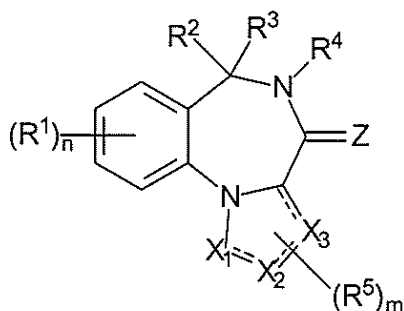
mは、0 ~ 3の整数である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

態様 2

一般式 (I) の化合物：

【化 2 6 3】



(I)

「式中、

X₁、X₂ および X₃ は、それぞれ独立して、C または N であり、各

【化 2 6 4】

は、独立して、単結合または二重結合であり、ここで、任意の2つの隣接する結合

【化 2 6 5】

の少なくとも1つは、単結合であり、

Z は、O、S または N (-R^Z) であり、

R^Z は、水素、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニル、C₂ ~ C₁₀ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニル、C₂ ~ C₁₀ アルキニル、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- (C₁ ~ C₁₀ アルキレン) - OH、- (C₁ ~ C₁₀ アルキレン) - O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- N (C₁ ~ C₁₀ アルキル) (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R^Z が、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニルまたはC₂ ~ C₁₀ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₁₀ アルキル)、- N (C₁ ~ C₁₀ アルキル) (C₁ ~ C₁

0 アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R_{11} は、独立して、 $-L_{11}-R_{11}$ 基であり、

各 L_{11} は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NR_{12}R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OCOR_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}COR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SOR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-SO_2NR_{12}R_{12}$ および $-NR_{12}SO_2R_{12}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NR_{12}-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R_{11} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NR_{12}R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-SOR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OCOR_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}COR_{12}$ 、 $-SO_2NR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}SO_2R_{12}$ および $-SO_3R_{12}$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキレン})-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L_{11}-R_{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R_{11} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CHO$ 、 $-CO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-OCO(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L_{11}-R_{13}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R_{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、 R_{12} が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つの R_{12} 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの R_{12} 基は、一緒になって、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを形成してもよく、

各 L_{11} は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R_{13} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SH$ および $-S(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

n は、0～4の整数であり、

R_2 および R_3 は、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し；または R_2 および R_3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-CN$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}アルキレン)-O(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、 $-N(C_1 \sim C_{10}アルキル)(C_1 \sim C_{10}アルキル)$ 、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複

10

20

30

40

50

数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^2 および R^3 のうちの1つもしくは両方が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルもしくは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で任意選択で置換されており；または R^2 および R^3 は、一緒になって、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ および $=N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) から選択される二価の基を形成し、 R^4 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アルキル、前記アルケニルおよび前記アルキニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-O-$ ($C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル)、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^4 が、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである場合、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) およびシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 R^5 は、独立して、 $-L^5-R^5$ 基であり、

各 L^5 は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NR^{52}R^{52}$ 、 $-COR^{52}$ 、 $-COOR^{52}$ 、 $-OCOR^{52}$ 、 $-CONR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}COR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-SOR^{52}$ 、 $-SO_2R^{52}$ 、 $-SO_2NR^{52}R^{52}$ および $-NR^{52}SO_2R^{52}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NR^{52}-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 R^{51} は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NR^{52}R^{52}$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-SOR^{52}$ 、 $-SO_2R^{52}$ 、 $-COR^{52}$ 、 $-COOR^{52}$ 、 $-OCOR^{52}$ 、 $-CONR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}COR^{52}$ 、 $-SO_2NR^{52}R^{52}$ 、 $-NR^{52}SO_2R^{52}$ および $-SO_3R^{52}$ から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $-L^5-R^{53}$ から独立して選択される1つまたは複数の

10

20

30

40

50

基で任意選択で置換されており、さらにここで、 $R^{5.1}$ が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび $L^{5.1}-R^{5.3}$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

各 $R^{5.2}$ は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

ここで、 $R^{5.2}$ が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルキル、前記アルケニルまたは前記アルキニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つの $R^{5.2}$ 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの $R^{5.2}$ 基は、一緒になって、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを形成してもよく、

各 $L^{5.1}$ は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンから選択され、ここで、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる1つまたは複数の $-CH_2-$ 単位はそれぞれ、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) $-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ から独立して選択される基により任意選択で置き換えられており、

各 $R^{5.3}$ は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-SH$ および $-S$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよび

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、

mは、0～3の整数である]

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであって、

但し、以下の化合物：

5-アリル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[f]ピロロ-[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4(2H)-オン；

5-ブチル-3, 3a, 5, 6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[f]ピロロ-[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4(2H)-オン；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4-オン；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-3, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザーベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸エチルエステル；

5-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 5, 10b-テトラアザーベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸メチルエステル；

5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

9-フルオロ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

8-メトキシ-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

3-ブromo-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 5, 10b-トリアザーベンゾ[e]アズレン-4-オン；

5-(4-クロロ-ブチル)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4-オン；および

5-(4-クロロ-ブチル)-ベンゾ[f]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-4, 6-ジオン

が式(I)から除外される、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

態様3

X₁、X₂およびX₃の少なくとも2つが、それぞれCであり、X₁、X₂およびX₃のその他のものが、CまたはNである、態様1に記載の使用のための化合物、または態様2に記載の化合物。

態様4

X₁、X₂およびX₃が、それぞれCである、態様1もしくは3に記載の使用のための化合物、または態様2もしくは3に記載の化合物。

態様5

Zが、Oである、態様1および3～4のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様2～4のいずれか一項に記載の化合物。

態様6

nが、1～4の範囲の整数である、態様1および3～5のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様2～5のいずれか一項に記載の化合物。

態様7

各L₁が、独立して、結合およびC₁～C₁₀アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンが、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-SHおよび-S(C₁～C₄アルキル)から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含

10

20

30

40

50

まける1つまたは2つの-CH₂-単位がそれぞれ、-O-、-NH-、-N(C₁~C₄アルキル)-、-CO-および-SO₂-から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている、態様1および3~6のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様2~6のいずれか一項に記載の化合物。

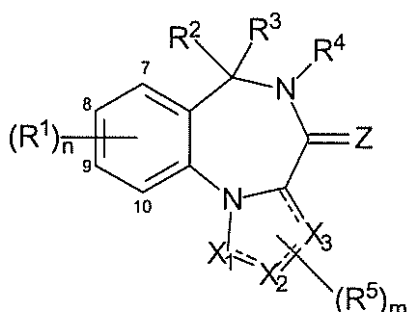
熊様 8

各R¹¹が、独立して、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、C₁～C₄アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-OHおよび-O(C₁～C₄アルキル)から選択され、ここで、前記アリーール、前記ヘテロアリーール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、C₁～C₄アルキル、-OH、-O(C₁～C₄アルキル)、-(C₁～C₄アルキレン)-OH、-(C₁～C₄アルキレン)-O(C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-CHO、-CO(C₁～C₄アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO(C₁～C₄アルキル)、-OCO(C₁～C₄アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁～C₄アルキル)、-CO-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH-CO-(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)-CO-(C₁～C₄アルキル)、-SO₂-NH(C₁～C₄アルキル)、-SO₂-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH-SO₂-(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)-SO₂-(C₁～C₄アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、R¹¹が、C₁～C₄アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、C₁～C₄ハロアルキル、-CN、-OH、-O(C₁～C₄アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-CHO、-CO(C₁～C₄アルキル)、-COOH、テトラゾリル、-COO(C₁～C₄アルキル)、-OCO(C₁～C₄アルキル)、-CO-NH₂、-CO-NH(C₁～C₄アルキル)、-CO-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH-CO-(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)-CO-(C₁～C₄アルキル)、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(C₁～C₄アルキル)、-SO₂-N(C₁～C₄アルキル)(C₁～C₄アルキル)、-NH-SO₂-(C₁～C₄アルキル)、-N(C₁～C₄アルキル)-SO₂-(C₁～C₄アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、態様1および3～7のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様2～7のいずれか一項に記載の化合物。

熊様 9

n が、1であり、ここで、 R 1が、以下の：

【化 2 6 6】



に示されている通り、式 (I) に含まれる三環式部分の 9 位に結合しており、ここで、前記 R¹ が、フェニル、ピリジニルおよびイミダゾ [1, 2-a] ピリジニルから選択され、ここで、前記フェニル、前記ピリジニルおよび前記イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルがそれぞれ、ハロゲン、C₁~C₄ ハロアルキル、-CN、C₁~C₄ アルキル、-OH、-O (C₁~C₄ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₄ アルキル)、-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル) および -COOH から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されている、態様 1 および 3~8 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2~8 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 10

R² および R³ が、それぞれ独立して、水素および C₁~C₁₀ アルキル、好ましくは C₁~C₄ アルキルから選択されるか；または R² および R³ が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₃~C₅ シクロアルキルを形成する、態様 1 および 3~9 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2~9 のいずれか一項に記載の化合物。

10

態様 11

R² および R³ が、それぞれ独立して、水素、メチルもしくはエチルから選択されるか、または R² および R³ が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する、態様 10 に記載の使用のための化合物、または態様 10 に記載の化合物。

態様 12

20

R² および R³ の両方が水素であることはない、態様 1 および 3~11 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2~11 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 13

R⁴ が、C₁~C₄ アルキルであり、ここで、前記アルキルが、ハロゲン、C₁~C₄ ハロアルキル、-O- (C₁~C₄ ハロアルキル)、-CN、-OH および -O (C₁~C₄ アルキル) から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されている、態様 1 および 3~12 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2~12 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 14

R⁴ が、C₁~C₄ アルキルであり、ここで、前記アルキルが、-OH および -O (C₁~C₄ アルキル) から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されている、態様 1 および 3~13 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2~13 のいずれか一項に記載の化合物。

30

態様 15

R⁴ が、メチルおよびメトキシメチルから選択される、態様 14 に記載の使用のための化合物、または態様 14 に記載の化合物。

態様 16

各 L⁵ が、独立して、結合および C₁~C₁₀ アルキレンから選択され、ここで、前記アルキレンが、ハロゲン、C₁~C₄ ハロアルキル、-CN、-OH、-O (C₁~C₄ アルキル)、-NH₂、-NH (C₁~C₄ アルキル)、-N (C₁~C₄ アルキル) (C₁~C₄ アルキル)、-SH および -S (C₁~C₄ アルキル) から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、前記アルキレンに含まれる 1 つまたは 2 つの -CH₂- 単位がそれぞれ、-O-、-NH-、-N (C₁~C₄ アルキル)-、-CO- および -SO₂- から独立して選択される基により任意選択で置き換えられている、態様 1 および 3~15 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2~15 のいずれか一項に記載の化合物。

40

態様 17

各 R⁵² が、独立して、水素、C₂~C₁₀ アルケニル、C₂~C₁₀ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクロ

50

アルキルがそれぞれ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、ここで、 R^{52} が、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルである場合、前記アルケニルまたは前記アルキニルが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル) ($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらに、2つの R^{52} 基が、同じ窒素原子に結合している場合、これらの2つの R^{52} 基は、一緒になって、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを形成してもよい、態様1および3～16のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様2～16のいずれか一項に記載の化合物。

態様18

各 R^{51} が、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されており、さらにここで、 R^{51} が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである場合、前記アルキルが、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されている、態様1および3～17のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様2～17のいずれか一項に記載の化合物。

態様19

各 R^{51} が、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキ

10

20

30

40

50

ル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択され、ここで、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記ヘテロシクロアルケニルがそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキレン) $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CHO$ 、 $-CO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-COOH$ 、テトラゾリル、 $-COO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-OCO$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-CO-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-SO_2-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-NH-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されている、態様 1 および 3 ~ 18 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

10

態様 20

Z が、O であり、

20

R² および R³ が、それぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか、または R² および R³ が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成し、

R⁴ が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、ここで、前記アルキルが、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択される 1 つの基で任意選択で置換されている、態様 1、3 ~ 9 および 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2 ~ 9 および 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 21

Z が、O であり、

30

R² および R³ が、それぞれ独立して、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、ここで、R² および R³ の両方が水素であることはなく、または R² および R³ が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成し、

R⁴ が、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、ここで、前記アルキルが、 $-OH$ および $-O$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から選択される 1 つの基で任意選択で置換されている、態様 1、3 ~ 9 および 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2 ~ 9 および 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 22

Z が、O であり、

40

R² および R³ が、それぞれ独立して、水素、メチルおよびエチルから選択されるか、または R² および R³ が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成し、

R⁴ が、 $-OCH_3$ で任意選択で置換されているメチルである、態様 1、3 ~ 9 および 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2 ~ 9 および 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 23

Z が、O であり、

R² および R³ が、それぞれ独立して、水素、メチルおよびエチルから選択され、ここで、R² および R³ の両方が水素であることはなく、または R² および R³ が、互いに結合して、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成し、

50

R 4 が、 $-OCH_3$ で任意選択で置換されているメチルである、態様 1、3～9 および 16～19 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、または態様 2～9 および 16～19 のいずれか一項に記載の化合物。

態様 24

9-ブロモ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-5-メトキシメチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-5-(メチル-d₃)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 2,9-ジブロモ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-2-クロロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-3-クロロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-7-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-10-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-8-フルオロ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-2-フェニル-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 9-ブロモ-6,6-スピロシクロプロピル-5-メチル-2-フェニル-5,6-ジヒドロ-3,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-4-オン;
 8-ブロモ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 7-ブロモ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 10-ブロモ-5-メチルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 8-ブロモ-5-メチル-2-フェニルスピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 2-ブロモ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 2-ブロモ-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 2-ブロモ-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メトキシメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;

5-メチル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a]
 [1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a]
 [1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-エチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,
 2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,
 2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-メチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,
 2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ
 [f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5
 H)-オン;
 5-メチル-9-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-スピロ[
 ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-
 4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(1-メチル-ピラゾール-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ
 [1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(1-メチル-ピラゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ
 [1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,
 2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]
 [f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H
)-オン;
 5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,
 2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-フルオロピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,
 2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]
 [f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)
 -オン;
 5-メチル-9-(2-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]
 [f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)
 -オン;
 5-メチル-9-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]
 [f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)
 -オン;
 5-メチル-9-(3-メチルピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,
 2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(3,4-ジメトキシフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,
 2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-スピ
 ロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン
]-4(5H)-オン;
 5-メチル-9-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-スピロ[ベンゾ[f]
 [f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)
 -オン;
 5-メチル-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ
 [f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5

10

20

30

40

50

H) -オン；

5-メチル-9-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-5'-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(1-ピリミジン-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(4-メチル-オキサゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(4-メチルチアゾール-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-アセトニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-アクリロニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-プロピオニトリル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(6-クロロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(4-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(3-メチル-ピラジン-2-イル)-5,6-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(4-メチル-ピリミジン-5-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2-プロピルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

5-メチル-9-(2-シクロプロピルピリジン-3-イル)-スピロ[ベンゾ[f]ピ

10

20

30

40

50

ロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-(メチル-d₃)-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(3-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(6-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-メトキシカルボニルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

7-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

7-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

10-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

10-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

8-フルオロ-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

8-フルオロ-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

9-ブロモ-1-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

9-ブロモ-2-クロロ-1-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-1-フルオロ-5-メチル-スピロ [ベンゾ

10

20

30

40

50

[f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-メチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-クロロ-1-フルオロ-5-メチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-メチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

1-ブromo-5-メチル-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-1-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(5-フルオロピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5, 8-ジメチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

8-モルホリン-4-イル-5-メチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5, 7-ジメチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5, 10-ジメチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

10-シアノ-5-メチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

10-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5-メチルスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-ピリジン-3-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -9-イル) 安息香酸;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ス

10

20

30

40

50

ピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリミジン-5-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2, 6-ジメチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-ピラジン-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-ピリダジン-3-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(ピリジン-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-エチルピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

9-ジメチルアミノ-5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-シアノ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-2-フェニル-9-(6-メチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -

10

20

30

40

50

4 (5H) -オン；

5-メチル-2-フェニル-9-(2-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-スピロ
[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]
-4(5H)-オン；

8-モルホリン-4-イル-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]
-4(5H)-オン；

9-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

2,9-ジフェニル-5-メチル-2-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(4-アミノ-フェニル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(2,6-ジメチル-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]
-4(5H)-オン；

9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(3-シアノ-フェニル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(3-クロロ-フェニル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(2-クロロ-フェニル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(オキサゾール-5-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

3-(5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロスピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-9-イル)
安息香酸；

9-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

9-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-2-フェニル-スピロ[ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-6,1'-シクロプロパン]-4(5H)-オン；

10

20

30

40

50

9 - (1H-ピラゾール-3-イル) - 5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

9-シアノ-5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2-フェニル-9- (ピロリジン-1-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) - 5-メチル-2-フェニル-スピロ [ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

N, N-ジメチル-3- (5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 9-イル) ベンゼンスルホンアミド;

N, N-ジメチル-3- (5-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 9-イル) ベンゼンスルホンアミド;

5-メチル-2- (ピリジン-3-イル) - 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

2, 5-ジメチル-9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2- (ピリジン-4-イル) - 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2- (1H-ピラゾール-3-イル) - 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2- (2-クロロフェニル) - 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2- (3-クロロフェニル) - 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2- (4-クロロフェニル) - 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2- (4-フルオロフェニル) - 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2- (2-フルオロフェニル) - 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2- (3-フルオロフェニル) - 9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4 (5H) - オン;

5-メチル-2-シアノ-9- (2-メチル-ピリジン-3-イル) -スピロ [ベンゾ [

10

20

30

40

50

f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-ジメチルアミノ-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-シクロプロピル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-シクロペンチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-ジメチルアミノ-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-(2-フルオロフェニル)-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5 H) -オン;

9-プロモ-5-メチル-2-フェニル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-フェニル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-エチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;

5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;

5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -2-カルバルデヒド;

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒド

10

20

30

40

50

ロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルバルデヒド;

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルバルデヒド;

5-メチル-9-ブromo-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルバルデヒド;

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルバルデヒド;

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルバルデヒド;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルボン酸;

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルボン酸;

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルボン酸;

5-メチル-9-ブromo-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルボン酸;

5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルボン酸;

5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロスピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 2-カルボン酸;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(オキサゾール-5-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4(5H)-オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(3H-イミダゾール-4-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4(5H)-オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4(5H)-オン;

5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4(5H)-オン;

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4(5H)-オン;

5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] - 4(5H)-オン;

5-(メチル-d₃)-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4]

10

20

30

40

50

] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-ブromo-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(3-シアノフェニル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(ピリダジン-3-イル)-2-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンタンカルボニル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-アセチル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(シクロペンチルメチル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-エチル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2, 5-ジメチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2, 5-ジメチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(モルホリン-4-イルメチル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-ジフルオロメチル-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2-ヒドロキシメチル-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン;
 2-メトキシメチル-5-メチル-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [

10

20

30

40

50

ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
-4 (5H) -オン;

2-メトキシメチル-5-メチル-9-(2-エチル-ピリジン-3-イル)-スピロ [
ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
-4 (5H) -オン;

2-メトキシメチル-5-メチル-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-スピロ [
ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン]
-4 (5H) -オン;

9-ブロモ-5-メチル-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ-スピロ [ベンゾ [f] ピロ
ロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプロパン] -4 (5H) -オン
;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ
-スピロ [ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-6, 1'-シクロプ
ロパン] -4 (5H) -オン;

5-メチル-9-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 5-a
] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-a
] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [f] ピラゾロ [1, 5-a
] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

9-ブロモ-5, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a]
[1, 4] ジアゼピン-4-オン;

9-ブロモ-5-メチル-6-エチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2
-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ
[f] イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ
[f] イミダゾ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5-メチル-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ
[f] ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5, 6-ジメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-ベン
ゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

9-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジメチル-5, 6-ジヒド
ロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

6-エチル-5-メチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ
-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1,
4] ジアゼピン-4-オン;

9-クロロ-5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2
-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

5, 6, 6-トリメチル-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ
-ベンゾ [f] ピロロ [1, 2-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン;

ならびにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグから選択される、
態様1に記載の使用のための化合物、または態様2に記載の化合物。

態様25

態様1~24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、溶媒和
物もしくはプロドラッグ、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、医
薬組成物。

態様26

処置または予防される状態が好ましくは、てんかん；認知症；パーキンソニズムおよび

10

20

30

40

50

運動障害；運動ニューロン疾患；筋萎縮性側索硬化症；神経系の神経変性および／または遺伝性障害；末梢神経系の障害；多発性硬化症および神経系の他の脱髄性疾患；脳性小児麻痺；片麻痺および片側不全麻痺、および他の麻痺性症候群；脳血管障害；片頭痛；頭痛；筋神経障害；眼および視覚路の障害；頭蓋内外傷／傷害；神経および脊髄への外傷／傷害；中毒；薬物、医薬的および生物学的物質の神経学的および精神医学的な副作用；括約筋制御および性機能の障害；精神遅滞、学習障害、運動技能障害、コミュニケーション障害、広汎性発達障害、注意欠陥および破壊的行動障害、栄養補給および摂食障害、T I C 障害、および排泄障害；せん妄および他の認知障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；気分障害；不安障害；摂食障害；睡眠障害；薬物誘発性運動障害；内分泌および代謝性疾患；急性および慢性疼痛；悪心および嘔吐；過敏性腸症候群；ならびにがんから選択される、

10

変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態の、処置および／または予防において使用するための、態様 1～24 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、溶媒和物もしくはプロドラッグ、あるいは態様 25 に記載の医薬組成物。

態様 27

パーキンソン病の処置および／または予防において使用するための、態様 1～24 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、溶媒和物もしくはプロドラッグ、あるいは態様 25 に記載の医薬組成物。

20

態様 28

処置または予防される状態が好ましくは、てんかん；認知症；パーキンソニズムおよび運動障害；運動ニューロン疾患；筋萎縮性側索硬化症；神経系の神経変性および／または遺伝性障害；末梢神経系の障害；多発性硬化症および神経系の他の脱髄性疾患；脳性小児麻痺；片麻痺および片側不全麻痺、および他の麻痺性症候群；脳血管障害；片頭痛；頭痛；筋神経障害；眼および視覚路の障害；頭蓋内外傷／傷害；神経および脊髄への外傷／傷害；中毒；薬物、医薬的および生物学的物質の神経学的および精神医学的な副作用；括約筋制御および性機能の障害；精神遅滞、学習障害、運動技能障害、コミュニケーション障害、広汎性発達障害、注意欠陥および破壊的行動障害、栄養補給および摂食障害、T I C 障害、および排泄障害；せん妄および他の認知障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；気分障害；不安障害；摂食障害；睡眠障害；薬物誘発性運動障害；内分泌および代謝性疾患；急性および慢性疼痛；悪心および嘔吐；過敏性腸症候群；ならびにがんから選択される、

30

変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態の、処置および／または予防のための医薬を調製するための、態様 1～24 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

態様 29

m G l u R 3 のポジティブアロステリックモジュレーターとしての、態様 1～24 のいずれか一項に記載の化合物のインビトロ使用。

40

態様 30

代謝型グルタミン酸受容体 3 (m G l u R 3) に結合する薬剤を同定するための方法であって、以下のステップ：

(a) m G l u R 3 を、放射性標識または蛍光標識されている態様 1～24 のいずれか一項に記載の化合物に、化合物が m G l u R 3 に結合することを可能にする条件下で接触させ、それにより結合した標識化合物を生成するステップ；

(b) 試験薬剤の非存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出するステップ；

(c) 結合した標識化合物を試験薬剤に接触させるステップ；

(d) 試験薬剤の存在下で、結合した標識化合物の量に相当するシグナルを検出するステ

50

ップ；および

(e) ステップ (d) において検出されたシグナルをステップ (b) において検出されたシグナルと比較して、試験薬剤が mGluR3 に結合するかどうかを決定するステップを含む、方法。

態様 3 1

疾患または障害、好ましくは、変化したグルタミン酸作動性シグナル伝達および／もしくは機能に関連する状態ならびに／またはグルタミン酸レベルもしくはシグナル伝達の変化により影響を受け得る状態を、処置および／または予防する方法であって、態様 1～24 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、溶媒和物もしくはプロドラッグ、あるいは態様 25 に記載の医薬組成物を、そのような処置または予防を必要とする対象に投与することを含む、方法。

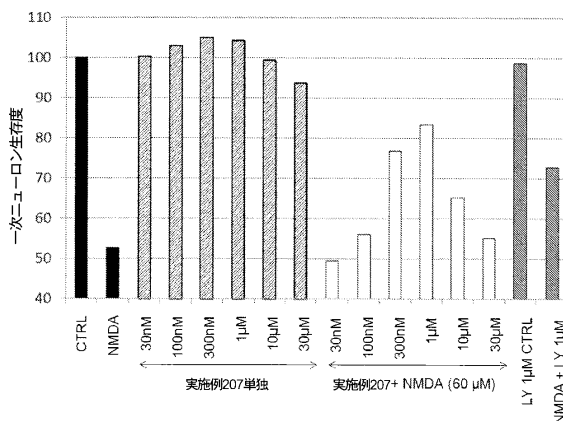
態様 3 2

処置または予防される状態が、てんかん；認知症；パーキンソニズムおよび運動障害；運動ニューロン疾患；筋萎縮性側索硬化症；神経系の神経変性および／または遺伝性障害；末梢神経系の障害；多発性硬化症および神経系の他の脱髄性疾患；脳性小児麻痺；片麻痺および片側不全麻痺、および他の麻痺性症候群；脳血管障害；片頭痛；頭痛；筋神経障害；眼および視覚路の障害；頭蓋内外傷／傷害；神経および脊髄への外傷／傷害；中毒；薬物、医薬的および生物学的物質の神経学的および精神医学的な副作用；括約筋制御および性機能の障害；精神遅滞、学習障害、運動技能障害、コミュニケーション障害、広汎性発達障害、注意欠陥および破壊的行動障害、栄養補給および摂食障害、TIC 障害、および排泄障害；せん妄および他の認知障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病的障害；気分障害；不安障害；摂食障害；睡眠障害；薬物誘発性運動障害；内分泌および代謝性疾患；急性および慢性疼痛；悪心および嘔吐；過敏性腸症候群；ならびにがんから選択され、

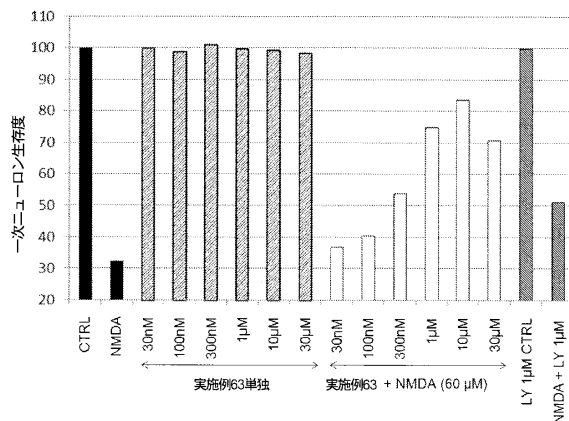
好ましくは、処置および／または予防が、パーキンソン病の処置および／または予防である、態様 3 1 に記載の方法。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
G 0 1 N	33/50	(2006.01)	G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	(2006.01)	G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/68	(2006.01)	G 0 1 N	33/68	

(72)発明者 マイヤー, スタニスラス

フランス国 6 7 1 1 4 エッシャウ, リュ・デ・ジャルダン 1 0

(72)発明者 マントー, バティスト

フランス国 6 7 3 8 0 ランゴルサイム, リュ・ドゥ・ラ・リベルテ 1 3

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 1 1 7 9 1 9 (WO, A 1)

IL FARMACO, 1998年, 53, 305-311

Tetrahedron Letters, 2011年, 52, 541-543

Tetrahedron, 2009年, 65, 8956-8960

Tetrahedron Letters, 2015年, 56, 1030-1033

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)