

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-515976

(P2009-515976A)

(43) 公表日 平成21年4月16日(2009.4.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/20 (2006.01)	C07D 471/20 CSP	4C065
A61K 31/438 (2006.01)	A61K 31/438	4C084
A61K 31/4709 (2006.01)	A61K 31/4709	4C086
A61K 31/4725 (2006.01)	A61K 31/4725	
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-541282 (P2008-541282)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月14日 (2006.11.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年7月15日 (2008.7.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/044212
 (87) 国際公開番号 W02007/061696
 (87) 国際公開日 平成19年5月31日 (2007.5.31)
 (31) 優先権主張番号 60/737,982
 (32) 優先日 平成17年11月18日 (2005.11.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

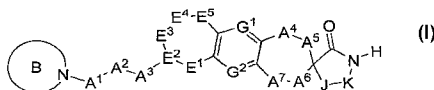
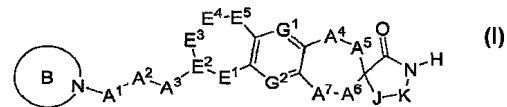
(71) 出願人 390023526
 メルク エンド カムパニー インコーポ
 レーテッド
 MERCK & COMPANY INC
 OPORATED
 アメリカ合衆国, ニュージャージー, ロー
 ウエイ, イースト リンカーン アヴェニ
 ュー 126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スピロラクタム二環式CGRP受容体アンタゴニスト

(57) 【要約】

CGRP受容体のアンタゴニストであり、及び偏頭痛などのCGRPが関与する疾病の治療又は予防において有用である式(I)の化合物:



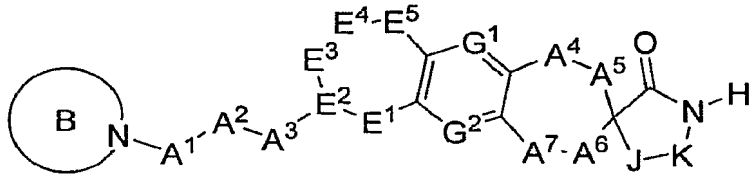
(変数A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶、A⁷、B、E¹、E²、E³、E⁴、E⁵、G¹、G²、J及びKは、本明細書に記載されているとおりである。)。本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物並びにCGRPが関与するこのような疾病の治療又は予防におけるこれらの化合物及び組成物の使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマー。

【化 1】

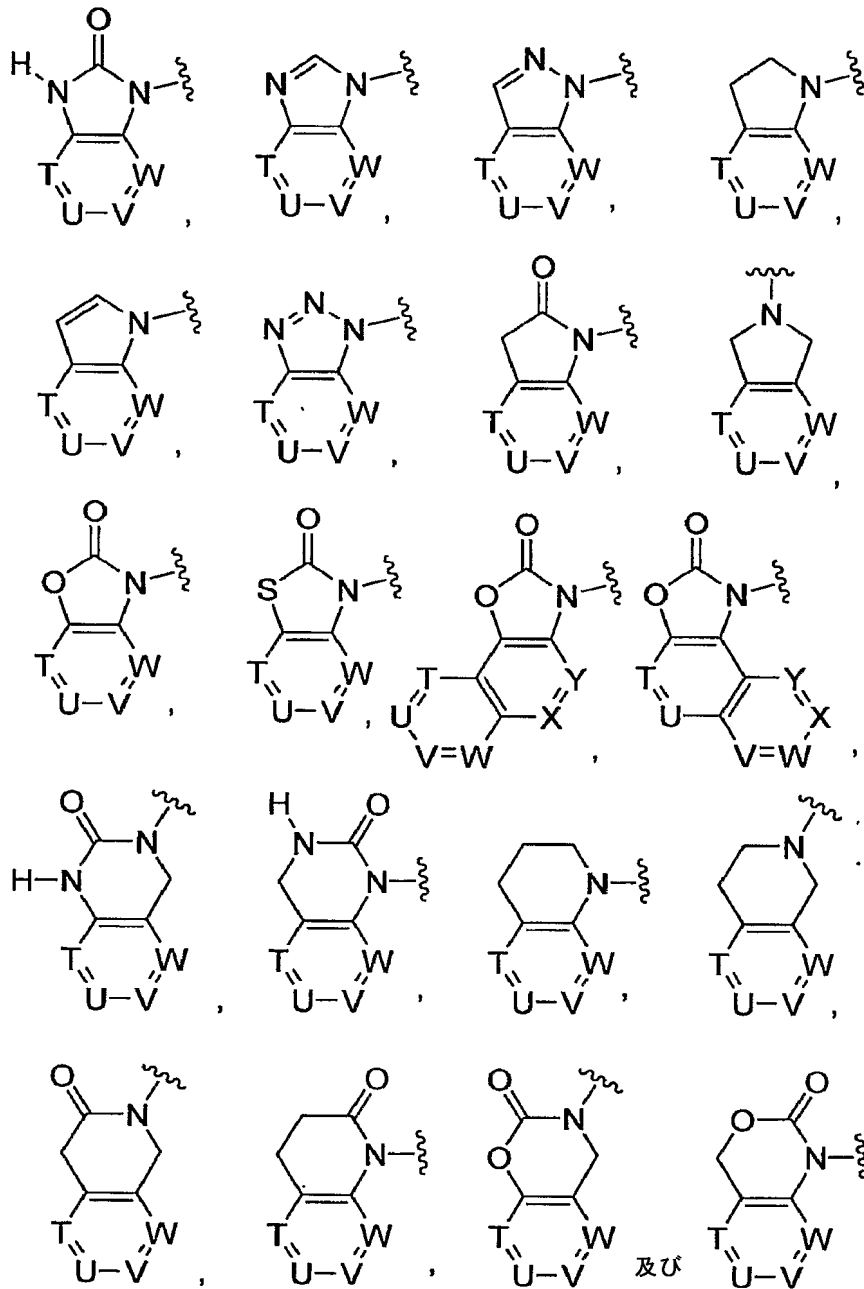


10

I

(式中、
Bは、

【化2】



10

20

30

40

50

(T、U、V、W、X及びYは、各々独立に、炭素原子又は窒素原子であり、T、U、V及びWの2以下又はT、U、V、W、X及びYの3以下は、窒素原子である。)

からなる群から選択されるピシクロ複素環であり、

Bは、置換されておらず、又は R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} から独立に選択される1から5個の置換基で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} は、

(1) - C_{1-6} アルキル(- C_{1-6} アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) 八口、

(b) ヒドロキシ、

(c) -O- C_{1-6} アルキル、

(d) - C_{3-6} シクロアルキル、

(e) フェニル若しくは複素環(複素環は、アゼチジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、アゼパニ

ル、アゼピニル、ピペラジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロフリル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は

- (i) - C₁₋₆ アルキル
- (ii) - O - C₁₋₆ アルキル
- (iii) ハロ、
- (iv) ヒドロキシ、
- (v) トリフルオロメチル、
- (vi) - OCF₃、
- (vii) オキソ、
- (viii) アミノ、
- (ix) フェニル及び
- (x) ベンジル

から各々独立に選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

- (f) - CO₂R⁹ (R⁹ は、独立に、
- (i) 水素、

(ii) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (I) ハロ、
- (II) ヒドロキシ、

(III) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)

- (IV) - C₃₋₆ シクロアルキル、
- (V) フェニル (置換されておらず、又は、各々独立に、
- (1) - C₁₋₄ アルキル、
- (2) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (3) ハロ、
- (4) トリフルオロメチル及び
- (5) - OCF₃

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)

1から6個の置換基で置換されている。)、

(iii) - C₃₋₆ シクロアルキル (- C₃₋₆ シクロアルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)、及び

(iv) フェニル若しくは複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チエニル、ピロリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリニル、インドリニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフリル、キノキサリニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (I) ハロ、
- (II) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)、

(III) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)、

- (IV) - C₃₋₆ シクロアルキル
- (V) オキソ、
- (VI) - CN、
- (VII) ヒドロキシ及び
- (VIII) フェニル

40 50

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(g) - NR^{1 0} R^{1 1} (R^{1 0} 及び R^{1 1} は、各々独立に、

(i) 水素、

(ii) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(VII) - O - C₁₋₆ アルキル、

(VIII) ハロ、

(IX) ヒドロキシ、

(X) - OCF₃、

(XI) - C₃₋₆ シクロアルキル及び

(XII) フェニル

10

から選択される 1 から 6 個の置換基で置換されている。)、

(iii) - C₄₋₆ シクロアルキル

(iv) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C₁₋₆ アルキル、

(II) - O - C₁₋₆ アルキル、

(III) ハロ、

(IV) ヒドロキシ、

(V) トリフルオロメチル、

(VI) - OCF₃ 及び

(VII) CN

20

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、並びに

(v) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C₁₋₆ アルキル、

(II) - O - C₁₋₆ アルキル、

(III) ハロ及び

(IV) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(vi) - COR⁹ 及び

(vii) - SO₂ R^{1 2}

30

から選択される。)、

(h) - SOR^{1 2} (R^{1 2} は、

(i) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 6 個のフルオロで置換されている。)、

(ii) - C₃₋₆ シクロアルキル、

(iii) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C₁₋₆ アルキル

(II) - O - C₁₋₆ アルキル

(III) ハロ、

(IV) ヒドロキシ、

(V) トリフルオロメチル、

(VI) - OCF₃ 及び

(VII) CN

40

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、並びに

(iv) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C₁₋₆ アルキル、

(II) - O - C₁₋₆ アルキル、

(III) ハロ及び

50

- (IV)トリフルオロメチル
から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、
- (i) - CONR^{1 0 a} R^{1 1 a} (R^{1 0 a} 及び R^{1 1 a} は、各々独立に、
(i)水素、
(ii) - C₁₋₆ アルキル (置換されておらず、又は、各々独立に、
(VII) - O - C₁₋₆ アルキル、
(VIII)ハロ、
(IX)ヒドロキシ、
(X) - OCF₃、
(XI) - C₃₋₆ シクロアルキル及び 10
(XII)フェニル
から選択される1から6個の置換基で置換されている。)、
- (iii) - C₅₋₆ シクロアルキル、
(iv)フェニル (置換されておらず、又は、各々独立に、
(I) - C₁₋₆ アルキル、
(II) - O - C₁₋₆ アルキル、
(III)ハロ、
(IV)ヒドロキシ、
(V)トリフルオロメチル、
(VI) - OCF₃ 及び 20
(VII)CN
から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、並びに
- (v)ベンジル (置換されておらず、又は、各々独立に、
(I) - C₁₋₆ アルキル、
(II) - O - C₁₋₆ アルキル、
(III)ハロ及び
(IV)トリフルオロメチル
から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、
から選択される。)、
- 又は R^{1 0 a} 及び R^{1 1 a} は、結合して、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル 30
、アゼパニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択される環を形成し (該環は、置換
されておらず、又は、各々独立に、
(I) - C₁₋₆ アルキル、
(II) - O - C₁₋₆ アルキル、
(III)ハロ、
(IV)ヒドロキシ、
(V)フェニル、
(VI)ベンジル、
(VII) - COR⁹ 及び
(VIII) - SO₂ R^{1 2} 40
から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、
- (j)トリフルオロメチル、
(k) - OCO₂ R⁹、
(l) - (NR^{1 0 a}) CO₂ R⁹、
(m) - O(CO)NR^{1 0 a} R^{1 1 a}、
(n) - (NR⁹) (CO)NR^{1 0 a} R^{1 1 a}、
(o) - SO₂ NR^{1 0 a} R^{1 1 a} 及び
(p) - O - C₃₋₆ シクロアルキル
から選択される1から7個の置換基で置換されている。)、
- (2) - C₃₋₆ シクロアルキル (- C₃₋₆ シクロアルキルは、置換されておらず、 50

又は、各々独立に、

- (a) 八口、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (d) トリフルオロメチル、
- (e) フェニル (置換されておらず、又は、各々独立に、
 - (i) - C₁₋₆ アルキル、
 - (ii) - O - C₁₋₆ アルキル、
 - (iii) 八口、
 - (iv) ヒドロキシ及び
 - (v) トリフルオロメチル

10

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

から選択される 1 から 7 個の置換基で置換されている。)、

(3) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アゼピニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、フリル、イミダゾリニル、インドリニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソ

20

ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピロリル、キナゾリニル、テトラヒドロフリル、チアゾリニル、プリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、1, 3 - ジオキサラニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (a) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
 - (a) 八口、
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) - O - C₁₋₆ アルキル、
 - (d) - C₃₋₆ シクロアルキル、
 - (e) フェニル、
 - (f) - CO₂ R⁹ 及び
 - (g) - NR¹⁰ R¹¹

30

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

- (b) 八口、
- (c) ヒドロキシ、
- (d) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 6 個のフルオロで置換されている。)、
- (e) - C₃₋₆ シクロアルキル、

40

(f) フェニル又は複素環 (複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (i) - C₁₋₆ アルキル、
- (ii) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (iii) 八口、
- (iv) ヒドロキシ及び
- (v) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

- (g) - CO₂ R⁹、

50

- (h) - (CO)R⁹、
- (i) - NR¹⁰R¹¹、
- (j) - CONR^{10a}R^{11a}、
- (k) オキソ、
- (l) - SR¹²、
- (m) - S(O)R¹²、
- (n) - SO₂R¹²、
- (o) - SO₂NR^{10a}R^{11a} 及び
- (p) - CN

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

10

- (4) ハロ、
- (5) オキソ、
- (6) ヒドロキシ、
- (7) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (a) ハロ、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) - C₃₋₆ シクロアルキル、
- (d) フェニル、
- (e) - CO₂R⁹ 及び
- (f) - NR¹⁰R¹¹

20

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

- (8) - CN、
- (9) - CO₂R⁹、
- (10) - NR¹⁰R¹¹、
- (11) - SR¹²、
- (12) - S(O)R¹²、
- (13) - SO₂R¹²、
- (14) - SO₂NR^{10a}R^{11a}、
- (15) - CONR^{10a}R^{11a}、
- (16) - OCO₂R⁹、
- (17) - (NR^{10a})CO₂R⁹、
- (18) - O(CO)NR^{10a}R^{11a}、
- (19) - (NR⁹)(CO)NR^{10a}R^{11a}、
- (20) - (CO) - (CO)NR^{10a}R^{11a} 及び
- (21) - (CO) - (CO)OR⁹

30

から独立に選択され、

又は、R^{3a} 及び R^{3b} 及びこれらが結合している炭素原子は連結して、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、フラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、チエニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、イミダゾリル、イミダゾリニル及びピペラジニルから選択される環を形成し(該環は、置換されておらず、又は、独立に、

40

(a) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、独立に、

- (i) ハロ、
- (ii) ヒドロキシ、
- (iii) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (iv) - C₃₋₆ シクロアルキル、

50

(v) フェニル若しくは複素環（複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (I) - C₁₋₆ アルキル、
- (II) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (III) ハロ、
- (IV) ヒドロキシ、
- (V) トリフルオロメチル及び
- (VI) - OCF₃

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

10

- (vi) - CO₂R⁹、
- (vii) - NR¹⁰R¹¹、
- (viii) - SO₂R¹²、
- (ix) - CONR^{10a}R^{11a} 及び
- (x) - (NR^{10a})CO₂R⁹、

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(b) フェニル又は複素環（複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

20

(i) - C₁₋₆ アルキル（-C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から6個のフルオロで置換されている。)、

- (ii) ハロ、
- (iii) ヒドロキシ、

(iv) - O - C₁₋₆ アルキル（-O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から6個のフルオロで置換されている）及び

- (v) - C₃₋₆ シクロアルキル、

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

- (c) ハロ、
- (d) - SO₂R¹²、
- (e) ヒドロキシ、

30

(f) - O - C₁₋₆ アルキル（-O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)、

- (g) - CN、
- (h) - COR¹²、
- (i) - NR¹⁰R¹¹、
- (j) - CONR^{10a}R^{11a}、
- (k) - CO₂R⁹、
- (l) - (NR^{10a})CO₂R⁹、
- (m) - O(CO)NR^{10a}R^{11a}、
- (n) - (NR⁹)(CO)NR^{10a}R^{11a} 及び
- (o) オキソ

40

から選択される1から5個の置換基で置換されている。);

A¹、A² 及び A³ は、各々独立に、

- (1) 結合、
- (2) - CR¹³R¹⁴ (R¹³ 及び R¹⁴ は、各々独立に、

- (a) 水素、

(b) C₁₋₆ アルキル (C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (i) - C₃₋₆ シクロアルキル、
- (ii) - O - C₁₋₆ アルキル、

50

- (i i i) ハロ、
- (i v) ヒドロキシ及び
- (v) フェニル

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

- (c) ヒドロキシ及び
- (d) ハロ

から選択される。)、

- (3) - NR^{1 0}、
- (4) - CR^{1 3}R^{1 4} - NR^{1 0} -
- (5) - CR^{1 3}R^{1 4} - CH₂ -
- (6) - CH₂ - CR^{1 3}R^{1 4}、
- (7) - O - CR^{1 3}R^{1 4}、
- (8) CR^{1 3}R^{1 4} - O -、
- (9) - C C -、
- (10) - C (R^{1 3}) = C (R^{1 4}) - 及び
- (11) - C (= O) -

10

から選択され、

又は、A¹、A²及びA³の1つ若しくは2つは、場合によって、不存在であり；
A⁴、A⁵、A⁶及びA⁷の0から1は、

- (1) - O -、
- (2) - C (= O) -、
- (3) - N (R^{1 5}) (R^{1 5}は、
- (i) 水素、

20

(i i) C_{1 - 6}アルキル (C_{1 - 6}アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) - O - C_{1 - 6}アルキル、
- (c) ハロ、
- (d) - C_{3 - 6}シクロアルキル、
- (e) トリフルオロメチル及び
- (f) フェニル

30

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

から選択される。)、

から選択され、

A⁴、A⁵、A⁶及びA⁷の残りは、各々独立に、

- (1) 結合及び
- (2) - CR^{1 3}R^{1 4} -

から選択され、

A⁴及びA⁷の一方又は両方は、場合によって、不存在であり；

E¹及びE⁵は、各々独立に、

40

- (1) = C (R⁴) -、
- (2) - CR⁴R⁵ -、
- (3) - C (= O) -、
- (4) - C (= S) -、
- (5) = N -、
- (6) = N⁺ (O⁻) -、
- (7) - N (R⁴) -、
- (8) - O -、
- (9) - S - 及び
- (10) - SO₂ -

50

から選択され；

E^3 及び E^4 は、各々独立に、

- (1) 結合、
- (2) $= C(R^4) -$ 、
- (3) $- C R^4 R^5 -$ 、
- (4) $- C (= O) -$ 、
- (5) $= N -$ 、
- (6) $= N^+ (O^-) -$ 、
- (7) $- N (R^4) -$ 及び
- (8) $- O -$ 、

10

から選択され、

E^3 及び E^4 の一方又は両方は、場合によって、不存在であり；

E^2 は、

【化3】

- (1) $= \overset{|}{C} -$ 、
- (2) $- \overset{|}{C}(R^4) -$ 、及び
- (3) $- \overset{|}{N} -$

から選択され；

20

G^1 及び G^2 は、各々独立に、

- (1) $= C(R^4) -$ 、
- (2) $= N -$ 、
- (3) $= N^+ (O^-) -$

から選択され；

J は、

- (1) $= C(R^{6a}) -$ 、
- (2) $- C R^{13} R^{14} -$ 及び
- (3) $- C (= O) -$

から選択され；

30

K は、

- (1) $= C(R^{6b}) -$ 、
- (2) $- C R^{13} R^{14} -$ 、
- (3) $- C (= O) -$ 、
- (4) $- SO_2 -$ 、
- (5) $= N -$ 及び
- (6) $- N (R^{6b}) -$

から選択され；

R^4 及び R^5 は、各々独立に、

(1) 水素、

40

(2) $- C_{1-4}$ アルキル ($- C_{1-4}$ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (a) 八口、
- (b) ヒドロキシ
- (c) $- O - C_{1-6}$ アルキル、
- (d) $- C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (e) フェニル、
- (f) $- CONR^{10a} R^{11a}$ 、
- (g) $- CO_2 R^9$ 及び
- (h) $- NR^{10} R^{11}$

50

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(3) - C₃₋₆ シクロアルキル、

(4) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている。)、

(b) ハロ、

(c) ヒドロキシ及び

(d) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 6 個のフルオロで置換されている。)、

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

10

(5) ハロ、

(6) ヒドロキシ、

(7) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 5 個のハロで置換されている。)、

(8) - CN、

(9) - CO₂ R⁹、

(10) - NR¹⁰ R¹¹、

(11) - SO₂ R¹²、

(12) - CONR^{10a} R^{11a}、

(13) - OCO₂ R⁹ 及び

20

(14) - (NR^{10a}) CO₂ R⁹、

から選択され;

R^{6a} 及び R^{6b} は、各々独立に、

(1) 水素;

(2) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) ハロ、

(b) - O - C₁₋₆ アルキル、

(c) - C₃₋₆ シクロアルキル、

(e) フェニル又は複素環 (複素環は、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル又はモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

30

(i) - C₁₋₆ アルキル

(ii) - O - C₁₋₆ アルキル

(iii) ハロ、

(iv) ヒドロキシ、

(v) トリフルオロメチル及び

(vi) - OCF₃、

(vii) オキソ、

40

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(3) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピロリジニル、アゼチジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 5 個のフルオロで置換されている。)、

(b) ハロ、

(c) ヒドロキシ、

50

(d) - O - C₁₋₄ アルキル (- O - C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 5 個のフルオロで置換されている。)、

(e) - C₃₋₆ シクロアルキル及び

(f) フェニル

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

(4) ハロ、

(5) ヒドロキシ、

(6) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 5 個のハロで置換されている。)、

(7) - CN、

(8) - CO₂ R⁹、

(9) - NR¹⁰ R¹¹ 及び

(10) - CONR^{10a} R^{11a}

から選択され、

又は、R^{6a} 及び R^{6b} 及びこれらが結合している原子と一緒に連結して、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フラニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、ジヒドロチエニル又はジヒドロチオピラニルから選択される環を形成し得 (該環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(i) ハロ、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) - O - C₁₋₆ アルキル、

(iv) - C₃₋₆ シクロアルキル、

(v) フェニル若しくは複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル又はモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C₁₋₆ アルキル、

(II) - O - C₁₋₆ アルキル、

(III) ハロ、

(IV) ヒドロキシ、

(V) トリフルオロメチル及び

(VI) - OCF₃

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(vi) - CO₂ R⁹、

(vii) - NR¹⁰ R¹¹、

(viii) - SO₂ R¹²、

(ix) - CONR^{10a} R^{11a} 及び

(x) - (NR^{10a}) CO₂ R⁹、

から選択される 1 から 3 の置換基で置換される。)、

(b) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(i) - C₁₋₆ アルキル (置換されておらず、又は 1 から 6 個のフルオロで置換されている。)、

(ii) ハロ、

(iii) ヒドロキシ、

(iv) - O - C₁₋₆ アルキル (置換されておらず、又は 1 から 6 個のフルオロ

10

20

30

40

50

で置換されている)及び

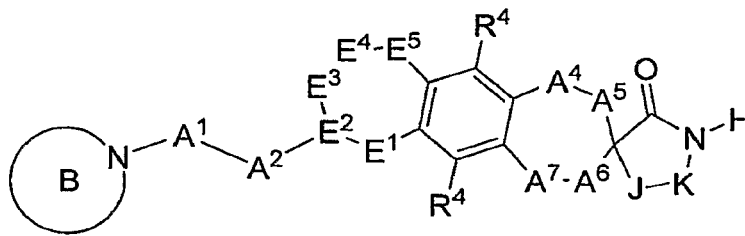
- (v) - C₃₋₆シクロアルキル、
 から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、
 (c) 八口、
 (d) - SO₂R^{1 2}、
 (e) ヒドロキシ、
 (f) - O - C₁₋₆アルキル(置換されておらず、又は1から5個の八口で置換されている。)、
 (g) - CN、
 (h) - COR^{1 2}、
 (i) - NR^{1 0}R^{1 1}、
 (j) - CONR^{1 0 a}R^{1 1 a}、
 (k) - CO₂R⁹、
 (l) - (NR^{1 0 a})CO₂R⁹、
 (m) - O(CO)NR^{1 0 a}R^{1 1 a}、
 (n) - (NR⁹)(CO)NR^{1 0 a}R^{1 1 a}及び
 (o) オキソ

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)

【請求項2】

式Ia:

【化4】



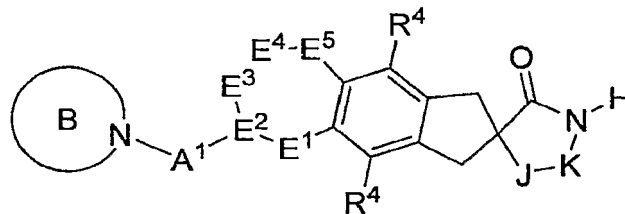
Ia

を有する請求項1に記載の化合物及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマー。

【請求項3】

式Ib:

【化5】



Ib

を有する請求項1に記載の化合物及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマー。

【請求項4】

式Ic:

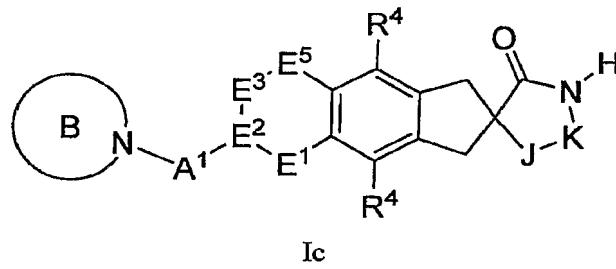
10

20

30

40

【化 6】

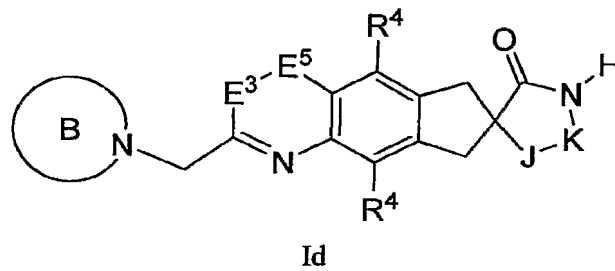


を有する請求項 1 に記載の化合物及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマー。 10

【請求項 5】

式 I d :

【化 7】

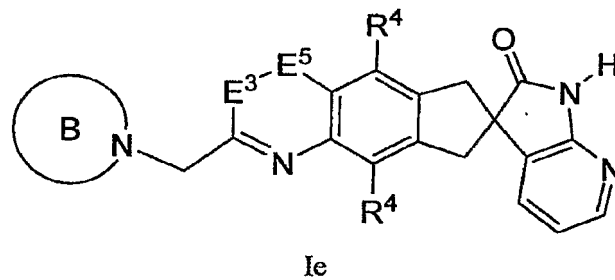


を有する請求項 1 に記載の化合物及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマー。 20

【請求項 6】

式 I e :

【化 8】

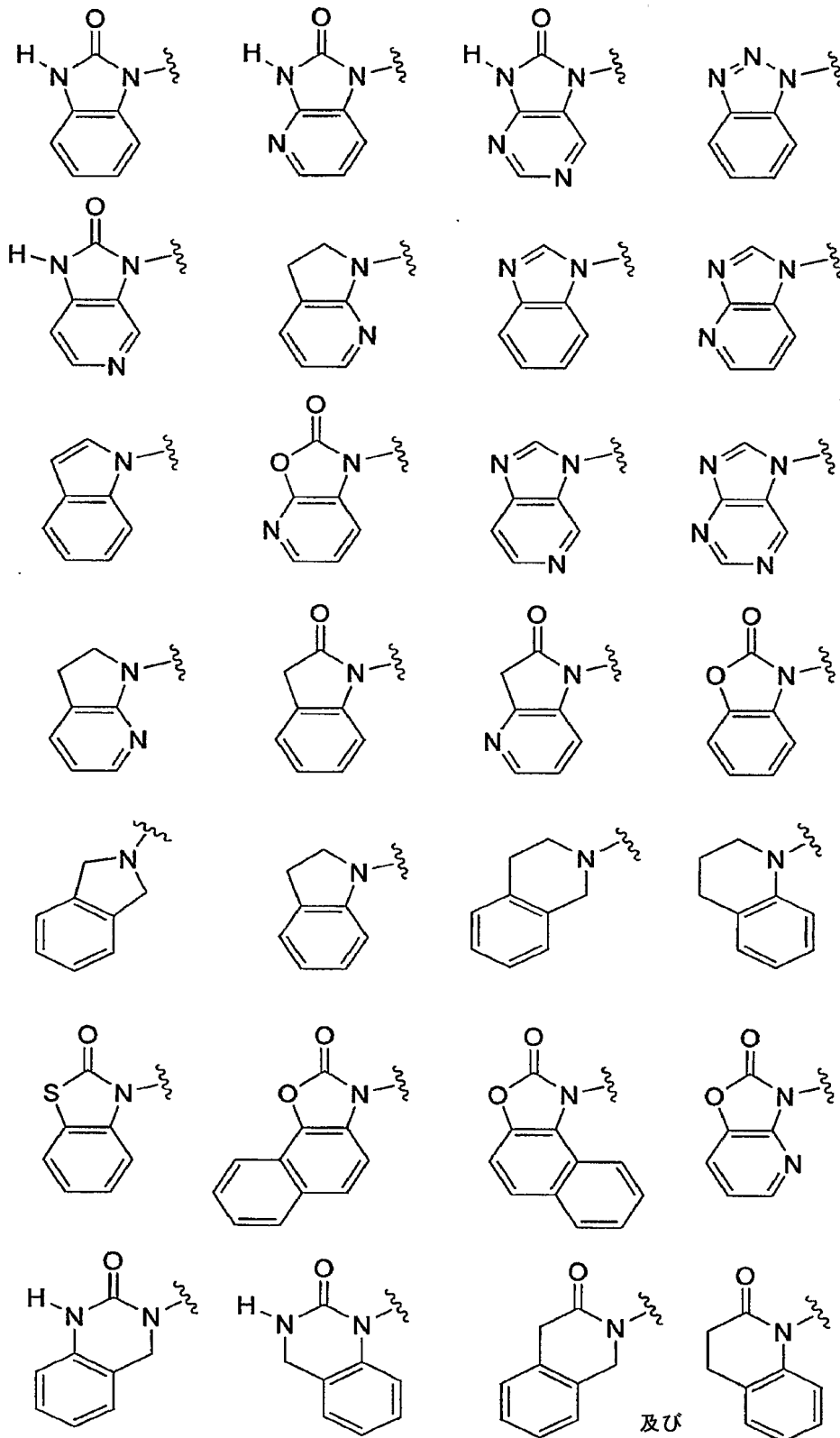


を有する請求項 1 に記載の化合物及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマー。 30

【請求項 7】

B が、

【化 9】



10

20

30

40

及び

から選択され、Bが置換されておらず、又はR¹、R²、R^{3 a}及びR^{3 b}から各々独立に選択される1から5個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

Bが、2-オキソベンゾイミダゾリニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、2-オキソインドリニル、2-オキソベンゾオキサゾリニル、アザインドリニル、2-オキソアザベンゾイミダゾリニル、フタリミジル、2-オキソテトラヒドロキノリニル及びベンゾイミダゾリルから選

50

択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} が、各々独立に、

(1) - C_{1-6} アルキル (- C_{1-6} アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) フルオロ、

(b) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル及びモルホリニルから選択される。)、

(c) - CO_2R^9 、

(d) - $CONR^{10a}R^{11a}$ 、

(e) - $O-C_{1-6}$ アルキル、

(f) - $O-C_{3-6}$ シクロアルキル及び

(g) ヒドロキシ

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(2) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、2 - オキソピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、テトラヒドロチエニル及びテトラヒドロチオピラニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) - C_{1-6} アルキル (- C_{1-6} アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている。)、

(b) ハロ、

(c) - CO_2R^9 、

(d) - $(CO)R^9$ 、

(e) - $CONR^{10a}R^{11a}$ 、

(f) - $O-C_{1-6}$ アルキル (- $O-C_{1-6}$ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている。)、

(g) ヒドロキシ、

(h) オキソ、

(i) - $S-C_{1-4}$ アルキル、

(j) - $S(O)-C_{1-4}$ アルキル及び

(k) - SO_2C_{1-4} アルキル

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(3) ハロ、

(4) ヒドロキシ、

(5) - $O-C_{1-6}$ アルキル (- $O-C_{1-6}$ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている。)、

(6) - NH_2 、

(7) - C_{3-6} シクロアルキル、

(8) - $(CO)-(CO)NR^{10a}R^{11a}$ 、

(9) - CN 及び

(10) - $SO_2NR^{10a}R^{11a}$ 及び

(11) オキソ

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 及び R^2 が、各々独立に、

(1) - C_{1-4} アルキル (- C_{1-4} アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) フルオロ、

(b) フェニル、

10

20

30

40

50

- (c) - CO₂R⁹、
 (d) - CONR^{10a}R^{11a}、
 (e) - O - C₃₋₆シクロアルキル

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

(2) フェニル又は複素環(複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、チアゾリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル及びテトラヒドロチオピラニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) - C₁₋₄アルキル(-C₁₋₄アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、

10

(b) ハロ、

(c) - CO₂R⁹、

(d) - (CO)R⁹、

(e) - CONR^{10a}R^{11a}、

(f) - O - C₁₋₄アルキル(-O - C₁₋₄アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、

(g) ヒドロキシ、

(h) オキソ、

(i) - S - C₁₋₄アルキル、

(j) - S(O) - C₁₋₄アルキル及び

20

(k) - SO₂ - C₁₋₄アルキル

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

(3) ハロ、

(4) ヒドロキシ、

(5) - O - C₁₋₄アルキル(-O - C₁₋₄アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、

(6) - CN、

(7) - C₃₋₆シクロアルキル、

(8) - (CO) - (CO)NR^{10a}R^{11a}、

(9) - SO₂NR^{10a}R^{11a}及び

30

(10) オキソ

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R^{3a}及びR^{3b}及びこれらが結合している炭素原子が連結して、ピペリジニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル及びテトラヒドロチオピラニルから選択される環を形成し(該環は、置換されておらず、又は、独立に、

(a) - C₁₋₆アルキル(-C₁₋₆アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(i) ハロ及び

40

(ii) フェニル

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(b) フェニル又は複素環(複素環は、ピリジニル、ピリミジニル及びピラジニルから選択される。)、

(c) - CO₂R⁹、

(d) ヒドロキシ及び

(e) オキソ

から選択される1から3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

A¹がCH₂、-C(=O)-及び結合から選択され、A²がCH₂及び結合から選択

50

され、並びに A^3 が結合である、請求項 1 に記載の化合物。

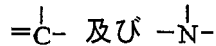
【請求項 1 3】

A^4 が CH_2 及び結合から選択され、 A^5 が CH_2 であり A^6 が CH_2 であり、並びに A^7 が CH_2 及び結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

E^1 が、 $=C(R^4)-$ 、 $-CR^4R^5-$ 、 $=N-$ 及び $-N(R^4)-$ から選択され、 E^2 が、

【化 1 0】



10

から選択され、 E^3 が、結合、 $=C(R^4)-$ 、 $-CR^4R^5-$ 、 $=N-$ 及び $-N(R^4)-$ から選択され、 E^4 が、結合及び $-CH_2-$ から選択され、並びに E^5 が、 $=C(R^4)-$ 、 $-CR^4R^5-$ 、 $=N-$ 及び $-N(R^4)-$ から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

G^1 が $=C(R^4)-$ であり、及び G^2 が $=C(R^4)-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

J が $=C(R^{6a})-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、並びに K が $=C(R^{6b})-$ 、 $-CH_2-$ 及び $-C(=O)-$ 請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

R^4 及び R^5 が、独立に、

(1) 水素、

(2) $-C_{1-4}$ アルキル ($-C_{1-4}$ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) ハロ、

(b) ヒドロキシ、

(c) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び

(e) フェニル

30

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

(3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(4) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) $-C_{1-4}$ アルキル (置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている。)

(b) ハロ、

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

(5) ハロ、

(6) ヒドロキシ、

(7) $-O-C_{1-6}$ アルキル ($-O-C_{1-6}$ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている)、

40

(8) $-CN$ 及び

(9) $-NR^{10}R^1$

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^{6a} 及び R^{6b} が、独立に、

(1) 水素、

(2) $-C_{1-4}$ アルキル ($-C_{1-4}$ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) ハロ、

50

- (b) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (c) - C₃₋₆ シクロアルキル及び
- (d) フェニル

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(4) フェニル又は複素環(該複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択され、前記フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) - C₁₋₄ アルキル(置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、

(b) ハロ、

(c) ヒドロキシ及び

(d) - O - C₁₋₄ アルキル(- O - C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(5) ハロ、

(6) - NR^{1 0} R^{1 1}、

(7) ヒドロキシ及び

(8) - O - C₁₋₄ アルキル(- O - C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は1から6個のハロで置換されている。)

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

R^{6 a} 及び R^{6 b} 及びこれらが結合している原子が連結して、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チエニルから選択される環を形成し、該環が、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) - C₁₋₄ アルキル(- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(i) ハロ、

(ii) - O - C₁₋₆ アルキル、

(iii) - CO₂ R⁹、

(iv) - NR^{1 0} R^{1 1} 及び

(v) - CONR^{1 0 a} R^{1 1 a}

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(b) フェニル若しくは複素環(該複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択され、前記フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(i) 置換されていない若しくは1から5個のフルオロで置換されている - C₁₋₄ アルキル、

(ii) ハロ、

(iii) ヒドロキシ及び

(iv) 置換されていない若しくは1から3個のフルオロで置換されている - O - C₁₋₄ アルキル、

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(c) ハロ、

(d) ヒドロキシ、

(e) 置換されていない若しくは1から5個のハロで置換されている - O - C₁₋₆ アルキル、

(f) - CN、

(g) - NR^{1 0} R^{1 1}、

(h) - CONR^{1 0 a} R^{1 1 a} 及び

(i) オキソ

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

R⁹ が、

(i) 水素、

(ii) -C₁₋₅ アルキル (-C₁₋₅ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) ハロ、

(II) ヒドロキシ、

(III) -O-C₁₋₆ アルキル、

(IV) -C₃₋₆ シクロアルキル、

(V) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(1) -C₁₋₄ アルキル、

(2) -O-C₁₋₄ アルキル及び

(3) ハロ

から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。)、

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(iii) -C₃₋₆ シクロアルキル並びに

(iv) フェニル又は複素環 (該複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピロリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフリル、ペリジニル、ペラジニル及びモルホリニルから選択され、前記フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) ハロ、

(II) -C₁₋₄ アルキル (-C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のハロで置換されている。)、

(III) -O-C₁₋₄ アルキル (-O-C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のハロで置換されている。)

(IV) -C₃₋₆ シクロアルキル、

(V) オキソ、

(VI) -CN 及び

(VII) ヒドロキシ

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

R¹⁰ 及び R¹¹ が、各々独立に、

(i) 水素、

(ii) -C₁₋₅ アルキル (-C₁₋₅ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(V) -O-C₁₋₄ アルキル、

(VI) ハロ、

(VII) ヒドロキシ及び

(VIII) -OCF₃

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(iii) -C₄₋₆ シクロアルキル、

(iv) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) -C₁₋₄ アルキル、

(II) -O-C₁₋₄ アルキル、

(III) ハロ、

(IV) トリフルオロメチル及び

10

20

30

40

50

- (V) - OCF₃
 から選択される1から4個の置換基で置換されている。)、並びに
 (v) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (I) - C₁₋₄ アルキル、
 (II) - O - C₁₋₄ アルキル、
 (III) ハロ及び
 (IV) トリフルオロメチル
 から選択される1から4個の置換基で置換されている。)、
 (vi) - COR⁹、並びに
 (vii) - SO₂R¹² 10
 から選択される、請求項1に記載の化合物。
 【請求項22】
 R^{10a}及びR^{11a}が、各々独立に、
 (i) 水素、
 (ii) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は、各々
 独立に、
 (I) ハロ及び
 (II) ヒドロキシ
 から選択される1から4個の置換基で置換されている。)、
 (iii) - C₅₋₆ シクロアルキル、 20
 (iv) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に
 (I) - C₁₋₄ アルキル、
 (II) - O - C₁₋₄ アルキル、
 (III) ハロ及び
 (V) トリフルオロメチル
 から選択される1から4個の置換基で置換されている。)、
 (v) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (I) - C₁₋₄ アルキル、
 (II) - O - C₁₋₄ アルキル、
 (III) ハロ及び 30
 (IV) トリフルオロメチル
 から選択される1から4個の置換基で置換されている。)、
 から選択され、
 又はR^{10a}及びR^{11a}が、結合して、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル
 、ピペラジニル及びモルホリニルから選択される環を形成し、該環は、置換されておらず
 、若しくは、各々独立に、
 (I) - C₁₋₄ アルキル、
 (II) - O - C₁₋₄ アルキル、
 (III) ハロ、
 (IV) ヒドロキシ、 40
 (V) フェニル、
 (VI) ベンジル、
 (VII) - COR⁹
 から選択される1から3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。
 【請求項23】
 R¹²が、
 (i) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は1から3
 個のフルオロで置換されている)、
 (ii) - C₃₋₆ シクロアルキル、
 (iii) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、 50

- (I) - C₁ - 4 アルキル、
 (II) - O - C₁ - 4 アルキル、
 (III) ハロ及び
 (IV) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

(iv) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

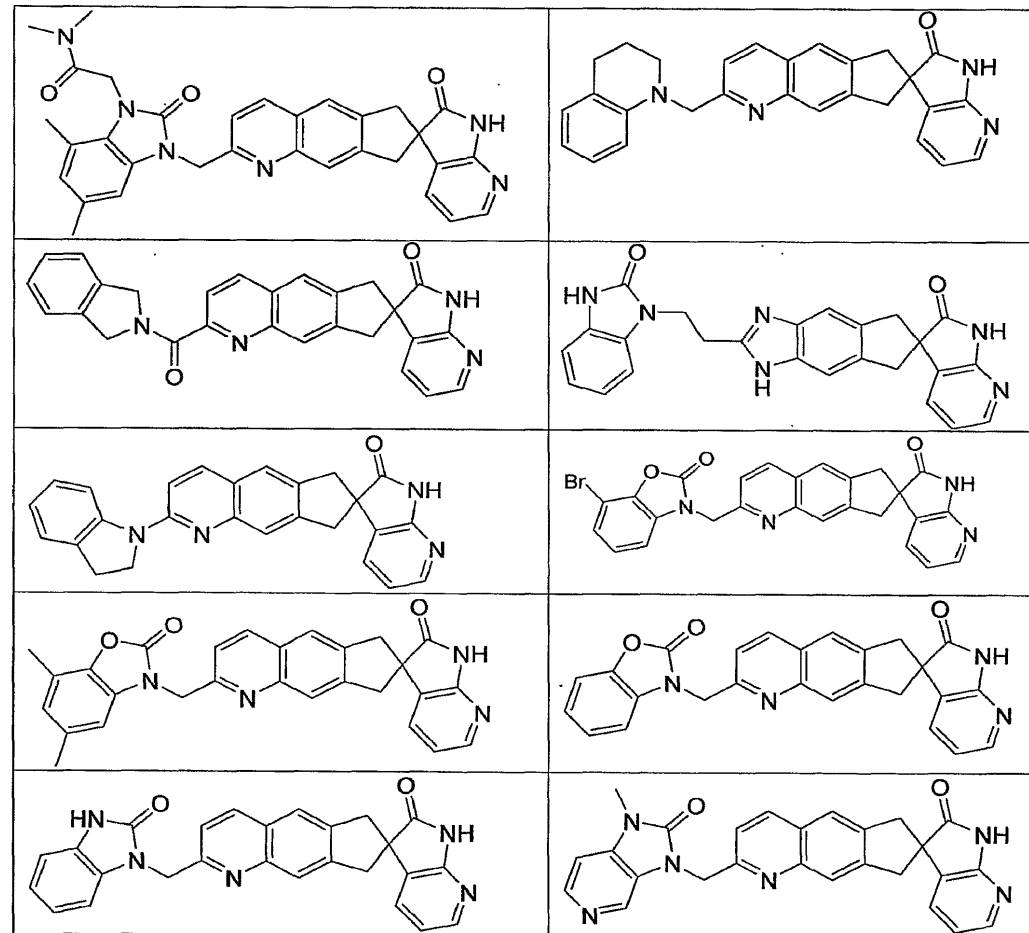
- (I) - C₁ - 4 アルキル、
 (II) - O - C₁ - 4 アルキル、
 (III) ハロ及び
 (IV) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

【化 1 1】

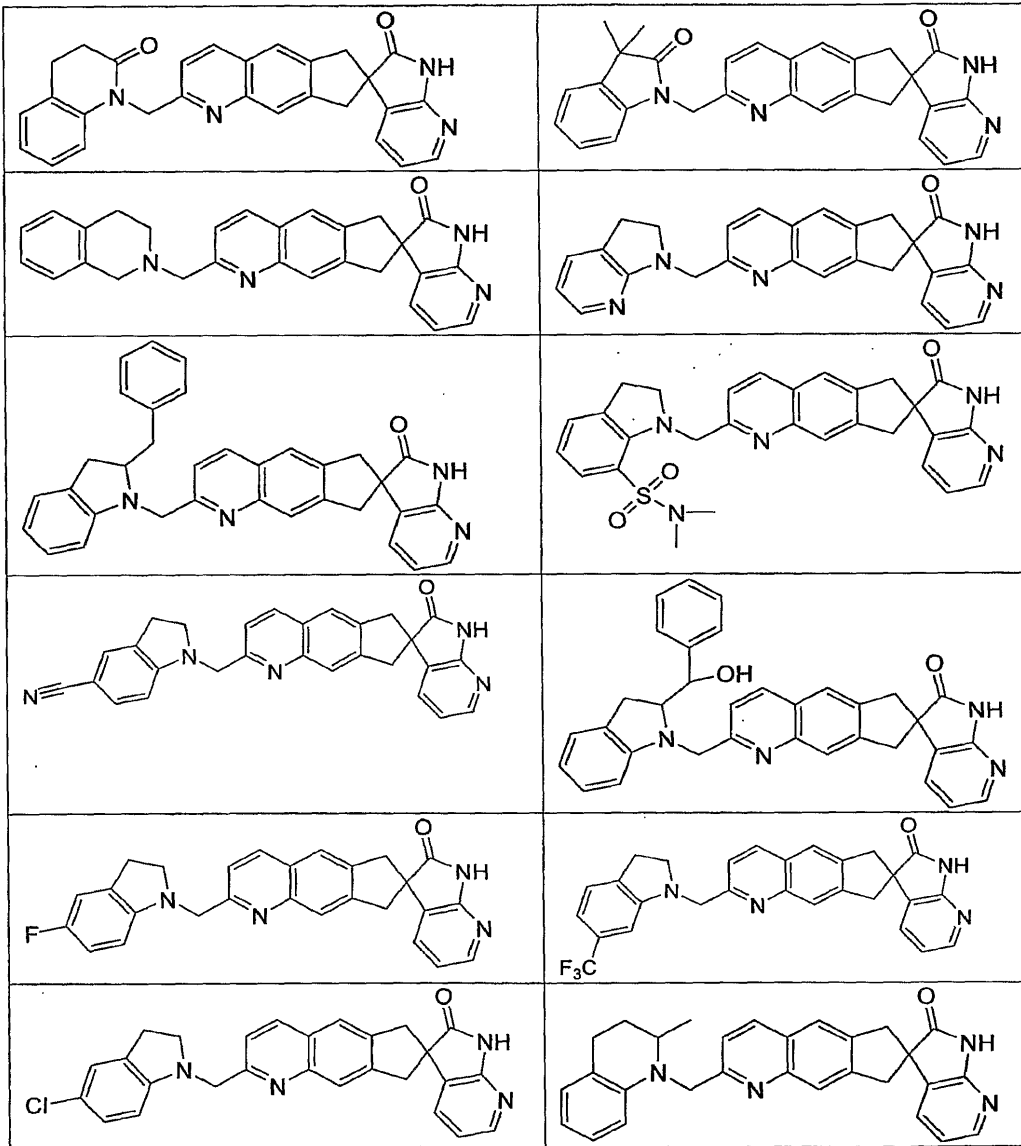


10

20

30

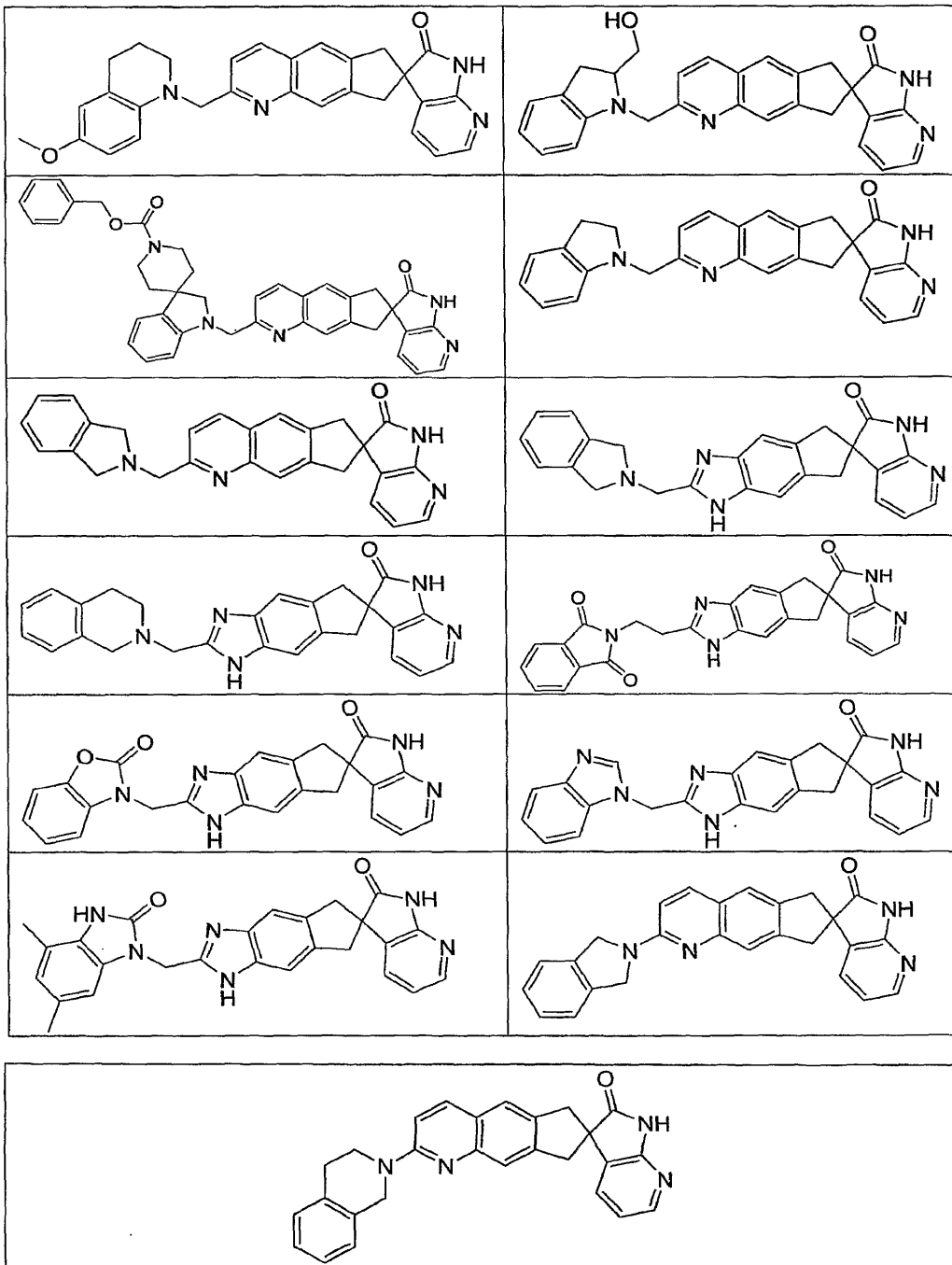
40



10

20

30



10

20

30

から選択される化合物及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の立体異性体。

【請求項 25】

不活性担体及び請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

40

【請求項 26】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含む、哺乳動物中の CGRP 受容体活性を拮抗するための方法。

【請求項 27】

頭痛、偏頭痛若しくは群発性頭痛を治療し、調節し、軽減し、又は頭痛、偏頭痛若しくは群発性頭痛のリスクを低減することを必要としている哺乳動物患者に、請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、前記患者における頭痛、偏頭痛若しくは群発性頭痛を治療し、調節し、軽減し、又は頭痛、偏頭痛若しくは群発性頭痛のリスクを低減するための方法。

【請求項 28】

50

偏頭痛、群発性頭痛及び頭痛を治療又は予防する方法であり、このような治療を必要としている者に、

請求項 1 に記載の化合物又は医薬として許容されるその塩の治療的有効量、及び

セロトニンアゴニスト、鎮痛剤、抗炎症剤、降圧剤及び鎮痙剤から選択される第二の薬剤の治療的有効量を同時投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド) は、カルシトニンメッセンジャーRNAの組織特異的交互プロセッシングにより生成され、中枢及び末梢神経系中に広く分布している天然に存在する37アミノ酸ペプチドである。CGRPは主に感覚求心性及び中枢性ニューロンに局在化しており、血管拡張を含めた幾つかの生物学的作用を媒介する。CGRPは、それぞれラット及びヒトにおいて1個及び3個のアミノ酸だけ異なる - 及び - 形態で発現される。CGRP - 及びCGRP - は類似の生物学的特性を発揮する。細胞から放出されると、CGRPは、主にアデニルシクラーゼの活性化に共役する特定の細胞表面受容体に結合することによって、その生体応答を開始する。CGRP受容体は、脳、心血管、内皮及び平滑筋起源のものを含めた幾つかの組織及び細胞において同定されており、薬理的に評価されている。

10

【0002】

薬理学的特性に基づき、これらの受容体は、CGRP₁及びCGRP₂と表記される少なくとも2つのサブタイプに分類される。7つのN末端アミノ酸残基を欠如するCGRPの断片であるヒト - CGRP - (8 - 37) は、CGRP₁の選択的アンタゴニストであるのに対して、CGRPの直鎖類縁体であるジアセトアミドメチルシステインCGRP ([Cys(ACM)₂, 7]CGRP) は、CGRP₂の選択的アゴニストである。CGRPは、偏頭痛及び群発性頭痛などの脳血管疾患の病理に関与している強力な血管拡張剤である。臨床研究において、偏頭痛発作の際に頸静脈中のCGRPレベルが上昇していることが判明している (Goadsby et al., Ann. Neurol., 28: 183 - 187 (1990))。CGRPは、頭蓋内血管の平滑筋上の受容体を活性化し、血管拡張を増大し、これが偏頭痛発作中の頭痛の主因であると考えられている (Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott - Raven Publishers, 1997, 3 - 9)。脳硬膜の主動脈である中硬膜動脈はCGRPを含めた幾つかの神経ペプチドを含有する三叉神経節からの感覚線維により神経支配される。ネコにおいて三叉神経節を刺激すると、CGRPレベルが高まり、ヒトでは三叉神経系を活性化すると顔面潮紅が生じ、外頸静脈中のCGRPレベルが高まった (Goadsby et al., Ann. Neurol., 23: 193 - 196 (1988))。ラットにおいて硬膜を電気刺激することにより、中硬膜動脈の直径が増大し、この影響はペプチドCGRPアンタゴニストであるCGRP(8 - 37)の事前投与により阻止された (Williamson et al., Cephalalgia, 1997, 17: 525 - 531)。ラットにおいて三叉神経節を刺激すると顔血流量が増加し、これはCGRP(8 - 37)により抑制された (Escott et al., Brain Res., 1995, 669: 93 - 99)。マーモセットにおいて三叉神経節を電氣的に刺激すると顔血流量が増加し、これは非ペプチドCGRPアンタゴニストBIBN4096BSにより阻止され得る (Doods et al., Br. J. Pharmacol., 2000, 129: 420 - 423)。従って、CGRPの血管効果はCGRPアンタゴニストにより減衰、防止または後退させ得る。

20

30

40

【0003】

ラットの中硬膜動脈のCGRP媒介性血管拡張が尾側三叉神経核のニューロンを感作することが示された (Williamson et al., The CGRP Family: Calcitonin Gene - Related Peptide (CGR

50

P), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247)。同様に、偏頭痛中の硬膜血管の拡張は、三叉神経ニューロンを感作し得る。頭蓋外疼痛及び顔面疼痛を含めた偏頭痛の関連症状の幾つかは、感作された三叉神経ニューロンの結果であり得る (Burststein et al., Ann. Neurol., 2000, 47: 614-624)。GCRPアンタゴニストはニューロン感作の影響を減衰、防止または後退させるのに有用であり得る。

【0004】

本発明の化合物のGCRPアンタゴニストとして作用する能力により、該化合物はヒト及び動物、特にヒトにおけるGCRPが関与する疾患に対する有用な薬剤となる。このような疾患には、偏頭痛及び群発頭痛 (Doods et al., Curr. Opin. Invest. Drugs, 2001, 2(9): 1261-1268; Edvinsson et al., Cephalalgia, 1994, 14: 320-327)、慢性緊張性頭痛 (Ashina et al., Neurology, 2000, 14: 1335-1340)、疼痛 (Yu et al., Eur. J. Pharm., 1998, 347: 275-282)、慢性疼痛 (Hulsebosch et al., Pain, 2000, 86: 163-175)、神経原性炎症及び炎症性疼痛 (Holzer, Neurosci., 1988, 24: 739-768; Delay-Goyet et al., Acta Physiol. Scand., 146: 537-538; Salmon et al., Nature Neurosci., 2000, 4(4): 357-358)、眼痛 (Mayet et al., Cephalalgia, 2002, 22: 195-196)、歯痛 (Awawdeh et al., Int. Endocrin. J., 2002, 35: 30-36)、インスリン非依存型糖尿病 (Molina et al., Diabetes, 1990, 39: 260-265)、血管疾患、炎症 (Zhang et al., Pain, 2001, 89: 265)、関節炎、喘息 (Foster et al., Ann. NY Acad. Sci., 1992, 657: 397-404; Schini et al., Am. J. Physiol., 1994, 267: H2483-H2490; Zheng et al., J. Virol., 1993, 67: 5786-5791)、ショック、敗血症 (Beer et al., Crit. Care Med., 2002, 30(8), 1794-1798)、アヘン剤禁断症候群 (Salmon et al., Nature Neurosci., 2001, 4(4): 357-358)、モルヒネ耐性 (Menard et al., J. Neurosci., 1996, 16(7): 2342-2351)、男性及び女性の顔面潮紅 (Chen et al., Lancet, 1993, 342: 49; Spetz et al., J. Urology, 2001, 166: 1720-1723)、アレルギー性皮膚炎 (Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43(3): 137-143)、脳炎、脳外傷、虚血、卒中、てんかん及び神経変性疾患 (Rohrenbeck et al., Neurobiol. of Disease, 1999, 6, 15-34)、皮膚病 (Geppetti及びHolzer編, Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL)、神経原性皮膚発赤、皮膚酒さ及び紅斑が含まれる。偏頭痛及び群発頭痛を含む頭痛の急性または予防的治療が特に重要である。

【0005】

本発明は、CGRP受容体に対するリガンド、特にCGRP受容体に対するアンタゴニストとして有用な化合物、前記化合物の調製方法、前記化合物の治療における使用、前記化合物を含む医薬組成物並びにそれらを用いる治療方法に関する。

【発明の開示】

【0006】

本発明は、CGRP受容体のアンタゴニストであり、偏頭痛などのCGRPが関与する疾病の治療又は予防において有用である化合物に関する。本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物及びCGRPが関与するこのような疾病の予防又は治療におけるこれらの化

10

20

30

40

50

合物及び組成物の使用にも関する。

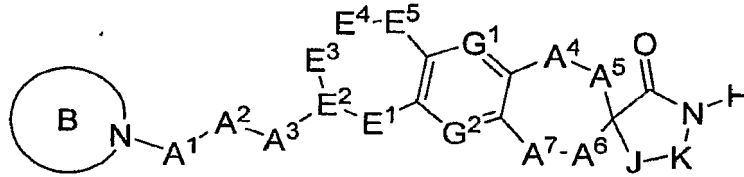
【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明は、式 I の化合物：

【0008】

【化12】



10

I

及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマー。

【0009】

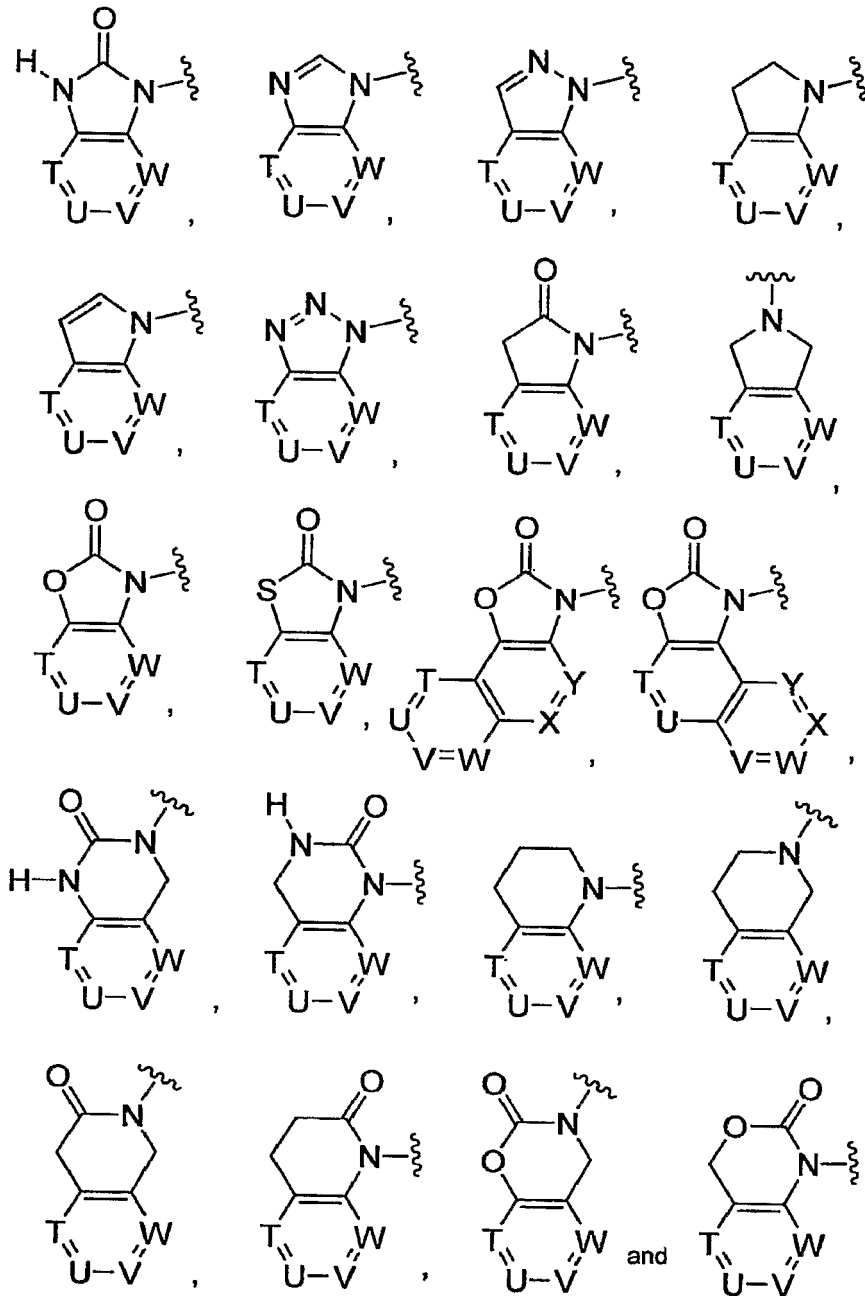
(式中、

Bは、

【0010】

20

【化 1 3】



10

20

30

40

50

(T、U、V、W、X 及び Y は、各々独立に、炭素原子又は窒素原子であり、T、U、V 及び W の 2 以下又は T、U、V、W、X 及び Y の 3 以下は、窒素原子である。)

からなる群から選択されるビシクロ複素環であり、

B は、置換されておらず、又は R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} から独立に選択される 1 から 5 個の置換基で置換されており、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} は、

(1) - C_{1-6} アルキル (- C_{1-6} アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) 八口、

(b) ヒドロキシ、

(c) - O - C_{1-6} アルキル、

(d) - C_{3-6} シクロアルキル、

(e) フェニル若しくは複素環 (複素環は、アゼチジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、アゼパニル、アゼピニル、ピペラジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、チアゾリル、チエニル、ト

リアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロフリル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は

- (i) - C₁₋₆ アルキル
- (ii) - O - C₁₋₆ アルキル
- (iii) ハロ、
- (iv) ヒドロキシ、
- (v) トリフルオロメチル、
- (vi) - OCF₃、
- (vii) オキソ、
- (viii) アミノ、
- (ix) フェニル及び
- (x) ベンジル

10

から各々独立に選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

(f) - CO₂R⁹ (R⁹は、独立に、

(i) 水素、

(ii) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) ハロ、

(II) ヒドロキシ、

(III) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)

20

(IV) - C₃₋₆ シクロアルキル、

(V) フェニル (置換されておらず、又は、各々独立に、

(1) - C₁₋₄ アルキル、

(2) - O - C₁₋₆ アルキル、

(3) ハロ、

(4) トリフルオロメチル及び

(5) - OCF₃

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)

1から6個の置換基で置換されている。)、

30

(iii) - C₃₋₆ シクロアルキル (- C₃₋₆ シクロアルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)、及び

(iv) フェニル若しくは複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チエニル、ピロリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリニル、インドリニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフリル、キノキサリニル、ペリジニル、ペラジニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) ハロ、

40

(II) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)、

(III) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)、

(IV) - C₃₋₆ シクロアルキル

(V) オキソ、

(VI) - CN、

(VII) ヒドロキシ及び

(VIII) フェニル

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

50

- (g) - NR¹⁰R¹¹ (R¹⁰及びR¹¹は、各々独立に、
 (i) 水素、
 (ii) - C₁₋₆アルキル (- C₁₋₆アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (VII) - O - C₁₋₆アルキル、
 (VIII) ハロ、
 (IX) ヒドロキシ、
 (X) - OCF₃、
 (XI) - C₃₋₆シクロアルキル及び
 (XII) フェニル
 から選択される1から6個の置換基で置換されている。)、
- (iii) - C₄₋₆シクロアルキル
 (iv) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (I) - C₁₋₆アルキル、
 (II) - O - C₁₋₆アルキル、
 (III) ハロ、
 (IV) ヒドロキシ、
 (V) トリフルオロメチル、
 (VI) - OCF₃及び
 (VII) CN
 から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、並びに
- (v) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (I) - C₁₋₆アルキル、
 (II) - O - C₁₋₆アルキル、
 (III) ハロ及び
 (IV) トリフルオロメチル
 から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、
- (vi) - COR⁹及び
 (vii) - SO₂R¹²
 から選択される。)、
- (h) - SOR¹² (R¹²は、
 (i) - C₁₋₆アルキル (- C₁₋₆アルキルは、置換されておらず、又は1から6個のフルオロで置換されている。)、
 (ii) - C₃₋₆シクロアルキル、
 (iii) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (I) - C₁₋₆アルキル
 (II) - O - C₁₋₆アルキル
 (III) ハロ、
 (IV) ヒドロキシ、
 (V) トリフルオロメチル、
 (VI) - OCF₃及び
 (VII) CN
 から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、並びに
- (iv) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (I) - C₁₋₆アルキル、
 (II) - O - C₁₋₆アルキル、
 (III) ハロ及び
 (IV) トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

(i) - CONR^{1 0 a} R^{1 1 a} (R^{1 0 a} 及び R^{1 1 a} は、各々独立に、

(i) 水素、

(ii) - C₁₋₆ アルキル (置換されておらず、又は、各々独立に、

(VII) - O - C₁₋₆ アルキル、

(VIII) ハロ、

(IX) ヒドロキシ、

(X) - OCF₃、

(XI) - C₃₋₆ シクロアルキル及び

(XII) フェニル

10

から選択される1から6個の置換基で置換されている。)、

(iii) - C₅₋₆ シクロアルキル、

(iv) フェニル (置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C₁₋₆ アルキル、

(II) - O - C₁₋₆ アルキル、

(III) ハロ、

(IV) ヒドロキシ、

(V) トリフルオロメチル、

(VI) - OCF₃ 及び

(VII) CN

20

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、並びに

(v) ベンジル (置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C₁₋₆ アルキル、

(II) - O - C₁₋₆ アルキル、

(III) ハロ及び

(IV) トリフルオロメチル

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

から選択される。)、

又は R^{1 0 a} 及び R^{1 1 a} は、結合して、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択される環を形成し (該環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

30

(I) - C₁₋₆ アルキル、

(II) - O - C₁₋₆ アルキル、

(III) ハロ、

(IV) ヒドロキシ、

(V) フェニル、

(VI) ベンジル、

(VII) - COR⁹ 及び

(VIII) - SO₂ R^{1 2}

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

40

(j) トリフルオロメチル、

(k) - OCO₂ R⁹、

(l) - (NR^{1 0 a}) CO₂ R⁹、

(m) - O(CO)NR^{1 0 a} R^{1 1 a}、

(n) - (NR⁹)(CO)NR^{1 0 a} R^{1 1 a}、

(o) - SO₂ NR^{1 0 a} R^{1 1 a} 及び

(p) - O - C₃₋₆ シクロアルキル

から選択される1から7個の置換基で置換されている。)、

(2) - C₃₋₆ シクロアルキル (- C₃₋₆ シクロアルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

50

- (a) 八口、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (d) トリフルオロメチル、
- (e) フェニル (置換されておらず、又は、各々独立に、
 - (i) - C₁₋₆ アルキル、
 - (ii) - O - C₁₋₆ アルキル、
 - (iii) 八口、
 - (iv) ヒドロキシ及び
 - (v) トリフルオロメチル

10

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、
 から選択される 1 から 7 個の置換基で置換されている。)、

(3) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アゼピニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、フリル、イミダゾリニル、インドリニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピロリル、キナゾリニル、テトラヒドロフリル、チアゾリニル、プリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、1, 3 - ジオキサラニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

20

(a) - C₁₋₆ アルキル (- C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (a) 八口、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (d) - C₃₋₆ シクロアルキル、
- (e) フェニル、
- (f) - CO₂ R⁹ 及び
- (g) - NR¹⁰ R¹¹

30

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

- (b) 八口、
- (c) ヒドロキシ、
- (d) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 6 個のフルオロで置換されている。)、
- (e) - C₃₋₆ シクロアルキル、

(f) フェニル又は複素環 (複素環は、ピロリジニル、ペペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

40

- (i) - C₁₋₆ アルキル、
- (ii) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (iii) 八口、
- (iv) ヒドロキシ及び
- (v) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

- (g) - CO₂ R⁹、
- (h) - (CO) R⁹、

50

- (i) - $\text{NR}^{10} \text{R}^{11}$ 、
- (j) - $\text{CONR}^{10a} \text{R}^{11a}$ 、
- (k) オキソ、
- (l) - SR^{12} 、
- (m) - $\text{S(O)} \text{R}^{12}$ 、
- (n) - $\text{SO}_2 \text{R}^{12}$ 、
- (o) - $\text{SO}_2 \text{NR}^{10a} \text{R}^{11a}$ 及び
- (p) - CN

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(4) ハロ、

(5) オキソ、

(6) ヒドロキシ、

(7) - $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル (- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) ハロ、

(b) ヒドロキシ、

(c) - C_{3-6} シクロアルキル、

(d) フェニル、

(e) - $\text{CO}_2 \text{R}^9$ 及び

(f) - $\text{NR}^{10} \text{R}^{11}$

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(8) - CN 、

(9) - $\text{CO}_2 \text{R}^9$ 、

(10) - $\text{NR}^{10} \text{R}^{11}$ 、

(11) - SR^{12} 、

(12) - $\text{S(O)} \text{R}^{12}$ 、

(13) - $\text{SO}_2 \text{R}^{12}$ 、

(14) - $\text{SO}_2 \text{NR}^{10a} \text{R}^{11a}$ 、

(15) - $\text{CONR}^{10a} \text{R}^{11a}$ 、

(16) - $\text{OCO}_2 \text{R}^9$ 、

(17) - $(\text{NR}^{10a}) \text{CO}_2 \text{R}^9$ 、

(18) - $\text{O}(\text{CO}) \text{NR}^{10a} \text{R}^{11a}$ 、

(19) - $(\text{NR}^9)(\text{CO}) \text{NR}^{10a} \text{R}^{11a}$ 、

(20) - $(\text{CO}) - (\text{CO}) \text{NR}^{10a} \text{R}^{11a}$ 及び

(21) - $(\text{CO}) - (\text{CO}) \text{OR}^9$

から独立に選択され、

又は、 R^{3a} 及び R^{3b} 及びこれらが結合している炭素原子は連結して、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、フラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、チエニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、イミダゾリル、イミダゾリニル及びピペラジニルから選択される環を形成し (該環は、置換されておらず、又は、独立に、

(a) - C_{1-6} アルキル (- C_{1-6} アルキルは、置換されておらず、又は、独立に、

(i) ハロ、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) - $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(iv) - C_{3-6} シクロアルキル、

(v) フェニル若しくは複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニ

10

20

30

40

50

ル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (I) - C_{1-6} アルキル、
- (II) - $O - C_{1-6}$ アルキル、
- (III) 八口、
- (IV) ヒドロキシ、
- (V) トリフルオロメチル及び
- (VI) - OCF_3

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

- (vi) - $CO_2 R^9$ 、
- (vii) - $NR^{10} R^{11}$ 、
- (viii) - $SO_2 R^{12}$ 、
- (ix) - $CONR^{10a} R^{11a}$ 及び
- (x) - $(NR^{10a}) CO_2 R^9$ 、

10

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

(b) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(i) - C_{1-6} アルキル ($-C_{1-6}$ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 6 個のフルオロで置換されている。)、

20

- (ii) 八口、
- (iii) ヒドロキシ、
- (iv) - $O - C_{1-6}$ アルキル ($-O - C_{1-6}$ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 6 個のフルオロで置換されている) 及び
- (v) - C_{3-6} シクロアルキル、

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

- (c) 八口、
- (d) - $SO_2 R^{12}$ 、
- (e) ヒドロキシ、
- (f) - $O - C_{1-6}$ アルキル ($-O - C_{1-6}$ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 5 個の八口で置換されている。)、

30

- (g) - CN 、
- (h) - COR^{12} 、
- (i) - $NR^{10} R^{11}$ 、
- (j) - $CONR^{10a} R^{11a}$ 、
- (k) - $CO_2 R^9$ 、
- (l) - $(NR^{10a}) CO_2 R^9$ 、
- (m) - $O(CO)NR^{10a} R^{11a}$ 、
- (n) - $(NR^9)(CO)NR^{10a} R^{11a}$ 及び
- (o) オキソ

40

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。);

A^1 、 A^2 及び A^3 は、各々独立に、

- (1) 結合、
- (2) - $CR^{13} R^{14}$ (R^{13} 及び R^{14} は、各々独立に、
- (a) 水素、
- (b) C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキルは、置換されておらず、又は、各々独

立に、

- (i) - C_{3-6} シクロアルキル、
- (ii) - $O - C_{1-6}$ アルキル、
- (iii) 八口、

50

(i v) ヒドロキシ及び

(v) フェニル

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

(c) ヒドロキシ及び

(d) ハロ

から選択される。)、

(3) - NR^{1 0}、

(4) - CR^{1 3}R^{1 4} - NR^{1 0} -

(5) - CR^{1 3}R^{1 4} - CH₂ -

(6) - CH₂ - CR^{1 3}R^{1 4}、

(7) - O - CR^{1 3}R^{1 4}、

(8) CR^{1 3}R^{1 4} - O -、

(9) - C C -、

(10) - C (R^{1 3}) = C (R^{1 4}) - 及び

(11) - C (= O) -

から選択され、

又は、A¹、A² 及び A³ の 1 つ若しくは 2 つは、場合によって、不存在であり；

A⁴、A⁵、A⁶ 及び A⁷ の 0 から 1 は、

(1) - O -、

(2) - C (= O) -、

(3) - N (R^{1 5}) (R^{1 5} は、

(i) 水素、

(i i) C_{1 - 6} アルキル (C_{1 - 6} アルキルは、置換されておらず、又は、各々独

立に、

(a) ヒドロキシ、

(b) - O - C_{1 - 6} アルキル、

(c) ハロ、

(d) - C_{3 - 6} シクロアルキル、

(e) トリフルオロメチル及び

(f) フェニル

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

から選択される。)、

から選択され、

A⁴、A⁵、A⁶ 及び A⁷ の残りは、各々独立に、

(1) 結合及び

(2) - CR^{1 3}R^{1 4} -

から選択され、

A⁴ 及び A⁷ の一方又は両方は、場合によって、不存在であり；

E¹ 及び E⁵ は、各々独立に、

(1) = C (R⁴) -、

(2) - CR⁴R⁵ -、

(3) - C (= O) -、

(4) - C (= S) -、

(5) = N -、

(6) = N⁺ (O⁻) -、

(7) - N (R⁴) -、

(8) - O -、

(9) - S - 及び

(10) - SO₂ -

から選択され；

10

20

30

40

50

E^3 及び E^4 は、各々独立に、

- (1) 結合、
- (2) = C (R⁴) - 、
- (3) - C R⁴ R⁵ - 、
- (4) - C (= O) - 、
- (5) = N - 、
- (6) = N⁺ (O⁻) - 、
- (7) - N (R⁴) - 及び
- (8) - O - 、

から選択され、

10

E^3 及び E^4 の一方又は両方は、場合によって、不存在であり；

E^2 は、

【 0 0 1 1 】

【 化 1 4 】

- (1) $\overset{|}{=C-}$ 、
- (2) $\overset{|}{-C(R^4)-}$ 、 and
- (3) $\overset{|}{-N-}$ ；

20

から選択され；

G^1 及び G^2 は、各々独立に、

- (1) = C (R⁴) - 、
- (2) = N - 、
- (3) = N⁺ (O⁻) -

から選択され；

J は、

- (1) = C (R^{6 a}) - 、
- (2) - C R^{1 3} R^{1 4} - 及び
- (3) - C (= O) -

30

から選択され；

K は、

- (1) = C (R^{6 b}) - 、
- (2) - C R^{1 3} R^{1 4} - 、
- (3) - C (= O) - 、
- (4) - S O₂ - 、
- (5) = N - 及び
- (6) - N (R^{6 b}) -

から選択され；

R^4 及び R^5 は、各々独立に、

40

(1) 水素、

(2) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (a) ハロ、
- (b) ヒドロキシ
- (c) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (d) - C₃₋₆ シクロアルキル、
- (e) フェニル、
- (f) - C O N R^{1 0 a} R^{1 1 a}、
- (g) - C O₂ R⁹ 及び

50

- (h) - NR^{1 0} R^{1 1}
 から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、
- (3) - C₃₋₆ シクロアルキル、
- (4) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (a) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から
 3 個のフルオロで置換されている。)、
 (b) ハロ、
 (c) ヒドロキシ及び
 (d) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又
 は 1 から 6 個のフルオロで置換されている。)、 10
 から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、
- (5) ハロ、
 (6) ヒドロキシ、
 (7) - O - C₁₋₆ アルキル (- O - C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は
 1 から 5 個のハロで置換されている。)、
 (8) - CN、
 (9) - CO₂ R⁹、
 (10) - NR^{1 0} R^{1 1}、
 (11) - SO₂ R^{1 2}、
 (12) - CONR^{1 0 a} R^{1 1 a}、 20
 (13) - OCO₂ R⁹ 及び
 (14) - (NR^{1 0 a}) CO₂ R⁹、
 から選択され；
 R^{6 a} 及び R^{6 b} は、各々独立に、
 (1) 水素；
 (2) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独
 立に、
 (a) ハロ、
 (b) - O - C₁₋₆ アルキル、
 (c) - C₃₋₆ シクロアルキル、 30
 (e) フェニル又は複素環 (複素環は、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、
 プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、
 チアゾリル、チエニル、トリアゾリル又はモルホリニルから選択され、フェニル又は複
 素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (i) - C₁₋₆ アルキル
 (ii) - O - C₁₋₆ アルキル
 (iii) ハロ、
 (iv) ヒドロキシ、
 (v) トリフルオロメチル及び
 (vi) - OCF₃、 40
 (vii) オキソ、
 から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、
 から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、
 (3) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、プリミジニル、ピラジニル、チエ
 ニル、ピロリジニル、アゼチジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリア
 ザリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又
 は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、
 (a) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から
 5 個のフルオロで置換されている。)、
 (b) ハロ、 50

- (c) ヒドロキシ、
 (d) -O-C₁₋₄ アルキル (-O-C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は1から5個のフルオロで置換されている。)、
 (e) -C₃₋₆ シクロアルキル及び
 (f) フェニル

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

- (4) ハロ、
 (5) ヒドロキシ、
 (6) -O-C₁₋₆ アルキル (-O-C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から5個のハロで置換されている。)、
 (7) -CN、
 (8) -CO₂R⁹、
 (9) -NR¹⁰R¹¹ 及び
 (10) -CONR^{10a}R^{11a}

から選択され、

又は、R^{6a} 及び R^{6b} 及びこれらが結合している原子と一緒に連結して、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フラニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、ジヒドロチエニル又はジヒドロチオピラニルから選択される環を形成し得 (該環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) -C₁₋₆ アルキル (-C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (i) ハロ、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) -O-C₁₋₆ アルキル、
 (iv) -C₃₋₆ シクロアルキル、
 (v) フェニル若しくは複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル又はモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (I) -C₁₋₆ アルキル、
 (II) -O-C₁₋₆ アルキル、
 (III) ハロ、
 (IV) ヒドロキシ、
 (V) トリフルオロメチル及び
 (VI) -OCF₃

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

- (vi) -CO₂R⁹、
 (vii) -NR¹⁰R¹¹、
 (viii) -SO₂R¹²、
 (ix) -CONR^{10a}R^{11a} 及び
 (x) - (NR^{10a})CO₂R⁹、

から選択される1から3の置換基で置換される。)、

(b) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (i) -C₁₋₆ アルキル (置換されておらず、又は1から6個のフルオロで置換されている。)、
 (ii) ハロ、
 (iii) ヒドロキシ、

(iv) - O - C₁₋₆ アルキル (置換されておらず、又は 1 から 6 個のフルオロで置換されている) 及び

(v) - C₃₋₆ シクロアルキル、
から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

(c) ハロ、

(d) - SO₂ R^{1 2}、

(e) ヒドロキシ、

(f) - O - C₁₋₆ アルキル (置換されておらず、又は 1 から 5 個のハロで置換されている。)、

(g) - CN、

(h) - COR^{1 2}、

(i) - NR^{1 0} R^{1 1}、

(j) - CONR^{1 0 a} R^{1 1 a}、

(k) - CO₂ R⁹、

(l) - (NR^{1 0 a}) CO₂ R⁹、

(m) - O (CO) NR^{1 0 a} R^{1 1 a}、

(n) - (NR⁹) (CO) NR^{1 0 a} R^{1 1 a} 及び

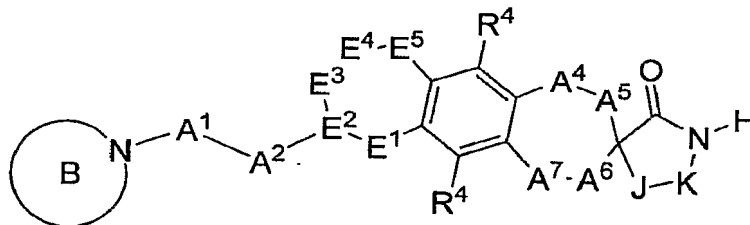
(o) オキソ

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)

本発明の実施形態には、式 Ia の化合物：

【0012】

【化15】



Ia

(A¹、A²、A⁴、A⁵、A⁶、A⁷、B、E¹、E²、E³、E⁴、E⁵、R⁴、J 及び K は、本明細書に定義されている。)

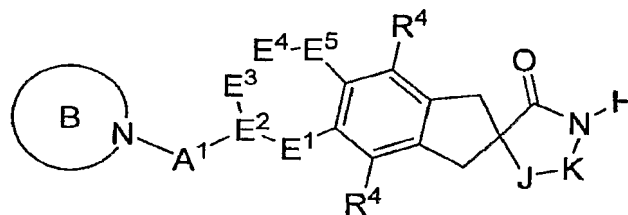
及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマーが含まれる。

【0013】

本発明の別の実施形態には、式 Ib の化合物：

【0014】

【化16】



Ib

(A¹、B、E¹、E²、E³、E⁴、E⁵、R⁴、J 及び K は、本明細書に定義されている。)

及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマー

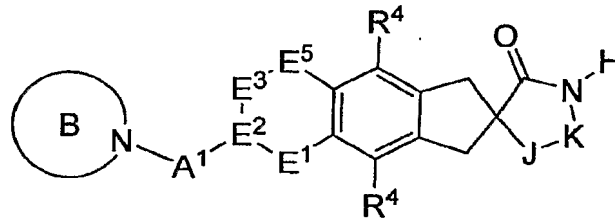
が含まれる。

【0015】

本発明の別の実施形態には、式 I c の化合物：

【0016】

【化17】



Ic

(A¹、B、E¹、E²、E³、E⁵、R⁴、J及びKは、本明細書に定義されている。)

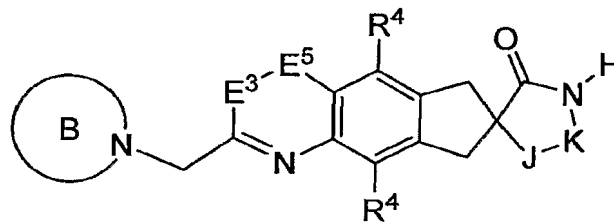
及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマーが含まれる。

【0017】

本発明の別の実施形態には、式 I d の化合物：

【0018】

【化18】



Id

(B、E³、E⁵、R⁴、J及びKは、本明細書に定義されている。)

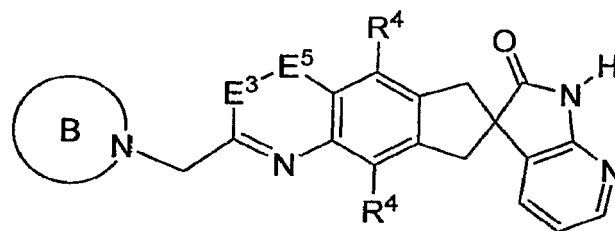
及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマーが含まれる。

【0019】

本発明の別の実施形態には、式 I e の化合物：

【0020】

【化19】



Ie

(B、E³、E⁵及びR⁴は、本明細書に定義されている。)

及び医薬として許容されるその塩並びにこれらの個別の鏡像異性体及びジアステレオマーが含まれる。

【0021】

本発明の実施形態において、Bは、

【0022】

10

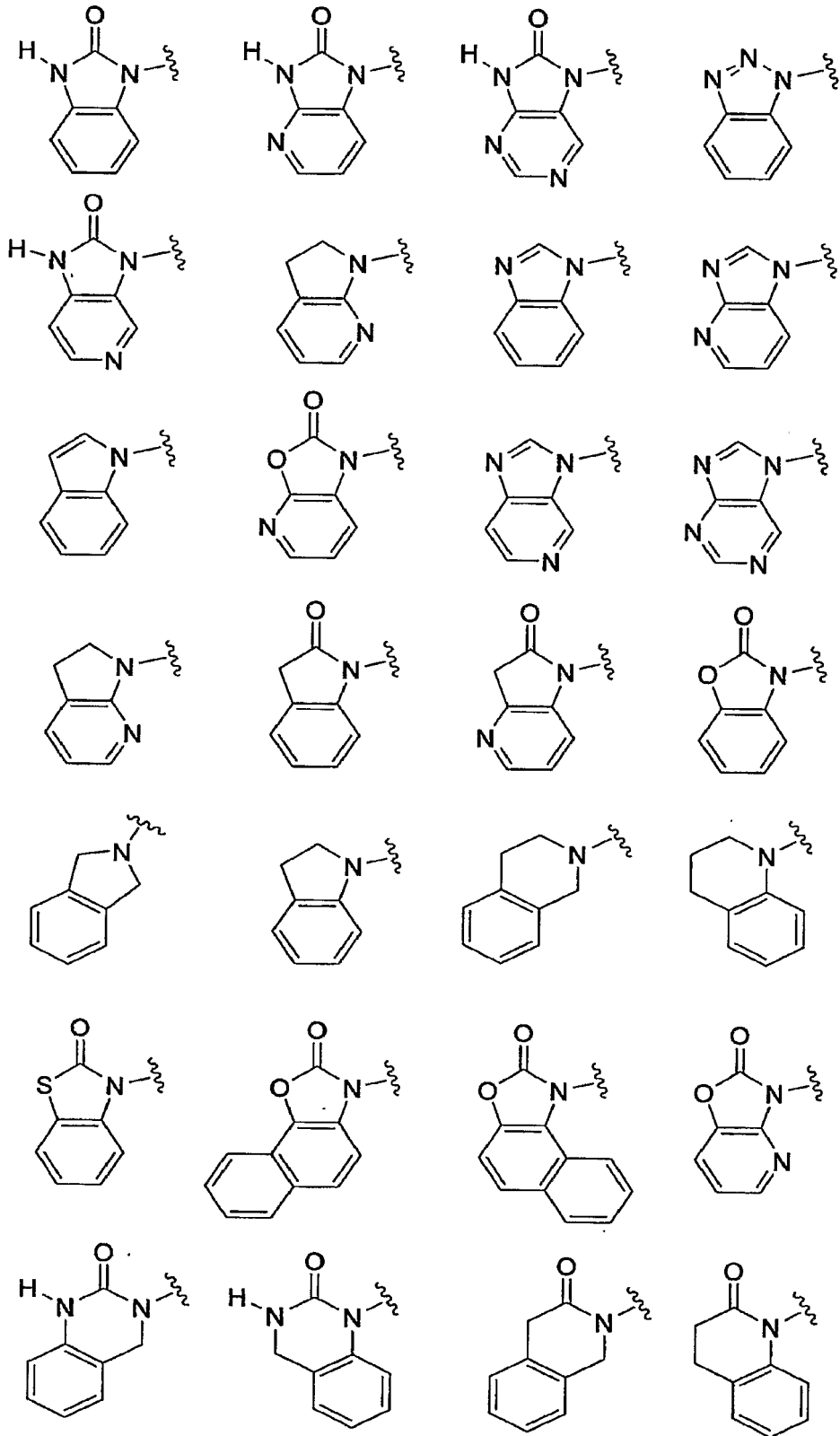
20

30

40

50

【化 2 0】



10

20

30

40

からなる群から選択され、Bは、置換されておらず、又はR¹、R²、R^{3 a}及びR^{3 b}から各々独立に選択される1から5個の置換基で置換されており、R¹、R²、R^{3 a}及びR^{3 b}は、本明細書において定義されている。

【0023】

本発明の実施形態において、Bは、2-オキソベンゾイミダゾリルである。

【0024】

本発明の実施形態において、Bは、インドリルである。

50

【 0 0 2 5 】

本発明の実施形態において、Bは、インドリニルである。

【 0 0 2 6 】

本発明の実施形態において、Bは、イソインドリニルである。

【 0 0 2 7 】

本発明の実施形態において、Bは、テトラヒドロキノリニルである。

【 0 0 2 8 】

本発明の実施形態において、Bは、テトラヒドロイソキノリニルである。

【 0 0 2 9 】

本発明の実施形態において、Bは、2 - オキシインドリニルである。

10

【 0 0 3 0 】

本発明の実施形態において、Bは、2 - オキソベンゾオキサゾリニルである。

【 0 0 3 1 】

本発明の実施形態において、Bは、アザインドリニルである。

【 0 0 3 2 】

本発明の実施形態において、Bは、2 - オキソアザベンゾイミダゾリニルである。

【 0 0 3 3 】

本発明の実施形態において、Bは、フタルイミジルである。

【 0 0 3 4 】

本発明の実施形態において、Bは、2 - オキソテトラヒドロキノリニルである。

20

【 0 0 3 5 】

本発明の実施形態において、Bは、ベンゾイミダゾリルである。

【 0 0 3 6 】

本発明の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} は、各々独立に、

(1) - C_{1-6} アルキル (- C_{1-6} アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) フルオロ、

(b) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル及びモルホリニルから選択される。)、

30

(c) - CO_2R^9 (R^9 は、本明細書に定義されているとおりである。)、

(d) - $CONR^{10a}R^{11a}$ (R^{10a} 及び R^{11a} は、本明細書に定義されているとおりである。)、

(e) - $O-C_{1-6}$ アルキル、

(f) - $O-C_{3-6}$ シクロアルキル及び

(g) ヒドロキシ

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

(2) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、2 - オキソピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、テトラヒドロチエニル及びテトラヒドロチオピラニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

40

(a) - C_{1-6} アルキル (- C_{1-6} アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、

(b) ハロ、

(c) - CO_2R^9 (R^9 は、本明細書中に定義されている。)、

(d) - $(CO)R^9$ 、

(e) - $CONR^{10a}R^{11a}$ (R^{10a} 及び R^{11a} は、本明細書に定義されている。)、

(f) - $O-C_{1-6}$ アルキル (- $O-C_{1-6}$ アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、

50

- (g) ヒドロキシ、
- (h) オキソ、
- (i) -S-C₁₋₄ アルキル、
- (j) -S(O)-C₁₋₄ アルキル及び
- (k) -SO₂-C₁₋₄ アルキル

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

- (3) ハロ、
 - (4) ヒドロキシ、
 - (5) -O-C₁₋₆ アルキル (-O-C₁₋₆ アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、
 - (6) -NH₂、
 - (7) -C₃₋₆ シクロアルキル、
 - (8) -(CO)-(CO)NR^{1 0 a}R^{1 1 a} (R^{1 0 a}及びR^{1 1 a}は、本明細書に定義されている。)、
 - (9) -CN及び
 - (10) -SO₂NR^{1 0 a}R^{1 1 a} (R^{1 0 a}及びR^{1 1 a}は、本明細書に定義されているとおりである。)及び
 - (11) オキソ
- から選択される。

【0037】

本発明の一実施形態において、R¹及びR²は、各々独立に、

- (1) -C₁₋₄ アルキル (-C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
- (a) フルオロ、
- (b) フェニル、
- (c) -CO₂R⁹ (R⁹は、本明細書に定義されている。)、
- (d) -CONR^{1 0 a}R^{1 1 a} (R^{1 0 a}及びR^{1 1 a}は、本明細書に定義されている。)、
- (e) -O-C₃₋₆ シクロアルキル

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

- (2) フェニル又は複素環 (複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、チアゾリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル及びテトラヒドロチオピラニルから選択され、フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

- (a) -C₁₋₄ アルキル (-C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、
- (b) ハロ、
- (c) -CO₂R⁹ (R⁹は、本明細書に定義されている。)、
- (d) -(CO)R⁹ (R⁹は、本明細書に定義されている。)、
- (e) -CONR^{1 0 a}R^{1 1 a} (R^{1 0 a}及びR^{1 1 a}は、本明細書に定義されている。)、

(f) -O-C₁₋₄ アルキル (-O-C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、

- (g) ヒドロキシ、
- (h) オキソ、
- (i) -S-C₁₋₄ アルキル、
- (j) -S(O)-C₁₋₄ アルキル及び
- (k) -SO₂-C₁₋₄ アルキル

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

- (3) ハロ、

- (4) ヒドロキシ、
 (5) -O-C₁₋₄アルキル(-O-C₁₋₄アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、
 (6) -CN、
 (7) -C₃₋₆シクロアルキル、
 (8) -(CO)-(CO)NR^{1 0 a}R^{1 1 a}(R^{1 0 a}及びR^{1 1 a}は、本明細書に定義されている。)、
 (9) -SO₂NR^{1 0 a}R^{1 1 a}(R^{1 0 a}及びR^{1 1 a}は、本明細書に定義されている。)、及び
 (10) オキソ

10

から選択される。

【0038】

本発明の一実施形態において、R^{3 a}及びR^{3 b}及びこれらが結合している炭素原子は連結して、ペリリジニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル及びテトラヒドロチオピラニルから選択される環を形成する(該環は、置換されておらず、又は、独立に、

(a) -C₁₋₆アルキル(-C₁₋₆アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(i) ハロ及び

(ii) フェニル

20

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(b) フェニル又は複素環(複素環は、ピリジニル、ピリミジニル及びピラジニルから選択される。)、

(c) -CO₂R⁹(R⁹は、本明細書に定義されている。)、

(d) ヒドロキシ及び

(e) オキソ

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)

【0039】

本発明の一実施形態において、R^{3 a}及びR^{3 b}及びこれらが結合している炭素原子は連結して、ペリリジニル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロチオピラニルから選択される環を形成する(該環は、置換されておらず、又は、独立に、

30

(a) -C₁₋₆アルキル(-C₁₋₆アルキルは、置換されておらず、又は、独立に、

(i) フルオロ及び

(ii) フェニル

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(b) -CO₂-C₁₋₄アルキル、

(c) -CO₂-ベンジル、

(d) ヒドロキシ及び

(e) オキソ

40

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)

【0040】

本発明の一実施形態において、A¹は、CH₂である。

【0041】

本発明の一実施形態において、A¹は、結合である。

【0042】

本発明の一実施形態において、A¹は、-C(=O)-である。

【0043】

本発明の一実施形態において、A²は、CH₂である。

【0044】

50

本発明の一実施形態において、 A^2 は、結合である。

【0045】

本発明の一実施形態において、 A^3 は、結合である。

【0046】

本発明の一実施形態において、 A^4 は、 CH_2 及び結合から選択される。

【0047】

本発明の一実施形態において、 A^4 は、結合である。

【0048】

本発明の一実施形態において、 A^5 は、 CH_2 である。

【0049】

本発明の一実施形態において、 A^6 は、 CH_2 である。

【0050】

本発明の一実施形態において、 A^7 は、 CH_2 及び結合から選択される。

【0051】

本発明の一実施形態において、 A^7 は、結合である。

【0052】

本発明の一実施形態において、 E^1 は、 $=C(R^4)-$ 、 $=N-$ 及び $-N(R^4)-$ (R^4 及び R^5 は、本明細書に定義されている。) から選択される。

【0053】

本発明の一実施形態において、 E^1 は、 $=N-$ 及び $-N(H)-$ から選択される。

【0054】

本発明の一実施形態において、 E^5 は、 $=C(R^4)-$ 、 $-CR^4R^5-$ 、 $=N-$ 及び $-N(R^4)-$ (R^4 及び R^5 は、本明細書に定義されている。) から選択される。

【0055】

本発明の一実施形態において、 E^5 は、 $=C(H)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $=N-$ 及び $-N(H)-$ から選択される。

【0056】

本発明の一実施形態において、 E^3 は、結合、 $=C(R^4)-$ 、 $-CR^4R^5-$ 、 $=N-$ 及び $-N(R^4)-$ (R^4 及び R^5 は、本明細書に定義されている。) から選択される。

【0057】

本発明の一実施形態において、 E^3 は、結合、 $=C(H)-$ 、 $=N-$ 及び $-N(H)-$ から選択される。

【0058】

本発明の一実施形態において、 E^4 は、結合及び $-CH_2-$ から選択される。

【0059】

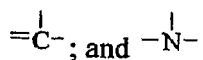
本発明の一実施形態において、 E^4 は、結合である。

【0060】

本発明の一実施形態において、 E^2 は、

【0061】

【化21】



から選択される。

【0062】

本発明の一実施形態において、 E^2 は、

【0063】

10

20

30

40

【化 2 2】



である。

【0064】

本発明の一実施形態において、 G^1 は、 $= C(H) -$ である。

【0065】

本発明の一実施形態において、 G^2 は、 $= C(R^4) -$ (R^4 は、本明細書に定義されている。) である。

【0066】

本発明の一実施形態において、 G^2 は、 $= C(H) -$ である。

【0067】

本発明の一実施形態において、 G^2 は、 $= C(R^4) -$ (R^4 は、本明細書に定義されている。) である。

【0068】

本発明の一実施形態において、 J は、 $= C(R^{6a}) -$ 及び $-CH_2 -$ (R^{6a} は、本明細書に定義されている。) から選択される。

【0069】

本発明の一実施形態において、 J は、 $-CH_2 -$ である。

【0070】

本発明の一実施形態において、 J は、 $= C(R^{6a}) -$ (R^{6a} は、本明細書に定義されている。) である。

【0071】

本発明の一実施形態において、 K は、 $= C(R^{6b}) -$ 、 $-CH_2 -$ 及び $-C(=O) -$ (R^{6b} は、本明細書に定義されている。) から選択される。

【0072】

本発明の一実施形態において、 K は、 $-CH_2 -$ である。

【0073】

本発明の一実施形態において、 K は、 $= C(R^{6b}) -$ (R^{6b} は、本明細書に定義されている。) である。

【0074】

本発明の一実施形態において、 R^4 及び R^5 は、独立に、

(1) 水素、

(2) $-C_{1-4}$ アルキル ($-C_{1-4}$ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) ハロ、

(b) ヒドロキシ、

(c) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び

(e) フェニル

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。) 、

(3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(4) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) $-C_{1-4}$ アルキル (置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている。) 及び

(b) ハロ、

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。) 、

(5) ハロ、

(6) ヒドロキシ、

(7) $-O-C_{1-6}$ アルキル ($-O-C_{1-6}$ アルキルは、置換されておらず、又

10

20

30

40

50

は 1 から 3 個のフルオロで置換されている)、

(8) - CN 及び

(9) - NR^{1 0} R¹

から選択される。

【 0 0 7 5 】

本発明の実施形態において、R⁴ 及び R⁵ は、独立に、

(1) 水素、

(2) - C_{1 - 4} アルキル (- C_{1 - 4} アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている)

(3) フェニル、

(5) ハロ及び

(6) ヒドロキシ

から選択される。

10

【 0 0 7 6 】

本発明の実施形態において、R⁴ 及び R⁵ は、独立に、水素、ハロ及びメチルから選択される。

【 0 0 7 7 】

本発明の実施形態において、R⁴ は、水素である。

【 0 0 7 8 】

本発明の実施形態において、R⁵ は、水素である。

20

【 0 0 7 9 】

本発明の実施形態において、R^{6 a} 及び R^{6 b} は、独立に、

(1) 水素、

(2) - C_{1 - 4} アルキル (- C_{1 - 4} アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) ハロ、

(b) - O - C_{1 - 6} アルキル、

(c) - C_{3 - 6} シクロアルキル及び

(d) フェニル

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

30

(4) フェニル又は複素環 (該複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択され、前記フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(a) - C_{1 - 4} アルキル (置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている。)、

(b) ハロ、

(c) ヒドロキシ及び

(d) - O - C_{1 - 4} アルキル (- O - C_{1 - 4} アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている。)、

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

40

(5) ハロ、

(6) - NR^{1 0} R^{1 1}、

(7) ヒドロキシ、

(8) - O - C_{1 - 4} アルキル (- O - C_{1 - 4} アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のハロで置換されている。)

から選択される。

【 0 0 8 0 】

本発明の実施形態において、R^{6 a} 及び R^{6 b} は、独立に、

(1) 水素、

(2) - C_{1 - 4} アルキル (- C_{1 - 4} アルキルは、置換されておらず、又は、 1 から

50

3個のフルオロで置換されている。)及び

(4)フェニル又は複素環(該複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロフリル、ペリジニル及びモルホリニルから選択される。)

から選択される。

【0081】

本発明の一実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} 及びこれらが結合している原子は連結して、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チエニルから選択される環を形成し得、該環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

10

(a) $-C_{1-4}$ アルキル($-C_{1-4}$ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(i) 八口、

(ii) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(iii) $-CO_2R^9$ 、

(iv) $-NR^{10}R^{11}$ 及び

(v) $-CONR^{10a}R^{11a}$

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(b)フェニル若しくは複素環(該複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ペリジニル及びモルホリニルから選択され、前記フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

20

(i)置換されていない若しくは1から5個のフルオロで置換されている $-C_{1-4}$ アルキル、

(ii) 八口、

(iii) ヒドロキシ及び

(iv)置換されていない若しくは1から3個のフルオロで置換されている $-O-C_{1-4}$ アルキル、

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(c) 八口、

(d) ヒドロキシ、

30

(e)置換されていない若しくは1から5個の八口で置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(f) $-CN$ 、

(g) $-NR^{10}R^{11}$ 、

(h) $-CONR^{10a}R^{11a}$ 及び

(i) オキソ

から選択される1から3個の置換基で置換されている。

【0082】

本発明の一実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} 及びこれらが結合している原子は連結して、フェニル、ピリジニル及びピリミジニルから選択される環を形成し得、該環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

40

(a) $-C_{1-4}$ アルキル($-C_{1-4}$ アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のフルオロで置換されている。)、

(b) 八口、

(c) ヒドロキシ及び

(d) $-O-C_{1-4}$ アルキル

から選択される1から3個の置換基で置換されている。

【0083】

本発明の一実施形態において、 R^{6a} 及び R^{6b} 及びこれらが結合している原子は連結して、ピリジニル及びピリミジニルから選択される環を形成し得る。

50

【0084】

本発明の一実施形態において、R⁹は、独立に、

(i) 水素、

(ii) -C₁₋₅アルキル(-C₁₋₅アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) ハロ、

(II) ヒドロキシ、

(III) -O-C₁₋₆アルキル、

(IV) -C₃₋₆シクロアルキル、

(V) フェニル(フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

10

(1) -C₁₋₄アルキル、

(2) -O-C₁₋₄アルキル及び

(3) ハロ

から選択される1から4個の置換基で置換されている。)、

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

(iii) -C₃₋₆シクロアルキル並びに

(iv) フェニル又は複素環(該複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピロリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択され、前記フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

20

(I) ハロ、

(II) -C₁₋₄アルキル(-C₁₋₄アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のハロで置換されている。)、

(III) -O-C₁₋₄アルキル(-O-C₁₋₄アルキルは、置換されておらず、又は1から3個のハロで置換されている。)

(IV) -C₃₋₆シクロアルキル、

(V) オキソ、

(VI) -CN及び

30

(VII) ヒドロキシ

から選択される1から5個の置換基で置換されている。)、

から選択される。

【0085】

本発明の一実施形態において、R⁹は、独立に、

(i) 水素、

(ii) -C₁₋₄アルキル(-C₁₋₄アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) ハロ、

(II) ヒドロキシ、

40

(III) -O-C₁₋₄アルキル及び

(IV) フェニル(フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(1) -C₁₋₄アルキル、

(2) -O-C₁₋₄アルキル及び

(3) ハロ

から選択される1から4個の置換基で置換されている。)、

から選択される1から3個の置換基で置換されている。)、

(iii) -C₃₋₆シクロアルキル並びに

(iv) フェニル又は複素環(該複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピロリジニル、インドリニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、

50

テトラヒドロキノリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択され、前記フェニル又は複素環は、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) ハロ、

(I I) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている。) 及び、

(I I I) - O - C₁₋₄ アルキル

から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。)、
から選択される。

【 0 0 8 6 】

10

本発明の一実施形態において、R⁹ は、

(i) 水素、

(i i) - C₁₋₄ アルキル (- C₁₋₄ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) ハロ及び

(I I) ヒドロキシ、

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

(i i i) - C₃₋₆ シクロアルキル並びに

(i v) フェニル

から選択される。

20

【 0 0 8 7 】

本発明の一実施形態において、R¹⁰ 及び R¹¹ は、各々独立に、

(i) 水素、

(i i) - C₁₋₅ アルキル (- C₁₋₅ アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - O - C₁₋₄ アルキル、

(I I) ハロ、

(I I I) ヒドロキシ及び

(I V) - O C F₃

から選択される 1 から 5 個の置換基で置換されている。)、

30

(i i i) - C₄₋₆ シクロアルキル、

(i v) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C₁₋₄ アルキル、

(I I) - O - C₁₋₄ アルキル、

(I I I) ハロ、

(I V) トリフルオロメチル及び

(V) - O C F₃

から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。)、並びに

(v) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C₁₋₄ アルキル、

(I I) - O - C₁₋₄ アルキル、

(I I I) ハロ及び

(I V) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。)、

40

(v i) - C O R⁹、並びに

(v i i) - S O₂ R¹²

から選択される。

【 0 0 8 8 】

本発明の一実施形態において、R¹⁰ 及び R¹¹ は、各々独立に、

(i) 水素、

50

- (i i) - C_{1 - 4} アルキル、
- (i i i) フェニル、
- (i v) ベンジル、及び
- (v) - C O R⁹

から選択される。

【 0 0 8 9 】

本発明の一実施形態において、R^{1 0 a} 及び R^{1 1 a} は、各々独立に、

- (i) 水素、
- (i i) - C_{1 - 4} アルキル (- C_{1 - 4} アルキルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

10

- (I) ハロ及び
- (I I) ヒドロキシ

から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。)、

- (i i i) - C_{5 - 6} シクロアルキル、
- (i v) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に
- (I) - C_{1 - 4} アルキル、
- (I I) - O - C_{1 - 4} アルキル、
- (I I I) ハロ及び
- (V) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。)、

20

- (v) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、
- (I) - C_{1 - 4} アルキル、
- (I I) - O - C_{1 - 4} アルキル、
- (I I I) ハロ及び
- (I V) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されている。)、

から選択され、

又は R^{1 0 a} 及び R^{1 1 a} は、結合して、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択される環を形成し、該環は、置換されておらず、若しくは、各々独立に、

30

- (I) - C_{1 - 4} アルキル、
- (I I) - O - C_{1 - 4} アルキル、
- (I I I) ハロ、
- (I V) ヒドロキシ、
- (V) フェニル、
- (V I) ベンジル及び
- (V I I) - C O R⁹

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。

【 0 0 9 0 】

本発明の一実施形態において、R^{1 0 a} 及び R^{1 1 a} は、各々独立に、

40

- (i) 水素、
- (i i) - C_{1 - 4} アルキル
- (i i i) フェニル及び
- (i v) ベンジル

から選択され、

又は R^{1 0 a} 及び R^{1 1 a} は、結合して、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択される環を形成し、該環は、置換されておらず、若しくは、各々独立に、

- (I) - C_{1 - 4} アルキル、
- (I I) ハロ、

50

(I I I) ヒドロキシ及び

(I V) フェニル、

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。

【 0 0 9 1 】

本発明の一実施形態において、 $R^{1,2}$ は、

(i) - C_{1-4} アルキル (- C_{1-4} アルキルは、置換されておらず、又は 1 から 3 個のフルオロで置換されている)、

(i i) - C_{3-6} シクロアルキル、

(i i i) フェニル (フェニルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C_{1-4} アルキル、

(I I) - O - C_{1-4} アルキル、

(I I I) ハロ及び

(I V) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)、

(i v) ベンジル (ベンジルは、置換されておらず、又は、各々独立に、

(I) - C_{1-4} アルキル、

(I I) - O - C_{1-4} アルキル、

(I I I) ハロ及び

(I V) トリフルオロメチル

から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。)

から選択される。

【 0 0 9 2 】

本発明の一実施形態において、 $R^{1,2}$ は、

(i) - C_{1-4} アルキル、

(i i) - C_{3-6} シクロアルキル、

(i i i) フェニル及び

(i v) ベンジル

から選択される。

【 0 0 9 3 】

A^4 及び A^7 が不存在であり、 A^5 及び A^6 が - CH_2 - であり、 G^1 及び G^2 が = C (H) - であり、 E^1 が = N - であり、 E^2 が

【 0 0 9 4 】

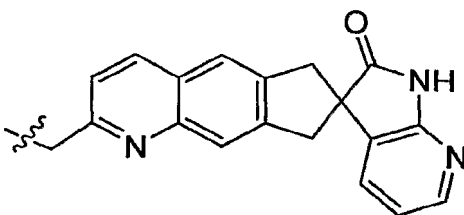
【 化 2 3 】



であり、 E^3 が = C (H) - であり、 E^4 が不存在であり、 E^5 が = C (H) - であり、 A^1 が - CH_2 - であり、 A^2 及び A^3 が不存在であり、 J が = C (R^{6a}) - であり、 K が = C (R^{6b}) - (R^{6a} 及び R^{6b} は、結合して、ピリジニル環を形成する。) である本発明の一実施形態において、以下の構造が形成する。

【 0 0 9 5 】

【 化 2 4 】



【 0 0 9 6 】

A^4 及び A^7 が不存在であり、 A^5 及び A^6 が - CH_2 - であり、 G^1 及び G^2 が = C

10

20

30

40

50

(H) - であり、E¹ が = N - であり、E² が

【0097】

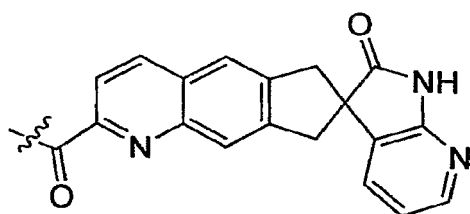
【化25】



であり、E³ が = C (H) - であり、E⁴ が不存在であり、E⁵ が = C (H) - であり、A¹ が - C (=O) - であり、A² 及び A³ が不存在であり、J が = C (R^{6a}) - であり、K が = C (R^{6b}) - (R^{6a} 及び R^{6b} は、結合して、ピリジニル環を形成する。) である本発明の一実施形態において、以下の構造が形成する。

【0098】

【化26】



10

20

【0099】

A⁴ 及び A⁷ が不存在であり、A⁵ 及び A⁶ が - CH₂ - であり、G¹ 及び G² が = C (H) - であり、E¹ が - N (H) - であり、E³ 及び E⁴ が不存在であり、E² が

【0100】

【化27】

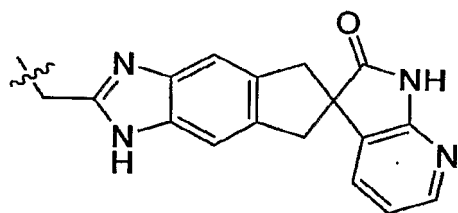


であり、E⁵ が = N - であり、A¹ が - CH₂ - であり、A² 及び A³ が不存在であり、J が = C (R^{6a}) - であり、K が = C (R^{6b}) - (R^{6a} 及び R^{6b} は、結合して、ピリジニル環を形成する。) である本発明の一実施形態において、以下の構造が形成する。

30

【0101】

【化28】



40

【0102】

A⁴ 及び A⁷ が不存在であり、A⁵ 及び A⁶ が - CH₂ - であり、G¹ 及び G² が = C (H) - であり、E¹ が = N - であり、E² が

【0103】

【化29】

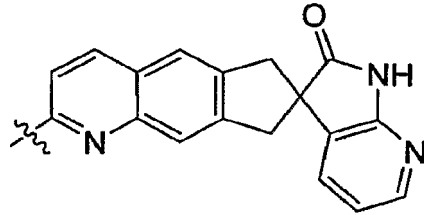


50

であり、 E^3 が $=C(H)-$ であり、 E^4 が不存在であり、 E^5 が $=C(H)-$ であり、 A^1 、 A^2 及び A^3 が不存在であり、 J が $=C(R^{6a})-$ であり、 K が $=C(R^{6b})-$ (R^{6a} 及び R^{6b} は、結合して、ピリジニル環を形成する。) である本発明の一実施形態において、以下の構造が形成する。

【0104】

【化30】



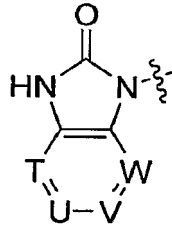
10

【0105】

B が、

【0106】

【化31】

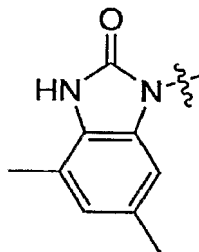


20

であり、並びに T 及び V が、それぞれメチルで置換された炭素であり、並びに U 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0107】

【化32】



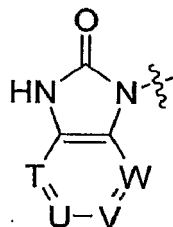
30

【0108】

B が、

【0109】

【化33】



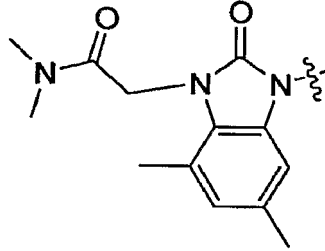
40

50

であり、並びに $-CH_2C(O)N(CH_3)_3$ で置換されており、並びに T 及び V が、それぞれメチルで置換された炭素であり、並びに U 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0110】

【化34】



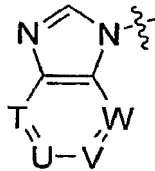
10

【0111】

B が、

【0112】

【化35】

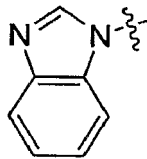


20

であり、並びに T、U、V 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0113】

【化36】



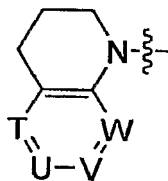
30

【0114】

B が、

【0115】

【化37】

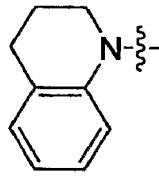


40

であり、並びに T、U、V 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0116】

【化 3 8】



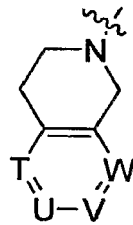
【 0 1 1 7】

B が、

10

【 0 1 1 8】

【化 3 9】

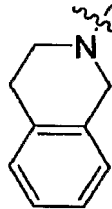


であり、並びに T、U、V 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

20

【 0 1 1 9】

【化 4 0】



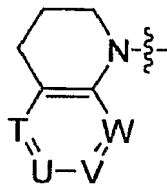
30

【 0 1 2 0】

B が、-CH₃ で置換された

【 0 1 2 1】

【化 4 1】

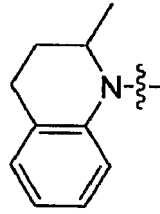


40

であり、並びに T、U、V 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【 0 1 2 2】

【化 4 2】



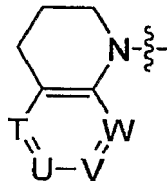
【 0 1 2 3】

B が、

10

【 0 1 2 4】

【化 4 3】

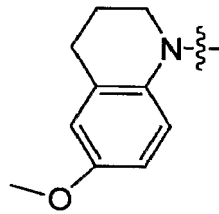


であり、Uが - O C H ₃ で置換された炭素であり、並びに T、V 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

20

【 0 1 2 5】

【化 4 4】



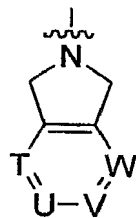
【 0 1 2 6】

B が、

30

【 0 1 2 7】

【化 4 5】

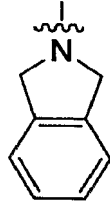


40

であり、並びに T、U、V 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【 0 1 2 8】

【化 4 6】



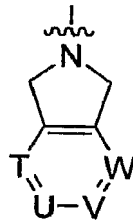
【 0 1 2 9】

B が、オキソで 2 回置換された

10

【 0 1 3 0】

【化 4 7】

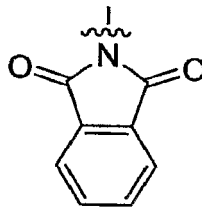


20

であり、並びに T、U、V 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【 0 1 3 1】

【化 4 8】



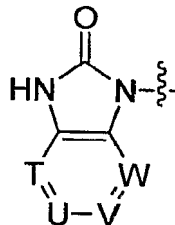
30

【 0 1 3 2】

B が、

【 0 1 3 3】

【化 4 9】

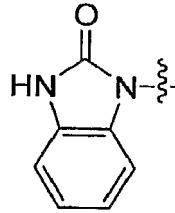


40

であり、並びに T、U、V 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【 0 1 3 4】

【化50】

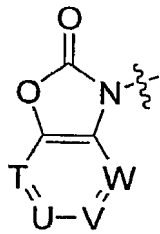


【0135】

Bが、

【0136】

【化51】



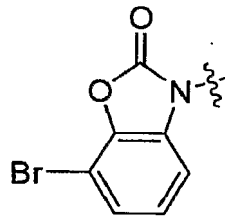
10

20

であり、Tが臭素で置換された炭素であり、並びにU、V及びWが、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0137】

【化52】



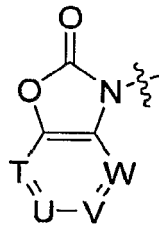
30

【0138】

Bが、

【0139】

【化53】

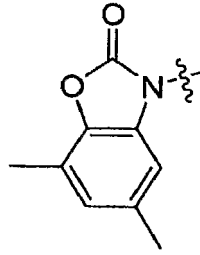


40

であり、U及びWが、それぞれ炭素であり、並びにT及びVが、それぞれメチルで置換された炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0140】

【化54】

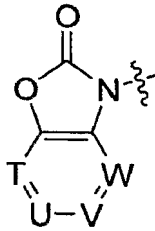


【0141】

Bが、

【0142】

【化55】



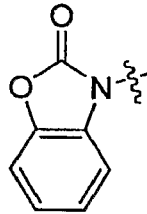
10

20

であり、並びにT、U、V及びWが、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0143】

【化56】



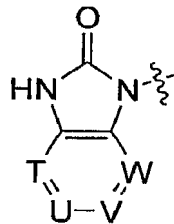
30

【0144】

Bが、メチルで置換された

【0145】

【化57】

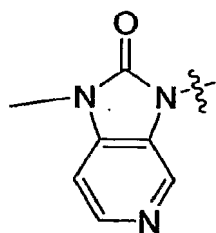


40

であり、Vが窒素であり、並びにT、U及びWが、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0146】

【化58】

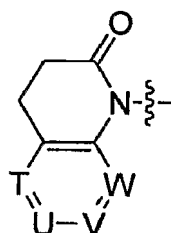


【0147】

Bが、

【0148】

【化59】



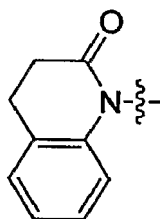
10

20

であり、並びにT、U、V及びWが、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0149】

【化60】



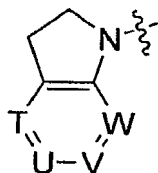
30

【0150】

Bが、

【0151】

【化61】

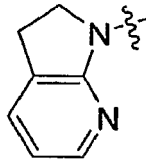


40

であり、Wが窒素であり、並びにT、U及びVが、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

【0152】

【化 6 2】

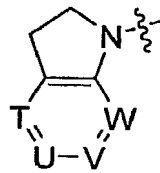


【 0 1 5 3】

B が、

【 0 1 5 4】

【化 6 3】



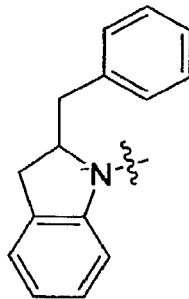
10

であり、B がベンジルで置換されており、並びに T、U、V 及び W が、それぞれ炭素である本発明のある種の実施形態において、以下の構造が形成する。

20

【 0 1 5 5】

【化 6 4】



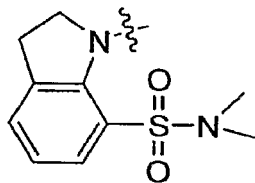
30

【 0 1 5 6】

W が、 $-SO_2N(CH_3)_2$ で置換された炭素であり、並びに T、U 及び V が、それぞれ炭素である場合、以下の構造が形成する。

【 0 1 5 7】

【化 6 5】



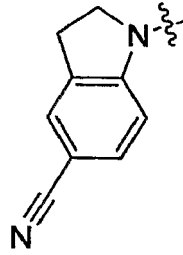
40

【 0 1 5 8】

U が、シアノで置換されており、並びに T、V 及び W が、それぞれ炭素である場合、以下の構造が形成する。

【 0 1 5 9】

【化 6 6】



;

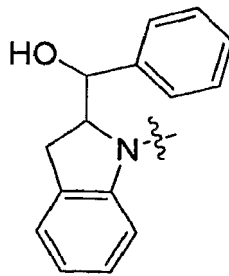
10

【0160】

Bが、 $-CH(OH)-$ (フェニル) で置換されており、並びにT、U、V及びWが、それぞれ炭素である場合、以下の構造が形成する。

【0161】

【化 6 7】



;

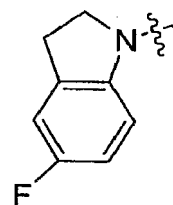
20

【0162】

Uが、フッ素で置換された炭素であり、並びにT、V及びWが、それぞれ炭素である場合、以下の構造が形成する。

【0163】

【化 6 8】



30

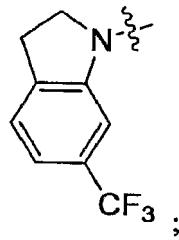
【0164】

Vが、 $-CF_3$ で置換された炭素であり、並びにT、U及びWが、それぞれ炭素である場合、以下の構造が形成する。

40

【0165】

【化 6 9】



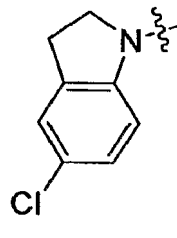
【 0 1 6 6】

10

U が、塩素で置換された炭素であり、並びに T、V 及び W が、それぞれ炭素である場合、以下の構造が形成する。

【 0 1 6 7】

【化 7 0】



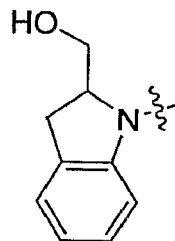
20

【 0 1 6 8】

B が、-CH₂(OH) で置換されており、並びに T、V 及び W が、それぞれ炭素である場合、以下の構造が形成する。

【 0 1 6 9】

【化 7 1】



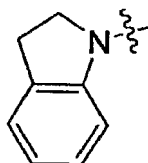
30

【 0 1 7 0】

T、U、V 及び W が、それぞれ炭素である場合、以下の構造が形成する。

【 0 1 7 1】

【化 7 2】



40

【 0 1 7 2】

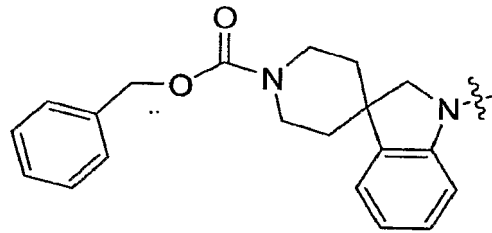
並びに、B がピペリジニルで置換されており、該ピペリジニルが -C(O)OR⁹ で置換されており、並びに R⁹ がベンジルであり、並びに T、U、V 及び W が、それぞれ炭素

50

である場合、以下の構造が形成する。

【0173】

【化73】



10

【0174】

上記構造又は亜構造の1つ又はそれ以上が、同一の表示を有する複数の置換基を表す場合には、このような各変数は、それぞれ、同様に表記された変数と同一又は別異であり得ることを理解すべきである。例えば、 R^4 が、上式IaからIeのそれぞれに2回記載されている場合、式I中の各 R^4 は、独立に、 R^4 の下で定義された亜構造の何れでもあり得る。本発明は、各 R^4 が所定の構造に対して同一でなければならない構造及び亜構造に限定されない。構造又は亜構造中に複数回出現する全ての変数についても同様である。

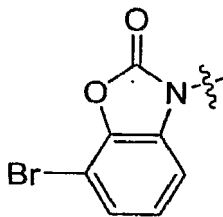
【0175】

先述の実施形態を参照して、部分が上記以外の位置で置換されているさらなる実施形態が想定されることも理解すべきである。このような位置異性体の例として、本発明は、部分：

20

【0176】

【化74】

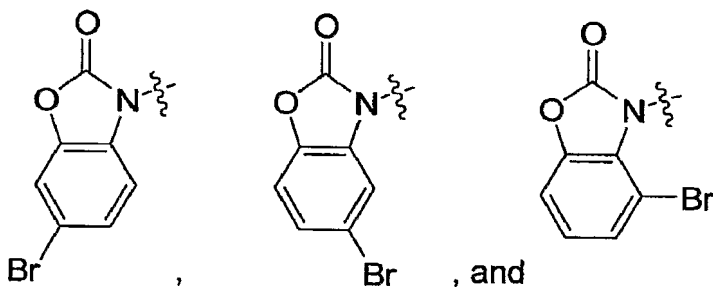


30

のみならず、部分：

【0177】

【化75】



40

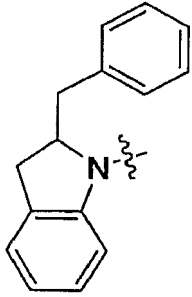
も想定する。

【0178】

同様に、本発明は、部分：

【0179】

【化76】

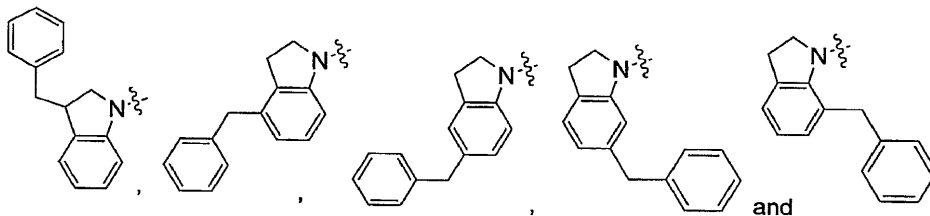


10

のみならず、部分：

【0180】

【化77】



20

も想定する。

【0181】

本発明の化合物は、1つ又はそれ以上の不斉中心を含有する場合があります。従って、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物及び個別のジアステレオマーとして存在することが可能である。分子上の様々な置換基の性質に応じて、さらなる不斉中心が存在し得る。それぞれのこのような不斉中心は、2つの光学異性体を独立に生じ、混合物中の、及び純粋な化合物又は部分的に精製された化合物としての可能な光学異性体及びジアステレオマーの全てが、本発明の中に含まれることが想定されている。本発明は、これらの化合物のこのような全ての異性体形態を包含するものとする。

【0182】

本明細書に記載されている化合物の幾つかは、オレフィン二重結合を含有し、別段の記載がなければ、E及びZ幾何異性体の両方を含むものとする。

30

【0183】

これらのジアステレオマーの独立した合成又はそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書に開示されている方法の適切な変更によって、本分野において公知のように達成され得る。それらの絶対的な立体化学は、必要であれば、公知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬で誘導体化された結晶産物又は結晶中間体のX線結晶学によって決定され得る。

【0184】

所望であれば、各鏡像異性体が単離されるように、化合物のラセミ混合物を分離し得る。分離は、ジアステレオマー混合物を形成するための、鏡像異性体として純粋な化合物への化合物のラセミ混合物の結合に続く、分別結晶又はクロマトグラフィーなどの標準的な方法による個別のジアステレオマーの分離など、本分野で周知の方法によって実施することが可能である。結合反応は、しばしば、鏡像異性体的に純粋な酸又は塩基を用いた塩の形成である。ジアステレオマー誘導体は、次いで、添加されたキラル残基の切断によって、純粋な鏡像異性体へ転化され得る。化合物のラセミ混合物は、キラル固定相を用いるクロマトグラフィー法によって直接分離することも可能であり、本方法は本分野において周知である。

40

【0185】

あるいは、化合物のあらゆる鏡像異性体は、本分野で周知の方法による、光学的に純粋

50

な、公知の立体配置の出発材料又は試薬を用いた立体選択的合成によって取得し得る。

【0186】

当業者によって理解されるように、 R^{10} 及び R^{11} 置換基の全てが環構造を形成できるわけではない。さらに、環を形成できる置換基でさえ、環構造を形成し得、又は形成し得ない。

【0187】

当業者によって理解されるように、本明細書において使用されるハロ又はハロゲンには、クロロ、フルオロ、プロモ及びヨードが含まれるものとする。

【0188】

本明細書において使用される「アルキル」とは、二重結合又は三重結合を有しない、直鎖、分岐及び環状構造を意味するものとする。従って、 C_{1-6} アルキルが、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル及びヘキシルを含むように、 C_{1-6} アルキルは、直鎖又は分岐配置で1, 2, 3, 4, 5又は6個の炭素を有する基を特定するために定義される。「シクロアルキル」は、その一部又は全部が3個又はそれ以上の原子の環を形成するアルキルである。 C_0 又は C_0 アルキルは、直接の共有結合の存在を特定するものと定義される。

10

【0189】

本明細書において使用される「アリール」とは、少なくとも一つの環が芳香族である、各環中最大7員のあらゆる安定な単環式又は二環式炭素環を意味するものとする。このようなアリール要素の例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル又はビフェニルが含まれる。

20

【0190】

本明細書において使用される「複素環」又は「複素環式」という用語は、特別の記載がある場合を除き、飽和又は不飽和の何れかであり、炭素原子並びにN、O及びSからなる群から選択される1から4個のヘテロ原子からなり、並びに窒素及び硫黄ヘテロ原子が場合によって酸化され得、窒素ヘテロ原子が場合によって四級化され得る安定な4員から7員の単環式又は安定な8員から11員の二環式複素環式環系を表し、上に定義されている複素環式環のいずれかがベンゼン環に縮合されている全ての二環式の基を含む。複素環式環は、安定な構造の生成をもたらす何れのヘテロ原子又は炭素原子にも結合され得る。このような複素環基の例には、アゼチジン、クロマン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジオキサン、ジオキソラン、ヘキサヒドロアゼピン、イミダゾリジン、イミダゾリジノン、イミダゾリン、イミダゾリノン、インドリン、イソクロマン、イソインドリン、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、モルホリン、モルホリノン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、オキセタン、2-オキソヘキサヒドロアゼピン、2-オキソピペラジン、2-オキソピペリジン、2-オキソピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピロリジン、ピロリン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、チアモルホリン、チアゾリン、チアゾリジン、チオモルホリン及びこれらのN-オキシドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0191】

本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、特別の記載がなければ、その何れの環も飽和（ピペリジニルなど）、部分飽和又は不飽和（ピリジニルなど）であり得、炭素原子並びにN、O及びSからなる群から選択される1から4個のヘテロ原子からなり、並びに窒素及び硫黄ヘテロ原子が場合によって酸化され得、窒素ヘテロ原子が場合によって四級化され得る安定な5員から7員の単環式又は安定な9員から10員の縮合二環式複素環式環系を表し、上に定義されている複素環式環のいずれかがベンゼン環に縮合されている全ての二環式の基を含む。複素環式環は、安定な構造の生成をもたらす何れのヘテロ原子又は炭素原子にも結合され得る。このようなヘテロアリール基の例としては、ベンゾイミダゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、

40

50

カルボリン、シンノリン、フラン、フラザン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリジン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアジン、トリアゾール及びこれらのN-オキシドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0192】

C₁ - C₆アルコキシのような「アルコキシ」という用語は、直鎖、分岐及び環状立体配置の、1から6個の炭素原子のアルコキシ基を含むことを表すものとする。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

10

【0193】

本明細書において「医薬として許容される」という用語は、健全な医学的判断の範疇で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは困難なしに、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適し、合理的な有益性/リスク比と整合する化合物、材料、組成物及び/又は剤形を表すために使用される。

【0194】

本明細書において使用される「医薬として許容される塩」は、親化合物の酸又は塩基塩を作製することによって親化合物が修飾されている誘導体を表す。医薬として許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。医薬として許容される塩としては、例えば、無毒な無機又は有機酸から形成された、親化合物の慣用の無毒な塩又は第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような無毒な慣用の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩；及び酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩が含まれる。

20

30

【0195】

ある種の事例において、本明細書では、「結合」及び「不存在」という用語は、本発明の特定の実施形態において存在しない原子（又は化学的部分）を表すために互換的に使用される。このような実施形態において、「結合」又は「不存在」の原子に隣接する原子は、単に互いに結合されている。例えば、本明細書に記載されている及び特許請求の範囲に記載されている本発明のある種の実施形態において、 $-A^1 - A^2 - A^3$ がBからE²を連結している場合には、A¹は、 $CR^{13}R^{14}$ として定義されるが、A²及びA³は、「不存在」と記載される。このような分子において、A¹は、A³と隣接している部分（すなわち、部分E²）と直接結合されており、亜構造B - A¹ - E²をもたらすものと理解される。特定の原子又は部分、特に、他の原子又は部分を連結又は接続する役割を果たしている原子又は部分の不存在は、このような他の原子又は部分が連結されていないことを示唆するものではない。

40

【0196】

本発明の化合物が塩基性である場合には、塩は、無機酸及び有機酸を含む医薬として許容される無毒の酸から調製され得る。このような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。本発明の一態様において、塩は、クエン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸及び

50

酒石酸である。本明細書において使用される、式 I の化合物という表記は、医薬として許容される塩も含むものであることが理解される。

【0197】

本発明の一例は、実施例及び本明細書中に開示されている化合物の使用である。本発明に属する具体的な化合物には、以下の実施例に開示されている化合物並びに医薬として許容されるそれらの塩及びそれらの個別のジアステレオマーからなる群から選択される化合物が含まれる。

【0198】

本発明の化合物は、前記化合物の有効量の投与を含む、CGRP受容体の拮抗を必要としている哺乳動物などの患者においてCGRP受容体を拮抗させる方法において有用である。本発明は、CGRP受容体のアンタゴニストとしての、本明細書中に開示されている化合物の使用に関する。霊長類、特にヒトの他に、本発明の方法に従って、様々な他の哺乳動物を治療することが可能である。

10

【0199】

本発明の別の実施形態は、CGRP受容体のアンタゴニストである化合物の治療的有効量を患者に投与することを含む、CGRP受容体が関与している前記患者中の疾病若しくは疾患を治療し、調節し、軽減し、又はCGRP受容体が関与している前記患者中の疾病若しくは疾患のリスクを低減する方法に関する。

【0200】

本発明は、さらに、本発明の化合物を医薬担体又は希釈剤と組み合わせることを含む、ヒト及び動物において、CGRP受容体活性を拮抗させるための医薬を製造する方法に関する。

20

【0201】

本方法において治療される対象は、一般的には、CGRP受容体活性の拮抗が望まれている雄性又は雌性の哺乳動物、例えばヒトである。「治療的有効量」という用語は、研究者、獣医、医師又はその他の臨床医によって求められている、組織、系、動物又はヒトの生物学的応答又は医学的応答を惹起する本発明の化合物の量を意味する。「治療」という用語は、本明細書において使用される、特に、このような疾病又は疾患に対して素因がある患者における、掲記されている症状の治療並びに防止又は予防的療法の双方を表す。

【0202】

本明細書において使用される「組成物」という用語は、特定量の指定された成分を含む製品、及び、特定量の指定された成分の組合せから、直接又は間接的に得られる全ての製品を包含するものとする。医薬組成物に関連するこのような用語は、活性成分を含む産物、及び担体を構成する不活性成分、並びに、前記成分の何れかの2つ又はそれ以上の組み合わせ、錯化若しくは凝集から、又は前記成分の1つ若しくはそれ以上の解離から、又は前記成分の1つ若しくはそれ以上の反応若しくは相互作用の他の種類から、直接若しくは間接的に得られる全ての産物を包含するものとする。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と医薬として許容される担体とを混合することによって作製される全ての組成物を包含する。「医薬として許容される」によって、担体、希釈剤又は賦形剤は、製剤の他の成分と適合性がなければならず、その服用者に対して有害であってはならないものとする。

30

40

【0203】

化合物「の投与」及び/又は「を投与する」という用語は、治療を必要としている個体に、本発明の化合物又は本発明の化合物のプロドラッグを与えることを意味するものと理解すべきである。

【0204】

本発明に係る化合物の、CGRP受容体活性のアンタゴニストとしての有用性は、本分野で公知の方法によって示され得る。^{1 2 5} I - CGRPの受容体への結合の阻害及びCGRP受容体の機能的な拮抗は、以下のように測定された。

【0205】

50

固有受容体結合アッセイ：SK-N-MC細胞膜中の受容体への ^{125}I -CGRPの結合は、実質的に記載のとおりに行った(Edvinsson et al. (2001) Eur. J. Pharmacol. 415, 39-44)。簡潔に述べると、 $10\text{ pM }^{125}\text{I}$ -CGRP及びアンタゴニストを含有する結合緩衝液[10 mM HEPES 、 $\text{pH } 7.4$ 、 5 mM MgCl_2 及び 0.2% ウシ血清アルブミン(BSA)] 1 mL 中で、膜($25\text{ }\mu\text{g}$)を温置した。室温での3時間の温置後、 0.5% のポリエチレンイミンで3時間ブロックされたGFBガラスファイバーフィルタープレート(Millipore)を通じたる過によってアッセイを停止した。氷冷したアッセイ緩衝液でフィルターを3回洗浄した後、プレートを風乾した。シンチレーション液($50\text{ }\mu\text{L}$)を添加し、Topcount(Packard Instrument)上で、放射能を計数した。Prismを使用することによってデータ解析を実施し、Cheng-Prusoff式を用いることによって、 K_i を求めた(Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108)。

10

【0206】

固有受容体機能アッセイ： 10% ウシ胎児血清、 2 mM L -グルタミン、 0.1 mM 非必須アミノ酸、 1 mM ピルビン酸ナトリウム、 100 単位/ mL ペニシリン及び $100\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ ストレプトマイシンが補充された最小必須培地(MEM)中、 37 、 95% 湿度及び 5% CO_2 で、SK-N-MC細胞を増殖させた。cAMPアッセイの場合、ポリ-D-リジンで被覆された96ウェルプレート(Becton-Dickinson)中に、 5×10^5 細胞/ウェルで細胞を播種し、アッセイの前に、約18時間培養した。リン酸緩衝化生理的食塩水(PBS, Sigma)で細胞を洗浄した後、 $300\text{ }\mu\text{M}$ イソブチルメチルキサンチンとともに、無血清MEM中で、30分間、 37 で予め温置した。アンタゴニストを添加し、CGRPの添加前に、10分間、細胞を温置した。温置をさらに15分間継続した後、細胞をPBSで洗浄し、製造業者が推奨するプロトコールに従って、cAMP測定のために処理した。100nMCGRPを用いることによって、基底を上回る最大刺激を定義した。Prismを使用することによって、用量応答曲線を作製した。用量比(DR)を計算し、完全なSchildプロットを作製するために使用した(Arunlakshana & Schild (1959) Br. J. Pharmacol. 14, 48-58)。

20

【0207】

組み換え受容体：発現ベクターpIRESHyg2(BD Biosciences Clontech)中に、 $5'$ NheI及び $3'$ PmeI断片として、ヒトCRLR(Genbank受託番号L76380)をサブクローニングした。発現ベクターpIRES puro2(BD Biosciences Clontech)中に、 $5'$ NheI及び $3'$ NotI断片として、ヒトRAM P1(Genbank受託番号AJ001014)をサブクローニングした。 10% ウシ胎児血清(FBS)、 100 単位/ mL ペニシリン及び $100\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ ストレプトマイシンが補充された、 4.5 g/L グルコース、 1 mM ピルビン酸ナトリウム及び 2 mM グルタミンを加えたDEME中で、293細胞(ヒト胎児由来腎臓細胞; ATCC#CRL-1573)を培養し、 37 及び 95% 湿度で維持した。HBS中での 0.1% EDTAを加えた 0.25% トリプシンで処理することによって、細胞を継代培養した。 75 cm^2 フラスコ中の $30\text{ }\mu\text{g}$ Lipofectamine 2000(Invitrogen)とともに、DNA $10\text{ }\mu\text{g}$ を同時形質移入することによって、安定な細胞株の生成を達成した。CRLR及びRAM P1発現構築物を、等量で同時形質移入した。形質移入の24時間後、細胞を希釈し、翌日、選択培地(増殖培地+ $300\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ ハイグロマイシン及び $1\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ ピューロマイシン)を添加した。FACS Advantage SE(Becton Dickinson)を用いた単一細胞堆積によって、クローン細胞株を作製した。細胞増殖のために、 $150\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ ハイグロマイシン及び $0.5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ ピューロマイシンになるように増殖培地を調整した。

30

40

【0208】

組換え受容体結合アッセイ：組換えヒトCRLR/RAMP1を発現している細胞をP

50

BSで洗浄し、50 mM HEPES、1 mM EDTA及び完全プロテアーゼ阻害剤 (Roche) を含有する採集緩衝液中で採集した。研究室用ホモゲナイズ装置で細胞懸濁液を破壊し、膜を単離するために、48,000 gで遠心した。250 mMスクロースを加えた採集緩衝液中に、ペレットを再懸濁し、-70 で保存した。結合アッセイのために、 $10 \text{ pM}^{125}\text{I}$ -hCGRP (Amersham Biosciences) 及びアンタゴニストを含有する1 mL結合緩衝液 (10 mM HEPES、pH 7.4、5 mM MgCl₂及び0.2% BSA) 中で、3時間、室温で膜10 µgを温置した。0.05%ポリエチレンイミンでブロックされた96ウェルGF Bガラスファイバーフィルタープレート (Millipore) を通したる過によって、アッセイを停止した。氷冷したアッセイ緩衝液 (10 mM HEPES、pH 7.4) でフィルターを3回洗浄した。シンチレーション液を添加し、Topcount (Packard) 上で、プレートを計数した。非特異的結合を測定し、結合されたCPMデータの、以下の式への非線形最小二乗フィッティングを使用することによって、見かけの解離定数 (K_d) を用いてデータ解析を実施した。

【0209】

$$Y_{obsd} = \{ (Y_{max} - Y_{min}) (\% I_{max} - \% I_{min} / 100) + Y_{min} + (Y_{max} - Y_{min}) (100 - \% I_{max} / 100) \} / \{ 1 + ([薬物] / K_i (1 + [放射線標識] / K_d))^{nH} \}$$

Yは観察された、結合されたCPMであり、 Y_{max} は結合されたカウントの合計であり、 Y_{min} は非特異的結合のカウントであり、 $(Y_{max} - Y_{min})$ は特異的な結合のカウントであり、 $\% I_{max}$ は、最大パーセント阻害であり、 $\% I_{min}$ は、最小パーセント阻害であり、放射線標識はプローブであり、 K_d は、放射性飽和実験によって測定された、受容体に対する放射線リガンドの見かけの解離定数である。

【0210】

組換え受容体機能アッセイ：ポリ-D-リジンで被覆された96ウェルプレート (Corning) 中に、85,000細胞/ウェルで、完全増殖培地中に細胞を播種し、アッセイ前に、約19時間培養する。PBSで細胞を洗浄し、次いで、L-グルタミン及び1 g/L BSAを加えた、Cellgro Complete Serum-Free/Low-Protein培地 (Mediatech, Inc.) 中で、30分間37及び95%湿度で、阻害剤とともに温置した。300 µMの濃度で、イソブチル-メチルキサンチンを細胞に添加し、30分間37で温置した。0.3 nMの濃度で、ヒトCGRPを細胞に添加し、37で5分間温置させた。CGRP刺激後、PBSで細胞を洗浄し、製造者の推奨するプロトコールに従って (cAMP SPA直接スクリーニングアッセイシステム; RPA559; Amersham Biosciences)、二段階アッセイ操作を用いて、cAMP測定のために処理を行った。用量応答曲線をプロットし、式 $y = (a - d) / (1 + (x / c)^b) + d$ (y = 応答、 x = 用量、 a = 最大応答、 d = 最小応答、 c = 変曲点及び b = 勾配) によって定義される、4パラメータロジスティックフィットから、 IC_{50} 値を求めた。

【0211】

特に、以下の実施例の化合物は、先述のアッセイにおいて、一般に約50 µM未満の K_i 又は IC_{50} 値で、CGRP受容体のアンタゴニストとしての活性を有していた。このような結果は、CGRP受容体のアンタゴニストとして使用する上での前記化合物の本質的な活性を示している。

【0212】

本発明の化合物はCGRPアンタゴニストとして作用できるので、ヒト及び動物における、特にヒトにおける、CGRPが関与する疾患のための有用な薬理学的因子となる。

【0213】

本発明の化合物は、以下の症状又は疾病の1つ又はそれ以上：頭痛；偏頭痛；群発性頭痛；慢性緊張型頭痛；疼痛；慢性疼痛；神経原性炎症及び炎症性疼痛；神経因性疼痛；眼痛；歯痛；糖尿病；非インシュリン依存性真正糖尿病；血管疾患；炎症；関節炎；気管支

10

20

30

40

50

過敏症；喘息；ショック；敗血症；オピエート禁断症状；モルヒネ耐性；男性及び女性における顔面紅潮；アレルギー性皮膚炎；乾癬；脳炎；脳外傷；てんかん；神経変性疾患；皮膚病；神経原性皮膚発赤；皮膚酒さ（skin rosaceousness）及び紅斑；炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膀胱炎；及びCGRP受容体の拮抗によって治療又は予防され得る他の症状の治療、予防、軽減、調節又はリスクの低減において有用性を有する。特に重要であるのは、偏頭痛及び群発性頭痛を含む頭痛の急性又は予防的治療である。

【0214】

本発明の化合物は、さらに、本明細書に明記されている疾病、疾患及び症状の予防、治療、調節、軽減又はリスクの低減のための方法において有用である。

10

【0215】

本発明の化合物は、さらに、他の因子と組み合わせて、前記疾病、疾患及び症状の予防、治療、調節、軽減又はリスクの低減のための方法において有用である。

【0216】

本発明の化合物は、式Iの化合物又は他の薬物が有用性を有し得る疾病又は症状の治療、予防、調節、軽減又はリスクの低減において、1つ又はそれ以上の他の薬物と組み合わせて使用し得、この場合、薬物の組み合わせが、何れかの薬物単独に比べて、より安全であり、又はより効果的である。このような他の薬物は、このような他の薬物に対して一般に使用される経路及び量で、式Iの化合物と同時に又は順次に投与され得る。式Iの化合物が1つ又はそれ以上の他の薬物とともに同時に使用される場合には、このような他の薬物及び式Iの化合物を含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかしながら、組み合わせ療法には、式Iの化合物及び1つ又はそれ以上の他の薬物が、重複する異なるスケジュールで投与される療法も含まれ得る。1つ又はそれ以上の他の活性成分と組み合わせて使用される場合には、本発明の化合物及び他の活性成分は、各々が単独に使用される場合に比べて、より低い用量で使用され得ることも想定される。従って、本発明の医薬組成物には、式Iの化合物の他に、1つ又はそれ以上の他の活性成分を含有する医薬組成物が含まれる。

20

【0217】

例えば、本発明の化合物は、エルゴタミン及びジヒドロエルゴタミン若しくは他のセロトニンアゴニスト、特に、5-HT_{1B/1D}アゴニスト、例えば、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタン及びリザトリプタン、PNU-142633などの5-HT_{1D}アゴニスト及びLY334370などの5-HT_{1F}アゴニストなどの抗偏頭痛剤；選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、例えば、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ又はパラコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ阻害剤；非ステロイド系抗炎症剤又はサイトカイン抑制抗炎症剤、例えば、イブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、スリンダク、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ケトロラク、エトドラク、メフェナム酸、メクロフェナミン酸、フルフェナミン酸、トルフェナミン酸、ジクロフェナク、オキサプロジン、アパゾン、ニメスリド、ナブメトン、テニダップ、エタネルセプト、トルメチン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ジフルニサル、サルサラート、オルサラジン又はスルファサラジンなどの化合物；又はグルココルチコイドと組み合わせて使用され得る。同様に、本発明の化合物は、アスピリン、アセトアミノフェン、フェナセチン、フェンタニル、スフェンタニル、メタドン、アセチルメタドール、ブプレノルフィン又はモルフィンなどの鎮痛剤とともに投与され得る。

30

40

【0218】

さらに、本発明の化合物は、インターロイキン-1阻害剤などのインターロイキン阻害剤；NK-1受容体アンタゴニスト、例えば、アプレピタント；NMDAアンタゴニスト；NR2Bアンタゴニスト；ブラジキニン-1受容体アンタゴニスト；アデノシンA1受容体アゴニスト；ナトリウムチャンネル遮断剤、例えば、ラモトリジン；酢酸レボメタジル

50

又は酢酸メタジルなどのオピエートアゴニスト；5-リボキシゲナーゼの阻害剤などのリボキシゲナーゼ阻害剤；受容体アンタゴニスト、例えば、インドラミン；受容体アゴニスト；バニロイド受容体アンタゴニスト；レニン阻害剤；グランザイムB阻害剤；サブスタンスPアンタゴニスト；エンドセリンアンタゴニスト；ノルエピネフリン前駆体；ジアゼパム、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド及びクロラゼペートなどの抗不安薬；セロトニン $5HT_2$ 受容体アンタゴニスト；コデイン、ヒドロコドン、トラマドール、デキストロプロボキシフェン及びフェブタニルなどのオピオイドアゴニスト；mGluR5アゴニスト、アンタゴニスト又は強化物質；GABA_A受容体調節物質、例えば、アカンプロセート；ニコチンを含むニコチン性アンタゴニスト又はアゴニスト；ムスカリン性アゴニスト又はアンタゴニスト；選択的セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチン、エシタロプラム又はシタロプラム；抗うつ剤、例えば、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミン、ベンラファキシン、ドキセピン、プロトリプチリン、デシプラミン、トリミプラミン又はイミプラミン；ロイコトリエンアンタゴニスト、例えば、モンテルカスト又はザフィルルカスト；酸化窒素の阻害剤又は酸化窒素の合成の阻害剤と組み合わせて使用される。

10

【0219】

また、本発明は、ギャップジャンクション阻害剤；シバミドなどの神経細胞のカルシウムチャンネル遮断剤；LY293558などのAMPA/K_Aアンタゴニスト；受容体アゴニスト；及びビタミンB₂と組み合わせて使用され得る。

20

【0220】

また、本発明の化合物は、エルゴタミン及びジヒドロエルゴタミン以外のエルゴートアルカロイド、例えば、エルゴノビン、エルゴノビン、メチルエルゴノビン、メテルゴリン、エルゴロイドメシラート、ジヒドロエルゴコルニン、ジヒドロエルゴクリスチン、ジヒドロエルゴクリプチン、ジヒドロ- -エルゴクリプチン、ジヒドロ- -エルゴクリプチン、エルゴトキシシン、エルゴコルニン、エルゴクリスチン、エルゴクリプチン、 -エルゴクリプチン、 -エルゴクリプチン、エルゴシン、エルゴスタン、プロモクリプチン又はメチセルギドと組み合わせて使用され得る。

【0221】

さらに、本発明の化合物は、チモロール、プロパノロール、アテノロール、メトプロロール又はナドロールなどの -アドレナリン作動性アンタゴニスト；MAO阻害剤、例えば、フェネルジン；カルシウムチャンネル遮断剤、例えば、フルナリジン、ジルチアゼム、アムロジピン、フェロジピン、ニソリピン、イスラジピン、ニモジピン、ロメリジン、ベラパミル、ニフェジピン又はプロクロルペラジン；オランザピン、ドロペリドール、プロクロルペラジン、クロルプロマジン及びクエチアピンなどの神経遮断薬；トピラメート、ゾニサミド、トナベルサット、カラベルサット、レベチラセタム、ラモトリジン、チアガピン、ギャバペンチン、プレガバリン又はジバルプロエックスナトリウムなどの抗けいれん薬；アンギオテンシンIIアンタゴニスト、例えば、ロサルタン、イルベサルチン、バルサルタン、エプロサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、メドキシミル、キャンデサルタン及びキャンデサルタンシレキセチル、アンギオテンシンIIアンタゴニスト、リシノプリル、エナラプリル、カプトプリル、ベナゼプリル、キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリル及びトランドラプリルなどのアンギオテンシン変換酵素阻害剤などの降圧剤；又はボツリヌス毒素A型若しくはB型と組み合わせて使用され得る。

30

40

【0222】

本発明の化合物は、カフェイン、H₂アンタゴニスト、シメチコン、水酸化アルミニウム又は水酸化マグネシウムなどの増強物質；オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン又はレボ-デスオキシ-エフェドリンなどのうっ血除去薬；カラミフェン、カルベタペンタン又はデキストロメトロファンなどの鎮咳薬；利尿剤；メトクロプラミド又はドンペリドンなどの消化管運動改善薬；アクリバスチン、アザタジン、プロモジフェンヒドラミン、プロムフェニラミン、カルビノキサミ

50

ン、クロルフェニラミン、クレマスチン、デクスプロムフェニラミン、デスクロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ロラタジン、フェニダミン、フェニラミン、フェニルトロキサミン、プロメタジン、ピラミン、テルフェナジン、トリプロリジン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン又はシュードエフェドリンなどの鎮静又は非鎮静抗ヒスタミンと組み合わせて使用され得る。本発明は、制吐剤と組み合わせても使用され得る。

【0223】

特に好ましい実施形態において、本発明の化合物は、エルゴタミン又はジヒドロエルゴタミン；5-HT₁アゴニスト、特に、5-HT_{1B/1D}アゴニスト、特に、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタン、アビトリプタン及びリザトリプタン及び他のセロトニンアゴニスト；並びに選択的シクロオキシゲナーゼ-2-阻害剤、特に、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ又はパラコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ阻害剤などの抗偏頭痛薬と組み合わせて使用される。

10

【0224】

上の組み合わせには、1つの他の活性化合物との本発明の化合物の組み合わせのみならず、2つ又はそれ以上の他の活性化合物との本発明の化合物の組み合わせが含まれる。同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾病又は症状の予防、治療、調節、軽減又はリスクの低減において使用される他の薬物と組み合わせて使用され得る。このような他の薬物は、このような他の薬物に対して一般に使用される経路及び量で、本発明の化合物と同時に又は順次に投与され得る。本発明の化合物が1つ又はそれ以上の他の薬物とともに同時に使用される場合には、本発明の化合物に加えて、このような他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物のほかに、1つ又はそれ以上の他の活性成分も含有する医薬組成物が含まれる。

20

【0225】

他の活性成分に対する本発明の化合物の重量比は変動し得、各成分の有効用量に依存する。一般に、それぞれの有効用量が使用される。従って、例えば、本発明の化合物が別の薬剤と組み合わせられる場合には、他の薬剤に対する本発明の化合物の重量比は、一般に、約1000:1から約1:1000、又は約200:1から約1:200の範囲である。本発明の化合物と他の活性成分の組み合わせも、一般に、上記範囲内に属するが、各事例において、各活性成分の有効用量を使用すべきである。

30

【0226】

このような組み合わせにおいて、本発明の化合物及び他の活性因子は、別個に又は組み合わせて投与され得る。さらに、1つの要素の投与は、他の因子の投与前、投与と同時に又は投与後であり得、同一又は別異の投与経路を介し得る。

【0227】

本発明の化合物は、経口的、非経口的（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、脳室内、大槽内注射若しくは注入、皮下注射又はインプラント）によって、吸入スプレー、経鼻、膈、直腸、舌下若しくは局所投与経路によって投与され得、各投与経路に適した、医薬として許容される無毒の慣用担体、佐剤及びビヒクルを含有する適切な投薬単位製剤中に、単独で又は一緒に製剤化され得る。温血動物の治療の他に、本発明の化合物は、ヒトにおける使用に対しても効果的である。

40

【0228】

本発明の化合物を投与するための医薬組成物は、投薬単位形態で都合よく与えることができ、薬学の分野で周知の何れかの方法によって調製され得る。全ての方法は、活性成分を、1つ又はそれ以上の補助成分を構成する担体と一緒にする工程を含む。一般的に、医薬組成物は、活性成分を、液体担体若しくは細かく砕かれた固体担体又は両者と、均一及び緊密に混合し、次いで、必要であれば、所望の製剤になるように生成物を成形することによって調製される。医薬組成物中において、活性化合物は、疾病の過程又は症状に対して所望の効果をもたらすのに十分な量で含まれる。本明細書において使用される「組成

50

物」という用語は、指定された量の指定された成分を含む製品、及び、指定された量の指定された成分の組合せから、直接又は間接的に得られる全ての製品を包含するものとする。

【0229】

活性成分を含有する医薬組成物は、経口用途、例えば、錠剤、トローチ剤、舐剤、水性又は油性懸濁液剤、分散性散剤又は顆粒剤、エマルジョン、溶液、硬若しくは軟カプセル剤、又はシロップ剤若しくはエリキシル剤に適した形態であり得る。経口で使用することが意図された組成物は、医薬組成物の製造の分野で公知の何れかの方法に従って調製することができ、このような組成物は、医薬として上品で、口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び防腐剤からなる群から選択される1つ又はそれ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適切である、医薬として許容される無毒の賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであり得る。錠剤は、被覆しなくてもよく、又は消化管中での崩壊及び吸収を遅らせることにより、より長期にわたって持続的な作用を提供するための公知の技術によって被覆してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を使用し得る。制御された放出のための浸透圧治療錠剤を形成するために、U. S. Patent Nos. 4, 256, 108; 4, 166, 452及び4, 265, 874に記載されている技術によっても、錠剤を被覆し得る。急速融解錠剤又はウェハース、急速溶解錠剤又は急速溶解フィルムなど、即時放出のために、経口錠剤も製剤化され得る。

10

20

【0230】

経口用製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセル剤、又は活性成分が、水若しくはオイル媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン若しくはオリーブオイルと混合されている軟質ゼラチンカプセル剤として与えることもできる。

【0231】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適する賦形剤と混合された活性材料を含有する。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアラビアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然に存在するホスファチド、例えば、レシチン、又はアルキレンオキシドの脂肪酸との縮合産物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドの長鎖脂肪酸アルコールとの縮合産物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどのエチレンオキシドの脂肪酸由来部分エステル及びヘキシトールとの縮合産物、又はエチレンオキシドの脂肪酸由来部分エステル及びヘキシトール無水物との縮合産物、例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。水性懸濁液は、1つ又はそれ以上の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル、1つ又はそれ以上の着色剤、1つ又はそれ以上の着香剤及びスクロース又はサッカリンなどの1つ又はそれ以上の甘味剤も含有し得る。

30

40

【0232】

油性懸濁液は、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナッツ油、又は液体パラフィンなどの鉱物油中に活性成分を懸濁することによって調合され得る。油性懸濁液は、濃縮剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有し得る。口当たりのよい経口調製物を提供するために、上述のものなどの甘味剤、及び着香剤を添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することによって保存することができる。

【0233】

50

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散可能な粉末及び顆粒は、分散又は湿潤剤、懸濁剤及び1又はそれ以上の防腐剤と混合された活性成分を与える。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既述されたものが例として挙げられる。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、着香剤及び着色剤も存在し得る。

【0234】

本発明の医薬組成物は、水中油エマルジョンの形態とすることもできる。油相は、植物油、例えば、オリーブ油若しくはラッカセイ油、若しくは鉱物油、例えば、液体パラフィン、又はこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然に存在するゴム、例えば、アラビアゴム及びトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド、例えば、ダイズ、レシチン、並びに脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレアート、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合産物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなどであり得る。エマルジョンは、甘味料及び着香剤も含有し得る。

10

【0235】

シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースとともに調合され得る。かかる製剤は、粘滑薬、防腐剤及び着香剤及び着色剤を含有し得る。

【0236】

前記医薬組成物は、無菌注射用水性又は油性懸濁液の形態でもあり得る。この懸濁液は、適切な上記分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて、公知の方法に従って調合され得る。無菌の注射可能な調製物は、非経口的に許容される無毒の希釈剤又は溶媒中の無菌注射可能溶液又は懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液とすることもできる。使用され得る許容可能なビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル溶液及び等張の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒又は懸濁媒体として慣用される。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドなどの、任意の無刺激性不揮発性油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に用途を見出す。

20

【0237】

本発明の化合物は、薬物を直腸投与するために、坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温では固体であるが、直腸温では液体であり、このため、直腸内で融解して薬物を放出し得る適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製することができる。このような材料は、カカオバター及びポリエチレングリコールである。

30

【0238】

局所に使用する場合は、本発明の化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、液剤又は懸濁液剤などが使用される。同様に、局所投与のために、経皮パッチも使用され得る。

【0239】

本発明の医薬組成物及び方法は、上記病的症状の治療において通常適用される、本明細書中に記載されている他の治療的活性化合物をさらに含み得る。

【0240】

CGRP受容体活性の拮抗を必要とする症状の治療、予防、調節、軽減又はリスクの軽減において、適切な投薬レベルは、一般に、単回又は複数回投薬で投与することができる約0.01から500mg/kg患者体重/日である。適切な投薬レベルは、約0.01から250mg/kg/日、約0.05から100mg/kg/日又は約0.1から50mg/kg/日であり得る。この範囲内で、投薬量は、0.05から0.5、0.5から5又は5から50mg/kg/日であり得る。経口投与の場合、組成物は、治療されるべき患者への投薬量の症状による調整のために、活性成分1.0から1000mg、特に、活性成分1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及び1000.0mgを含有する錠剤の形態で提供され得る。化合物は、1から4回/日という治療計画で投与され

40

50

得、又は1回若しくは2回/日で投与され得る。

【0241】

頭痛、偏頭痛、群発性頭痛又は本発明の化合物が適応症となる他の疾患を治療し、予防し、調節し、軽減し又はそのリスクを低減する場合には、本発明の化合物が、単回一日用量として、若しくは一日に2から6回の分割用量で、又は徐放形態で与えられる、約0.1mgから約100mg/kg動物体重の一日投薬量で投与される場合に、一般に、満足な結果が得られる。多くの大型哺乳動物の場合、合計一日投薬量は、約1.0mgから約1000mg、又は約1mgから約50mgである。70kgの成人のヒトの場合には、合計一日用量は、一般に、約10mgから約1000mgである。この投薬計画は、最適な治療的応答を与えるために調整され得る。

10

【0242】

しかしながら、具体的な患者に対する具体的な投薬レベル及び投薬の頻度は、変動し得、使用されている具体的な化合物の活性、代謝安定性及びその化合物の作用の長さ、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与の様式及び時間、排泄の速度、薬物の組み合わせ、具体的な病気の重篤度並びに治療を受けている宿主など様々な因子に依存することが理解される。

【0243】

本発明の化合物を調製するための幾つかの方法が、以下のスキーム及び実施例に例示されている。出発材料は、本分野において公知の手順に従って、又は本明細書に記載されているように作製される。

20

【0244】

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発材料、試薬及び慣用の合成手順を用いて、以下のスキーム及び実施例又はその改変に従って、容易に調製することが可能である。これらの反応において、それ自体、当業者に公知であるが、より詳しく挙げられていない変形物を用いることも可能である。本発明において特許請求の範囲に記載されている化合物を作製するための一般的な手順は、以下のスキームを読むことによって、当業者によって容易に理解され得る。

【0245】

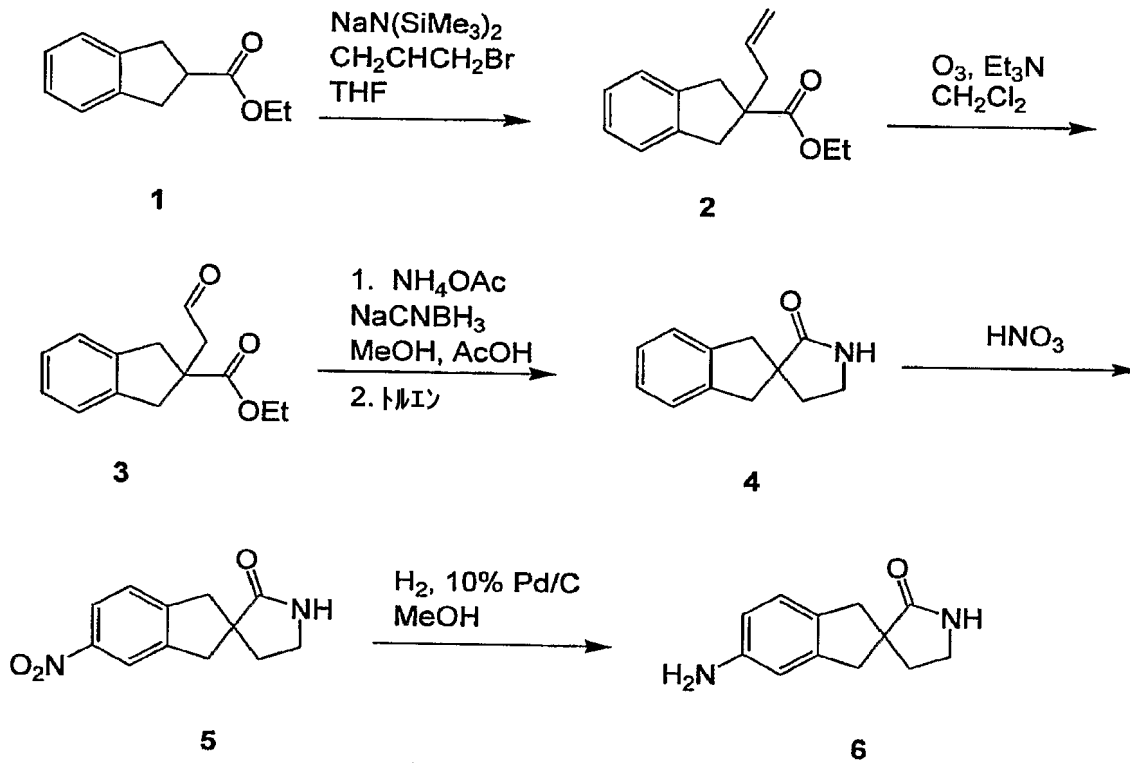
アニリン中間体の合成は、スキーム1-5に記載されているとおりに実行することが可能である。適切に置換された出発物質の使用又はあらゆる中間体及び/又は最終生成物の誘導体化により、様々な置換基を有するアニリン中間体を当技術分野で周知の方法によって所望どおりに調製し得る。

30

【0246】

【化 7 8】

スキーム 1



10

20

【0247】

代表的なスピロラクタムアニリン(6)の合成が、スキーム1に図示されている。アリルブロミド及びナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドを使用し、周知のエチルインダン-2-カルボキシレート(1、Schaaf et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 328-334)をアルキル化し、2を形成することが可能である。オゾンとのアリル基の酸化により、アルデヒド3を生成することが可能であり、酢酸アンモニウム及びシアノホウ水素化ナトリウムで処理してトルエン中で加熱した後、ラクタム4に環化する。アンモニア以外のアミンとアルデヒド3との還元的アミノ化を用い、ラクタム4の様々なN保護類縁体を提供することが可能で、ラクタム保護基を除去する前に後続の化学段階を促進し得る。例えば、70%硝酸を使用して中間体のラクタムを硝酸処理することが可能であり、触媒水素化などの様々な周知の方法を用い、生じたニトロ化合物5を還元し、アニリン中間体6を提供することができる。有機合成の当業者は、この方法の簡単な変更を用い、他のラクタム環サイズを有する別のスピロラクタム中間体入手することができる。更に、代替りの出発物質のインダン1への用途を利用し、テトラリンベースのスピロラクタムなどの異なる生成物を提供し得る。

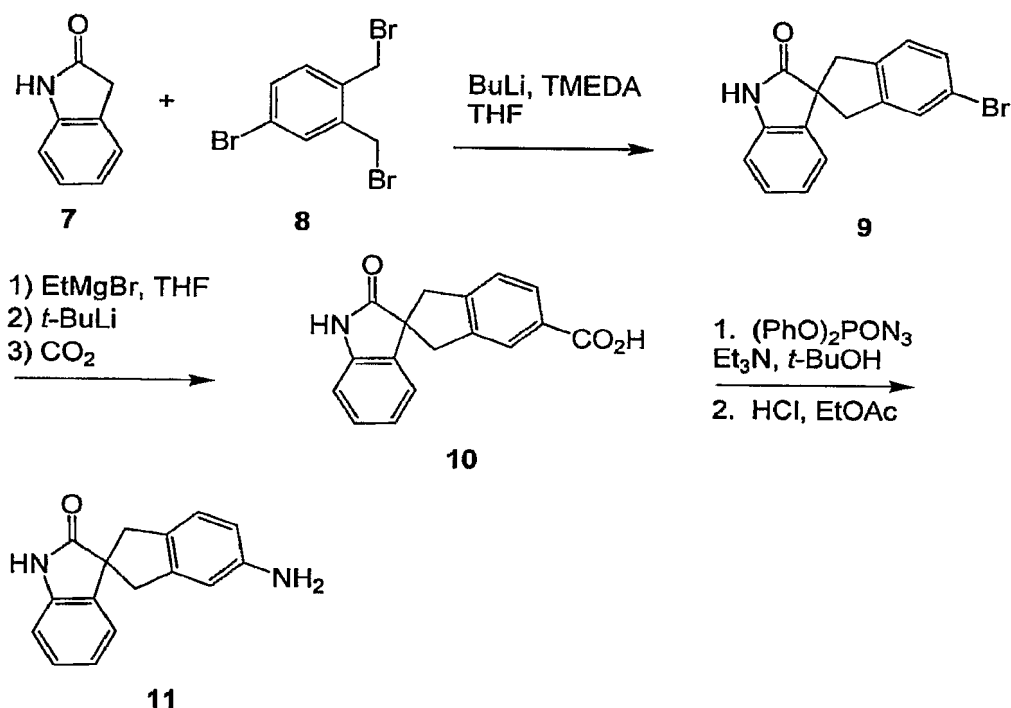
30

【0248】

40

【化 7 9】

スキーム 2



【 0 2 4 9 】

スキーム 2 では、スピロオキシンドール中間体の合成例を示している。オキシンドール (7) をブチリチウム及びテトラメチルエチレンジアミンと処理し、続いてジハロゲン化物又は 4 - ブロモ - 1 , 2 - ビス (ブロモメチル) ベンゼン [Anderson et al. , J . Org . Chem . 1979 , 44 (9) , 1519 - 1533] などのその同等物との処理により、スピロオキシンドール 9 をもたらす。エチルマグネシウムブロミド及び tert - ブチリチウムと処理し、生じた有機リチウム種を二酸化炭素で消去することにより、ブロミドをカルボン酸 (10) に転化することができる。tert - ブタノール中のジフェニルホスホリルアジドを使用するクルチウス転位に続いて、塩酸を用いた脱保護化により、アニリン 11 を提供できる。濃硫酸中のナトリウムアジドと酸 10 との処理などの別の条件を使用し、アニリン 11 を提供することも可能である。

【 0 2 5 0 】

スキーム 3 は、スキーム 1 で示されている方法と同様の方法を使用し、スピロイミド誘導体 16 への経路を例示している。エチルインダン - 2 - カルボキシレート (1) を tert - ブチルプロモアセタートでアルキル化し、ジエステル 12 を形成し得る。12 の塩基性、次いで酸性、加水分解条件において、二酸 13 を提供できる。二酸 13 を多数の様々な試薬と処理することにより、イミド 14 又はその誘導体を提供することができる。スキーム 3 において、塩化アセチルの存在下で 13 を加熱し、続いてアンモニアと反応させることでスピロイミド 14 を得る。トリフルオロ酢酸中の亜硝酸ナトリウムと反応させ、続いてパラジウム上での水素化により、アニリン 16 を提供できる。

【 0 2 5 1 】

10

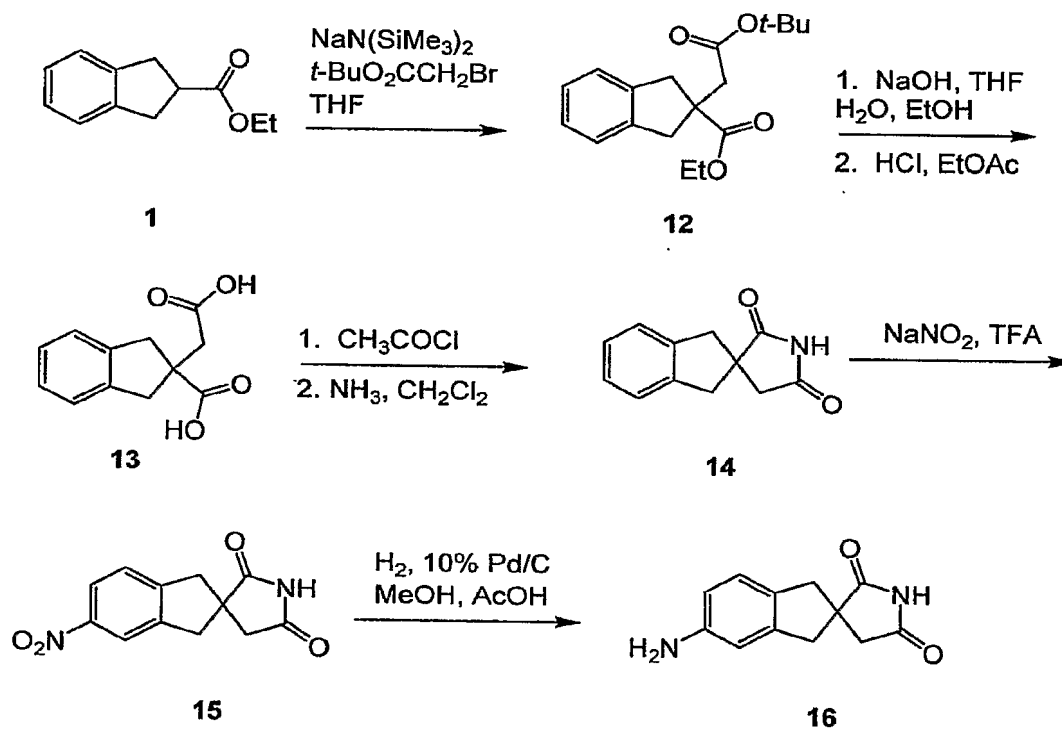
20

30

40

【化 8 0】

スキーム 3



10

20

【 0 2 5 2】

スピロアザオキシインドール中間体の代表的な合成がスキーム 4 に示されている。7-アザインドール(17)を、スキーム 4 に示されている 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基などの様々な保護基で保護することが可能である。Marfat and Carter の方法(Tetrahedron Lett., 1987, 28, 4027-4030)に従って、18 をピリジンヒドロプロミドペルプロミドと処理してジプロモアザオキシインドール 19 を提供し、亜鉛との反応により、対応のアザオキシインドール 20 に還元可能である。DMF 中の炭酸セシウムを使用し、1,2-ビス(プロモメチル)-4-ニトロベンゼン(21, Cava et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 5413-5415)を用いた 20 の重要なアルキル化を行い、スピロアザオキシインドール 22 を得る。様々な他の塩基及び溶媒がこのアルキル化反応で使用され、ここで示すジプロミドとは異なるアルキル化剤の使用により、他の生成物をもたらすことができる。例えば、パラジウム上の水素化を用いたニトロ化合物 22 の還元及び二段階の脱保護化により、対応するアニリン 24 を得る。スキーム 4 に示されている方法は、20 などのアザオキシインドールに限定されないが、適切に保護された様々な複素環系に適用し、対応のスピロ化合物を得ることが可能である。

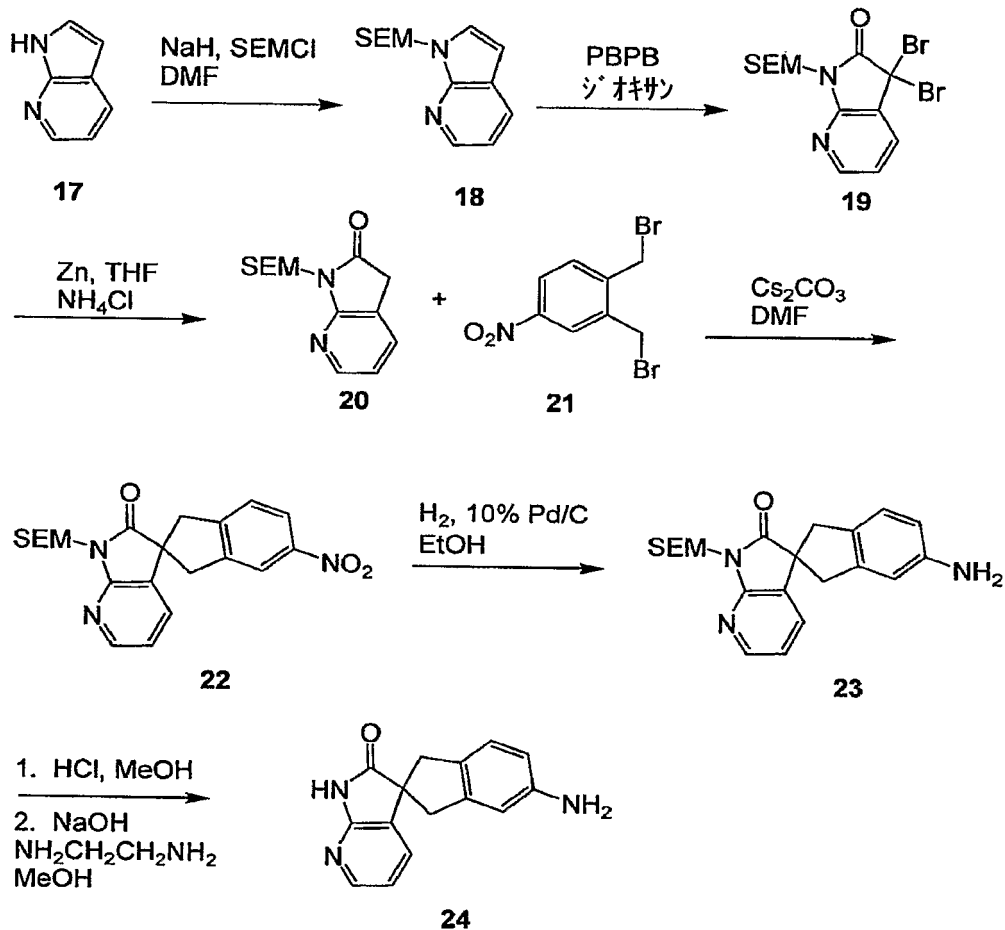
30

【 0 2 5 3】

40

【化 8 1】

スキーム 4



10

20

【0254】

スキーム 4 に図示されているようなスピロアザオキシインドール中間体を分解し、当業者が良く知る技術を使用して純粋な鏡像異性体を得ることが可能である。例えば、Chiral Pak OD カラム上での保護中間体 23 のクロマトグラフィーを用いて、個々の鏡像異性体 (R) - 23 及び (S) - 23 を得ることができ、二段階の脱保護化により、これらの鏡像異性体を、対応するアニリン [(R) - 24 及び (S) - 24] に転化することが可能である。ここで説明される方法を、鏡像異性体的に純粋なこのようなアニリン中間体に適用し、本発明の化合物の個別の鏡像異性体を得ることが可能である。ジアステレオマー塩の分別結晶化などの他の方法により分割を行うことができ、これは別の合成中間体又は最終生成物に対して実行可能である。或いは、重要中間体の不斉合成を用いて鏡像異性体的に濃縮された最終生成物を提供し得る。

30

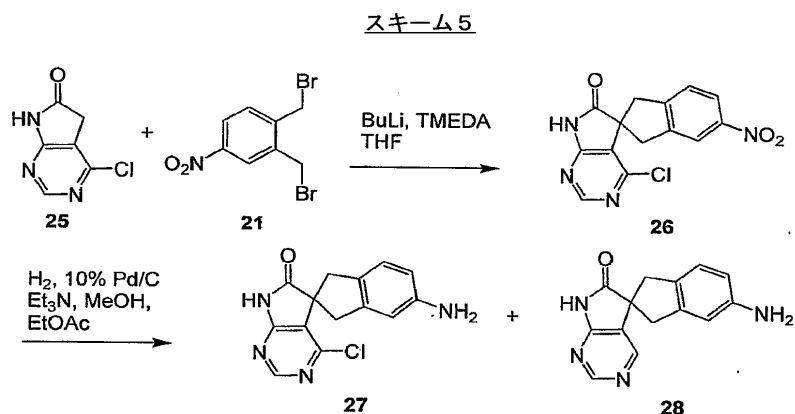
【0255】

スキーム 4 に記載されている方法と関連した方法の例として、アルキル化反応の別の条件を使用する、スピロアザオキシインドール化合物の合成がスキーム 5 に要約されている。公表された方法を使用して、6-クロロ-デアザプリンをスキーム 5 における出発物質の 4-クロロ-ジアザオキシインドール 25 に転化する (Sun et al., Bioart. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 2153 - 2157)。

40

【0256】

【化 8 2】



【 0 2 5 7】

スキーム 2 に示されている条件と同様の条件下におけるジプロミド 2 1 とのアルキル化により、スピロジアザオキシインドール 2 6 を提供することが可能である。3 0 p s i にて 2 時間の水素化を行い、アニリン 2 7 を提供することができるのに対して、更に高い圧力 (5 5 p s i) 及び更に長い反応時間 (1 8 0 時間) での水素化により、デス - クロロ類縁体 2 8 を提供できる。

【 0 2 5 8】

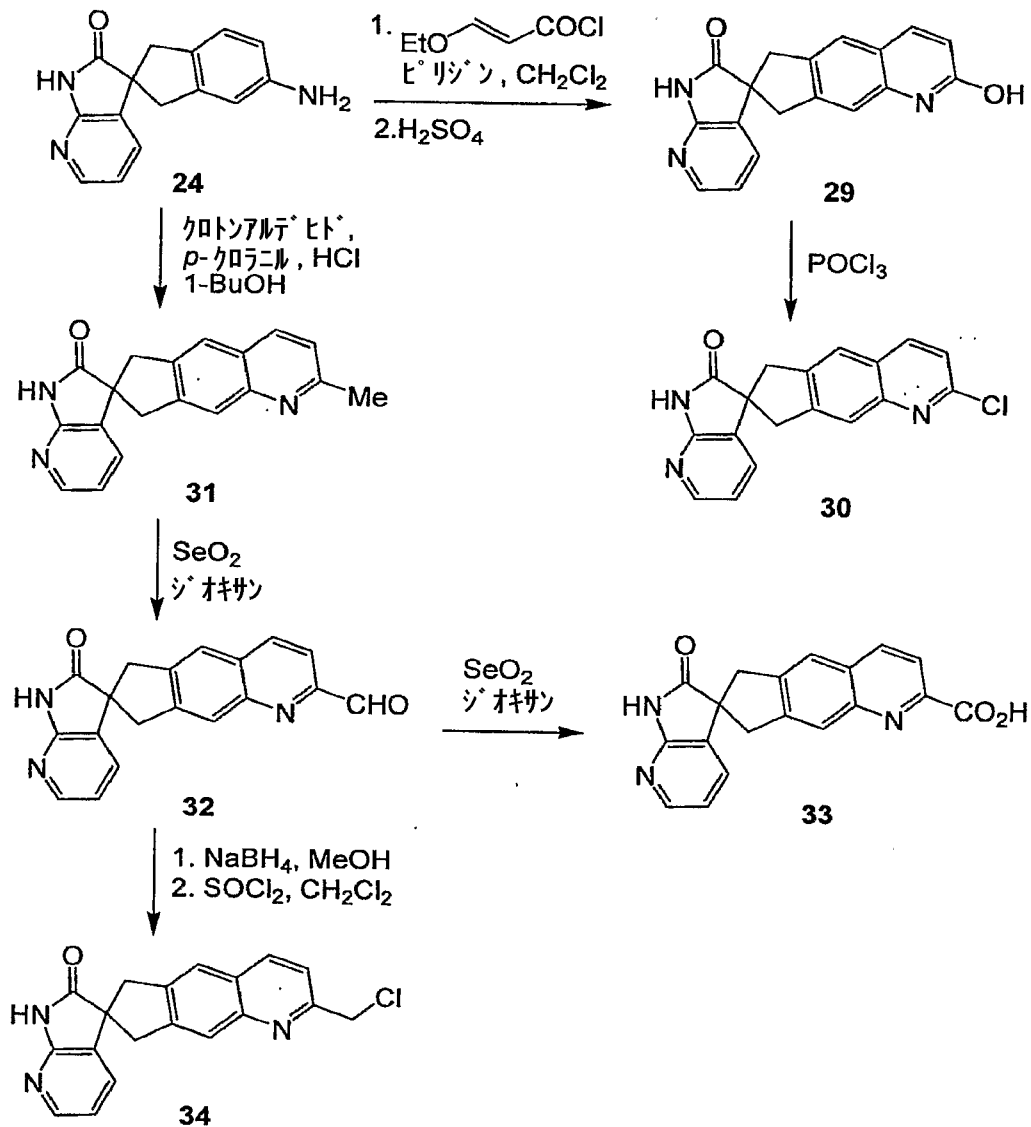
スキーム 1 - 5 に記載されている中間体などのアニリン中間体は、本発明の化合物合成で有用な様々な他の重要中間体に転化することが可能である。例えば、スキーム 6 は、代表的なアニリンを複数のキノリン中間体へ転化する方法を図示している。

【 0 2 5 9】

20

【化 8 3】

スキーム 6



10

20

30

【0260】

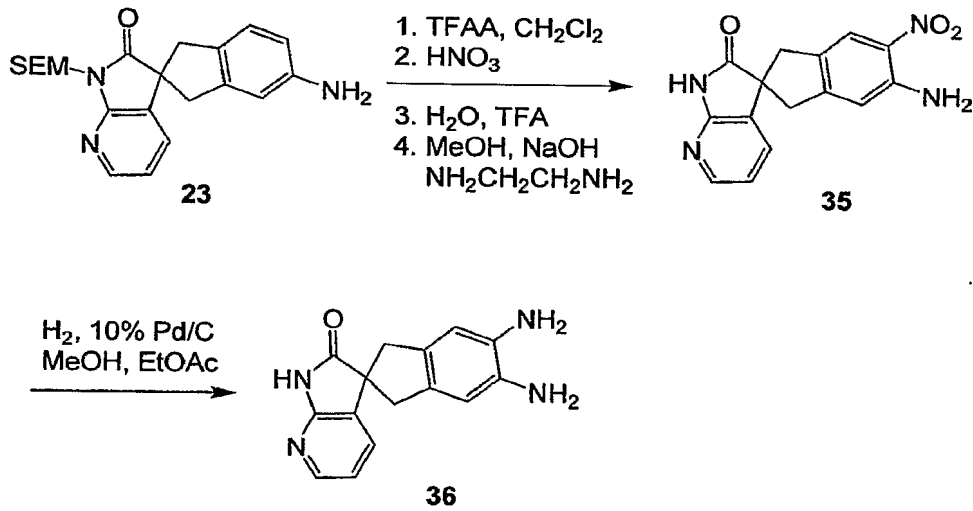
(E)-3-エトキシアクリロイルクロリドを用いてアニリン24をアシル化し、生じたアミドを硫酸で処理することによってヒドロキシキノリン29を得、オキシ塩化リン中で加熱することによって、対応するクロリド30へ転化できる。酸及び酸化剤の存在下において、アニリン24をクロトンアルデヒドと縮合し、2-メチルキノリン31を得る。同様の条件下において、他のアルデヒドを使用し、その他の置換されたキノリンをもたらすことができる。使用する酸化剤量及び反応持続時間に応じて、キノリン31を二酸化セレンで酸化し、アルデヒド32又はカルボン酸33の何れかを提供することができる。アルデヒド32の水素化ホウ素ナトリウムでの還元によって対応するアルコールが得られ、このアルコールの塩化チオニルとの処理を用いてクロリド34を得ることが可能である。様々な周知の方法を使用して、30、32、33及び34などの中間体を本発明の化合物に転化し得る。スキーム6には、アニリン24を用いた方法が例示されているが、本明細書に記載されているものなど、様々なアニリン基質を用いて、様々なキノリン中間体を提供し得ることが理解される。

40

【0261】

【化 8 4】

スキーム 7



10

【0262】

スキーム 7 は、有効なジアミン中間体の合成を図示している。標準的なニトロ化条件化において、アニリン 23 をトリフルオロアセトアニリドに転化し、続いて保護基の除去によりニトロアニリン 35 を得る。例えば、触媒的水素化によってこのニトロ化合物を還元し、フェニレンジアミン 36 を得る。同様のニトロアニリン中間体 (35) を使用し、他の有用なジアミン中間体を得ることが可能である。他の例がスキーム 8 に示されており、35 を合成し、2-アミノフェネチルアミン 42 を得る。ニトロアニリンのジアゾ化に続いてジアゾニウム塩をヨウ化カリウムと反応させることによって 37 を取得し、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基で保護し得る。生じたヨウ化物 38 は汎用中間体であり、様々な周知の方法を通して修飾することが可能である。例えば、パラジウム接触カップリングを用いてエステル 39 などの多数の様々な生成物を得ることができ、これは、スキーム 8 に示されているように、ヨウ化物のカップリング対が 2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル亜鉛クロリドである場合に得られる。tert-ブチルエステル及び SEM 保護基を同時に除去することによって酸 40 が得られる。この酸はアルコールに還元することが可能であり、DPPA でその後処理することによって、アルコールが対応するアジド 41 に転化される。触媒水素化又は他の多数の周知の方法を使用して、ニトロ及びアジドの両部分を還元し、対応するジアミン 42 を得ることができる。

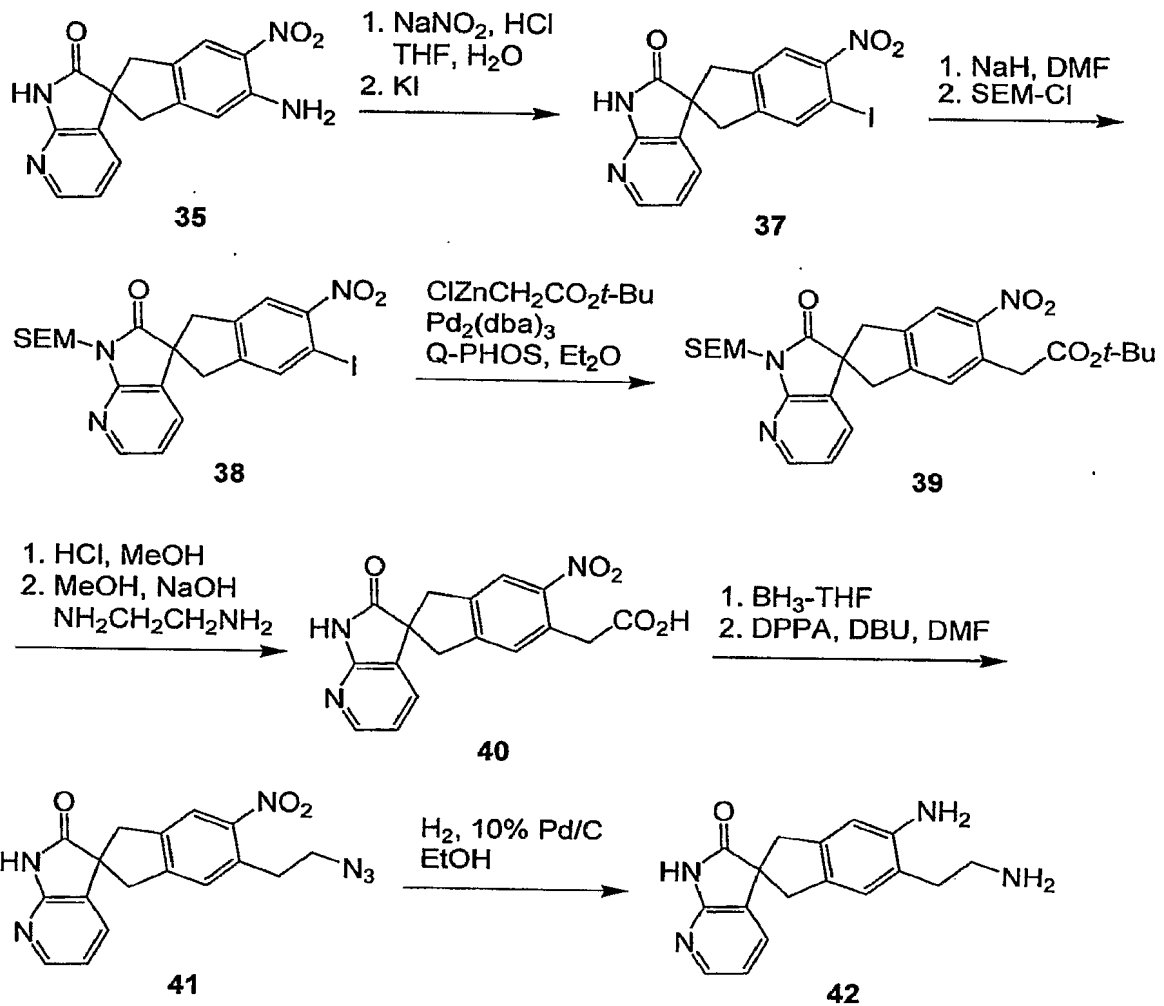
20

30

【0263】

【化 8 5】

スキーム 8



10

20

30

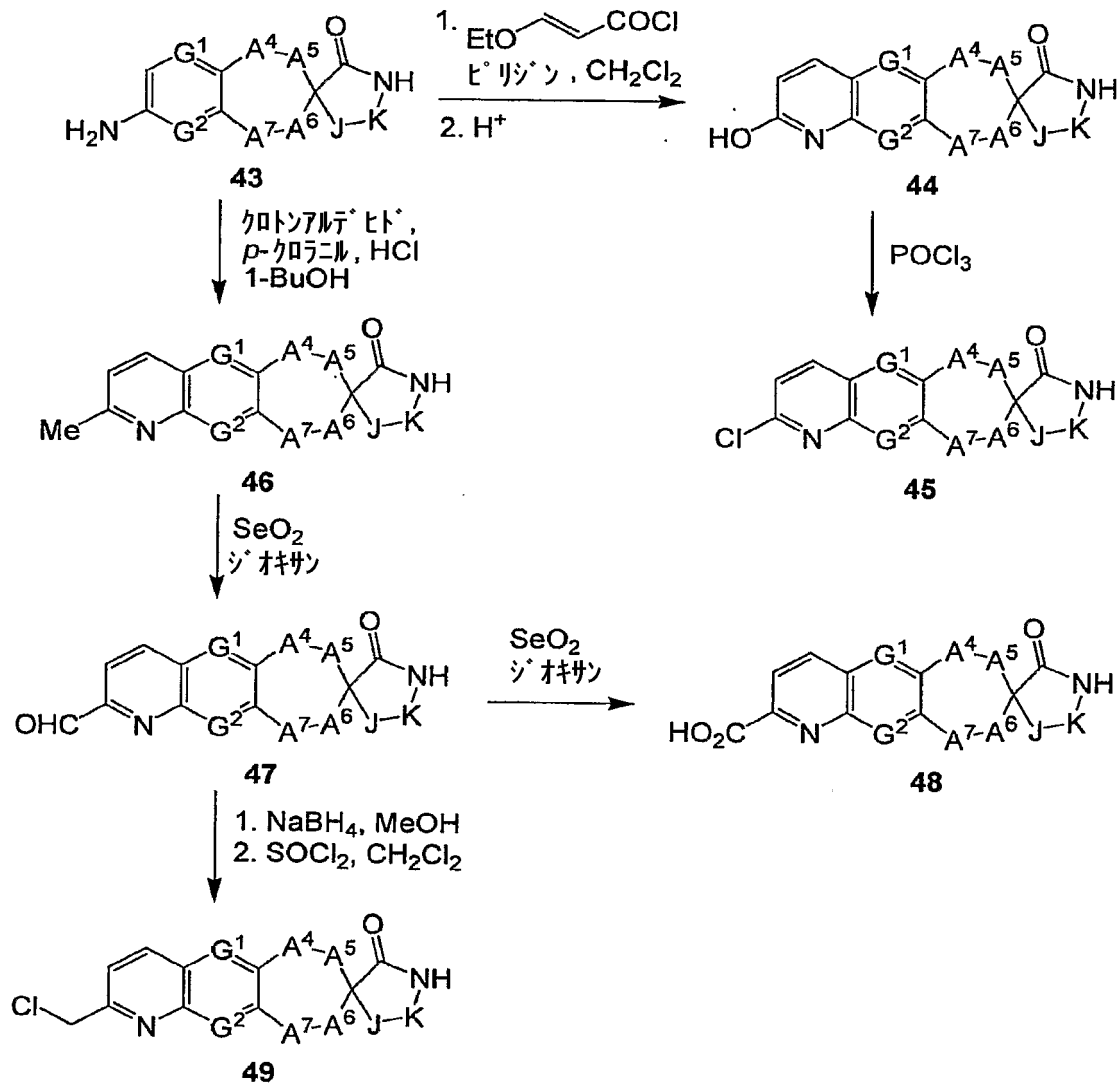
【 0 2 6 4 】

前記スキーム 6 - 8 に図示されている方法は、本発明の化合物を製造するために有用ないくつかの中間体合成を例示している。示されている実施例はアニリン 2,4 の類縁体を含むが、このような方法が様々な他のアニリンへと拡張され、別の有用な中間体を取得し得ることが当業者に理解される。例えば、スキーム 9 は、スキーム 6 のものと類似しているが、より一般的な構造を有する複素環式中間体の合成を図示している。

【 0 2 6 5 】

【化 8 6】

スキーム 9



10

20

30

40

【0266】

幾つかの事例では、スキーム 9 において、別の試薬又は条件を使用して、転換を実施し得ることが当業者に理解される。幾つかの事例では、目的の化合物を取得するために、追加の化学段階が必要とされ得、又は様々な保護基戦略が使用され得る。

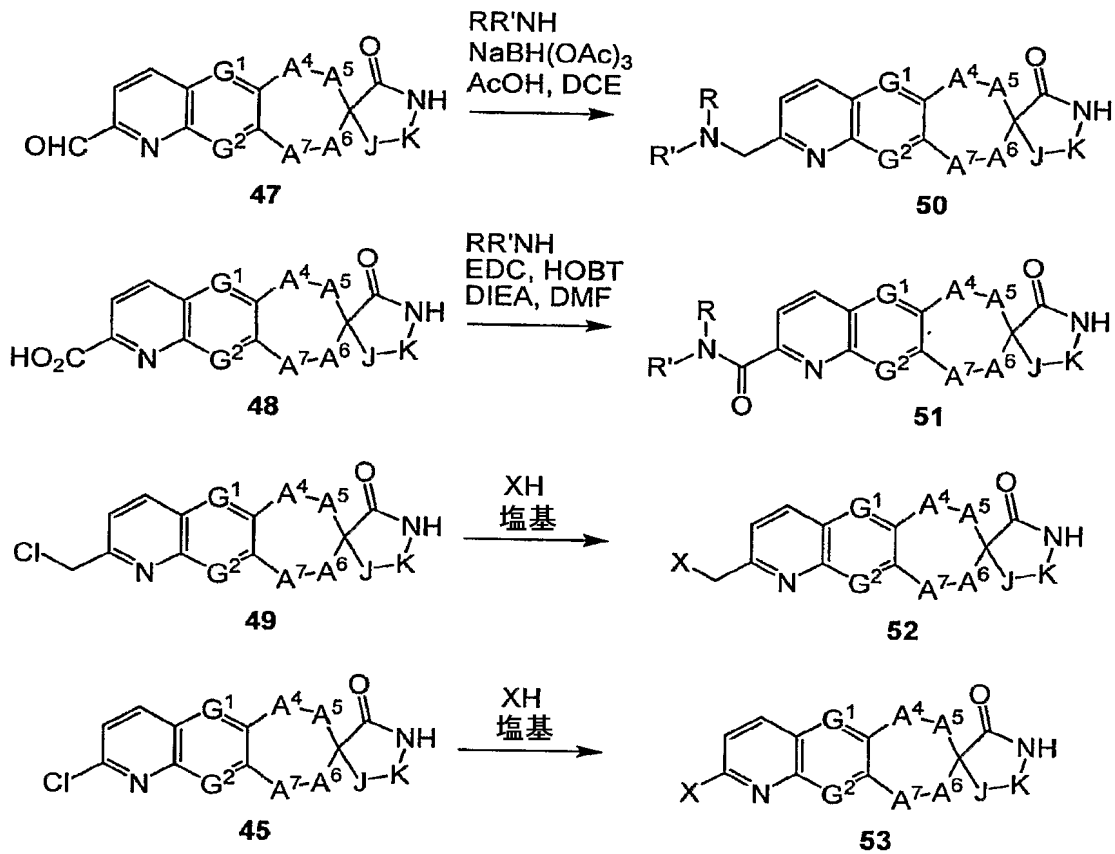
【0267】

スキーム 6 - 9 に記載されている中間体を使用して、本発明の化合物を様々な周知の方法を用いて合成することが可能である。幾つかのこれらの方法がスキーム 10 に図示されている。47 のようなアルデヒドの、適切なアミン (RR'NH) との標準的な還元的アミノ化を用いて、目的の最終生成物を取得し得る (50)。同様に、標準的なカップリング反応を用い、カルボン酸 48 をアミド 51 へ転換することが可能であり、R 及び R' を適切に選択すると、本発明の他の実施例になり得る。

【0268】

【化 8 7】

スキーム 10



10

20

【0269】

スキーム 10 は、本発明の他の化合物 (52 及び 53) を得るために、通常、塩基条件下で行われる、クロリド 45 及び 49 の適切な対 (XH) とのカップリングも図示している。RR'NH 又は XH の正確な性質は、目的の最終化合物の特性を決定するだけでなく、反応が実施される条件の選択にも影響を及ぼす。例えば、47 及びアミンの正確な性質に応じて、MeOH 中のシアノホウ水素化ナトリウムなどのスキーム 10 で示すものに代わる条件を使用して 47 の還元アミノ化を実行し得る。同様に、PyBOP のような別のカップリング試薬の使用又は酸無水物若しくは酸塩化物としてのカルボン酸の活性化などの様々な公知の条件下において、RR'NH 及び酸 48 のカップリングを実行することが可能である。当業者は、化学文献の前例から、及び本明細書に挙げられている実施例から、45 又は 49 の XH (通常は、アミン、ラクタム又は類似の化合物である。) との反応に適した条件を推測する。

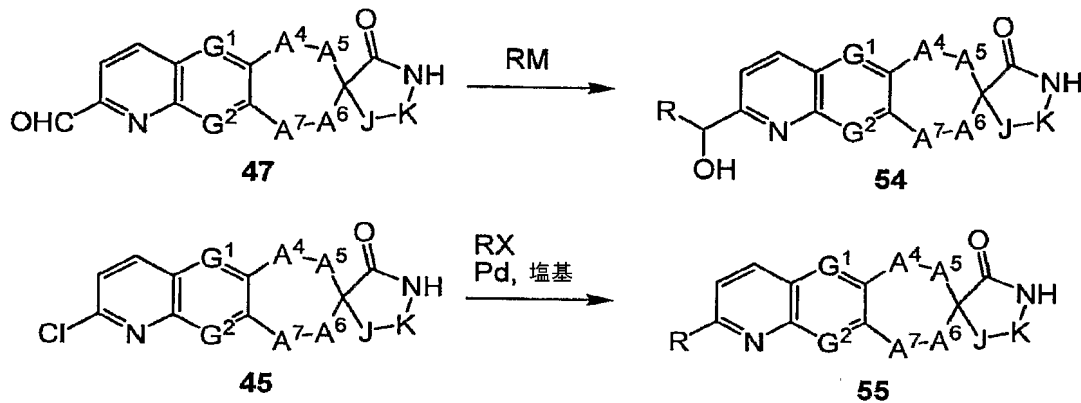
30

【0270】

40

【化 8 8】

スキーム 11



10

【0271】

幾つかの事例において、本発明の化合物は、スキーム11に示されている方法の使用により取得することができる。アルデヒド47とグリニャール試薬RMgBrなどの適切な有機金属種(RM)との反応を用いて、アルコール54を得ることができる。また、遷移金属触媒を使用する多種多様な公知のカップリング反応を用いて、クロリド45を適切なパートナーRXに結合して、55も得ることもできる。所望の生成物55の性質に応じて、RXは、ボロン酸、ハロゲン化物又は有機金属試薬などの様々な実用的カップリング対から選択することが可能である。スキーム11では、パラジウム触媒が使用されるが、ニッケル触媒などの代替物も目的の化合物を与えることができる。文献に記述されており、様々なリガンドは、このような金属触媒とともに使用し得る。

20

【0272】

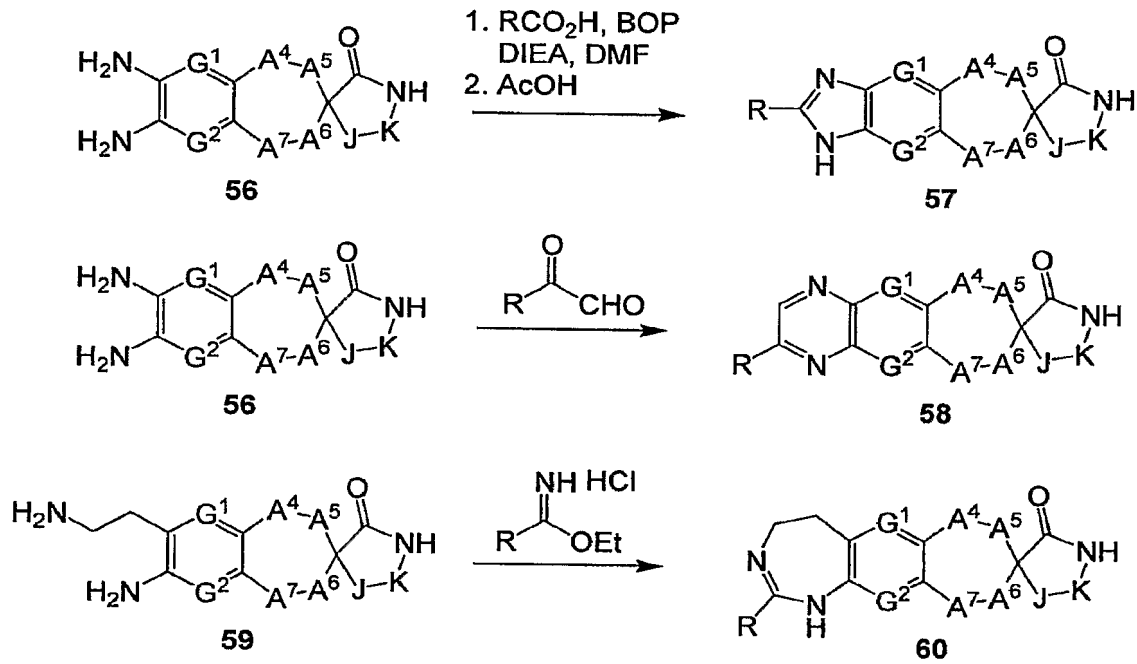
スキーム12は、他の複素環構造体をジアミン前駆体からどのように取得し得るか実証している。BOPなどの周知のカップリング試薬を使用し、フェニレンジアミン56を酸RCO₂Hに結合して、アニリド中間体を得ることができ、これを酸性条件下において*in situ*で環化し、ベンズイミダゾール57を得ることが可能である。スキーム12に示されているとおり、同様の出発物質56を適切なケトアルデヒドと縮合して、キノキサリン生成物58を得ることができる。周知の方法を使用し、必要なケトアルデヒドを合成することが可能である。ケトアルデヒドは、本明細書で説明されるカップリング対の一つの誘導体であり得、又は本発明の所望の化合物を与えるために、キノキサリン形成後において後続の官能化が必要とされ得る。他の環サイズを得ることも可能である。例えば、ジアミン59は様々なイミド酸エステルと容易に反応し、構造60のジヒドロベンゾジアゼピン生成物を与える。酸性条件下における対応するニトリル及びアルコールでの処理などの公知の方法を使用し、必要なイミド酸エステル中間体を取得し得る。

30

【0273】

【化 8 9】

スキーム 1 2



10

20

【0274】

スキーム 10 - 12 には、本発明の化合物の組み合わせに対する多数の戦略が図示されている。目的の化合物の合成において、別の方法も適用し得ることを理解される。試薬、溶媒、温度及び他の反応条件の正確な選択は、目的生成物の性質に依存する。幾つかの事例では、適切な保護基の戦略を使用し得る。別の事例では、本発明の化合物を取得するために、スキーム 10 - 12 中に示されている生成物の更なる加工が必要であり得る。前述のとおり、本発明の化合物を得るために、スキーム 10 - 12 におけるカップリング対（例えば、RR'NH、XH 又は RCO₂H）の種類を適切に選択する必要がある。このよ

30

【0275】

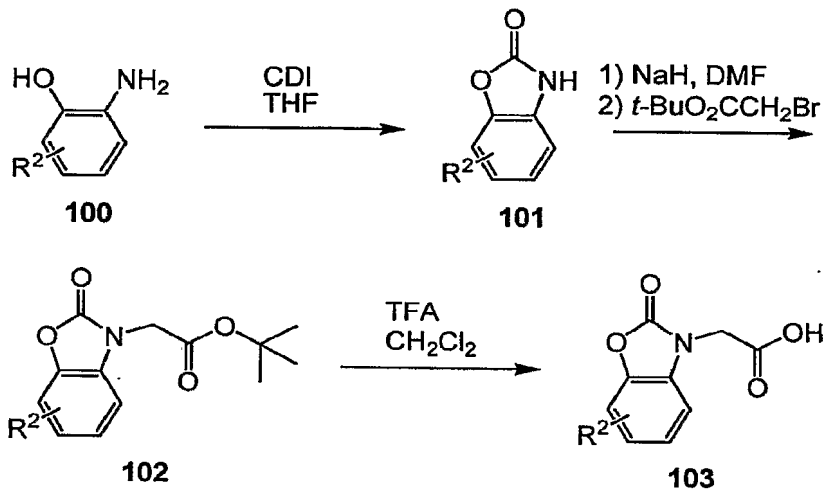
スキーム 13 では、2-アミノフェノール(100)を1,1'-カルボニルジイミダゾールとカルボニル化させることによってベンズオキサゾロン101を取得し、水素化ナトリウム、次いでtert-ブチルプロモアセタートと処理してエステル102を提供することができる。トリフルオロ酢酸を使用した標準的な脱保護化により、酸中間体103を得る。

40

【0276】

【化90】

スキーム13



10

【0277】

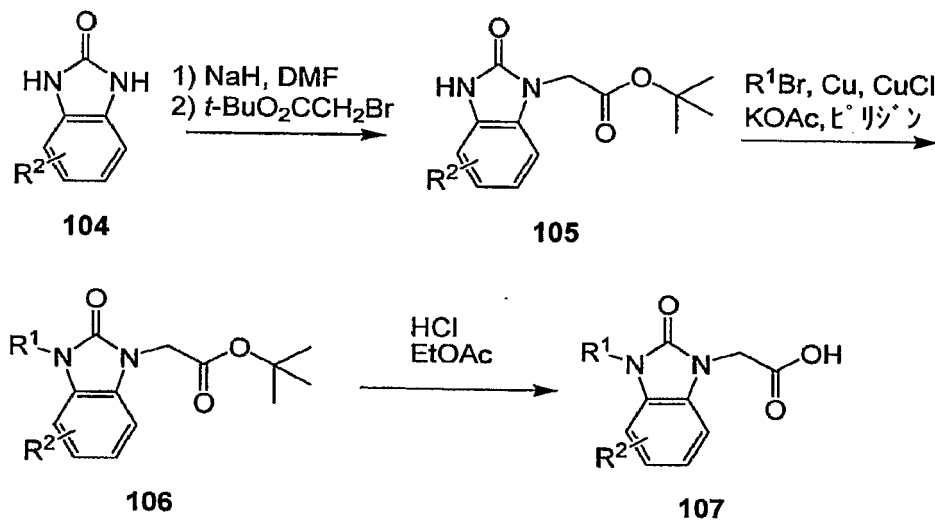
スキーム14は、置換されたベンズイミダゾロン誘導体への一般的経路を図示している。ベンズイミダゾロン104の簡単なアルキル化によりアセタート誘導体105を取得し、クロマトグラフィーによってこの誘導体をいずれのビス-アルキル化物質からも分離し得る。様々なアリール又はヘテロアリール R^1 に対し、銅触媒を使用して対応のプロミド($R^1\text{Br}$)を105と反応させ、N,N-置換された中間体106を提供する。酸性条件下において、tert-ブチルエステル106を脱保護化し、107を取得して、この物質を容易に最終生成物へと転化し得る。

20

【0278】

【化91】

スキーム14



30

40

【0279】

スキーム14の化学反応は、多数の方法で改変し得る。例えば、105の106への重要な転換に対して代替的条件を使用し、様々な R^1 置換基を導入し得る。こうした代替的条件例には、105とのパラジウム触媒カップリング、或いは、例えば、水素化ナトリウムに続いて $R^1\text{Cl}$ を用い、塩基性条件下において、105のアニオンのアルキル化又はアリール化を含む。また、置換基 R^1 及び R^2 の更なる化学処理も本発明の範囲内であると理解される。多様な最終生成物を取得する合成順序の一つ以上の中間段階において、R

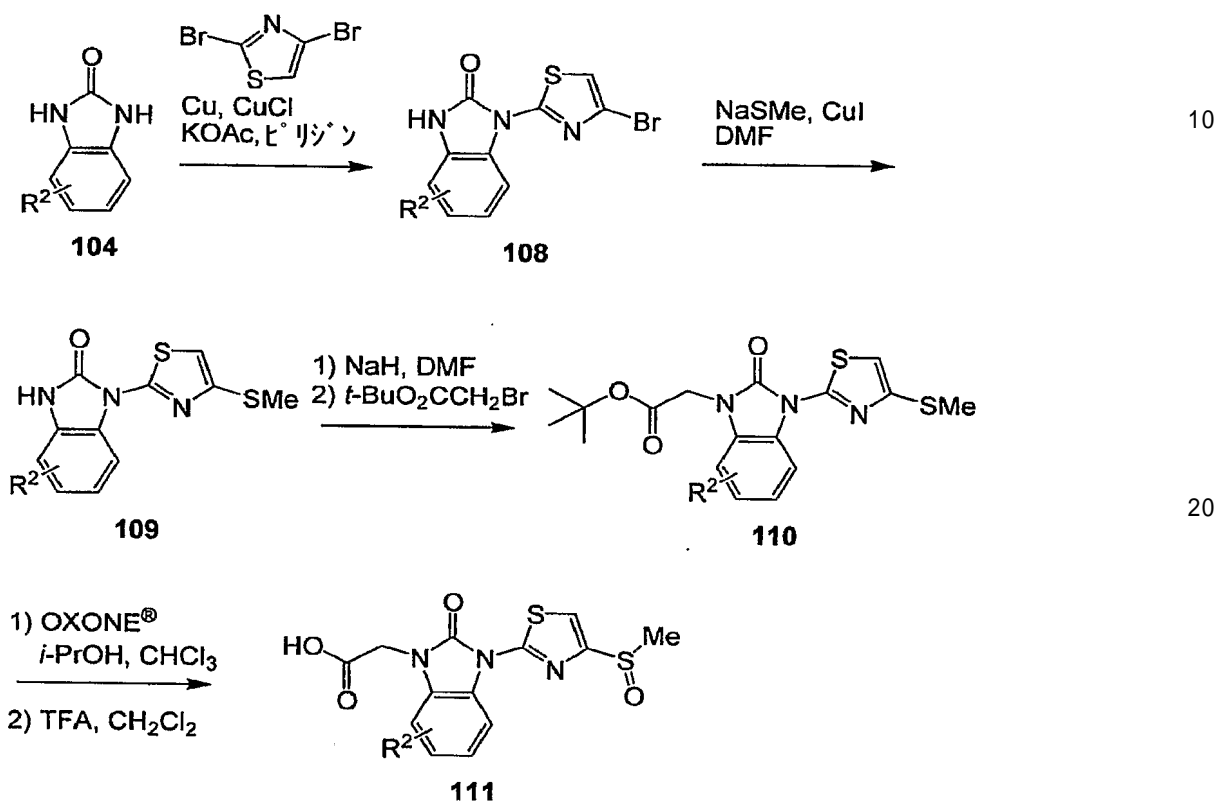
50

¹ 又は R² のいずれかを様々な条件下で改変し得る。この戦略の実施例は、スキーム 15 に示されている。

【 0 2 8 0 】

【 化 9 2 】

スキーム 15



【 0 2 8 1 】

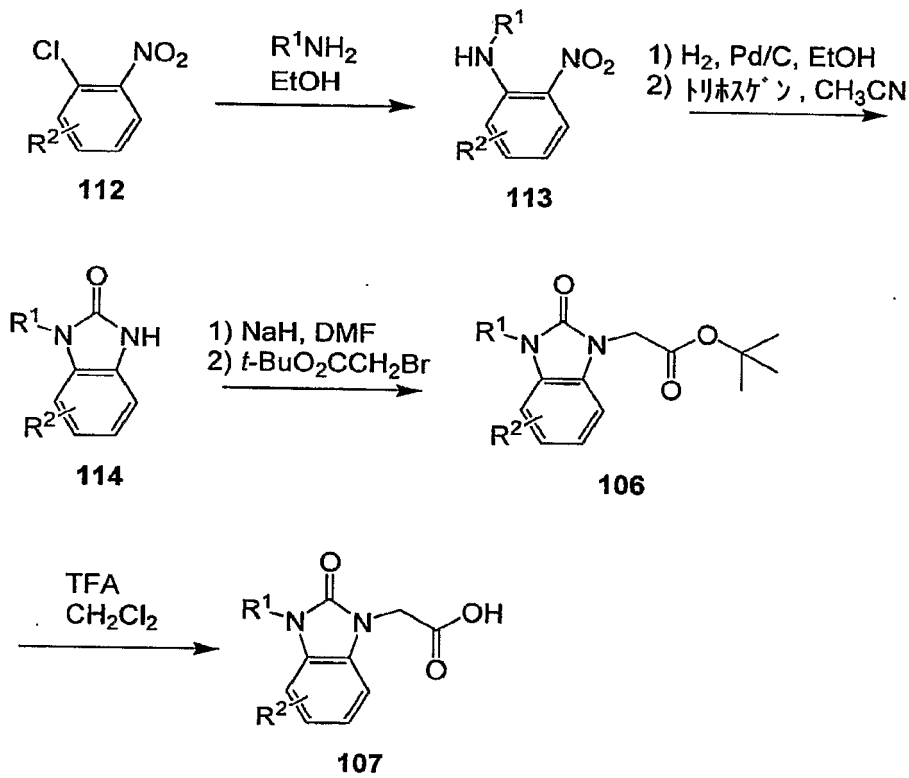
スキーム 15 において、ベンズイミダゾロン 104 を 2,4-ジブロモチアゾールと反応させ、ブロモチアゾール 108 を得る。108 のブロミドをチオメトキシドと置換し、中間体 109 を取得して、ここで示される他のスキームと同様にアルキル化を行ってエステル 110 を取得し得る。110 を OXONE^(R) の使用などの酸化的条件に置き、対応のスルホキシドを提供し、脱保護化して酸 111 を得ることが可能である。これらの条件を若干改変し、対応のスルフィド又はスルホキシド類似体を提供することが可能である。

【 0 2 8 2 】

30

【化 9 3】

スキーム 16



10

20

30

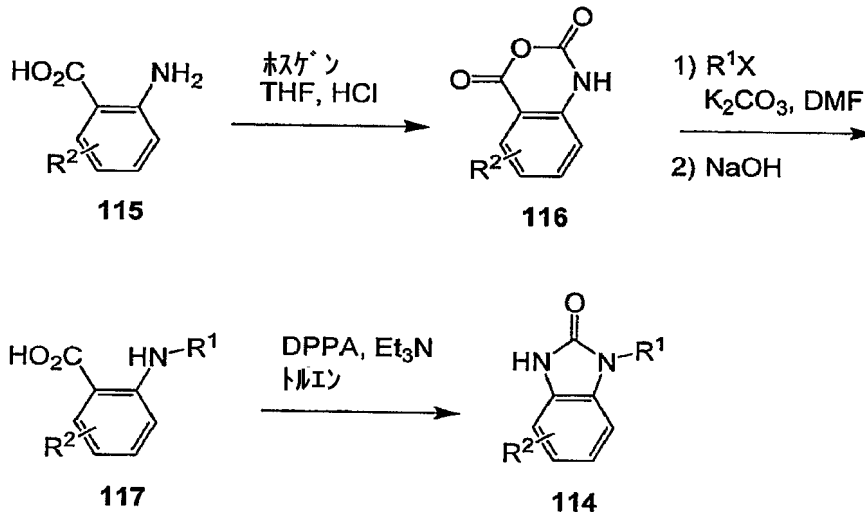
【0283】

スキーム 16 は、置換されたベンズイミダゾロン 107 への他の経路を示している。この経路において、アミン (R^1NH_2) を 2-クロロニトロアレーン誘導体 (112) を用いて縮合し、アミン 113 を提供する。例えば、触媒水素化条件下において、ニトロ基を還元し、対応のアニリンを取得して、このアニリンをトリオスゲンと処理し、ベンズイミダゾロン 114 を取得し得る。前記スキームと同様に 114 を合成することにより、所望の酸中間体 107 をもたらす。この方法の単純変化により、アレーン 112 を 2-クロロ-3-ヒトロピリジンといった複素環と置換し、107 のアザ類似体を得ることが可能である。

【0284】

【化 9 4】

スキーム 17



10

【0285】

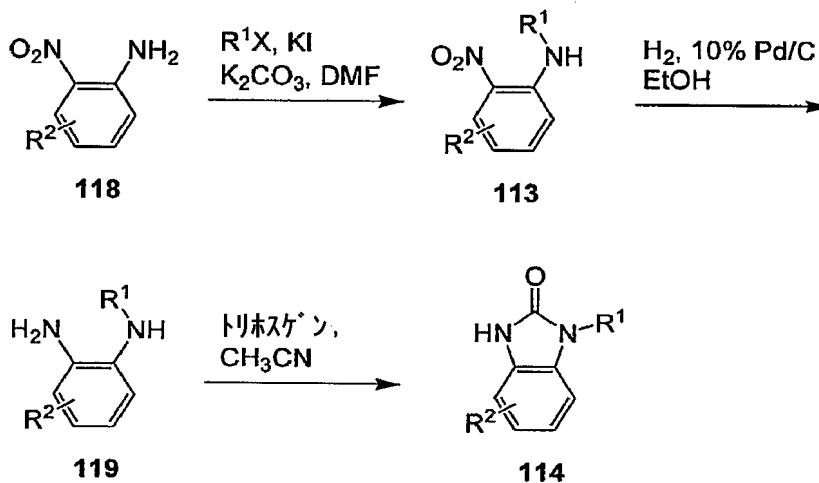
スキーム 17 は、対応するアントラニル酸から位置特異的に置換されたベンズイミダゾロン中間体 114 への経路を示している。アントラニル酸 115 をホスゲンと処理し、ベンズオキサジンジオン 116 をもたらすことができる。116 を適切なプロモアセートを用いてアルキル化し、続いて NaOH を用いてベンズオキサジンジオン環を開環し、アルキル化されたアントラニル酸 117 を提供する。酸 117 をジフェニルホスホリルアジドと処理することにより、イソシアネート中間体をトラップするクルチウス転位をもたらす。ベンズイミダゾロン 114 を提供する。この経路は、アントラニル酸の出発物質の置換パターンによって決定される位置の R² 置換基を導入する方法を提供している。

20

【0286】

【化 9 5】

スキーム 18



30

40

【0287】

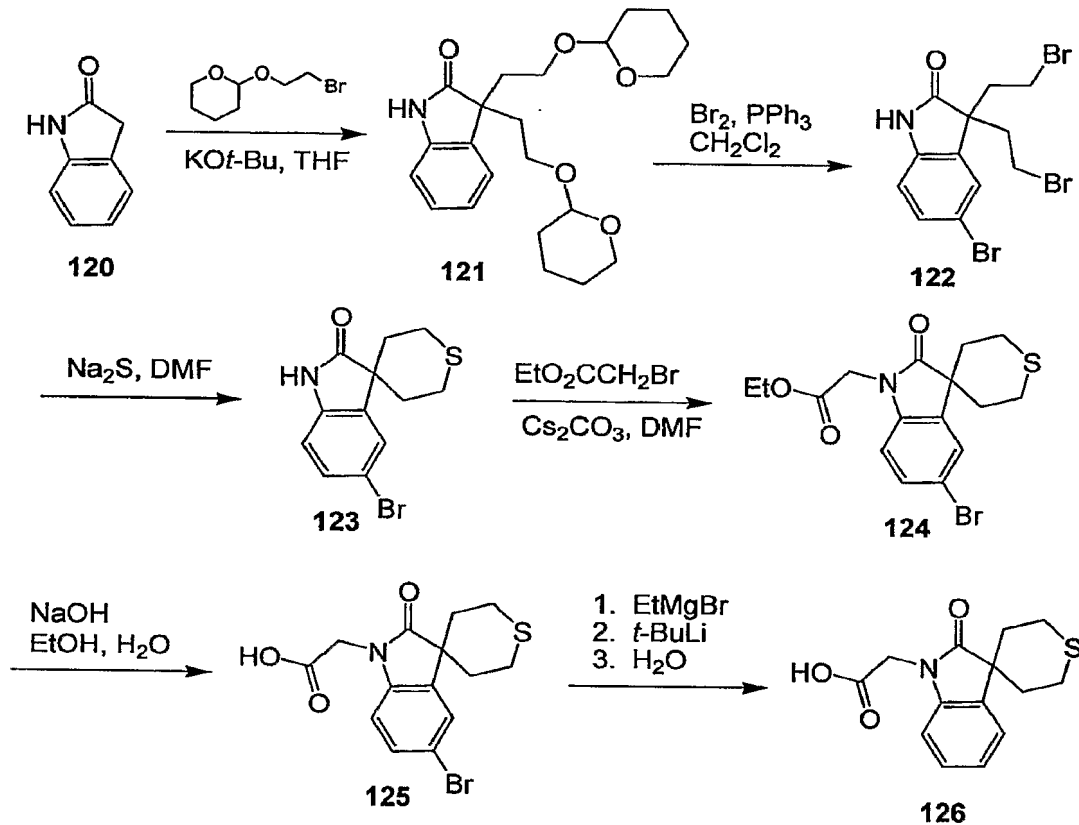
スキーム 18 は、位置特異的に置換されたベンズイミダゾロン中間体 114 を構成する他の方法を示している。標準的アルキル化の条件下において、ニトロアニリン 118 を適切なアルキル化剤と処理し、113 を提供することができる。他のスキームと同様に、この中間体（スキーム 16 に前述）を合成し、ベンズイミダゾロン 114 を提供し得る。

50

【 0 2 8 8 】

【 化 9 6 】

スキーム 19



10

20

【 0 2 8 9 】

スキーム 19 において、N - スピロオキシインドール酢酸の合成を要約している。米国特許第 5, 849, 780 A 号 (1998) に記載の化学反応に従い、こうした実施例をオキシインドール (120) のハロゲン化物又は 2 - (2 - プロモエトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピランといったその同等物、及びカリウム *tert* - ブトキシド又はブチルリチウムなどの塩基を用いたアルキル化で開始し、中間体 121 を生成する。プロミンとの処理によってトリプロミド 122 を生成し、硫化ナトリウムと反応させ、スピロオキシインドール 123 を得ることができる。或いは、ジハロゲン化物又は 2 - ヨードエチルエーテルといった他のビス - アルキル化剤を用いて 120 をアルキル化し、スピロオキシインドールを直接的に生成することが可能である。オキシインドール 123 をエチルプロモアセタートを用いてアルキル化し、続いて加水分解して、所望の酸中間体 125 を取得する。アリール環における置換基の更なる化学処理は、本発明の範囲内であると理解される。エチルマグネシウムプロミド及び *tert* - ブチルリチウムとの処理によってプロミドが除去され、カルボン酸 126 を生成する最終段階において、この戦略の実施例が示されている。

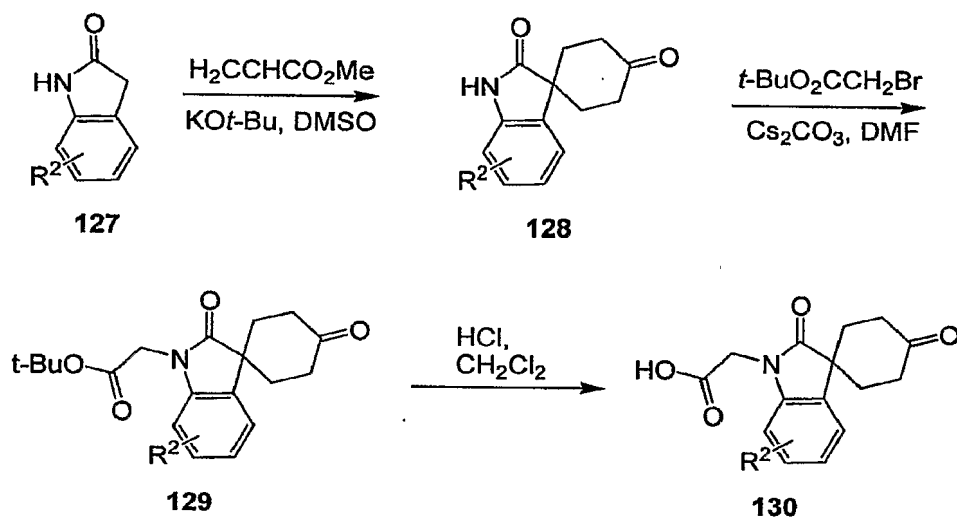
30

40

【 0 2 9 0 】

【化 9 7】

スキーム 20



10

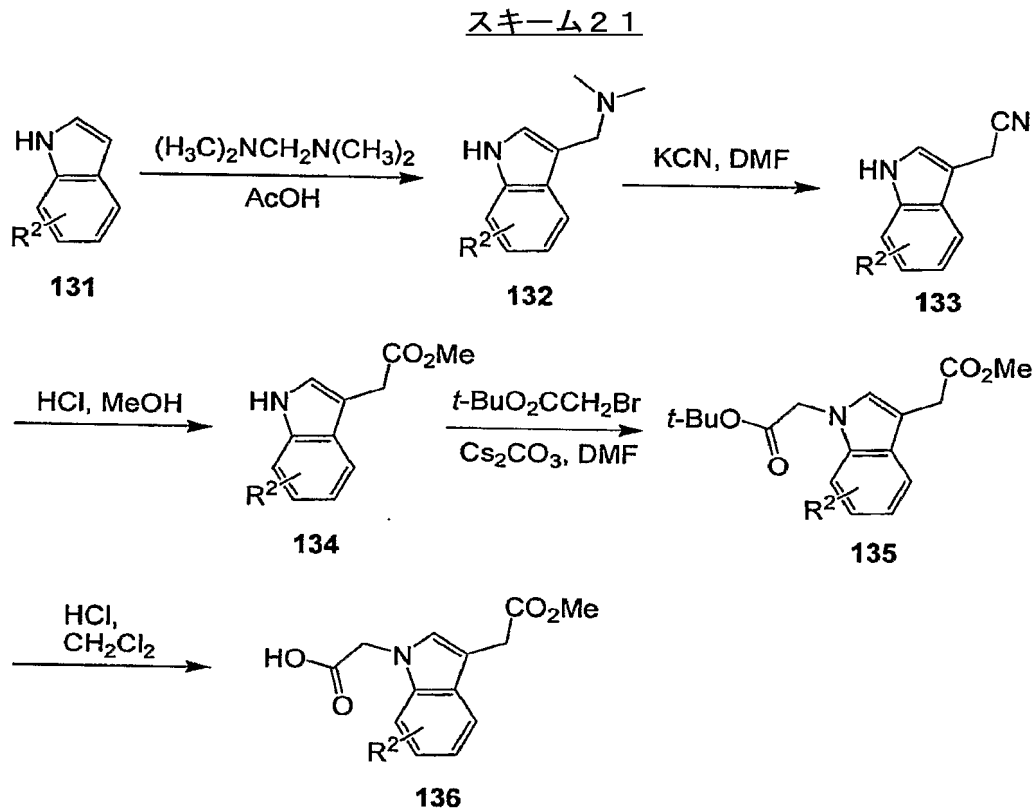
【 0 2 9 1】

スキーム 20 において、スピロオキシンドールの合成に対する他の方法が要約されており、このスキームでは、米国特許第 6,573,386 B1 号 (2001) に記載の化学反応に従い、アクリル酸メチルを用いてオキシンドール 127 をまずトリアルキル化する。次いで、同じ反応フラスコ内において、中間体をディークマン縮合、N-脱アルキル化及び脱カルボキシル化し、スピロシクロヘキサノン 128 を生成する。前記スキームに記載されているとおり、更なる操作を利用し、130 のようなカルボン酸中間体を生成し得る。

20

【 0 2 9 2】

【化 9 8】



10

20

【0293】

スキーム 2 1 は、置換されたインドール酢酸への一般的経路を図示している。次の二段階手順により、置換されたインドール (131) をインドールアセトニトリル (133) に転化できる：N, N, N', N' - テトラメチルメタンジアミンを用いたアルキル化、続いてシアン化カリウムと置換。或いは、マイクロウェーブ反応器内において、インドール 131 をジメチルアミン及びホルムアルデヒドと反応させることにより、最初の間体 (132) を形成することができる。メタノール中の塩酸との処理により、ニトリルをメチルエステル 134 に転化することができる。前記スキームと同様に更なる処理を行い、136 のようなカルボン酸中間体を生成可能である。また、適切に置換されたアザインドールで開始する同様のスキームにより、アザインドール酢酸も合成し得る。

30

【0294】

異なる保護基戦略、先例が存在する方法の適用、及び先のスキームに記載されているものの以外の出発物質及び試薬の使用を含むこれらの経路の単純な変更を用いて、他の目的の酸を提供し得る。

【0295】

幾つかの事例では、例えば、置換基の操作によって、最終生成物を更に修飾することが可能である。これらの操作は限定されておらず、一般的に当業者に周知の還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応を含み得る。

40

【0296】

幾つかの事例では、先の反応スキームを実行する順序を変更し、反応を促進させ、又は不必要な反応生成物を回避することが可能である。以下の実施例は、本発明をより十分に理解できるようにするために提供されている。これらの実施例は例示に過ぎず、いかなる点においても本発明を限定するものと解釈すべきでない。

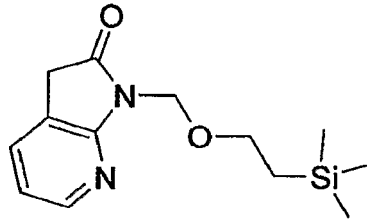
【0297】

中間体 1

【0298】

50

【化 9 9】



1 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ
[2, 3 - d]ピリジン - 2 - オン

10

段階 A . 1 - {[2 - トリメチルシリル]エトキシ]メチル} - 1 H - ピロロ[2, 3 - d]
ピリジン

0 にて、DMF (200 mL) 中の 7 - アザインドール (39.8 g、0.337 mol) の溶液へ、水素化ナトリウム (鉱物油中の 60% 分散液、16.2 g、0.404 mol) を少量ずつ 25 分間にわたり添加し、混合物を 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物の温度を 10 以下に維持しながら、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (71.8 mL、0.404 mol) をゆっくりと 15 分間にわたり添加した。1 時間後、反応を H₂O (500 mL) で反応停止し、混合物を CH₂Cl₂ (5 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、高真空下で乾燥させ、表題化合物を得た。MS : m/z = 249 (M + 1)。

20

【0299】

段階 B . 3, 3 - ジブromo - 1 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1,
3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリジン - 2 - オン

ジオキサン (300 mL) 中のピリジンヒドロプロミドプロミド (277 g、0.868 mol) の懸濁液へ、ジオキサン (300 mL) 中の段階 A からの 1 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリジン (41.3 g、0.174 mol) の溶液を 30 分間にわたり滴下した。オーバーヘッド機械攪拌器を使用し、反応物を室温で攪拌した。60 分後、二相の反応混合物を H₂O (300 mL) で反応停止し、EtOAc で抽出した。水層を EtOAc (2 × 300 mL) で洗浄し、合わせた有機層を H₂O で洗浄し (4 × 300 mL、最終洗液は pH 5 - 6 であった。)、次いで塩水 (300 mL) で洗浄し、続いて MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を CH₂Cl₂ 中で即座に溶解し、CH₂Cl₂ で溶出するシリカのプラグを通し、暗赤色がプラグから完全に溶出するまで溶液をろ過した。ろ液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (400 mL)、次いで塩水 (400 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を得た。MS : m/z = 423 (M + 1)。

30

【0300】

段階 C . 1 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H -
ピロロ[2, 3 - d]ピリジン - 2 - オン

THF (880 mL) 及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (220 mL) 中の段階 B からの 3, 3 - ジブromo - 1 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリジン - 2 - オン (65 g、0.154 mol) の溶液へ、亜鉛 (100 g、1.54 mol) を添加した。3 時間後、反応物をろ過し、真空濃縮した。残留物を EtOAc 及び H₂O 間に分配し、白い沈殿物の形成をもたらした。両層をセライトパッドを通してろ過し、層を分離した。水層を EtOAc (2 ×) で洗浄し、合わせた有機層を H₂O で洗浄して、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。EtOAc : CH₂Cl₂ - 1 : 9 で溶出するシリカゲルのプラグを通して粗生成物をろ過し、溶出液を減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。MS : m/z = 265 (M + 1)。

40

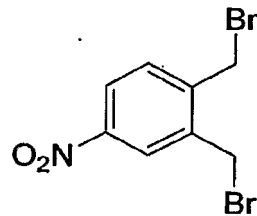
【0301】

中間体 2

【0302】

50

【化100】



1,2-ビス(ブロモメチル)-4-ニトロベンゼン

段階A. (4-ニトロ-1,2-フェニレン)ジメタノール

10

反応温度を0 から5 に維持しながら、ボラン-THF錯体の溶液(1M、490 mL、490 mmol)へ、テトラヒドロフラン(500 mL)中の4-ニトロフタル酸(40 g、189.5 mmol)を1.5時間にわたり滴下した。添加後、反応物をゆっくりと室温に温め、18時間攪拌した。メタノール(100 mL)を慎重に添加し、沈殿した固体を溶解した。混合物を約500 mLに真空濃縮し、0 に冷却して、10N水酸化ナトリウムを添加し、pHを10-11に調節した。この混合物をEtOAc(3×600 mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。MS: m/z = 207 (M-OH + CH₃CN)

【0303】

20

段階B. 1,2-ビス(ブロモメチル)-4-ニトロベンゼン

エーテル(150 mL)中の段階Aからの(4-ニトロ-1,2-フェニレン)ジメタノール(6.85 g、37.4 mmol)の溶液へ、エーテル(50 mL)中の三臭化リン(3.9 mL、41.1 mmol)を1.5時間にわたり滴下した。18時間後、反応混合物を0 に冷却し、H₂O(25 mL)で反応停止した。層を分離し、有機層をH₂Oで洗浄して、次いで飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。MS: m/z = 309 (M+1)。

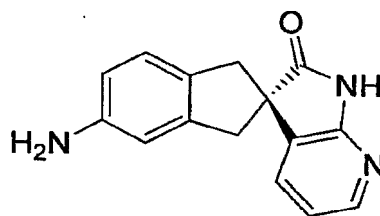
【0304】

中間体3

【0305】

30

【化101】



(S)-5-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-d]ピリジン]-2'(1'H)-オン

40

段階A. (±)-5-ニトロ-1'-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-d]ピリジン]-2'(1'H)-オン

DMF(2 L)中の1,2-ビス(ブロモメチル)-4-ニトロベンゼン(40.9 g、132 mmol、中間体2に記載)及び1'-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-2-オン(31.5 g、119 mmol、中間体1に記載)の溶液へ、炭酸セシウム(129 g、397 mmol)を5分間にわたり少量ずつ添加した。18時間後、酢酸(7.6 mL)を添加し、混合物を約500 mLの量に濃縮し、次いでEtOAc(1.5 L)及びH₂O(1 L)間に分配した。有機層をH₂O(1 L)、次いで塩水(500 mL)で洗浄し、続いてNa

50

2 SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。ヘキサン： EtOAc - 100：0から0：100の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS： $m/z = 412 (M+1)$ 。

【0306】

段階B．(S) - 5 - アミノ - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - d]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

水素雰囲気下において(約1 atm)、10% Pd/C (3 g) 及び段階Aからの(±) - 5 - ニトロ - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - d]ピリジン] - 2' (1' H) - オン(19.1 g、46.6 mmol)の混合物をEtOH (400 mL) 中で激しく攪拌した。18時間後、混合物をセライトのパッドを通してろ過し、MeOHで十分に洗浄し、ろ液を真空濃縮して、粗製のラセミ化合物を得た。キラルセルODカラムを使用し、MeOHで溶出するHPLCにより鏡像異性体を分離した。溶出の最初の大きなピークは、表題化合物の(S) - 5 - アミノ - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - d]ピリジン] - 2' (1' H) - オンで、溶出の第二の大きなピークは、(R) - 5 - アミノ - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - d]ピリジン] - 2' (1' H) - オンであった。MS： $m/z = 382 (M+1)$ 。

【0307】

段階C．(S) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - d]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

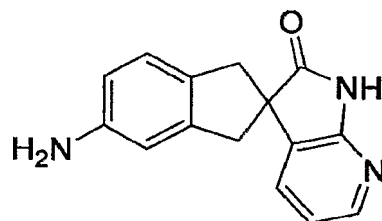
メタノール(300 mL)中の段階Bからの(S) - 5 - アミノ - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - d]ピリジン] - 2' (1' H) - オン(13.7 g、35.9 mmol)の溶液を、HCl (g) で飽和した。出発物質を消費するまで、混合物をHCl (g) で30分ごとに再飽和し、次いで真空濃縮した。残留物をMeOH (150 mL) 中で溶解し、エチレンジアミン(2.4 mL、35.9 mmol) 及び10N水酸化ナトリウム(7.2 mL、72 mmol) で処理し、混合物をpH 10に調節した。30分後、混合物を H_2O (400 mL) で希釈し、 CHCl_3 (2 × 1 L) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。粗製物質をMeOH (50 mL) で粉碎し、表題化合物を得た。MS： $m/z = 252 (M+1)$ 。

【0308】

中間体4

【0309】

【化102】



(±) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリミジン] - 2' (1' H) - オン

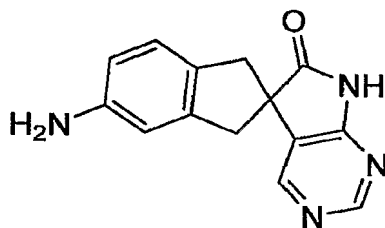
基本的には中間体3に記載の方法に従うが、(±) - 5 - アミノ - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オンをキラルHPLCで分離せず、表題化合物を得た。MS： $m/z = 252 (M+1)$ 。

【0310】

中間体5

【0311】

【化103】



10

(±)-5-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-6'(7'H)-オン

段階A. 5,5-ジブromo-4-クロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

40にて、tert-ブタノール(100 mL)中の6-クロロ-7-デアザプリン(2.5 g、16.3 mmol)の攪拌した溶液へ、ピリジンヒドロプロミドペルプロミド(15.6 g、48.8 mmol)を三回に分けて添加した。3時間後、追加量のピリジンヒドロプロミドペルプロミド(5.19 g、16.3 mmol)を添加した。更に2時間後、反応混合物を真空濃縮し、EtOAc及びH₂O間に分配した。水溶液をEtOAc(2×)で抽出し、合わせた有機層をH₂Oで洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。MS:m/z=328(M+1)。

20

【0312】

段階B. 4-クロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

THF(20 mL)及び飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)中の段階Aからの5,5-ジブromo-4-クロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(3.03 g、9.26 mmol)の溶液へ、亜鉛(6.05 g、92.56 mmol)を添加した。3時間後、反応混合物を真空濃縮し、逆相C18カラムを使用し、H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H-90:10:0.1から5:95:0.1の勾配で溶出するHPLCにより精製した。凍結乾燥で表題化合物を提供した。MS:m/z=170(M+1)。

30

【0313】

段階C. (±)-4'-クロロ-5-ニトロ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-6'(7'H)-オン

-78にて、THF(30 mL)中の段階Bからの4-クロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(50 mg、0.295 mmol)の攪拌した溶液へ、ブチルリチウム(ヘキサン中2.5 M、0.29 mL、0.74 mmol)を添加した。ブチルリチウムを完全に添加した後、N,N,N',N'-テトラメチルエタン-1,2-ジアミン(0.31 mL、0.77 mmol)を添加した。-78で1時間後、1,2-ビス(プロモメチル)-4-ニトロベンゼン(91 mg、0.295 mmol、中間体2に記載)を添加し、反応物を室温に温めた。8時間後、反応物をH₂Oで反応停止し、混合物をEtOAc及びH₂O間に分配した。水溶液をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。MS:m/z=317(M+1)。

40

【0314】

段階D. (±)-5-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-6'(7'H)-オン

EtOAc(40 mL)及びMeOH(10 mL)中の段階Cからの(±)-4'-ク

50

ロロ - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 5 ' - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン] - 6 ' (7 ' H) - オン (4 0 0 m g 、 1 . 2 6 m m o l) の溶液へ、トリエチルアミン (0 . 8 8 m L 、 6 . 3 1 5 m m o l) を添加した。10% Pd / C (1 0 0 m g) 上にて、混合物を 5 0 p s i の水素で水素化した。24時間及び90時間後、追加量のパラジウム担持炭素 (1 0 0 m g) を反応混合物に添加し、合計180時間にわたり水素化を継続した。反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、真空濃縮した。逆相 C 1 8 カラムを使用し、H₂O : CH₃CN : CF₃CO₂H - 90 : 10 : 0 . 1 から 5 : 95 : 0 . 1 の勾配で溶出する HPLC により残留物を精製した。凍結乾燥で表題化合物を提供した。MS : m / z = 2 5 3 (M + 1) 。

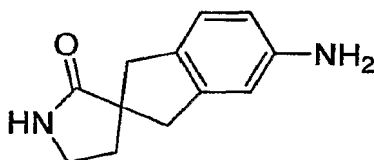
【0315】

中間体 6

【0316】

【化104】

10



(±) - 5 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロリジン] - 2 ' - オン

20

段階 A . エチル 2 - アリルインダン - 2 - カルボキシラート

- 78 にて、THF (1 0 0 m L) 中のエチルインダン - 2 - カルボキシラート [S c h a a f e t a l . , J . M e d . C h e m . 1 9 8 3 , 2 6 , 3 2 8 - 3 3 4] (6 . 8 7 g 、 3 6 . 1 m m o l) の溶液へ、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 . 0 M 、 3 9 . 7 m L 、 3 9 . 7 m m o l) を 2 0 分間にわたり滴下した。生じた黄色の溶液を 1 時間攪拌し、次いでアリルプロミド (3 . 7 5 m L 、 4 3 . 4 m m o l) を 5 分間にわたり添加した。- 78 で攪拌を 1 . 5 時間継続し、次いで反応を飽和 NH₄Cl の添加により反応停止し、室温に温めた。反応混合物を飽和 NH₄Cl (1 0 0 m L) 及び EtOAc (1 0 0 m L) 間に分配した。水相を EtOAc (2 × 5 0 m L) で更に抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン : EtOAc - 1 0 0 : 0 から 7 5 : 2 5 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : m / z = 2 3 1 (M + 1) 。

30

【0317】

段階 B . エチル 2 - (2 - オキシエチル) インダン - 2 - カルボキシラート

段階 A からのエチル 2 - アリルインダン - 2 - カルボキシラート (3 . 0 0 g 、 1 3 . 0 m m o l) を CH₂Cl₂ (1 0 0 m L) 中で溶解し、- 78 に冷却した。オゾン溶液へ 1 5 分間発泡し、その時点で薄青色を持続した。トリエチルアミン (3 . 6 3 m L 、 2 6 . 1 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (1 0 0 m L) 及び CH₂Cl₂ (1 0 0 m L) 間に分配した。水相を CH₂Cl₂ (2 × 5 0 m L) で更に抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS : m / z = 2 3 3 (M + 1) 。

40

【0318】

段階 C . 1 , 3 - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロリジン] - 2 ' - オン

段階 B からのエチル 2 - (2 - オキシエチル) インダン - 2 - カルボキシラート (3 . 0 3 g 、 1 3 . 0 m m o l) 及び酢酸アンモニウム (5 0 . 2 g 、 6 5 1 m m o l) を AcOH (2 0 m L) 及び MeOH (2 0 m L) 中で室温にて 4 時間攪拌し、次いでシアノホウ水素化ナトリウム (1 . 2 9 g 、 1 9 . 5 m m o l) を添加し、攪拌を 1 6 時間続行

50

した。反応混合物を真空濃縮し、飽和 NaHCO_3 (50 mL) 及び CH_2Cl_2 (50 mL) 間に分配した。水相を CH_2Cl_2 (2 × 25 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物を生成した。粗油状物をトルエン (100 mL) 中で 1.5 時間加熱還流し、真空濃縮した。 CH_2Cl_2 : MeOH - 100 : 0 から 90 : 10 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 188$ (M + 1)。

【0319】

段階 D . (±) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロリジン] - 2 ' - オン

氷浴で冷却した段階 C からの 1 , 3 - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロリジン] - 2 ' - オン (114 mg、0.609 mmol) へ、70% HNO_3 (5 mL) を添加した。反応混合物を 45 分間攪拌し、水 (10 mL) で希釈して、 CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。 CH_2Cl_2 : EtOAc - 100 : 0 から 50 : 50 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 233$ (M + 1)。

【0320】

段階 E . (±) - 5 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロリジン] - 2 ' - オン

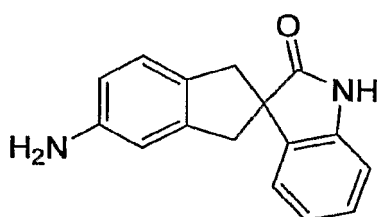
MeOH (5 mL) 中の段階 D からの (±) - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロリジン] - 2 ' - オン (97.0 mg、0.418 mmol) の溶液へ、10% Pd/C (15 mg) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下 (約 1 atm) で 1.5 時間攪拌し、次いでセライトパッドを通しろ過して、減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 203$ (M + 1)。

【0321】

中間体 7

【0322】

【化105】



(±) - 5 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

段階 A . (±) - 5 - プロモ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

- 78 にて、 THF (15 mL) 中のオキシインドール (363 mg、2.73 mmol) の溶液へ、ブチリチウム (ヘキサン中 2.5 M、2.29 mL、5.73 mmol) を滴下し、続いてテトラメチルエチレンジアミン (0.905 mL、6.00 mmol) を滴下した。溶液を - 78 で 1 時間攪拌し、次いで THF (5 mL) 中の 4 - プロモ - 1 , 2 - ビス (プロモメチル) ベンゼン [Anderson et al., J. Org. Chem. 1979, 44 (9), 1519 - 1533] (1.87 g、5.45 mmol) の溶液を滴下した。反応溶液を - 10 から - 20 で 2 時間攪拌し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) 間に分配した。水相を EtOAc (2 × 50 mL) で更に抽出して、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン : EtOAc - 100 : 0 から 50 : 50 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製

し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 315 (M + 1)$ 。

【0323】

段階B . (±) - 2' - オキソ - 1, 1', 2', 3 - テトラヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - インドール] - 5 - カルボン酸

反応温度 < - 60 を維持しながら、THF (2 mL) 中の段階Aからの(±) - 5 - プロモ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - インドール] - 2' (1' H) - オン (220 mg、0.700 mmol) の溶液へ、エチルマグネシウムブロミド (エーテル中 3.0 M、0.467 mL、1.40 mmol) を滴下した。次いで、反応温度 < - 60 を維持しながら、tert - ブチルリチウム (ペンタン中 1.7 M、1.65 mL、2.80 mmol) を滴下した。反応溶液を - 78 で5分間攪拌し、次いでCO₂ (g) を溶液に15分間発泡した。H₂O (5 mL) を添加し、室温に温めた。反応混合物をEtOAc (20 mL) 及び飽和NaHCO₃ (20 mL) 間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃ (2 × 10 mL) で更に抽出した。混合した水層をEtOAc (10 mL) で洗浄し、次いで12 M HCl で酸性化した。混合した水層をCH₂Cl₂ (5 × 10 mL) で抽出した。何れの層でも不溶である白い沈殿物を形成し、ろ過により収集した。混合したCH₂Cl₂ 層をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物を回収した沈殿物と混合し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 280 (M + 1)$ 。

10

【0324】

段階C . (±) - tert - ブチル (2' - オキソ - 1, 1', 1', 2', 3 - テトラヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - インドール] - 5 - イル) カルバマート

t - BuOH (5 mL) 中の段階Bからの(±) - 2' - オキソ - 1, 1', 2', 3 - テトラヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - インドール] - 5 - カルボン酸 (65.0 mg、0.233 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.060 mL、0.279 mmol) 及びトリエチルアミン (0.039 mL、0.279 mmol) の溶液を3時間加熱還流した。反応混合物を真空濃縮した。ヘキサン : EtOAc - 100 : 0 から 50 : 50 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 295 (M - C_4H_7)$ 。

20

【0325】

段階D . (±) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - インドール] - 2' (1' H) - オン

EtOAc (5 mL) 中の段階Cからの(±) - tert - ブチル (2' - オキソ - 1, 1', 1', 2', 3 - テトラヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - インドール] - 5 - イル) カルバマート (19.0 mg、0.054 mmol) の溶液へ、HCl (g) を15分間発泡した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空濃縮して、表題化合物を得た。MS : $m/z = 251 (M + 1)$ 。

30

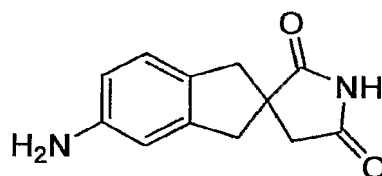
【0326】

中間体 8

【0327】

【化106】

40



(±) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 2' H, 5' H - スピロ[インデン - 2, 3' - ピロリジン] - 2', 5' - ジオン

段階A . エチル 2 - (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル) インダン - 2 - カルボキシラート

50

- 78 にて、THF中のエチルインダン - 2 - カルボキシラート (Schaaf et al., J. Med. Chem. 1983, 26, 328-334) (2.00 g、10.5 mmol) の溶液へ、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF中の1.0 M溶液15.8 mL、15.8 mmol) を10分間にわたり滴下した。混合物を15分間攪拌し、次いでtert-ブチルプロモアセタート (3.08 g、15.8 mmol) を30分間にわたり添加した。生じた混合物を-78 で30分間攪拌し、次いで塩水 (20 mL) 中へ注ぎ、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。ヘキサン:EtOAc - 100:0 から90:10の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS: m/z = 368 (M + Na + CH₃CN)。

10

【0328】

段階B. 2 - (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル) インダン - 2 - カルボン酸

THF (50 mL)、H₂O (10 mL) 及びEtOH (20 mL) 中の段階Aからのエチル2 - (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル) インダン - 2 - カルボキシラート (2.48 g、8.15 mmol) 及び1.0 N水酸化ナトリウム (8.96 mL、8.96 mmol) の混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を塩酸で約pH3に酸性化し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。MS: m/z = 340 (M + Na + CH₃CN)。

20

【0329】

段階C. 2 - (カルボキシメチル) インダン - 2 - カルボン酸

EtOAc (100 mL) 中の段階Bからの2 - (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル) インダン - 2 - カルボン酸 (1.50 g、5.43 mmol) の溶液をHCl (g) で飽和し、室温で1時間放置し、次いで真空で濃縮乾固させ、表題化合物を得た。MS: m/z = 284 (M + Na + CH₃CN)。

【0330】

段階D. 1, 3 - ジヒドロ - 2' H, 5' H - スピロ[インデン - 2, 3' - ピロリジン] - 2', 5' - ジオン

塩化アセチル (18 mL) 中の段階Cからの2 - (カルボキシメチル) インダン - 2 - カルボン酸 (1.10 g、4.99 mmol) の溶液を18時間加熱還流し、次いで真空濃縮した。残留物をトルエンから再結晶化し、1', 3' - ジヒドロスピロ[フラン - 3, 2' - インデン] - 2, 5 (4H) - ジオンを象牙色の固体として得た。この固体をCH₂Cl₂ (25 mL) 中で溶解し、NH₃ (g) を混合物に20分間発泡した。更に30分後、溶媒を減圧下で蒸発した。生じた固体を高真空下で1時間乾燥させ、次いで塩化アセチル (20 mL) 中で再懸濁し、18時間加熱還流した。溶媒を真空除去し、粗固体をEtOH:Et₂Oから再結晶化して、表題化合物を得た。MS: m/z = 202 (M + 1)。

30

【0331】

段階E. (±) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 2' H, 5' H - スピロ[インデン - 2, 3' - ピロリジン] - 2', 5' - ジオン

40

CF₃CO₂H (10 mL) 中の段階Dからの1, 3 - ジヒドロ - 2' H, 5' H - スピロ[インデン - 2, 3' - ピロリジン] - 2', 5' - ジオン (400 mg、1.99 mmol) の溶液へ、亜硝酸ナトリウム (411 mg、5.96 mmol) を添加し、混合物を55 で2時間加熱した。混合物を冷却し、H₂O (10 mL) で希釈して、次いでEtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、異性体の(±) - 4 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2' H, 5' H - スピロ[インデン - 2, 3' - ピロリジン] - 2', 5' - ジオンをいくらか含む(±) - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2' H, 5' H - スピロ[インデン - 2, 3' - ピロリジン] - 2', 5' - ジオンを得た。この固体をEtOH (30 mL) 中で溶解し、

50

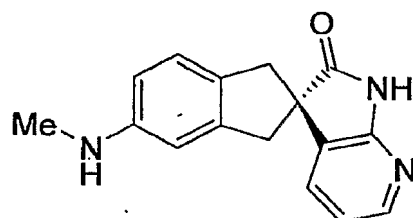
次いでAcOH(0.55mL)及び10%Pd/C(55mg)を添加した。水素雰囲気下(約1atm)において、混合物を激しく2時間攪拌し、続いてセライトのパッドを通してろ過し、真空濃縮した。CH₂Cl₂:EtOAc=95:5から10:90の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS:m/z=217(M+1)。

【0332】

中間体9

【0333】

【化107】



10

(S)-5-(メチルアミノ)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'-(1'H)-オン

EtOH(2mL)及びDMF(0.2mL)中の(S)-5-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'-(1'H)-オン(154mg、0.613mmol、中間体3に記載)及び1-(ヒドロキシメチル)ベンゾトリアゾール(93mg、0.625mmol)の混合物を4時間加熱還流し、次いで減圧下で濃縮乾固した。残留物をTHF(3mL)中で再懸濁し、ホウ化水素ナトリウム(40mg、1.05mmol)を添加した。生じた混合物を70℃に6時間加熱し、次いでH₂O(50mL)で反応停止し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。CH₂Cl₂:MeOH=100:0から80:20の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して表題化合物を取得し、この化合物は次の段階で使用するのに十分な純度であった。MS:m/z=266(M+1)。

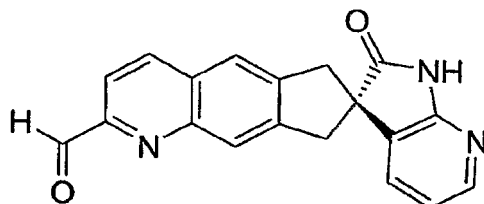
20

【0334】

中間体10

【0335】

【化108】



40

(S)-2'-オキソ-1',2',6,8-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2-カルバルデヒド

段階A.(S)-2-メチル-6,8-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'-(1'H)-オン

(S)-5-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-d]ピリジン]-2'-(1'H)-オン(6.10g、24.3mmol、中間体3に記載)及びp-クロラニル(5.97g、24.3mmol)を1-BuOH(6mL)及び濃塩酸(6mL、73mmol)の混合物中で懸濁し、混合物を加熱還流した。1-BuOH(4mL)中のクロトンアルデヒド(2.04g、29.1mmol)を20分間にわたり滴下した。還流で更に20分後、混合物を室温に冷まし、10N NaOH(7

50

. 3 mL、73 mmol) を添加して、中和した混合物を真空濃縮し、茶色の残留物を得た。CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH - 100 : 0 : 0 から 95 : 4.5 : 0.5 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : m/z = 302 (M + 1)。

【0336】

段階 B . (S) - 2' - オキソ - 1', 2', 6, 8 - テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2 - カルバルデヒド

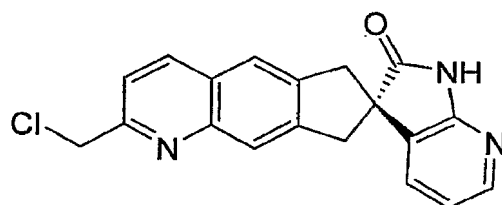
ジオキサソ (50 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の段階 A からの (S) - 2 - メチル - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (1.30 g、4.31 mmol) 及び二酸化セレン (718 mg、6.47 mmol) の混合物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。CH₂Cl₂ : MeOH - 100 : 0 から 90 : 10 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより残留物を精製した。生成物含有の画分を混合し、トルエンを添加して、混合物を真空濃縮し、表題化合物を得た。MS : m/z = 316 (M + 1)。

10

中間体 11

【0337】

【化109】



20

(S) - 2 - (クロロメチル) - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

段階 A . (S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

30

MeOH (5 mL) 及び DMSO (1 mL) 中の (S) - 2' - オキソ - 1', 2', 6, 8 - テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2 - カルバルデヒド (80 mg、0.25 mmol、中間体 10 に記載) の攪拌した懸濁液へ、ホウ化水素ナトリウム (19 mg、0.51 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで MeOH を真空除去した。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 及び CH₂Cl₂ (20 mL) 間に分配した。水層を CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で更に抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、次の段階で使用するのに十分な純度の表題化合物を得た。MS : m/z = 318 (M + 1)。

【0338】

40

段階 B . (S) - 2 - (クロロメチル) - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の段階 A からの (S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (203 mg、0.64 mmol) の攪拌した溶液へ、塩化チオニル (761 mg、6.40 mmol) を添加し、生じた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 及び CH₂Cl₂ (30 mL) 間に分配した。水層を CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で更に抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、次の段階で使用するのに十分な純度の表題化合物を得た。MS : m/z = 336 (M + 1)。

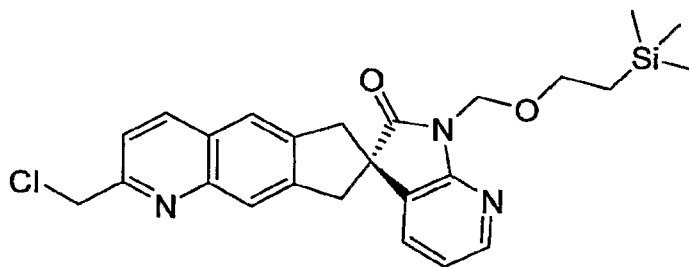
50

【 0 3 3 9 】

中間体 1 2

【 0 3 4 0 】

【 化 1 1 0 】



10

(S) - 2 - (クロロメチル) - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

段階 A . (S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

0 にて、DMF (10 mL) 中の (S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (1.67 g、5.26 mmol、中間体 11 に記載) の攪拌した溶液へ、水素化ナトリウム (鉱物油中の 60% 分散液、210 mg、5.26 mmol) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。次いで、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (0.93 mL、5.26 mmol) を滴下した。90 分後、反応を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で反応停止し、混合物を CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH - 100 : 0 : 0 から 90 : 9 : 1 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : m/z = 448 (M + 1)。

20

【 0 3 4 1 】

30

段階 B . (S) - 2 - (クロロメチル) - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の段階 A からの (S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (1.44 g、3.22 mmol) の攪拌した溶液へ、塩化チオニル (7.66 g、64.3 mmol) を添加し、生じた混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をトルエン (2 × 10 mL) から真空濃縮し、次の段階で使用するのに十分な純度の表題化合物を得た。MS : m/z = 466 (M + 1)。

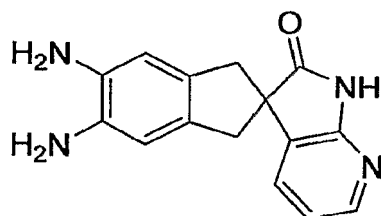
40

【 0 3 4 2 】

中間体 1 3

【 0 3 4 3 】

【化 1 1 1】



5,6-ジアミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン

10

段階A. (S)-5-アミノ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の (S)-5-アミノ-1'-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン (28.7 g、75.2 mmol、中間体3に記載) の懸濁液へ、無水トリフルオロ酢酸 (106 mL、752 mmol) を添加した。混合物を10分間攪拌し、その後、アニリンを対応のトリフルオロアセトアニリドに転化した。生じた混合物を氷塩浴中で冷却し、反応温度を10-12 で維持しながら15.8 M 硝酸 (5.0 mL、79 mmol) 15分間にわたり滴下した。添加後、反応混合物を30分間攪拌して、次いでH₂O (12 mL) を慎重に添加し、続いてトリフルオロ酢酸 (100 mL) 及びCH₂Cl₂ (100 mL) を添加した。混合物を室温に温め、攪拌を2時間継続し、続いて真空で濃縮乾固した。残留物をMeOH (200 mL) 中で溶解し、10N NaOHを添加することにより、溶液をpH 10に調節した。エチレンジアミン (5 mL、75 mmol) を添加し、混合物を室温で18時間攪拌して、次いでH₂O (200 mL) で希釈した。生じた固体をろ過により単離し、H₂Oで洗浄し、真空乾燥させ、表題化合物を得た。MS: m/z = 297 (M+1)。

20

【0344】

段階B. 5,6-ジアミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン

水素雰囲気下 (約1 atm) において、10% Pd/C (900 mg) 及び段階Aからの (S)-5-アミノ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン (3.00 g、10.1 mmol) の混合物をMeOH (500 mL) 及びEtOAc (700 mL) 中で激しく攪拌した。18時間後、混合物をセライトのパッドを通してろ過し、MeOHで洗浄し、ろ液を真空濃縮して、表題化合物を得た。MS: m/z = 267 (M+1)。

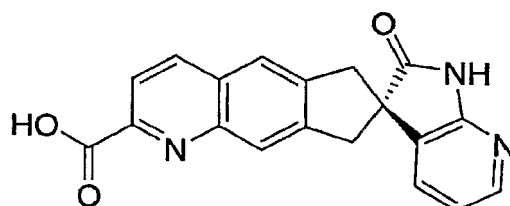
30

【0345】

中間体14

【0346】

【化 1 1 2】



40

(S)-2'-オキソ-1',2',6,8-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2-カルボン酸

段階A. (S)-2'-オキソ-1',2',6,8-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2-カルボン酸

50

ジオキサン (30 mL) 及び H₂O (3 mL) 中の (S) - 2 - メチル - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (500 mg, 1.66 mmol, 中間体 10 に記載) 及び二酸化セレン (552 mg, 4.97 mmol) の混合物を 18 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、次いでこの混合物をセライトのパッドを通してろ過して、ろ液を真空濃縮し、表題化合物を得た。MS : m/z = 332 (M + 1)。

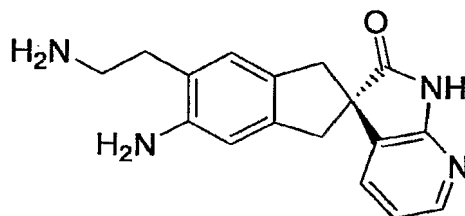
【0347】

中間体 15

【0348】

【化113】

10



(2S) - 5 - アミノ - 6 - (2 - アミノエチル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

段階 A . (2R) - 5 - インド - 6 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

0 - 5 にて、3N塩酸 (50 mL) 及び THF (20 mL) 中の (S) - 5 - アミノ - 6 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (6.14 g, 20.7 mmol, 中間体 13 に記載) の懸濁液へ、反応温度を 0 以下に維持するペースにおいて、H₂O (10 mL) 中の NaNO₂ (1.60 g, 23.2 mmol) を滴下した。15 分後、反応温度を 0 以下に維持しながら H₂O (9 mL) 中の KI (9.2 g, 55 mmol) を 30 分間にわたり滴下した。更に 15 分後、混合物を CH₂Cl₂ (3 × 300 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、デカントし、真空濃縮した。CH₂Cl₂ : MeOH - 100 : 0 から 90 : 10 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、次の段階で使用するのに十分な純度の表題化合物を得た。MS : m/z = 408 (M + 1)。

20

30

【0349】

段階 B . (2R) - 5 - ヨード - 6 - ニトロ - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

0 にて、DMF (40 mL) 中の段階 A からの (2R) - 5 - ヨード - 6 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (5.14 g, 12.6 mmol) の溶液へ、水素化ナトリウム (鉍物油中の 60% 分散液、525 mg, 13.1 mmol) を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。次いで、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (2.23 mL, 12.6 mmol) を滴下し、反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。反応を希 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) で反応停止し、混合物を EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン : EtOAc - 100 : 0 から 0 : 100 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、次の段階で使用するのに十分な純度の表題化合物を得た。MS : m/z = 538 (M + 1)。

40

【0350】

段階 C . tert - ブチル ((2S) - 6 - ニトロ - 2' - オキソ - 1' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1, 1', 2', 3 - テトラヒドロスピロ[インデ

50

ン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 5 - イル) アセタート

段階Bからの(2R) - 5 - ヨード - 6 - ニトロ - 1 ' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 2 ' (1 ' H) - オン(4.02g、7.48mmol)、トリス(ジベンズイリデンアセトン)ジパラジウム(349mg、0.38mmol)及び1, 2, 3, 4, 5 - ペンタフェニル - 1 ' - (ジ - tert - ブチルホスフィーノ)フェロセン(532mg、0.75mmol)を含有したフラスコへ、2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル亜鉛クロリド(Rieke、Et₂O中0.5M、15.7mL、7.85mmol)を添加し、生じた溶液を40 に1時間加熱した。反応を希NaHCO₃水溶液(100mL)で反応停止し、混合物をEtOAc(200mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン:EtOAc - 100:0から0:100の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、次の段階で使用するのに十分な純度の表題化合物を得た。MS:m/z = 526 (M+1)。

【0351】

段階D . [(2S) - 6 - ニトロ - 2 ' - オキソ - 1 , 1 ' , 2 ' , 3 - テトラヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 5 - イル]酢酸

MeOH(25mL)中の段階Cからのtert - ブチル((2S) - 6 - ニトロ - 2 ' - オキソ - 1 ' - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 1 . 1 ' , 2 ' , 3 - テトラヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 5 - イル)アセタート(2.01g、3.83mmol)の溶液をHCl(g)で飽和し、室温で18時間放置した。混合物を真空で濃縮乾固し、次いでMeOH(25mL)中で再溶解した。この攪拌した溶液を10N NaOHでpH10に調節し、エチレンジアミン(0.26mL、3.83mmol)を添加した。生じた混合物を3時間攪拌し、次いで真空で濃縮乾固した。残留物をTHF(25mL)中で溶解し、1N NaOH(25mL、25mmol)を添加した。混合物を室温で18時間攪拌し、次いでTHFを減圧下で除去した。残留混合物を飽和NaHCO₃水溶液(50mL)及びEtOAc(100mL)間に分配した。有機層を処分し、水層をHCl水溶液でpH2に調節し、次いでEtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS:m/z = 340 (M+1)。

【0352】

段階E . (2S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 2 ' (1 ' H) - オン

- 78 にて、THF(15mL)中の段階Dからの[(2S) - 6 - ニトロ - 2 ' - オキソ - 1 , 1 ' , 2 ' , 3 - テトラヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 5 - イル]酢酸(753mg、2.22mmol)の攪拌した溶液へ、ボラン(THF中1M、9.1mL、9.1mmol)を滴下した。5分後、混合物を0 に温め、攪拌をこの温度で3時間継続した。反応を1N HClで慎重に反応停止し、攪拌を室温で継続した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液でpH8に調節し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。CH₂Cl₂:MeOH - 100:0から80:20の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS:m/z = 326 (M+1)。

【0353】

段階F . (2S) - 5 - (2 - アジドエチル) - 6 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 2 ' (1 ' H) - オン

DMF(4mL)中の段階Eからの(2S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 2 ' (1 ' H) - オン(174mg、0.54mmol)の攪拌した溶液へ、ジフェニルホスホリルアジド(177mg、0.64mmol)及びDBU(0.096mL、0.6

10

20

30

40

50

4 mmol) を添加した。混合物を 100 で 6 時間加熱し、次いで H₂O (20 mL) で反応停止し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。CH₂Cl₂ : MeOH - 100 : 0 から 80 : 20 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : m/z = 351 (M + 1)。

【0354】

段階 G . (2S) - 5 - アミノ - 6 - (2 - アミノエチル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

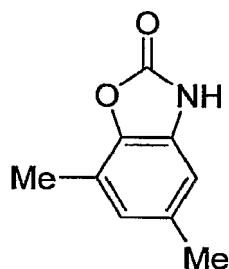
EtOH (15 mL) 中の段階 F からの (2S) - 5 - (2 - アジドエチル) - 6 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (236 mg、0.67 mmol) の溶液へ、10% Pd/C (172 mg) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下 (約 1 atm) で 5 時間攪拌し、次いでセライトのパッドでろ過し、MeOH で洗浄して、ろ液を減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。MS : m/z = 295 (M + 1)。

【0355】

中間体 16

【0356】

【化 114】



5, 7 - ジメチル - 2 - ベンズオキサゾリノン

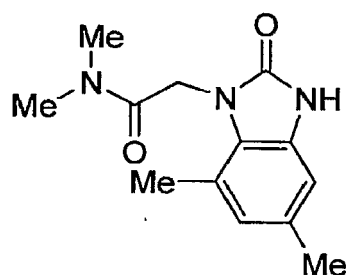
THF (15 mL) 中の 2 - アミノ - 4, 6 - ジメチルフェノール (412 mg、3.00 mmol) 及び 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (730 mg、4.50 mmol) の混合物を 3 時間加熱還流する。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去する。残留物を EtOAc 中で取り出し、1.0 N HCl 水溶液 (2x)、次いで塩水で洗浄し、続いて EtOAc を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。MS : m/z = 164 (M + 1)。

【0357】

中間体 17

【0358】

【化 115】



2 - (5, 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド

段階 A . N² - (2, 4 - ジメチル - 6 - ニトロフェニル) - N¹, N¹ - ジメチルグリシンアミド

DMF (100 mL) 中の 2, 4 - ジメチル - 6 - ニトロアニリン (5.00 g、30.1 mmol)、2 - クロロ - N, N - ジメチルアセトアミド (18.3 g、150 mmol)、 K_2CO_3 (6.24 g、45.2 mmol) 及び KI (499 mg、3.01 mmol) の混合物を 120 で 7 時間加熱し、次いで 130 で 4 時間加熱した。冷却した混合物を H_2O (200 mL) で反応停止し、 CH_2Cl_2 (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン : EtOAc - 100 : 0 から 50 : 50 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 252 (M + 1)$ 。

【0359】

段階 B . N^2 - (2 - アミノ - 4, 6 - ジメチルフェニル) - N^1 , N^1 - ジメチルグリシニアミド

EtOH (50 mL) 中の段階 A からの N^2 - (2, 4 - ジメチル - 6 - ニトロフェニル) - N^1 , N^1 - ジメチルグリシニアミド (2.54 g、10.1 mmol) の溶液へ、10% Pd/C (500 mg) を添加した。水素雰囲気下 (約 1 atm) において、反応混合物を 72 時間攪拌し、次いでセライトパッドを通してろ過し、EtOH で洗浄して、ろ液を減圧下で濃縮した。ヘキサン : EtOAc - 100 : 0 から 0 : 100 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 222 (M + 1)$ 。

【0360】

段階 C . 2 - (5, 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド

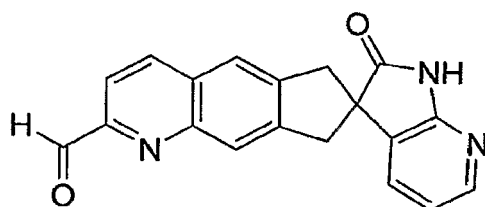
0 にて、 CH_3CN (20 mL) 中の段階 B からの N^2 - (2 - アミノ - 4, 6 - ジメチルフェニル) - N^1 , N^1 - ジメチルグリシニアミド (930 mg、4.20 mmol) の溶液へ、トリホスゲン (1.25 g、4.20 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで H_2O (50 mL) で反応停止し、 CH_2Cl_2 (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。 CH_2Cl_2 : MeOH - 100 : 0 から 95 : 5 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 248 (M + 1)$ 。

【0361】

中間体 18

【0362】

【化 116】



(±) - 2' - オキソ - 1', 2', 6, 8 - テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2 - カルバルデヒド

基本的には中間体 10 に記載の方法に従うが、(S) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン の代わりに (±) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (中間体 4 に記載) を使用し、表題化合物を得た。MS : $m/z = 316 (M + 1)$ 。

【0363】

中間体 19

【0364】

10

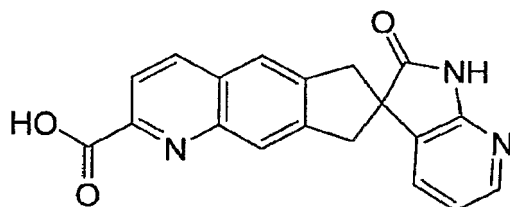
20

30

40

50

【化 1 1 7】



(±) - 2' - オキソ - 1', 2', 6, 8 - テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2 - カルボン酸

10

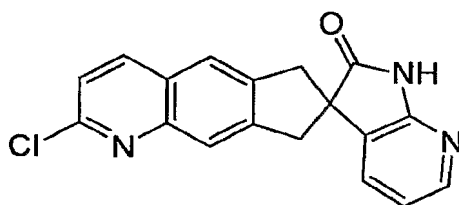
基本的には中間体 14 に記載の方法に従うが、(S) - 2 - メチル - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オンの代わりに(±) - 2 - メチル - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン(中間体 18 に記載)を使用し、表題化合物を得た。MS : m/z = 332 (M + 1)。

【0365】

中間体 20

【0366】

【化 1 1 8】



20

(±) - 2 - クロロ - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

段階 A . (±) - (2E) - 3 - エトキシ - N - (2' - オキソ - 1, 1', 2', 3 - テトラヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 5 - イル) アクリルアミド

30

CH₂Cl₂ (100 mL) 及びピリジン (40 mL) 中の(±) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (3.06 g、12.2 mmol、中間体 4 に記載) の攪拌した懸濁液へ、CH₂Cl₂ (100 mL) 中の(E) - 3 - エトシアクリロイルクロリド[Tietze et al., Synthesis, 1993, 1079 - 1080] (1.64 g、12.2 mmol) の溶液を添加した。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮乾固した。残留物を H₂O (350 mL) 中で超音波処理を用いて懸濁し、固体をろ過により単離し、乾燥させ、表題化合物を得た。MS : m/z = 350 (M + 1)。

【0367】

40

段階 B . (±) - 2 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

0 にて、攪拌した濃硫酸 (25 mL) へ、段階 A からの(±) - (2E) - 3 - エトキシ - N - (2' - オキソ - 1, 1', 2', 3 - テトラヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 5 - イル) アクリルアミド (2.20 g、6.30 mmol) を少量ずつ添加した。生じた混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで氷上に注ぎ、10 N NaOH 水溶液を慎重に添加することにより pH = 9 に調節した。沈殿物をろ過により単離し、H₂O で洗浄して、乾燥させ、表題化合物を得た。MS : m/z = 304 (M + 1)。

【0368】

50

段階 C . (±) - 2 - クロロ - 6 , 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 2 ' (1 ' H) - オン

POCl₃ (30 mL) 中の段階 B からの (±) - 2 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 2 ' (1 ' H) - オン (3 . 00 g 、 9 . 89 mmol) の溶液を 80 で 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮乾固した。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) 及び CH₂Cl₂ (500 mL) 間に分配した。水層を CH₂Cl₂ (200 mL) で更に抽出した。混合した有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。MS : m / z = 322 (M + 1) 。

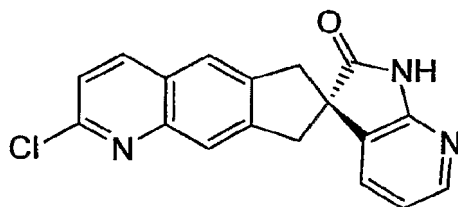
【 0369 】

中間体 21

【 0370 】

【 化 119 】

10



20

(7 S) - 2 - クロロ - 6 , 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 2 ' (1 ' H) - オン

基本的には中間体 20 に記載の方法に従うが、(±) - 5 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 2 ' (1 ' H) - オンの代わりに (S) - 5 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 3 ' - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン] - 2 ' (1 ' H) - オン (中間体 3 に記載) を使用し、表題化合物を得た。MS : m / z = 322 (M + 1) 。

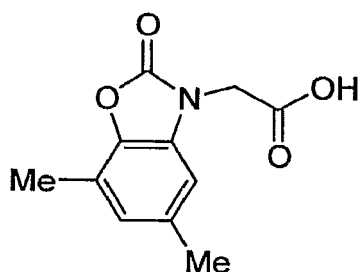
【 0371 】

中間体 22

【 0372 】

【 化 120 】

30



(5 , 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ベンズオキサゾール - 3 (2 H) - イル) 酢酸

40

段階 A . 5 , 7 - ジメチル - 2 - ベンズオキサゾリノン

THF (15 mL) 中の 2 - アミノ - 4 , 6 - ジメチルフェノール (412 mg 、 3 . 00 mmol) 及び 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (730 mg 、 4 . 50 mmol) の混合物を 3 時間加熱還流した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を EtOAc 中で取り出し、0 . 1 N HCl 水溶液 (2 ×) 、次いで塩水で洗浄し、その後 EtOAc を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を得た。MS : m / z = 164 (M + 1) 。

【 0373 】

段階 B . tert - ブチル (5 , 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ベンズオキサゾ

50

ール - 3 (2 H) - イル) アセタート

DMF (2 mL) 中の 5 , 7 - ジメチル - 2 - ベンズオキサゾリノン (200 mg、1 . 23 mmol) の攪拌した溶液へ、水素化ナトリウム (鉱物油中の 60 % 分散液、59 mg、1 . 47 mmol) を添加した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで tert - ブチルプロモアセタート (287 mg、1 . 47 mmol) を添加し、攪拌を 2 時間継続した。反応混合物を H₂O で反応停止して、逆相 C18 カラムを使用し、H₂O : CH₃CN : CF₃CO₂H - 90 : 10 : 0 . 1 から 5 : 95 : 0 . 1 の勾配で溶出する HPLC により直接的に精製した。凍結乾燥で表題化合物を得た。MS : m / z = 222 (M - C₄H₇) 。

【 0374 】

10

段階 C . (5 , 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ベンズオキサゾール - 3 (2 H) - イル) 酢酸

CH₂Cl₂ (0 . 7 mL) 及び CF₃CO₂H (0 . 3 mL) 中の段階 B からの tert - ブチル (5 , 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ベンズオキサゾール - 3 (2 H) - イル) アセタートの溶液を室温で 2 時間放置した。トルエン (5 mL) を添加し、混合物を真空で濃縮して、表題化合物を暗色の固体として得た。MS : m / z = 222 (M + 1) 。

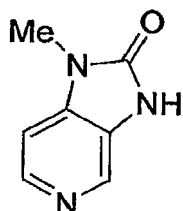
【 0375 】

中間体 23

20

【 0376 】

【 化 121 】



(1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン CH₃CN (10 mL) 中の 3 - アミノ - 4 - メチルアミノピリジン [米国特許第 5 , 371 , 086 号 (1993)] (190 mg、1 . 54 mmol) の攪拌した懸濁液へ、トリホスゲン (458 mg、1 . 54 mmol) を少量ずつ添加した。1 時間後、混合物を真空で濃縮し、MeOH 中の 2 M NH₃ で溶出する SCX カートリッジ上のイオン交換クロマトグラフィーにより残留物を遊離塩基に転化し、表題化合物を得た。MS : m / z = 150 (M + 1) 。

30

【 実施例 】

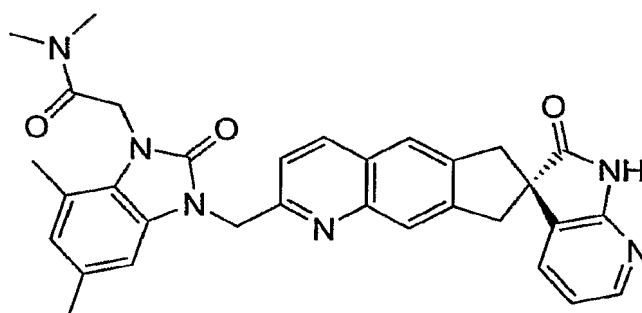
【 0377 】

(実施例 1)

【 0378 】

【 化 122 】

40



2 - (5 , 7 - ジメチル - 2 - オキソ - 3 - { [(7 S) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' ,

50

6, 8-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-2-イル}メチル}-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド

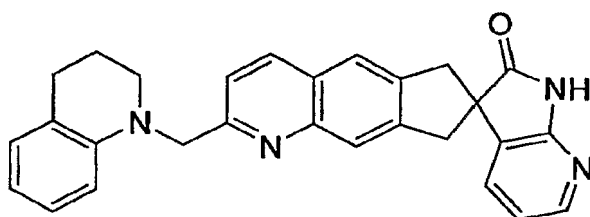
室温にて、DMF (0.5 mL) 中の 2-(5, 7-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド (221 mg、0.893 mmol、中間体 17 に記載) の溶液へ、水素化ナトリウム (鉱物油 60% 分散液、37 mg、0.923 mmol) を添加した。生じた混合物を 30 分間攪拌し、次いで (S)-2-(クロロメチル)-6, 8-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン (100 mg、0.298 mmol、中間体 11 に記載) を添加して、生じた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (0.1 mL) で反応停止し、CH₂Cl₂:MeOH-100:0 から 95:5 の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより直接的に精製し、表題化合物を得た。MS:m/z = 547 (M+1)。C₃₂H₃₁N₆O₃ に対し、HRMS:m/z = 547.2466、算出した m/z = 547.2452。

【0379】

(実施例 2)

【0380】

【化123】



(±)-2-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルメチル)-6, 8-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン

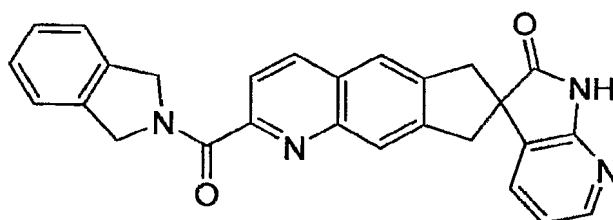
MeOH (1 mL) 中の (±)-2'-オキソ-1', 2', 6, 8-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-2-カルバルデヒド (20 mg、0.063 mmol、中間体 18 に記載)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (13 mg、0.095 mmol) 及び AcOH (0.0054 mL、0.095 mmol) の攪拌した溶液へ、NaCNBH₃ (6 mg、0.095 mmol) を添加した。混合物を TFA で反応停止し、真空で濃縮乾固した。逆相 C18 カラムを使用し、H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H-90:10:0.1 から 5:95:0.1 の勾配で溶出する HPLC により残留物を精製した。純粋で生成物を含む画分を合わせ、濃縮して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。MS:m/z = 433 (M+1)。C₂₈H₂₅N₄O に対し、HRMS:m/z = 433.2056、算出した m/z = 433.2023。

【0381】

(実施例 3)

【0382】

【化124】



10

20

30

40

50

(±) - 2 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イルカルボニル) - 6, 8 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

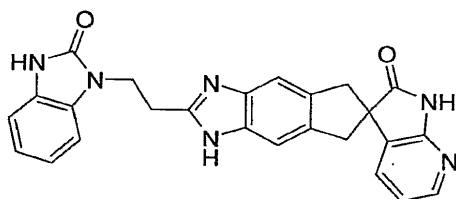
(±) - 2' - オキソ - 1', 2', 6, 8 - テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン - 7, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2 - カルボン酸 (10 mg、0.030 mmol、中間体 19 に記載)、イソインドリン (7 mg、0.060 mmol)、EDC (9 mg、0.045 mmol)、HOBT (7 mg、0.045 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.026 mL、0.151 mmol) の混合物を DMF (1 mL) 中で室温にて 18 時間攪拌した。逆相 C18 カラムを使用し、H₂O : CH₃CN : CF₃CO₂H - 90 : 10 : 0.1 から 5 : 95 : 0.1 の勾配で溶出する HPLC により反応混合物を直接的に精製した。純粋で生成物を含む画分を合わせ、表題化合物を得た。MS : m/z = 433 (M + 1)。C₂₇H₂₁N₄O₂ に対し、HRMS : m/z = 433.1667、算出した m/z = 433.1659。

【0383】

(実施例 4)

【0384】

【化125】



2 - [2 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) エチル] - 5, 7 - ジヒドロ - 1 H - スピロ[インデノ[5, 6 - d]イミダゾール - 6, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン

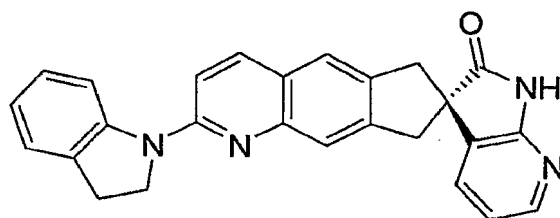
5, 6 - ジアミノ - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2' (1' H) - オン (30 mg、0.11 mmol、中間体 13 に記載)、3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) プロパン酸 [Mitskyavichyus & Sapiyanskaitte, Chem. Heterocycl. Compd., 1985, 21, 1251 - 1254] (21 mg、0.10 mmol)、BOP (50 mg、0.11 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.019 mL、0.11 mmol) の混合物を DMF (0.4 mL) 中で室温にて 1 時間攪拌し、次いで AcOH (0.4 mL) を添加して、生じた混合物を 60 に 6 時間加熱した。逆相 C18 カラムを使用し、H₂O : CH₃CN : CF₃CO₂H - 90 : 10 : 0.1 から 5 : 95 : 0.1 の勾配で溶出する HPLC により反応混合物を直接的に精製した。純粋で生成物を含む画分を合わせ、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。MS : m/z = 437 (M + 1)。C₂₅H₂₁N₆O₂ に対し、HRMS : m/z = 437.1721、算出した m/z = 437.1721。

【0385】

(実施例 5)

【0386】

【化126】



10

20

30

40

50

(7S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-6,8-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン

マイクロウェーブ反応器内において、 CH_3CN (1 mL) 中の (7S)-2-クロロ-6,8-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[g]キノリン-7,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン (35 mg、0.109 mmol、中間体 21 に記載) 及びインドリン (324 mg、2.72 mmol) の混合物を 200 で 10 分間加熱した。混合物を室温に冷まし、沈殿物をろ過により単離し、 H_2O で洗浄して、乾燥させ、表題化合物を得た。MS: $m/z = 405$ ($M+1$)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$ に対し、HRMS: $m/z = 405.1715$ 、算出した $m/z = 405.1710$ 。

10

【0387】

(実施例 6-11)

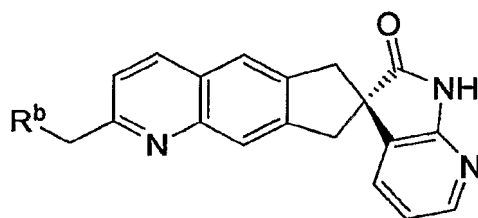
基本的に、実施例 1 で概説した方法に従って表 1 で列記する化合物を調製した。必要な出発物質は、購入可能で、文献に記述されており、本明細書に記載の方法に従って合成し (上記参照)、又は有機合成分野の当業者により容易に合成された。場合によっては、単純な保護基戦略を適用した。

【0388】

【表 1】

表 1

20



実施例	R ^b	MS (M+1)
6		515
7		463
8		435
9		434
10		449
11		447
12		461

30

40

【0389】

50

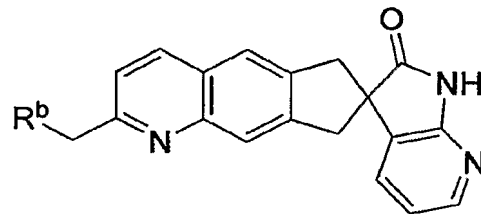
(実施例 13 - 27)

基本的に、実施例 2 で概説した方法に従って表 2 で列記する化合物を調製した。必要な出発物質は、購入可能で、文献に記述されており、本明細書に記載の方法に従って合成し（上記参照）、又は有機合成分野の当業者により容易に合成された。場合によっては、単純な保護基戦略を適用した。

【0390】

【表 2】

表 2



実施例	R ^b	MS (M + 1)
13		433
14		420
15		509
16		526
17		444
18		525
19		437
20		487
21		453
22		447
23		463

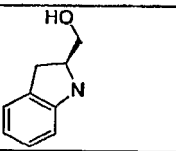
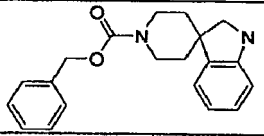

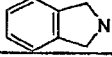
10

20

30

40

50

実施例	R ^b	MS (M + 1)
24		449
25		622
26		419
27		419

10

【0391】

(実施例28 - 33)

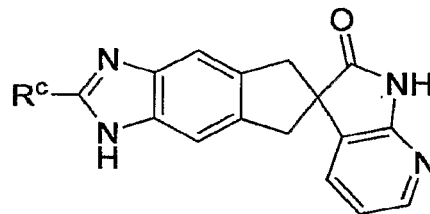
基本的に、実施例4で概説した方法に従って、表3で列記されている化合物を調製した。必要な出発物質は、購入可能であり、文献に記述されており、本明細書に記載の方法に従って合成し(上記参照)、又は有機合成分野の当業者により容易に合成された。場合によっては、単純な保護基戦略を適用した。

20

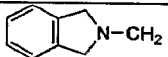
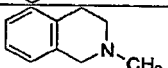
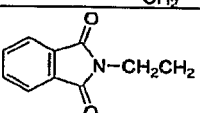
【0392】

【表3】

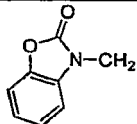
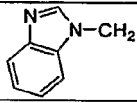
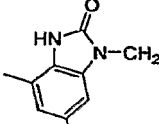
表3



30

実施例	R ^c	MS (M + 1)
28		408
29		422
30		450

40

実施例	R ^c	MS (M + 1)
31		424
32		407
33		451

10

【0393】

(実施例34 - 35)

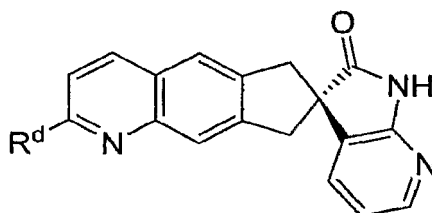
基本的に、実施例5で概説した方法に従って、表4に列記されている化合物を調製した。必要な出発物質は、購入可能であり、文献に記述されており、本明細書に記載の方法に従って合成し(上記参照)、又は有機合成分野の当業者により容易に合成された。場合によっては、単純な保護基戦略を適用した。

【0394】

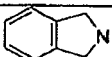
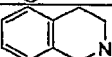
20

【表4】

表4



30

実施例	R ^d	MS (M + 1)
34		405
35		419

【0395】

その特定の具体例を参照しながら本発明を説明してきたが、本発明の精神及び範囲を逸脱せずに、手順及びプロトコルの様々な改作、変更、変形、置換、削除又は追加が可能であることが当業者に理解される。例えば、上記本発明の化合物を用いて、何れかの適応症に関して治療を受けている哺乳動物の応答性の変動の結果として、先に本明細書中に記載されている具体的な投与量以外の有効投与量が適用可能となり得る。同様に、観察される特定の薬理的応答は選択した特定の活性化合物に応じて、又は医薬用単体が存在するかどうかによって、更には使用される剤形及び投与方式に応じて変化し得、このように予測される結果の変動ないし相違が本発明の目的及び実施に従って想定される。従って、本発明は後出の特許請求の範囲によって定義され、この特許請求の範囲は、可能な限り合理的に広く解釈されるものとする。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 06/44212
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/421; C07D 413/02 (2007.01) USPC - 514/211.06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC- 514/256; 514/273; 514/275; 514/278; 514/211.06; 514/389; 540/491; 544/230; 546/15; 548/301.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: terms- USPC- 514/256; 514/273; 514/275; 514/278; 514/211.06; 514/389; 540/491; 544/230; 546/15; 548/301.1 Google: terms- spiro lactam, CGRP antagonists and lactam, CGRP combination therapy		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/082805 A2 (BELL et al.) 30 September 2004 (30.09.2004), entire document, especially claim 1.	1-28
Y	US 6057335 A (FUKAMI et al.) 02 May 2000 (02.05.2000), col 6, ln 40.	1-28
Y	KHAN et al. A Novel and Expedient Approach to Unusual Spirolactam Building Blocks. J. Org. Chem. 2003, vol 68, pp 4556-4559, figure 1, compound 1.	1-28
Y	US 6638942 B1 (GAO et al.) 28 October 2003 (28.10.2003), col 2, formula 1.	6, 19, 24
Y	US 2004/0186155 A1 (DAYNO et al.) 23 September 2004 (23.09.2004), para [0042].	28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 August 2007 (22.08.2007)		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; font-weight: bold;">24 SEP 2007</div>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)		A 6 1 P 25/06	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 ベル, イアン・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 セルニツク, ハロルド・ジー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 スタンプ, クレイグ・エイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 セバージ, コーリー・アール

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 ザートマン, シー・ブレア

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム (参考) 4C065 AA17 AA19 BB04 CC05 EE03 EE04 HH01 JJ01 KK01 LL04

PP09 PP11 PP13

4C084 AA19 ZA031 ZA081 ZC021

4C086 AA01 CB05 GA06 GA07 GA08 MA01 MA03 NA14 ZA03 ZA08

ZC02