

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-510747

(P2024-510747A)

(43)公表日 令和6年3月11日(2024.3.11)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z 4 C 0 6 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P 4 C 0 7 2
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全162頁) 最終頁に続く

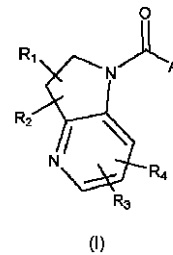
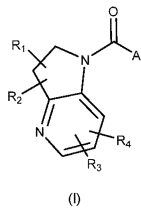
(21)出願番号	特願2023-555583(P2023-555583)	(71)出願人	521524128
(86)(22)出願日	令和4年3月8日(2022.3.8)		アコンディシオナミエント タラセンス
(85)翻訳文提出日	令和5年11月1日(2023.11.1)		ACONDICIONAMIENTO
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/055814		TARRASENSE
(87)国際公開番号	WO2022/189392		スペイン国, パルセロナ 0 8 2 2 5 テ
(87)国際公開日	令和4年9月15日(2022.9.15)		ラッサ, カッレ・デ・ラ・イノヴァシオ
(31)優先権主張番号	21382195.2		2
(32)優先日	令和3年3月10日(2021.3.10)	(74)代理人	110000338
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士法人 HARAKENZO WOR
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		LD PATENT & TRADEMA RK
		(72)発明者	ヴィルジリ - ベルナド, マリナ
			スペイン, 0 8 0 2 8 パルセロナ, バ
			ルディリ レシャク, 1 0
		(72)発明者	アロンソ - シャルマ, モニカ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 シグマ配位子としての新規 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン誘導体

(57)【要約】

本発明は、シグマ受容体、特にシグマ - 1 (σ_1) および/またはシグマ - 2 (σ_2) 受容体に対して大きな親和性を有するシグマリガンドとしての、式 (I) :

【化 1】



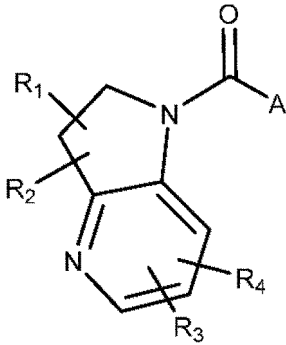
の新たな 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン誘導体に関し、またその製造のための方法、それらを含む組成物、および医薬品としてのそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物であって：

【化 1】



(I)

10

ここで、

R₁ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換 C₂-6 アルケニル、および置換または非置換 C₂-6 アルキニルからなる群から選択され；

20

R₂ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換 C₂-6 アルケニル、および置換または非置換 C₂-6 アルキニルからなる群から選択され；

R₃ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換 C₂-6 アルケニル、置換または非置換 C₂-6 アルキニル、非置換または置換のシクロアルキル、非置換または置換のヘテロシクリル、CN および O R₃' からなる群から選択され；

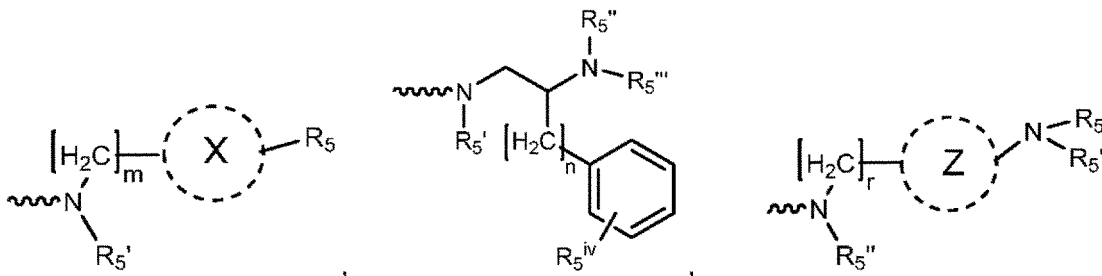
ここで、R₃' は非置換もしくは置換 C₁-6 アルキルまたは水素であり；

R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換 C₂-6 アルケニル、置換または非置換 C₂-6 アルキニル、非置換または置換のシクロアルキル、非置換または置換のヘテロシクリルおよび CN からなる群から選択され；

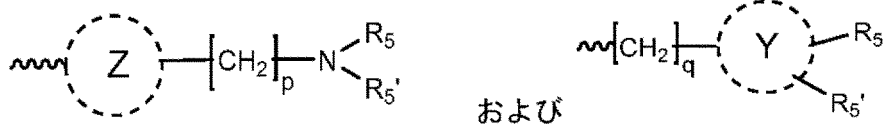
30

A は、以下の基の 1 つから選択される直鎖状または環状のアミンであり：

【化 2】



40



ここで、

50

Xは、N含有ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；
Yは、N含有ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは、1～2個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

Zは、C₄-6シクロアルキルまたはN-含有ヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

mは0、1または2であり；

nは0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

qは0、1または2であり；

rは0、1または2であり；

10

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のC₂-6アルケニル、置換または非置換のC₂-6アルキニル、置換または非置換のアルキルアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

R₅'は、水素および置換または非置換のC₁-6アルキルからなる群から選択され；

R₅''およびR₅'''は、独立して、水素、置換または非置換のC₆アルキル、置換または非置換のC₂-6アルケニル、および置換または非置換のC₂-6アルキニルからなる群より選択され；

あるいは、R₅''およびR₅'''は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換のN含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

R₅^{i v}は、水素、ハロゲンおよびOR₆からなる群より選択され；

R₆は、置換もしくは非置換のC₁-6アルキルまたは水素であり；

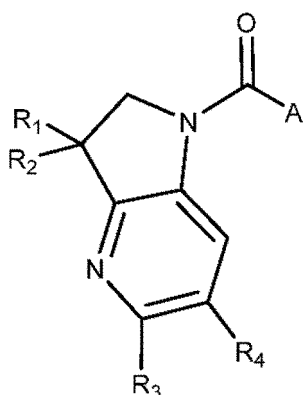
ここで、式(I)の化合物は、任意に、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、共結晶もしくはプロドラッグ、またはその対応する溶媒和物の形態であることを特徴とする、化合物。

【請求項2】

前記化合物が式(Ia)の化合物であり；

30

【化3】



(Ia)

40

ここで、R₁、R₂、R₃、R₄およびAは、式(I)の化合物について請求項1で定義したとおりであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₁は、水素および非置換または置換のC₁-6アルキルからなる群から選択され；

50

R₂ は、水素および非置換または置換の C₁₋₆ アルキルからなる群から選択され；

R₃ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁₋₆ アルキル、CN および OR_{3'} からなる群から選択され；

ここで、R_{3'} は、非置換または置換の C₁₋₆ アルキルであり；

R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁₋₆ アルキルおよび CN からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R₁ - R₅^{i v} で定義されるアルキルが、置換されている場合、-OR'、ハロゲン、-CN、ハロアルキル、ハロアルコキシおよび -NR'R'' から選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されており、各 R' および R'' は、独立して、水素および非置換 C₆ アルキルから選択されることを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 5】

R₅ で定義されるアルキルが、置換されている場合、非置換 C₁₋₆ アルキルおよび -OR' から選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されており；ここで、R' は、水素または非置換 C₁₋₆ アルキルから選択されることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R₅ で定義されるアルキルアリアル中のアリアルが、置換されている場合、ハロゲン、-CN、-SO₂R'、-OR'、-NR'R'' および -CONR'R'' からなる群から 2 つ以上選択される 1 つ以上の置換基で置換されており；ここで、各 R' および R'' は、独立して、水素および非置換 C₁₋₆ アルキルから選択されることを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R₅ で定義されるアルキルアリアルがベンジルであることを特徴とする、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が以下：

1

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

30

2

N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

3

N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

4

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

40

5

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

6

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

7

3, 3, 5 - トリメチル - N - (2 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

50

8

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - N , 3 , 3 , 5 - テトラメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

9

N - (2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

10

(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

10

11

(4 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン

12

(S) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - フェニルプロピル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

13

N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

20

14

(R) - 6 - クロロ - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

15

(R) - 5 - シアノ - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

16

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 6 - フルオロ - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

30

17

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 5 - メトキシ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

18

(R) - N - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

19

N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

40

20

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

21

(S) - N - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

50

2 2

N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

2 3

N - (1 - (3 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

2 4

N - (1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

2 5

N - (1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

2 6

N - (1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

2 7

3 , 3 , 5 - トリメチル - N - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

2 8

N - (1 - (2 - エトキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

2 9

(4 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

3 0

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 5 - シアノ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

3 1

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

3 2

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

3 3

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

3 4

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

3 5

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (3 - メトキシフェニル) エチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

3 6

((3 a R , 6 a S) - 5 - ベンジルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

3 7

10

20

30

40

50

- (7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
3 8
(2 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
3 9
(S) - (3 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 10
4 0
1 - (4 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル ;
4 1
N - (1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
4 2
3 , 3 , 5 - トリメチル - N - (1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ; 20
4 3
(R) - (3 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
4 4
N - (1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
4 5 30
5 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;
4 6
N - (1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
4 7
N - (1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
4 8 40
N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
4 9
(4 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
5 0
(4 - (メチル (フェネチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
5 1
(4 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H 50

- ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
5 2
(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (4 - (メチル (フェネチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
5 3
(S) - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 - (メチル (フェネチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
5 4
(S) - (3 - (メチル (フェネチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタ
10
ノン ;
5 5
N - (1 - (3 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル -
2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
5 6
(4 - (メチル (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル)
(3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン -
1 - イル) メタノン ;
5 7
(9 - ベンジル - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) (3 , 3 , 5
20
- トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - イル) メタ
ノン ;
5 8
(4 - ((4 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3
, 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル
) メタノン ;
5 9
(4 - ((3 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3
, 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル
) メタノン ;
30
6 0
2 - フルオロ - 5 - ((メチル (1 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ)
メチル) ベンゾニトリル ;
6 1
(S) - (3 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (2 , 3 - ジヒド
ロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
6 2
(S) - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 -
(メチル (フェネチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
40
6 3
N , N - ジメチル - 3 - ((メチル (1 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) アミ
ノ) メチル) ベンズアミド ;
6 4
(S) - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 -
(イソペンチル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
6 5
(4 - (メチル ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) ピペリジ
ン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 -
50

b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

6 6

(4 - ((ベンジル (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

6 7

(4 - (イソペンチル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

6 8

(4 - ((4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

6 9

N - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

7 0

3 , 3 - ジメチル - N - ((1 - フェネチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

7 1

N - ((1 r , 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

7 2

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

7 3

(4 - (メチル (ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

7 4

(4 - (メチル (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

7 5

(4 - (メチル (ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

7 6

3 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 5 - フルオロベンゾニトリル ;

7 7

3 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 4 - フルオロベンゾニトリル ;

7 8

N - ((1 r , 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

50

7 9

(4 - ((3 , 4 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

8 0

(8 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

8 1

(6 - ベンジル - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

8 2

N - ((1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

8 3

3 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル ;

8 4

4 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル ;

8 5

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (4 - ((3 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

8 6

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (4 - ((4 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

8 7

4 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;

8 8

N - (1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

8 9

(8 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

9 0

3 - ((2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) ベンゾニトリル ;

9 1

(8 - フェネチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

9 2

10

20

30

40

50

- 3 - ((2 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) ベンゾニトリル ;
- 9 3
(2 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
- 9 4
(8 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 10
- 9 5
(8 - (3 - メトキシベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
- 9 6
(8 - (1 - フェニルエチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
- 9 7
(S) - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 - (フェネチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ; 20
- 9 8
(8 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
- 9 9
(8 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 30
- 1 0 0
(8 - イソペンチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
- 1 0 1
(S) - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 - (フェネチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
- 1 0 2
(8 - (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 40
- 1 0 3
(8 - (4 - メトキシベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
- 1 0 4
N - (7 - ベンジル - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
- 1 0 5
(8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 50

4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ
ロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 0 6

N - ((1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3
- ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

1 0 7

2 - フルオロ - 5 - ((2 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ
ロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン
- 8 - イル) メチル) ベンゾニトリル ;

1 0 8

(8 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 2 , 8 - ジアザスピ
ロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -
ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 0 9

N - ((1 - (3 , 3 - ジメチルブチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 3 - ジ
メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド
;

1 1 0

(8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デ
カン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2
- b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 1 1

(S) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - N - (2 - (メチルアミノ) - 2 - フェニルエチル)
- 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

1 1 2

(R) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - N - (2 - (メチルアミノ) - 2 - フェニルエチル)
- 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

1 1 3

(R) - N - (2 - (エチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル
- 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

1 1 4

(4 - ((4 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3
, 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル
) メタノン ;

1 1 5

(4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 -
ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 1 6

(4 - ((3 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3
, 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル
) メタノン ;

1 1 7

4 - ((メチル (1 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3
, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ベンゾ
ニトリル ;

1 1 8

3 - ((メチル (1 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3
, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ベンゾ
ニトリル ;

1 1 9

10

20

30

40

50

- (4 - (イソブチル(メチル)アミノ)ピペリジン - 1 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン
1 2 0
- (3 - (イソペンチルアミノ)アゼパン - 1 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;
1 2 1
- (S) - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)(3 - (イソペンチルアミノ)アゼパン - 1 - イル)メタノン;
1 2 2
- (S) - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)(3 - (イソペンチル(メチル)アミノ)アゼパン - 1 - イル)メタノン;
1 2 3
- (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;
1 2 4
- ((3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;
1 2 5
- ((3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;
1 2 6
- ((1s, 4s) - 4 - (ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;
1 2 7
- ((1s, 4s) - 4 - (ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;
1 2 8
- ((1r, 4r) - 4 - (ベンジルアミノ)シクロヘキシル)(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン二塩酸塩;
1 2 9
- ((1r, 4r) - 4 - (ベンジルアミノ)シクロヘキシル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン二塩酸塩;
1 3 0
- 2 - (1 - ベンジルピペラジン - 4 - イル) - 1 - (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)エタノン;
1 3 1
- (1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;
1 3 2
- (1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル)(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;
1 3 3
- (1 - (4 - フルオロベンジル)アゼチジン - 3 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;
1 3 4
- ((1r, 3r) - 3 - (ベンジルアミノ)シクロブチル)(3, 3, 5 - トリメチル -

- 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
1 3 5
(1 - (3 - フルオロベンジル) アゼチジン - 3 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
1 3 6
((1 s, 3 s) - 3 - (ベンジルアミノ) シクロブチル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
1 3 7
((1 r, 3 r) - 3 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロブチル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 10
1 3 8
((1 r, 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
1 3 9
((1 s, 3 s) - 3 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロブチル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
1 4 0
((1 r, 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 20
1 4 1
(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - (2 - フルオロベンジル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;
1 4 2
4 - ((2 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ; 30
1 4 3
5 - ((2 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;
1 4 4
(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;
1 4 5
(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (9 - (2 - フルオロベンジル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メタノン ; 40
1 4 6
4 - ((9 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ;
1 4 7
5 - ((9 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ; 50

1 4 8

(8 - (2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 4 9

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;

1 5 0

(8 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

10

1 5 1

4 - ((2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) ベンゾニトリル ;

1 5 2

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - (3 - フルオロベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;

20

1 5 3

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;

1 5 4

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;

1 5 5

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;

30

1 5 6

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;

1 5 7

4 - ((2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル ;

40

1 5 8

5 - ((2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) - 2 , 4 - ジフルオロベンゾニトリル ;

1 5 9

(7 - ベンジル - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 6 0

(9 - (2 - フルオロベンジル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン

50

ン - 1 - イル)メタノン;

1 6 1

(9 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 6 2

2 - フルオロ - 5 - ((9 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル)メチル)ベンゾニトリル;

1 6 3

2 - フルオロ - 4 - ((9 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル)メチル)ベンゾニトリル;

1 6 4

(9 - (2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 6 5

4 - ((9 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル)メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル;

1 6 6

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (9 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル)メタノン;

1 6 7

5 - ((9 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル)メチル) - 2 , 4 - ジフルオロベンゾニトリル;

1 6 8

((1 r , 4 r) - 4 - ((3 , 5 - ジフルオロベンジル) (メチル)アミノ)シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 6 9

((1 r , 4 r) - 4 - ((3 - フルオロベンジル) (メチル)アミノ)シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 7 0

((1 r , 4 r) - 4 - ((3 , 4 - ジフルオロベンジル) (メチル)アミノ)シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 7 1

((1 r , 4 r) - 4 - ((2 , 6 - ジフルオロベンジル) (メチル)アミノ)シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 7 2

((1 r , 4 r) - 4 - ((2 , 4 - ジフルオロベンジル) (メチル)アミノ)シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 7 3

10

20

30

40

50

((1 r , 4 r) - 4 - ((2 , 5 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 7 4

((1 r , 4 r) - 4 - ((2 , 3 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 7 5

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) メタノン ;

10

1 7 6

((1 r , 4 r) - 4 - ((2 , 5 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 7 7

((1 r , 4 r) - 4 - (メチル ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 7 8

((1 r , 4 r) - 4 - (((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

20

1 7 9

((1 r , 4 r) - 4 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 8 0

2 - フルオロ - 4 - ((メチル ((1 r , 4 r) - 4 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル ;

30

1 8 1

2 - フルオロ - 5 - ((メチル ((1 r , 4 r) - 4 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル ;

1 8 2

((1 r , 4 r) - 4 - ((4 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 8 3

((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

40

1 8 4

((1 r , 4 r) - 4 - (メチル ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 8 5

((1 r , 4 r) - 4 - (メチル ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ

50

[3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 8 6

((1 r , 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

1 8 7

((1 r , 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; および、

1 8 8

((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - フルオロベンジル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン

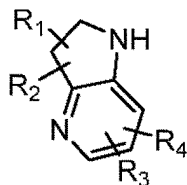
からなる群より選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

基 A が N 原子を介して結合している式 (I) の化合物の製造方法であって、前記方法は

、
カルボニル源、例えばトリホスゲン、ホスゲン、1, 1' - カルボニルジイミダゾールまたは 1, 1' - カルボニルビスベンゾトリアゾールを用いて、適当な溶媒、例えば N, N - ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタンまたはそれらの混合物、あるいは他の非プロトン性溶媒中、適当な温度、好ましくは室温にて、式 (I I)

【化 4】



(II)

の化合物を、環状または非環状アミン A で処理することを含み；

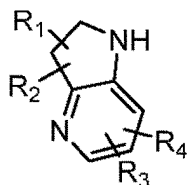
ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、および A は、請求項 1 から 7 のいずれか一項に示されるものと同じ意味を有することを特徴とする、方法。

【請求項 10】

基 A が C 原子を介して結合している式 (I) の化合物の製造方法であって、前記方法は

、
式 (I I)

【化 5】



(II)

の化合物を、式 (I V)

10

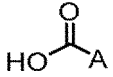
20

30

40

50

【化6】



(IV)

の環式または非環式カルボン酸で処理することを含み、

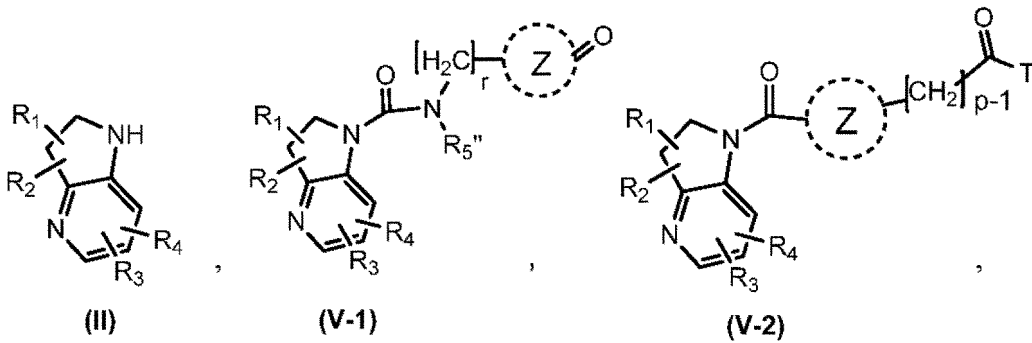
ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、およびAは、請求項1から7のいずれか一項に示されるものと同じ意味を有することを特徴とする、方法。

10

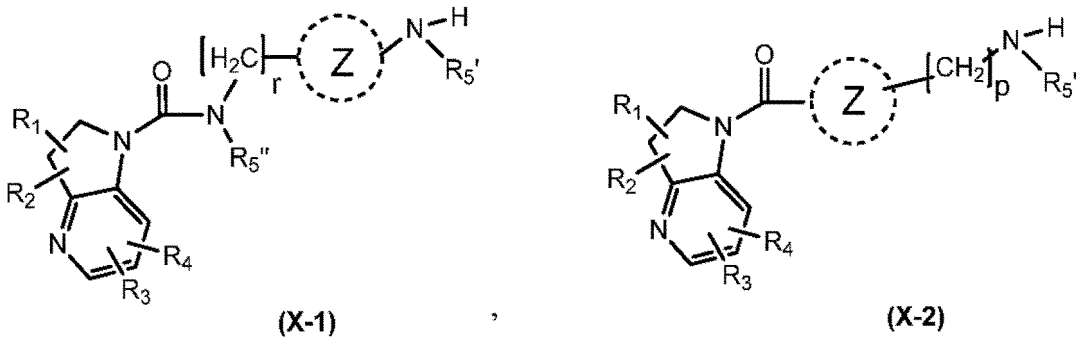
【請求項11】

請求項1に記載の式(I)の化合物の製造のための、

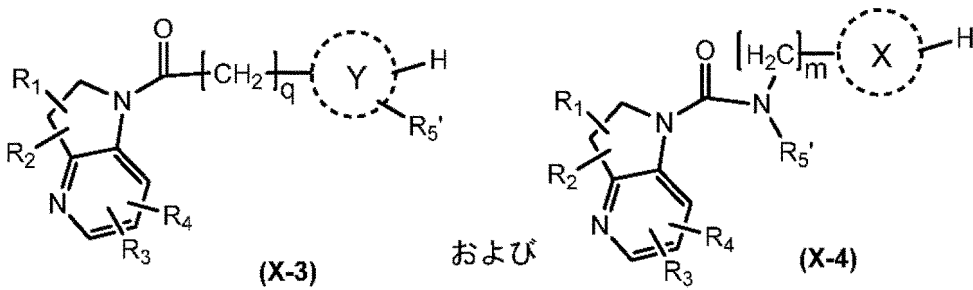
【化7】



20



30



40

から選択される化合物の使用であって、

ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅'、R₅'、X、Y、Z、m、p、q、およびrは、請求項1から8のいずれか一項に示されるのと同じ意味を表し、Tは水素またはアルキルを表すことを特徴とする、使用。

【請求項12】

医薬品として使用するための、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

シグマ受容体によって媒介される疾患および/または障害の治療および/または予防における使用のための、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 14】

前記シグマ受容体がシグマ - 1 受容体および / またはシグマ - 2 受容体であることを特徴とする、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

疾患または障害が、疼痛、特に神経障害性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、または、アロディニアおよび / もしくは痛覚過敏を伴う他の疼痛状態、うつ病、不安および注意欠陥 / 多動性障害 (ADHD) であることを特徴とする、請求項 13 に記載の使用のための化合物。

【請求項 16】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、異性体、共結晶、プロドラッグもしくは溶媒和物、および、少なくとも薬学的に許容される担体、添加剤、アジュバントまたはビヒクルを含むことを特徴とする、医薬組成物。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シグマ受容体、特にシグマ - 1 (σ_1) および / またはシグマ - 2 (σ_2) 受容体に対して大きな親和性を有するシグマリガンドとしての新規な 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン誘導体、ならびにそれらの調製方法、それらを含む組成物、およびそれらの医薬品としての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

新たな治療薬の探索は、近年、標的疾患に関連するタンパク質やその他の生体分子の構造の理解が深まったことにより、大いに助けられている。これらのタンパク質の重要なクラスの一つがシグマ (σ) 受容体であり、もともとは 1976 年に哺乳類の中樞神経系 (CNS) で発見され、当初はオピオイドの錯乱作用、幻覚作用、心刺激作用に関連していた。その後の研究により、 σ 受容体の結合部位と古典的なオピエート受容体との完全な区別が確立された。シグマ受容体の生物学と機能の研究から、シグマ受容体リガンドが精神病や、ジストニアや遅発性ジスキネジアなどの運動障害、ハンチントン舞蹈病やトゥレット症候群に伴う運動障害、パーキンソン病の治療に有用であるという証拠が提示されている [Walker, J. M. et al., Pharmacological Reviews, (1990), 42, 355]。既知のシグマ受容体リガンドであるリムカゾールが臨床的に精神病の治療に効果を示すことが報告されている [Snyder, S. H., Largent, B. L., J. Neuropsychiatry, (1989), 1, 7]。シグマ結合部位は、(+) - SKF - 10047、(+) - シクラゾシン、(+) - ペンタゾシンなどの特定のオピエートベンゾモルファンのデキストロトル異性体や、ハロペリドールなどの一部のナルコレプチンに対して優先的な親和性を持つ。シグマ受容体には 2 つのサブタイプがあり、これらのサブタイプは、当初はこれらの薬理活性薬剤の立体選択的異性体によって識別されていた。(+) - SKF - 10047 はシグマ - 1 (σ_1) 部位にナノモルの親和性を持ち、シグマ - 2 (σ_2) 部位にはマイクロモルの親和性を持つ。ハロペリドールは両方のサブタイプに対して同様の親和性を持つ。 20

【0003】

σ_1 受容体は、多くの哺乳類の成体組織 (例えば、中枢神経系、卵巣、精巣、胎盤、副腎、脾臓、肝臓、腎臓、消化管) および胚の初期段階からの発生において発現しており、明らかに多くの生理学的機能に関与している。鎮痛、抗不安、抗うつ、抗健忘、抗精神病、神経保護作用を持つリガンドとして知られる (+) - SKF - 10047、(+) - ペンタゾシン、ハロペリドール、リムカゾールなど、様々な医薬品に対する高い親和性が報告されている。したがって、 σ_1 受容体は、鎮痛、不安、中毒、健忘、うつ病、統合失調症、ストレス、神経保護、精神病に関連するプロセスにおいて、生理学的な役割を果たす可能性がある [Walker, J. M. et al., Pharmacologic 30

al Reviews, (1990), 42, 355; Kaiser, C. et al., Neurotransmissions, (1991), 7 (1), 1-5; Bowen, W. D., Pharmaceutica Acta Helvetica, (2000), 74, 211-218].

【0004】

₁受容体は、1996年にクローニングされ、20年後に結晶化された223アミノ酸、25kDaのリガンド制御シャペロンである[Hanner, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1996), 93, 8072-8077; Su, T. P. et al., Trends Pharmacol. Sci., (2010), 31, 557-566; Schmidt, H. R. et al., Nature, (2016), 532, 527-530]。 ₁受容体は、主に、ミトコンドリア関連膜(MAM)と呼ばれる小胞体(ER)とミトコンドリアの界面に存在し、N-メチル-D-アスパラギン(NMDA)受容体やいくつかのイオンチャネルを調節することによって、細胞膜やER膜に移動し、他のタンパク質の活性を調節することができる[Monnet, F. P. et al. Monnet, F. P. et al., Eur. J. Pharmacol., (1990), 179, 441-445; Cheng, Z. X. et al., Exp. Neurol., (2010), 210, 128-136]。 ₁Rが痛みに関連する知覚過敏や感作現象の調節に果たす役割から、 ₁Rアンタゴニストは、神経障害性疼痛の治療薬としても提案されている[Drews, E. et al., Pain, 2009, 145, 269-270; De la Puente, B. et al., Pain (2009), 145, 294-303; Diaz, J. L. et al., J. Med. Chem., (2012), 55, 8211-8224; Romero et al., Brit. J. Pharm., (2012), 166, 2289-2306; Merlos, M. 他, Adv. Exp. Med. Biol., (2017), 964, 85-107]。さらに、 ₁受容体はオピオイド鎮痛作用を調節することが知られており、 μ -オピオイド受容体と ₁受容体の関係は直接的な物理的相互作用に参与していることが示されており、 ₁受容体アンタゴニストが、オピオイドの副作用を増大させることなく、オピオイドの抗侵害受容作用を増強するのは、このためである[Chien, C. C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., (1994), 271, 1583-1590; King, M. et al., Eur. J. Pharmacol., (1997), 331, R5-6; Kim, F. J. et al., Mol. Pharmacol., (2010), 77, 695-703; Zamanillo, D. et al., Eur. J. Pharmacol., (2013), 716, 78-93]。

【0005】

₂受容体は当初、ジ-*o*-トリルグアニジン(DTG)とハロペリドールに高い親和性を示す部位として、放射性リガンド結合によって同定された[Hellewell, S. B. et al., Brain Res., (1990), 527, 244-253]。その20年後、ヘムに直接結合し、脂質代謝や薬物代謝、ホルモンシグナル伝達を制御するシトクロム関連タンパク質であるプロゲステロン受容体膜成分1(PGRMC1)が、 ₂R結合部位が存在する複合体として提唱された[Xu, J. et al., Nat. Commun., (2011), 2, 380]。最終的に2017年、 ₂Rサブタイプが精製され、膜貫通タンパク質-97(TMEM97)として同定され、膜貫通タンパク質-97は、リソソームのニーマン・ピック・コレステロール輸送体1型(NPC1)との会合により、コレステロール恒常性に関与する小胞体常在分子である[Alon, A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (2017), 114, 7160-7165; Ebrahimi-Fakhari, D. et al., Human Molecular Gene

tics, (2016), 25, 3588-3599]。コレステロール経路における α_2 受容体の役割は1990年代から知られており、LDLR、PGRMC1、TMEM97の三元複合体の形成によるLDLの輸送および内在化の調節に関するMachらによって発表された最近の研究は、この関連を補強している[Moebius, F. F. et al., Trends Pharmacol. Sci., (1997), 18, 67-70; Riad, A.ら、Sci. Rep., (2018), 8, 16845]。

【0006】

α_2R /TMEM97は、以前は髄膜腫関連タンパク質、MAC30としても知られていたが、ヒトの様々な正常組織および疾患組織で発現しており、ある種の腫瘍では発現量が増加し、他の腫瘍では発現量が減少していることから、このタンパク質がヒトの悪性腫瘍において明確な役割を果たしていることが示唆された。 α_2 受容体のクローニングにより、上皮癌、大腸癌、卵巣肺癌、乳癌で過剰発現が確認された[Moparthi, S. B. et al., Int. J. Oncol., (2007), 30, 91-95; Yan, B. Y. et al., Chemotherapy, (2010), 56, 424-428; Zhao, Z. R.; Chemotherapy, (2011), 57, 394-401; Ding, H. et al., Asian Pac. J. Cancer Prev., (2016), 17, 2705-2710]。 α_2R /TMEM97の分子量は18-21.5 kDaで、その配列から細胞質N末端とC末端を持つ4回膜貫通ドメインタンパク質であることが予測される[Hellewell, S. B. et al., Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sect., (1994), 268, 9-18]。 α_2 受容体の潜在的なシグナル伝達はまだ解明されていないが、 Ca^{2+} 、 K^+ チャネルを調節し、カスパーゼ、上皮成長因子受容体(EGFR)、哺乳類ラパマイシン標的、mTOR、シグナル伝達経路と相互作用するらしい[Vilner, B. J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., (2000), 292, 900-911; Wilke, R. A. et al., J. Biol. Chem., (1999), 274, 18387-18392; Huang, Y.-S. et al., Med. Res. Rev., (2014), 34, 532-566]。これらの知見は、リソソームの機能不全、活性酸素種(ROS)の産生、およびカスパーゼ依存的な事象によって、いくつかの α_2 リガンドのアポトーシス効果を説明するものであろう[Ostenfeld, M. S. et al., Autophagy, (2008), 4, 487-499; Hornick, J. R. et al., J. Exp. Clin. Cancer Res., (2012), 31, 41; Zeng, C. et al., Br. J. Cancer, (2012), 106, 693-701; Pati, M. L. et al., BMC Cancer, (2017), 17, 51]。

【0007】

α_2 受容体は、ドーパミン作動性伝達、ミクログリアの活性化、および神経保護にも関与している[Guo, L. et al., Curr. Med. Chem. (2015), 22, 989-1003]。寺田らは2018年、 α_2 リガンドがPC12細胞において神経成長因子(NGF)誘導性の神経突起伸長を増強することを発表した[Terada, K. et al., Plos One, (2018), 13, e0209250]。 α_2 受容体は、アミロイド(A β)誘発性シナプト毒性において重要な役割を果たしており、A β オリゴマーと α_2 受容体との相互作用を遮断する α_2 受容体リガンドは、神経保護作用を示すことが示されている[Izzo, N. J. et al., Plos One, (2014), 9, e111899]。 α_2 受容体モジュレーターは、アルツハイマー病(AD)のトランスジェニックマウスモデル、および2つのマウス外傷性脳損傷モデルにおいて認知能力を改善し、また、グリア細胞の生存を促進し、虚血誘導性グリア細胞の活性化を阻害し、ニトロソ化ストレスを減少させるこ

とによって、虚血性脳卒中損傷を軽減する可能性がある [Katnik, C. et al., *J. Neurochem.*, (2016), 139, 497-509; Yi, B. et al., *J. Neurochem.*, (2017), 140, 561-575; Vazquez-Rosa, E. et al., *ACS Chem. Neurosci.*, (2019), 10, 1595-1602]。₂受容体は、統合失調症 [Harvey, P.D. et al., *Schizophrenia Research* (2020), 215, 352-356]、アルコール乱用 [Scott, L. L. et al., *Neuropsychopharmacology*, (2018), 43, 1867-1875]、疼痛 [Sahn, J. J. et al., *ACS Chem. Neurosci.*, (2017), 8, 1801-1811]などの他の神経疾患にも関与している。₂リガンドであるノルベンゾモルファンUKH-1114は、神経障害性疼痛の温存神経損傷(SNI)モデルマウスにおいて機械的過敏性を緩和し、この効果は、後根神経節(DRG)などの疼痛に関与する構造における₂R/TMEM97遺伝子の優先的発現によって説明される。

【0008】

₂受容体は、リガンド結合に2つの酸性基(Asp29、Asp56)を必要とするが、これはAsp126とGlu172を必要とする₁Rと同様である。₁Rと₂Rは、アミノ酸配列を比較すると、結合部位に類似性があるかもしれないが、他の構造的な類似性は必ずしもない。₁Rと同様に、₂受容体も幅広いシグナル伝達タンパク質、受容体、チャネルと相互作用するが、₂受容体が主に構造的な活性を持つのか、調節的な活性を持つのかという疑問にはまだ答えが出ていない。1995年にPerregaardらがシラメシンとインドール類似体を合成 [Perregaard, J. et al., *J. Med. Chem.*, (1995), 38, 1998-2008]して以来、いくつかのクラスの₂受容体リガンドが開発されてきた: トロパン [Bowen, W. D. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, (1995), 278, 257-260]、ノルベンゾモルファン [Sahn, J. J. et al., *ACS Med. Chem. Lett.*, (2017), 8, 455-460]、テトラヒドロイソキノリン [Sun, Y.-T. et al., *Eur. J. Med. Chem.*, (2018), 147, 227-237]、または、イソインドリン [Grundmana, M. et al., *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, (2019), 5, 20-26]、なかでも、[Berardi, F. et al., *J. Med. Chem.*, (2004), 47, 2308-2317]などがある。これらのリガンドの多くは、セロトニン作動性受容体に対する選択性に欠けるが、主に₁に対する高い選択性に到達するのは困難である。いくつかの₁選択的リガンドが利用可能であるが、₁よりも₂に対して高い選択性を持つリガンドは比較的少ない。₂受容体の研究にとって重要な課題は、高い₂選択性を持つリガンドが少ないことである。

【0009】

シグマ受容体のアゴニストまたはアンタゴニストの治療への応用の可能性を考慮し、選択的なりガンドを見出すために多大な努力が払われてきた。したがって、先行技術には、上に概説したように、さまざまなシグマ受容体リガンドが開示されている。

【0010】

それにもかかわらず、シグマ受容体に対して薬理的活性を有し、有効であり、選択的であり、および/または良好な「薬効」特性、すなわち投与、分布、代謝および排泄に関する良好な薬理学的特性を有する化合物を見出す必要性が依然として存在する。

【0011】

驚くべきことに、一般式(I)を有する新規な2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン誘導体は、シグマ受容体、特に、₁および/または₂受容体に対し

て選択的親和性を示すことが観察された。したがって、これらの化合物は、シグマ受容体に関連する障害または疾患の予防および/または治療のための医薬における薬理的に活性な薬剤として特に好適である。

【発明の概要】

【0012】

本発明は、シグマ関連障害または疾患の治療に使用される可能性のある、シグマ受容体に大きな親和性を有する新規化合物を開示する。特に、本発明の化合物は、疼痛および疼痛関連疾患の治療に有用である。

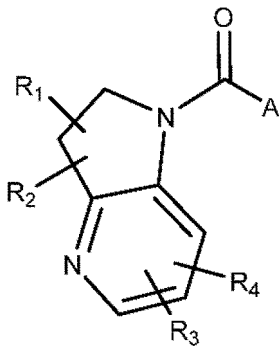
【0013】

本発明は、主要な態様において、式(I)の化合物に向けられている、

10

【0014】

【化1】



20

(I)

【0015】

ここで、R₁、R₂、R₃、R₄およびAは、詳細な説明において以下に定義する通りである。

【0016】

本発明のさらなる態様は、式(I)の化合物の調製プロセスに関する。

30

【0017】

本発明のさらなる態様は、式(I)の化合物の調製のための中間体化合物の使用に関する。

【0018】

式(I)の化合物を含む医薬組成物もまた、本発明の一態様である。

【0019】

最後に、治療、より詳細には疼痛および疼痛関連状態の治療に使用するための式(I)の化合物が本発明の一態様である。

【発明を実施するための形態】

40

【0020】

本発明は、化合物群、特にシグマ受容体に対して薬理的活性を示す2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン誘導体に向けられており、したがって、このような化合物を提供することにより、代替または改善された疼痛治療法を同定するという上記の問題を解決する。

【0021】

本出願人は、疼痛および疼痛関連障害を治療するための新しい効果的かつ代替的な解決策を提供するという問題が、シグマ受容体に結合する化合物を用いる鎮痛アプローチを用いることにより、驚くべきことに解決され得ることを見出した。

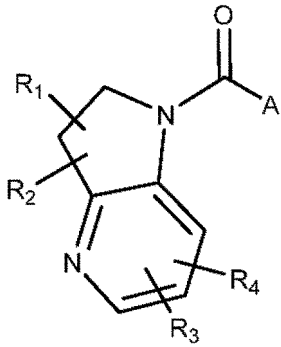
【0022】

50

第 1 の態様において、本発明は式 (I) :

【 0 0 2 3 】

【 化 2 】



(I)

【 0 0 2 4 】

ここで、

R₁ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換 C₂-6 アルケニル、および置換または非置換 C₂-6 アルキニルからなる群から選択され；

R₂ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換 C₂-6 アルケニル、および置換または非置換 C₂-6 アルキニルからなる群から選択され；

R₃ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換 C₂-6 アルケニル、置換または非置換 C₂-6 アルキニル、非置換または置換のシクロアルキル、非置換または置換のヘテロシクリル、CN および O R₃' からなる群から選択され；

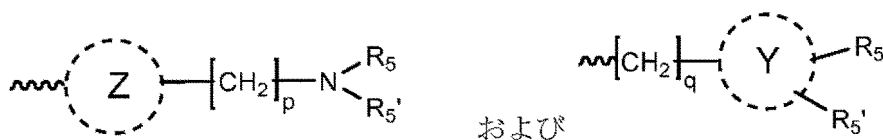
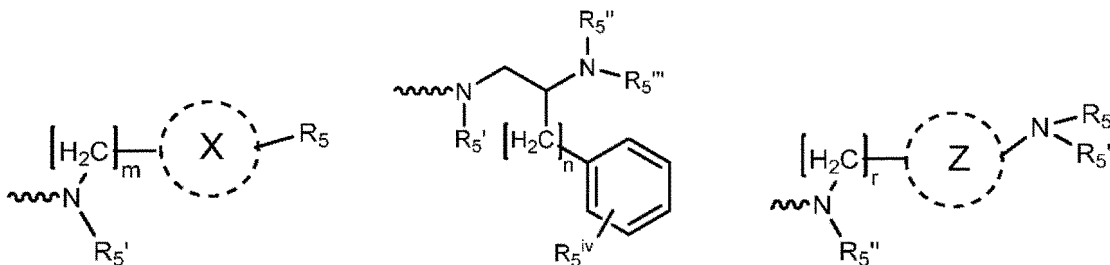
ここで、R₃' は非置換もしくは置換 C₁-6 アルキルまたは水素であり；

R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換 C₂-6 アルケニル、置換または非置換 C₂-6 アルキニル、非置換または置換のシクロアルキル、非置換または置換のヘテロシクリルおよび CN からなる群から選択され；

A は、以下の基の 1 つから選択される直鎖状または環状のアミンであり：

【 0 0 2 5 】

【 化 3 】



10

20

30

40

50

【0026】

ここで、

Xは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

Yは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1～2個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

Zは、C₄₋₆シクロアルキルまたはN-含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

mは0、1または2であり；

nは0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

qは0、1または2であり；

rは0、1または2であり；

R₅は、置換または非置換のC₁₋₆アルキル、置換または非置換のC₂₋₆アルケニル、置換または非置換のC₂₋₆アルキニル、置換または非置換のアルキルアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

R₅'は、水素および置換または非置換のC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；

R₅''およびR₅'''は、独立して、水素、置換または非置換のC₆アルキル、置換または非置換のC₂₋₆アルケニル、および置換または非置換のC₂₋₆アルキニルからなる群より選択され；

あるいは、R₅''およびR₅'''は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換のN含有ヘテロシクリルを形成してもよく；そして、

R₅^{i v}は、水素、ハロゲンおよびOR₆からなる群より選択され；

R₆は、置換もしくは非置換のC₁₋₆アルキルまたは水素であり；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、共結晶もしくはプロドラッグ、またはその対応する溶媒和物の形態である、化合物に向けられている。

【0027】

上述の式(I)で表される本発明の化合物は、キラル中心の存在に応じたエナンチオマーまたは多重結合の存在に応じた異性体を含み得る。単一異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそれらの混合物は、本発明の範囲内にある。

【0028】

別の実施形態において、本発明によるこれらの化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または任意の混合比における立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの少なくとも2つの混合物の形態、または対応するその塩もしくは溶媒和物である。

【0029】

明確にするために、「式(I)による化合物であって、式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₅'、R₅''、R₅'''、R₅^{i v}、R₆、X、Y、Z、m、n、p、qおよびrは、詳細な説明において以下に定義されるとおりである」は、「式(I)による化合物」という表現と同様に、「式(I)による化合物」を指すことになり、ここで、それぞれの置換基R₁などの定義は、(同じく引用された特許請求の範囲から)適用される。

【0030】

明確にする目的で、本明細書に記載され、式(I)の化合物に言及するすべての基および定義は、すべての合成中間体にも適用される。

10

20

30

40

50

【0031】

本発明の文脈において、アルキルとは、不飽和を含まず、単結合によって分子の残りの部分に結合している、直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカルを意味すると理解される。アルキルは無置換でも、1回または数回置換されていてもよい。それは、例えば、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ を含む。これらのラジカルにおいて、 C_{1-2} アルキルは C_1 または C_2 アルキルを表し、 C_{1-3} アルキルは C_1 、 C_2 または C_3 アルキルを表し、 C_{1-4} アルキルは C_1 、 C_2 、 C_3 または C_4 アルキルを表し、 C_{1-5} アルキルは C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 または C_5 アルキルを表し、 C_{1-6} アルキルは C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 アルキルを表す。アルキルラジカルの例としては、特にメチル、エチル、プロピル、メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチルが挙げられる。シクロアルキルで置換されている場合は、それは、シクロプロピルメチルなどの「シクロアルキルアルキル」ラジカルに相当する。アリールで置換されている場合は、それは、ベンジル、ベンズヒドリルまたはフェネチルなどの「アリールアルキル」ラジカルに相当する。ヘテロシクリルで置換されている場合は、それは、「ヘテロシクリルアルキル」ラジカルに相当する。好ましくは、アルキルとは、本発明の文脈では、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルのような C_{1-6} アルキルであり、より好ましくは、メチル、エチル、プロピルまたはブチルのような C_{1-4} アルキルである。

10

【0032】

アルケニルとは、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の不飽和を含有し、単結合によって分子の残りの部分に結合している直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカルを意味すると理解される。この基は無置換であっても、1回または数回置換されていてもよい。例えば、それは、 $-CH=CH-CH_3$ のような基を包含する。アルケニルラジカルは、好ましくはビニル(エテニル)、アリル(2-プロペニル)である。本発明の文脈において好ましくは、アルケニルは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、またはヘキシレンのような C_{2-6} アルケニルであるか、またはエチレン、プロピレン、またはブチレンのような C_{2-4} アルケニルである。

20

【0033】

アルキニルとは、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含み、単結合によって分子の残りの部分に結合している直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカルを意味すると理解される。この基は無置換でも、1回または数回置換されていてもよい。例えば、それは、 $-C\equiv C-CH_3$ (1-プロピニル)のような基を包含する。好ましくは、本発明の文脈におけるアルキニルは、エチン、プロピン、ブチエン、ペンチンまたはヘキシンのような C_{2-6} アルキニルであるか、またはエチン、プロピンまたはブチエンのような C_{2-4} アルキニルである。

30

【0034】

アルキル(アルキルアリール、アルキルヘテロシクリルまたはアルキルシクロアルキルにおいても)、アルケニル、アルキニルおよびO-アルキルに関連して-他に定義されない限り-本発明の文脈における置換との用語は、ハロゲン、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-\overset{\ominus}{S}R'$ 、 $-CN$ 、 $-COR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CONR'R''$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシまたは $-\overset{\oplus}{Q}$ アルキルであって、ここで、 R' 基および R'' 基の各々は、独立して、水素、および C_6 アルキルからなる群より選択されるものによる炭素原子上の少なくとも1つの水素ラジカルの置換を意味すると理解される。

40

【0035】

同一分子上、および同一炭素原子上で、同一または異なる置換基による複数の置換が可能である。これには、例えば CF_3 の場合のように、同じC原子上で3個の水素が置換されている場合や、例えば $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ の場合のように、同じ分子の異なる場所で置換されている場合が含まれる。

50

【0036】

本発明の文脈においてハロアルキルとは、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）によって1回または数回置換されたアルキルを意味すると理解される。これは、例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ および $-CH_2CHCl_2$ を包含する。好ましくは、ハロアルキルは、本発明の文脈において、ハロゲン置換 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -または C_4 -アルキルを表すハロゲン置換 C_1 - C_4 アルキルとして理解される。したがって、ハロゲン置換アルキルラジカルは、好ましくはメチル、エチル、プロピルおよびブチルである。好ましい例としては、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ が挙げられる。

10

【0037】

本発明の文脈では、ハロアルコキシは、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）によって1回または数回置換されている-O-アルキルを意味すると理解される。これは、例えば、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ および $-OCH_2CHCl_2$ を包含する。好ましくは、ハロアルコキシは、本発明の文脈において、ハロゲン置換 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -または C_4 -アルコキシを表すハロゲン置換-O C_1 - C_4 アルキルとして理解される。したがって、ハロゲン置換O-アルキルラジカルは、好ましくはO-メチル、O-エチル、O-プロピルおよびO-ブチルである。好ましい例としては、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHF_2$ 、および $-OCF_3$ が挙げられる。

20

【0038】

本発明の文脈において、シクロアルキルとは、飽和および不飽和（ただし芳香族は含まない）の環状炭化水素（環中にヘテロ原子を含まない）を意味すると理解され、これらは非置換であっても、1回または数回置換されていてもよい。好ましいシクロアルキルは、 C_3 -または C_4 シクロアルキルを表す C_3 - C_4 シクロアルキル、 C_3 -、 C_4 -または C_5 シクロアルキルを表す C_3 - C_5 シクロアルキル、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -または C_6 シクロアルキルを表す C_3 - C_6 シクロアルキル、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -または C_7 シクロアルキルを表す C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -、 C_7 -または C_8 シクロアルキルを表す C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_4 -または C_5 -シクロアルキルを表す C_4 - C_5 シクロアルキル、 C_4 -、 C_5 -または C_6 シクロアルキルを表す C_4 - C_6 シクロアルキル、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -または C_7 シクロアルキルを表す C_4 - C_7 シクロアルキル、 C_5 -または C_6 シクロアルキルを表す C_5 - C_6 シクロアルキル、および、 C_5 -、 C_6 -または C_7 シクロアルキルを表す C_5 - C_7 シクロアルキルである。例としては、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、およびアダマンチルが挙げられる。本発明の文脈において好ましくは、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、またはシクロオクチルのような C_3 - C_8 シクロアルキルであり；または、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘブチルのような C_3 - C_7 シクロアルキルであるか；または、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C_3 - C_6 シクロアルキル、特にシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

30

40

【0039】

アリールとは、少なくとも1つの芳香環を有するが、環の1つだけにヘテロ原子を含まない6員から18員の単環式または縮合多環式環系を意味すると理解される。例としては、フェニル、ナフチル、フルオランテニル、フルオレニル、テトラリニルまたはインダニル、9H-フルオレニルまたはアントラセニルラジカルが挙げられ、これらは非置換であっても、1回または数回置換されていてもよい。最も好ましくはアリールは、本発明の文脈ではフェニル、ナフチルまたはアントラセニルと理解され、より好ましくはアリールはフェニルである。

50

【0040】

環系とは、少なくとも1つの連結した原子の環からなる系であるが、2つ以上の連結した原子の環（多環式環）が結合した系も含む。「結合した」とは、それぞれの環が（スピロ構造のように）1つを共有していることを意味し、2つ以上の原子が、結合した両方の環のメンバーまたは構成員である。

【0041】

ヘテロシクリルラジカルまたは基（以下、ヘテロシクリルともいう）は、窒素、酸素および/または硫黄からなる群より選択される1個以上のヘテロ原子を環中に含む、少なくとも1個の飽和または不飽和環を有する、4員～18員の単環式または縮合多環式複素環系を意味すると理解される。複素環基はまた、1回または数回置換され得る。

10

【0042】

本明細書で理解されるヘテロシクリル内部のサブグループには、ヘテロアリアルおよび非芳香族ヘテロシクリルが含まれる。

【0043】

ヘテロアリアル（ヘテロ芳香族ラジカルまたは芳香族複素環に相当する）は、少なくとも1個の芳香族環が環中に窒素、酸素および/または硫黄からなる群から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する1個またはそれ以上の環の芳香族5員～18員の単環または縮合多環式複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの芳香族環が環中に窒素、酸素および/または硫黄からなる群より選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む、1つまたは2つの環の5員～18員の単環または縮合多環芳香族複素環系であり；

20

【0044】

非芳香族ヘテロシクリルとは、少なくとも1つの環が - この（またはこれらの）環は芳香族ではない - 窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を環中に含む、1つまたは複数の環の4員～18員の単環または縮合多環式複素環系であり；好ましくは、1つまたは2つの環からなる4員～18員の単環または縮合多環式複素環式環系であり、その1つまたは両方の環は - この1つまたは2つの環は芳香族ではない - 窒素、酸素および/または硫黄からなる群より選択される1つまたは複数のヘテロ原子を環中に含む、より好ましくは、アゼチジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサゼパム、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、オキソピロリジン、ベンゾジオキサンから選択され、特にピペラジン、ベンゾジオキサン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、オキソピロリジンおよびピロリジンである。

30

【0045】

本発明の文脈において好ましくは、ヘテロシクリルとは、少なくとも1つの環が環中に窒素、酸素および/または硫黄からなる群より選択される1つ以上のヘテロ原子を含む、1つ以上の飽和または不飽和環の4員～18員の単環または縮合多環式環系として定義される。好ましくは、少なくとも1つの環が環中に窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1つ以上のヘテロ原子を含む、1つまたは2つの飽和または不飽和環の4員～18員の単環または縮合多環式複素環系である。より好ましくは、1個の窒素原子および任意に窒素および酸素から選択される第2のヘテロ原子を含む4員～12員の単環式または二環式ヘテロシクリル環系である。本発明の別の好ましい実施態様において、前記ヘテロシクリルは置換モノまたはビシクロヘテロシクリル環系である。

40

【0046】

ヘテロシクリル類の好ましい例としては、アゼチジン、アゼパン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサゼパン、ピロリジン、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾ

50

ール、ピリジンピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラントリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2, 3 b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1, 2, 5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリン、3, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン、2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール、特にピリジン、ピペラジン、ピラジン、インダゾール、ベンゾジオキササン、チアゾール、ベンゾチアゾール、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピラゾール、イミダゾールである、ピペリジン、チオフェン、インドール、ベンズイミダゾール、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、ベンゾオキサゾール、オキソピロリジン、ピリミジン、オキサゼパン、ピロリジン、アゼチジン、アゼパン、オキセタン、テトラヒドロフラン、3, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナンを含む。

10

【0047】

N含有ヘテロシクリルとは、少なくとも1つの環が窒素を含有し、任意に環中に窒素、酸素および/または硫黄からなる群より選択される1つ以上のさらなるヘテロ原子を含有する1つ以上の飽和または不飽和環の複素環式環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が窒素を含み、環中に窒素、酸素および/または硫黄からなる群より選択される任意選択で1つ以上のさらなるヘテロ原子を含む、1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環式環系であり、より好ましくは、アゼチジン、アゼパン、オキサゼパン、ピロリジン、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、アゼチジンから選択される、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、モルホリン、インドリン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、ピロール、ピラジン、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、キノリン、キノロン、イソキノリン、テトラヒドロチエノピリジン、フタラジン、ベンゾ-1, 2, 5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、カルバゾール、チアゾール、3, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン、2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナンまたはオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロールより選択される。

20

30

【0048】

芳香族ヘテロシクリル（ヘテロアリール）、非芳香族ヘテロシクリル、アリールおよびシクロアルキルに関連して、環系が上記のサイクルの定義の2つ以上に同時に該当する場合、少なくとも1つの芳香族環がヘテロ原子を含む場合、環系はまず芳香族ヘテロシクリル（ヘテロアリール）として定義される。芳香族環がヘテロ原子を含まない場合、環系は、少なくとも1つの非芳香族環がヘテロ原子を含む場合、非芳香族ヘテロシクリルとして定義される。非芳香族環がヘテロ原子を含まない場合、環系は、少なくとも1つのアリール環を含む場合、アリールとして定義される。アリールが存在しない場合、少なくとも1つの非芳香族環状炭化水素が存在すれば、環系はシクロアルキルとして定義される。

40

【0049】

本発明の文脈においてアルキルアリールとは、アリール基（上記参照）が、分枝状であっても直鎖状であってもよく、非置換であるかまたは1回もしくは数回置換されているC₁₋₆アルキル（上記参照）を介して別の原子に連結されていることを意味すると理解される。好ましくは、アルキルアリールは、1~4個の(-CH₂)基を介して他の原子に1回または数回連結されたアリール基（上記参照）を意味すると理解される。最も好ましくは、アルキルアリールはベンジル（すなわち、-CH₂フェニル）である。

【0050】

50

本発明の文脈においてアルキルヘテロシクリルとは、分枝状であっても直鎖状であってもよく、非置換であっても1回または数回置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(上記参照)を介して別の原子に連結されているヘテロシクリル基を意味すると理解される。好ましくは、アルキルヘテロシクリルとは、ヘテロシクリル基(上記参照)が1~4個の($-CH_2$)基を介して他の原子に連結していることを意味する。最も好ましくは、アルキルヘテロシクリルは、 $-CH_2$ ピリジン、 $-CH_2$ テトラヒドロピランおよび $-CH_2CH_2$ テトラヒドロピランである。

【0051】

本発明の文脈において、アルキルシクロアルキルとは、分枝状であっても直鎖状であってもよく、非置換であっても1回または数回置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(上記参照)を介して別の原子に連結されているシクロアルキル基を意味すると理解される。好ましくは、アルキルシクロアルキルとは、1~4個の($-CH_2$)基を介して他の原子に連結されているシクロアルキル基(上記参照)を意味すると理解される。最も好ましくは、アルキルシクロアルキルは $-CH_2$ シクロプロピルである。

10

【0052】

好ましくは、アリールは単環式アリールである。より好ましくは、アリールは6員または7員の単環式アリールである。さらに好ましくは、アリールは6員単環式アリールであり、好ましくはフェニルである。

【0053】

好ましくは、ヘテロアリールは単環式ヘテロアリールである。より好ましくは、ヘテロアリールは、5員、6員または7員の単環式ヘテロアリールである。さらに好ましくは、ヘテロアリールは5員または6員の単環式ヘテロアリールである。

20

【0054】

好ましくは、非芳香族ヘテロシクリルは単環式非芳香族ヘテロシクリルである。より好ましくは、非芳香族ヘテロシクリルは、4員、5員、6員または7員の単環式非芳香族ヘテロシクリルである。さらに好ましくは、前記非芳香族ヘテロシクリルは、5員または6員の単環式非芳香族ヘテロシクリルである。別の好ましい実施形態において、前記非芳香族ヘテロシクリルは、二環式非芳香族ヘテロシクリルである。

【0055】

好ましくは、シクロアルキルは単環式シクロアルキルである。より好ましくは、シクロアルキルは、3員、4員、5員、6員、7員または8員の単環式シクロアルキルである。さらに好ましくは、シクロアルキルは3、4、5または6員の単環式シクロアルキルである。

30

【0056】

シクロアルキル(アルキルシクロアルキルを含む)、またはヘテロシクリル(アルキル-ヘテロシクリルを含む)、すなわち非芳香族ヘテロシクリル(非芳香族アルキル-ヘテロシクリルを含む)に関連して、置換されているとは、別段の定義がない限り、シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキル;非芳香族ヘテロシクリルまたは非芳香族アルキル-ヘテロシクリルの環系の、(スピロ構造をもたらす)

【0057】

【化4】



40

【0058】

および/または=Oによる置換を意味するものと理解される。

【0059】

さらに、シクロアルキル(アルキルシクロアルキルを含む)、またはヘテロシクリル(アルキル-ヘテロシクリルを含む)、すなわち非芳香族ヘテロシクリル(非芳香族アルキル-ヘテロシクリルを含む)との関連において、置換されているとはまた、別段の定義が

50

ない限り、シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルの環系の置換を意味すると理解され；非芳香族ヘテロシクリルまたは非芳香族アルキル-ヘテロシクリルはスピロ置換されているか、または=Oで置換されている。

【0060】

「離脱基」という用語は、異種結合開裂において一对の電子とともに離脱する分子断片を意味する。脱離基はアニオンまたは中性分子であることができる。一般的なアニオン性離脱基は、Cl⁻、Br⁻、I⁻などのハロゲン化物や、トシレート(TsO⁻)、メシレート、ノシレート、トリフラートなどのスルホン酸エステルである。

【0061】

「塩」という用語は、本発明に従って使用される活性化合物がイオンの形態をとるか、帯電して対イオン(陽イオンまたは陰イオン)と結合しているか、または溶液中にある任意の形態を意味すると理解される。塩とは、活性化合物と他の分子やイオンとの複合体、特にイオン相互作用を介した複合体も意味する。この定義には特に生理学的に許容される塩が含まれ、この用語は「薬理的に許容される塩」と等価であると理解されなければならない。

【0062】

「生理学的に許容される塩」という用語は、本発明の文脈において、特にヒトおよび/または哺乳動物に使用または適用される場合、治療に適切に使用される場合、生理学的に許容される(ほとんどの場合、毒性がない-特に対イオンによって引き起こされる毒性がないことを意味する)任意の塩を意味する。

【0063】

これらの生理学的に許容される塩は、陽イオンまたは塩基と形成することができ、本発明の文脈では、本発明に従って使用される化合物の少なくとも1つ-通常は(脱プロトン化)酸-を陰イオンとして、生理学的に許容される少なくとも1つの、好ましくは無機陽イオンとの塩-特にヒトおよび/または哺乳動物に使用する場合-を意味すると理解される。アルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩が特に好ましく、NH₄との塩も好ましいが、特に(モノ)-または(ジ)ナトリウム、(モノ)-または(ジ)カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩が好ましい。

【0064】

生理的に許容される塩はまた、陰イオンまたは酸と形成することができ、本発明の文脈では、陽イオンとして本発明に従って使用される化合物の少なくとも1種と、生理的に許容される少なくとも1種の陰イオンとの塩-特にヒトおよび/または哺乳動物に使用する場合-を意味すると理解される。これによって、本発明の文脈では特に、生理学的に許容される酸で形成された塩、すなわち、特定の活性化合物と、生理学的に許容される-特にヒトおよび/または哺乳動物に使用される場合に許容される-無機酸または有機酸との塩が理解される。生理学的に許容される特定の酸の塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸またはクエン酸の塩が挙げられる。

【0065】

本発明の化合物は、結晶の形態で存在してもよいし、遊離塩基または遊離酸のような遊離化合物の形態で存在してもよい。

【0066】

上記で定義した式(I)による化合物のような本発明による化合物の溶媒和物である化合物も本発明の範囲に含まれると理解される。溶媒和の方法は一般に当該技術分野で知られている。好適な溶媒和物は、薬学的に許容される溶媒和物である。本発明による用語「溶媒和物」は、本発明による活性化合物が非共有結合を介して別の分子(最も可能性の高い極性溶媒)と結合した任意の形態を意味すると理解される。特に好ましい例としては、水和物およびメタノール酸塩またはエタノール酸塩のようなアルコール酸塩が挙げられる。

【0067】

10

20

30

40

50

上記で定義した式 (I) による化合物のような本発明による化合物のプロドラッグである化合物も本発明の範囲に含まれると理解される。「プロドラッグ」という用語は、最も広い意味で使用され、インビボで本発明の化合物に変換される誘導体を包含する。このような誘導体は、当業者には容易に思いつくものであり、分子中に存在する官能基に応じて、限定するものではないが、本発明化合物の以下の誘導体が含まれる：エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩スルホン酸エステル、カルバメート、およびアミド。所定の作用化合物のプロドラッグを製造する周知の方法の例は当業者に知られており、例えば Krogsgaard - Larsen の "Textbook of Drug Design and Discovery" Taylor & Francis (April 2002) に記載されている。

10

【0068】

上記で定義した式 (I) による化合物のような本発明による化合物の N - オキシドである化合物も本発明の範囲に含まれると理解される。

【0069】

特に断らない限り、本発明の化合物は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物も含むことを意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換、または ^{13}C - もしくは ^{14}C - 濃縮炭素による炭素の置換、または ^{15}N - 濃縮窒素による窒素の置換を除いた本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0070】

式 (I) の化合物ならびにそれらの塩または溶媒和物は、好ましくは、薬学的に許容される形態または実質的に純粋な形態である。製薬学的に許容される純粋な形態とは、特に、希釈剤および担体のような通常の製薬学的添加物を除いた製薬学的に許容されるレベルの純度を有し、通常の投与レベルで毒性があると考えられる物質を含まないことを意味する。原薬の純度レベルは、好ましくは 50% 以上、より好ましくは 70% 以上、最も好ましくは 90% 以上である。好ましい実施形態では、式 (I) の化合物またはその塩の 95% 以上である。これは、その溶媒和物またはプロドラッグにも適用される。

20

【0071】

特に定義されない限り、置換または非置換であり得る上記のすべての基は、ハロゲン、好ましくは Cl または F ; OR' 、 $=\text{O}$ 、 SR' 、 SOR' 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{OS}(\text{O})_3\text{R}'$ 、 NO_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}'$ 、 $=\text{N}-\text{R}'$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{COR}'$ 、 $\text{N}(\text{OR}')_3$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{N}(\text{R}')\text{C}(=\text{NR}')\text{N}(\text{R}')\text{R}'_3$ 、 NN 、ハロゲン、 COR' 、 COOR' 、 OCOR' 、 OCOOR' 、 OCONHR' 、 $\text{OCONR}'\text{R}'$ 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}'$ 、 $\text{CON}(\text{R}')\text{OR}'$ 、 $\text{CON}(\text{R}_2'\text{R}')\text{SOP}(\text{OR}')_2$ 、 $\text{PO}(\text{OR}')\text{R}'$ 、 $\text{PO}(\text{OR}')(\text{N}(\text{R}')\text{R}')_2$ 、 $^{12}\text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_3 - 10$ シクロアルキル、 $\text{C}_2 - 12$ アルケニル、 $\text{C}_2 - 12$ アルキニル、アリール、および複素環基のような 1つまたは複数の適切な基によって、1つまたは複数の利用可能な位置で置換されていてもよく、ここで、 R' 基および R' 基の各々は、独立して、水素、 $^{12}\text{C}_1 - 12$ アルキル、 $\text{C}_3 - 10$ シクロアルキル、 $\text{C}_2 - 12$ アルケニル、 $\text{C}_2 - 12$ アルキニル、アリール、および複素環基からなる群より選択される。このような基がそれ自体置換されている場合、置換基は前述のリストから選択することができる。

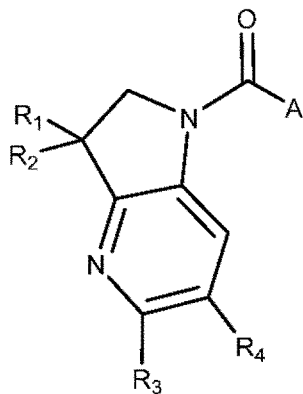
40

【0072】

本発明の特定の実施態様において、本発明による式 (I) の化合物は、式 (I a) の化合物であり：

【0073】

【化 5】



(Ia)

10

【0074】

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 およびAは、式(I)の化合物について先に定義したとおりであり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

20

【0075】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり；

R_1 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、および置換または非置換 C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

30

【0076】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり；

R_1 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

40

【0077】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり；

R_2 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル、および置換または非置換 C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

50

【0078】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

R₂は、水素および非置換または置換のC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、好ましくはエチルまたはメチルであり、より好ましくはメチルであり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0079】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁₋₆アルキル、非置換または置換のシクロアルキル、非置換または置換のヘテロシクリル、CNおよびOR_{3'}からなる群から選択され；

ここで、R_{3'}は非置換または置換のC₁₋₆アルキル；好ましくは非置換C₁₋₆アルキル、より好ましくはメチルであり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0080】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁₋₆アルキル、好ましくはメチル、CNおよびOR_{3'}からなる群から選択され；

ここで、R_{3'}は非置換または置換のC₁₋₆アルキル；好ましくは非置換C₁₋₆アルキル；より好ましくはメチルであり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0081】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

R₄は、水素、ハロゲン、好ましくはフッ素または塩素、非置換または置換のC₁₋₆アルキル、好ましくはメチル、およびCNからなる群から選択され；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0082】

本発明の特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

Aは、以下の群に従うアミンであり：

【0083】

10

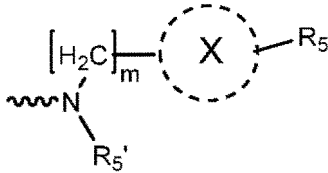
20

30

40

50

【化6】



【0084】

ここで、

Xは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり 10
;

mは0、1または2であり、好ましくはmは0または1であり；

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のC₂-6アルケニル、置換または非置換のC₂-6アルキニル、置換または非置換のアルキルアリーール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群より選択され；そして、

R₅'は、水素および置換または非置換のC₁-6アルキルからなる群から選択され；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくは 20
ジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

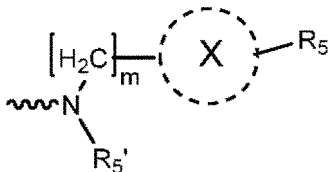
【0085】

本発明の特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり；

Aは、以下の群に従うアミンであり；

【0086】

【化7】



30

【0087】

ここで、

Xは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1つの窒素原子のみを含有する単環式または多環式の飽和ヘテロシクリルであり；

mは0、1または2であり、好ましくはmは0または1であり；

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のアルキルアリーール、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；そして、 40

R₅'は水素であり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくは 40
ジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0088】

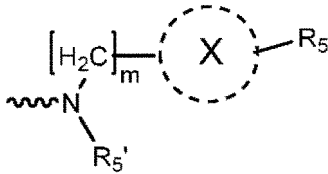
本発明の特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり；

50

A は、以下の群に従うアミンであり：

【 0 0 8 9 】

【 化 8 】



【 0 0 9 0 】

ここで、

X は、N 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1 つの窒素原子のみを含有する単環式または多環式の飽和ヘテロシクリルであり；

m は 0 または 1 であり；

R₅ は、置換または非置換の C₁ - 4 アルキル、置換または非置換のアルキルアリール、好ましくは、置換または非置換の C₁ - 4 アルキル - フェニル、より好ましくは、C₆H₄フェニルまたは C₆H₂フェニル（ベンジル）、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；そして、

R₅' は水素であり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

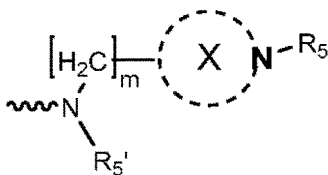
【 0 0 9 1 】

本発明の特定の実施形態において、本発明による式 (I) または (I a) の化合物は、以下の化合物であり：

A は、以下の群に従うアミンであり：

【 0 0 9 2 】

【 化 9 】



【 0 0 9 3 】

ここで、

X は、N 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、窒素原子を 1 つだけ含有する単環または多環の飽和ヘテロシクリルであり、前記窒素原子は、R₅ に直接連結されている；

m は 0 または 1 であり；

R₅ は、置換または非置換の C₁ - 4 アルキル、置換または非置換のアルキルアリール、好ましくは、置換または非置換の C₁ - 4 アルキル - フェニル、より好ましくは、C₆H₄フェニルまたは C₆H₂フェニル（ベンジル）、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル、好ましくは、アルキル - O - 含有ヘテロシクリルからなる群から選択され；そして、

R₅' は水素であり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、また

10

20

30

40

50

はその対応する溶媒和物。

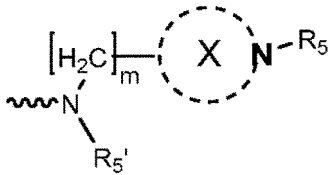
【0094】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

Aは、以下の群に従うアミンであり：

【0095】

【化10】



10

【0096】

ここで、

XはN含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは窒素原子を1個のみ含有する単環式飽和ヘテロシクリルであり、前記窒素原子はR₅に直接連結している；

mは0または1であり；

R₅は、置換または非置換のC₁₋₄アルキル、置換または非置換のアルキルアール、好ましくは、置換または非置換のC₁₋₄アルキル-フェニル、より好ましくは、CH₂CH₂フェニルまたはCH₂フェニル(ベンジル)、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル、好ましくは、アルキル-O-含有ヘテロシクリルからなる群から選択され；そして、

20

R₅'は水素であり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

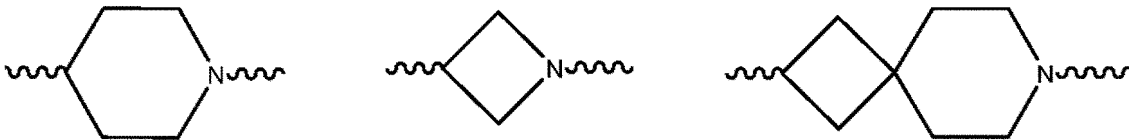
【0097】

本発明の特定の好ましい実施態様において、Xは、式(I)または(Ia)の化合物において、以下の部位の1つによって表される。

30

【0098】

【化11】



【0099】

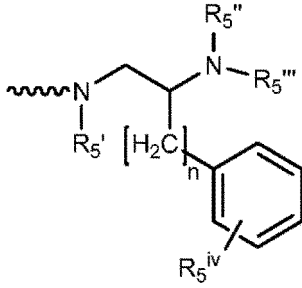
本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

40

Aは、以下の群に従う線状アミンであり；

【0100】

【化 1 2】



10

【0 1 0 1】

ここで、

n は 0 または 1 であり；

R_5' および R_5'' は、独立して、水素および置換または非置換 C_6 アルキル；好ましくは非置換 C_{1-6} アルキル、より好ましくは非置換 C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；

あるいは、 R_5' および R_5'' は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換の N-含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

R_5^{iv} は、水素、ハロゲン、好ましくはフッ素、および OR_6 からなる群から選択され；ここで、

20

R_6 は、置換または非置換のアルキル、好ましくは非置換の C_{1-6} アルキル、より好ましくはメチルであり；そして、

R_5' は、水素および非置換 C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルからなる群から選択され；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0 1 0 2】

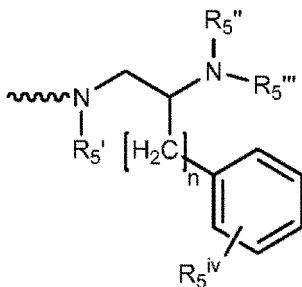
本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式 (I) または (Ia) の化合物は、以下の化合物であり；

30

A は、以下の群に従う線状アミンであり；

【0 1 0 3】

【化 1 3】



40

【0 1 0 4】

ここで、

n は 0 または 1 であり；

R_5' および R_5'' は、独立して、水素および非置換 C_3 アルキルからなる群から選択され；

あるいは、 R_5' および R_5'' は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換の N-含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

50

R_5^{iv} は、水素、ハロゲン、好ましくはフッ素、および OR_6 からなる群から選択され；ここで、

R_6 は、非置換の C_{1-6} アルキル、より好ましくはメチルであり；そして、

R_5' は、水素および非置換 C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルからなる群から選択され；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0105】

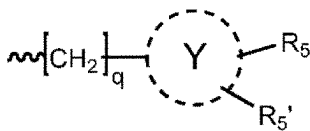
10

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式 (I) または (Ia) の化合物は、以下の化合物であり：

A は、以下の群に従うアミンであり：

【0106】

【化14】



20

【0107】

ここで、

好ましくは、 q は0または1であり；

Y は、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1~2個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

R_5 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、置換または非置換の C_{2-6} アルケニル、置換または非置換の C_{2-6} アルキニル、置換または非置換のアルキルアリアル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群より選択され；そして、

30

R_5' は、水素および非置換 C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0108】

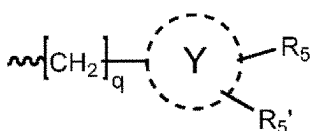
本発明の別の特定の実施態様において、本発明による式 (I) または (Ia) の化合物は、以下の化合物であり：

A は、以下の群に従うアミンであり：

40

【0109】

【化15】



【0110】

ここで、

好ましくは、 q は0または1であり；

50

Yは、N含有ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルは、1～2個の窒素原子を含有する単環式または多環式の飽和ヘテロシクリルであり；ここで、前記ヘテロシクリルが多環式ヘテロシクリルである場合、それは、環あたり1個の窒素原子のみを含有し得る；

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のC₂-6アルケニル、置換または非置換のC₂-6アルキニル、置換または非置換のアルキルアリアル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群より選択され；そして、

R₅'は水素およびメチルからなる群から選択され；

10

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0111】

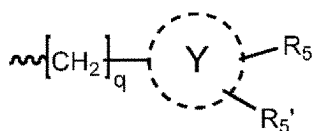
本発明の別の特定の実施態様において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり；

Aは、以下の群に従うアミンであり；

【0112】

【化16】

20



【0113】

ここで、

qは0か1であり；

Yは、N含有ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルは、1～2個の窒素原子を含有する単環式または二環式飽和ヘテロシクリルであり；ここで、前記ヘテロシクリルが二環式ヘテロシクリルである場合、それは、環あたり1個の窒素原子を含有する；

30

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のアルキルアリアル、好ましくはCH₂フェニル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、好ましくは非置換のO含有ヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル、好ましくはN含有またはO含有ヘテロシクリルからなる群から選択され；そして、

R₅'は水素およびメチルからなる群から選択され；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

40

【0114】

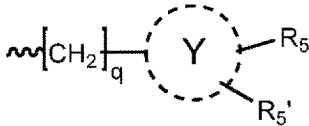
本発明のより特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり；

Aは、以下の群に従うアミンであり；

【0115】

50

【化 17】



【0116】

ここで、

q は 0 であり；

Y は、N 含有ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の窒素原子を含有する単環式または二環式飽和ヘテロシクリルであり；ここで、前記ヘテロシクリルが二環式ヘテロシクリルである場合、それは、環あたり 1 個の窒素原子を含有する；

R₅ は、置換または非置換の C₁ - 6 アルキル、置換または非置換のアルキルアリーール、好ましくは CH₂ フェニル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、好ましくは非置換の O 含有ヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル、好ましくは N 含有または O 含有ヘテロシクリルからなる群から選択され；そして、

R₅' は水素およびメチルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

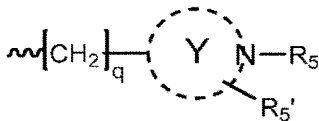
【0117】

本発明のより特定の実施形態において、本発明による式 (I) または (I a) の化合物は、以下の化合物であり；

A は、以下の群に従うアミンであり；

【0118】

【化 18】



【0119】

ここで、

q は 0 であり；

Y は、N 含有ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の窒素原子を含有する単環式または二環式飽和ヘテロシクリルであり；ここで、前記ヘテロシクリルが二環式ヘテロシクリルである場合、環あたり 1 個の窒素原子を含有し；そして R₅、前記窒素原子の 1 つに直接結合している；

R₅ は、置換または非置換の C₁ - 6 アルキル、置換または非置換のアルキルアリーール、好ましくは CH₂ フェニル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、好ましくは非置換の O 含有ヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル、好ましくは N 含有または O 含有ヘテロシクリルからなる群から選択され；そして、

R₅' は水素およびメチルからなる群から選択され；

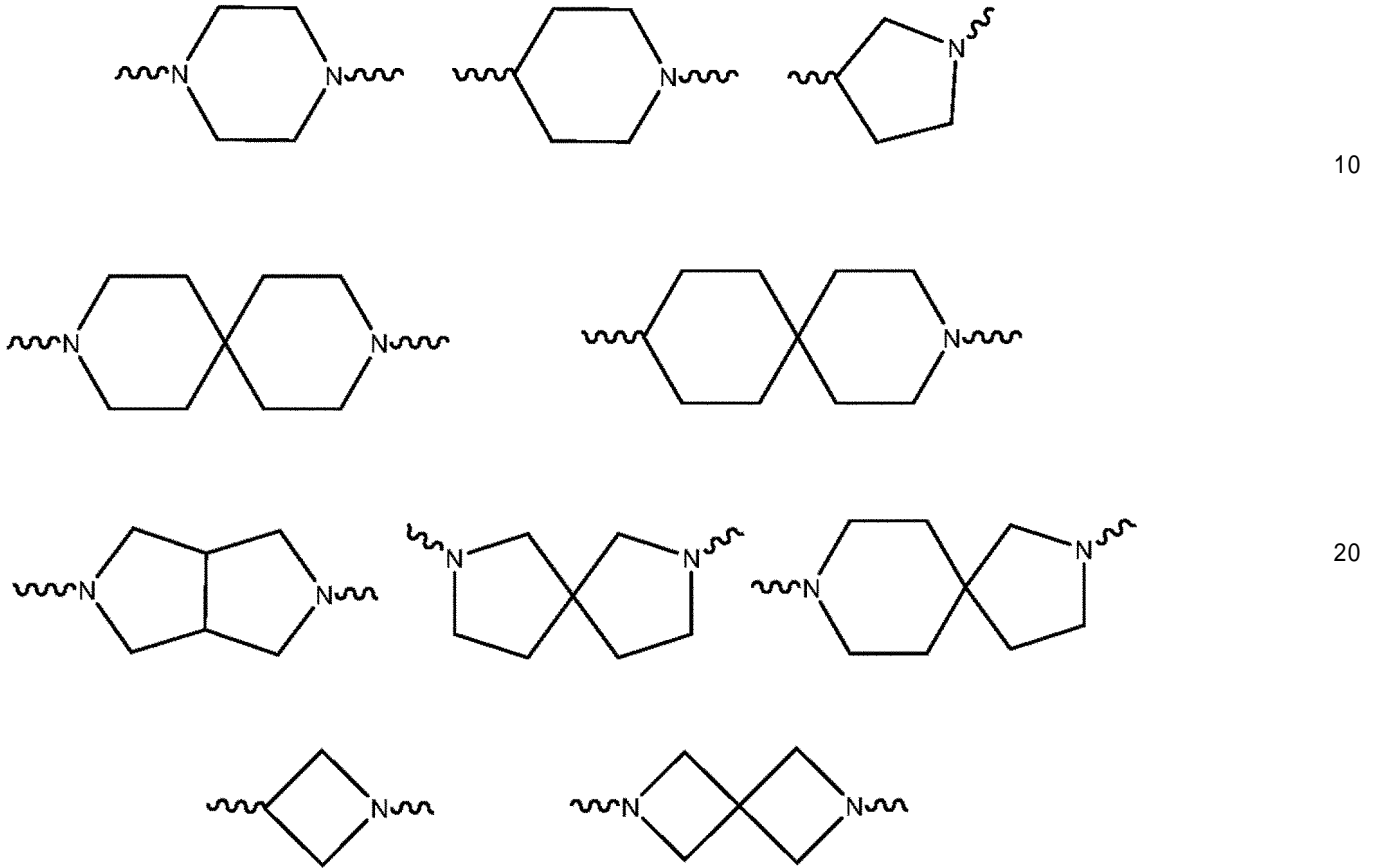
ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【 0 1 2 0 】

本発明の特定の好ましい実施態様において、Yは、式(I)または(Ia)の化合物において、以下の部位の1つによって表される。

【 0 1 2 1 】

【 化 1 9 】



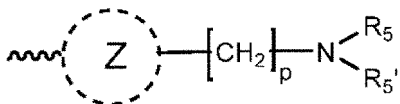
【 0 1 2 2 】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

Aは、以下の群に従うアミンであり：

【 0 1 2 3 】

【 化 2 0 】



【 0 1 2 4 】

ここで、

Zは、C₄-6シクロアルキルまたはN-含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

pは0、1または2であり；好ましくは、pは0または1であり；より好ましくは、pは0であり；

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のアルキルアリアル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

R₅'は、水素および置換または非置換C₁-6アルキル、好ましくは非置換C₁-6ア

10

20

30

40

50

ルキル、より好ましくは非置換 C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

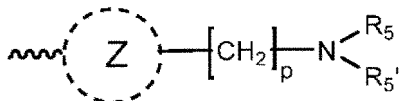
【 0 1 2 5 】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式 (I) または (I a) の化合物は、以下の化合物であり；

A は、以下の群に従うアミンであり；

【 0 1 2 6 】

【 化 2 1 】



10

【 0 1 2 7 】

ここで、

Z は、 C_{4-6} シクロアルキルであり；

p は 0 または 1 であり、好ましくは p は 0 であり；

R_5 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、および置換または非置換のアルキルアリールからなる群から選択され；そして、

20

$R_{5'}$ は、水素および置換または非置換 C_{1-6} アルキル、好ましくは非置換 C_{1-6} アルキル、より好ましくは非置換 C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【 0 1 2 8 】

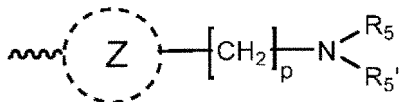
本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式 (I) または (I a) の化合物は、以下の化合物であり；

30

A は、以下の群に従うアミンであり；

【 0 1 2 9 】

【 化 2 2 】



【 0 1 3 0 】

ここで、

Z は、 C_{4-6} シクロアルキルであり；

40

p は 0 であり；

R_5 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、および置換または非置換のアルキルアリール；好ましくは、非置換のアルキルアリール；より好ましくは、 CH_2 フェニルからなる群より選択され；そして、

$R_{5'}$ は、水素および非置換 C_{1-3} アルキル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

50

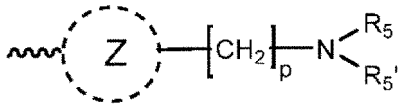
【0131】

本発明の別の特定の実施態様において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

Aは、以下の群に従うアミンであり：

【0132】

【化23】



10

【0133】

ここで、

Zは、飽和N-含有ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルが多環式ヘテロシクリルである場合、環あたり1つのヘテロ原子しか含有し得ない；

pは0、1または2であり、好ましくはpは0または1であり；

R₅は、置換または非置換のC₁₋₆アルキル、置換または非置換のアルキルアール；好ましくは、置換または非置換のC₁₋₃アルキル-フェニル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル；好ましくは、-N含有またはO含有ヘテロシクリルからなる群より選択され、そして、

R_{5'}は、水素および非置換C₁₋₃アルキル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

20

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

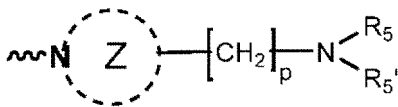
【0134】

本発明のより特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

Aは、以下の群に従うアミンであり：

【0135】

【化24】



30

【0136】

ここで、

Zは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、ヘテロ原子として窒素を1つだけ含有する飽和ヘテロシクリルであり；

pは0か1であり；

R₅は、置換または非置換のC₁₋₆アルキル、置換または非置換のアルキルアール；好ましくは、置換または非置換のC₁₋₃アルキル-フェニル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル；好ましくは、C₁₋₃アルキル-N含有ヘテロシクリルまたはC₁₋₃アルキル-O含有ヘテロシクリルからなる群より選択され、そして、

R_{5'}は、水素および非置換C₁₋₃アルキル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

40

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

50

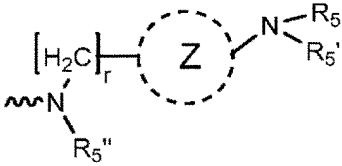
【0137】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

Aは、以下の群に従うアミンであり：

【0138】

【化25】



10

【0139】

ここで、

rは0、1または2であり、好ましくはrは0または1であり；

Zは、C₄-6シクロアルキルであり；

R₅'は水素、または置換もしくは非置換のC₁-6アルキルであり；

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、および置換または非置換のアルキルアリアルからなる群から選択され；そして、

R₅'は、水素および置換または非置換C₁-6アルキル、好ましくは非置換C₁-6アルキルからなる群から選択され；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

20

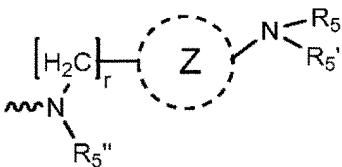
【0140】

本発明の別の特定の実施態様において、本発明による式(I)または(Ia)の化合物は、以下の化合物であり：

Aは、以下の群に従うアミンであり：

【0141】

【化26】



30

【0142】

ここで、

rは0または1であり；

Zは、C₄-6シクロアルキルであり；

R₅'は水素、または置換もしくは非置換のC₁-6アルキル、好ましくは非置換のC₁-6アルキル、より好ましくはメチルであり；

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、および置換または非置換のアルキルアリアル、好ましくはC₁-3アルキル-フェニル、より好ましくはベンジルからなる群から選択され；そして、

R₅'は非置換のC₁-6アルキルであり、より好ましくはメチルであり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、また

40

50

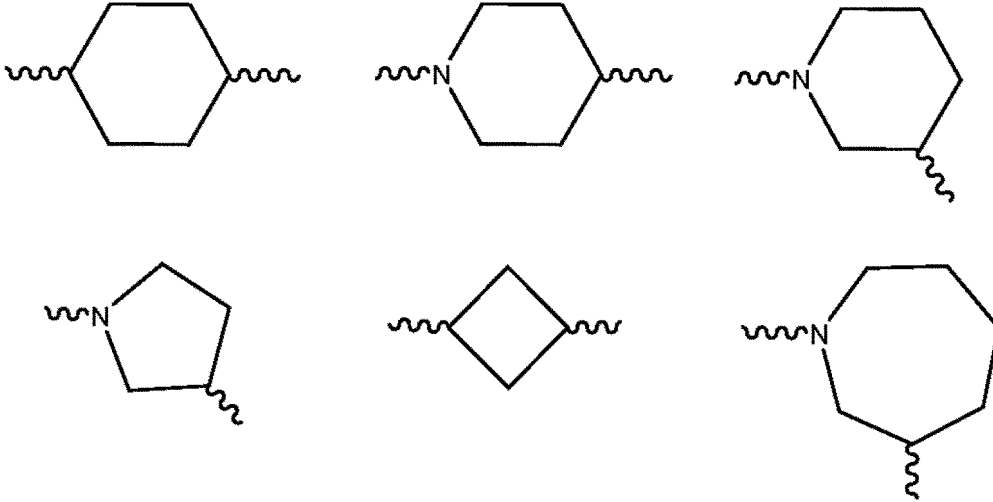
はその対応する溶媒和物。

【0143】

本発明の特定の好ましい実施態様において、Zは、式(I)または(Ia)の化合物において、以下の部位の1つによって表される。

【0144】

【化27】



10

20

【0145】

式(I)に従う本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、本発明のいずれかの実施形態において定義されるような R_1 、 R_2 、 R_5' 、 R_6' および R'' において、以下のような化合物であり：

C_{1-6} アルキルは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、2-メチルプロピルから選択され；

および/または

C_{2-6} アルケニルは、好ましくはエチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、イソプロピレン、イソブチレンから選択され；

30

および/または

C_{2-6} アルキニルは、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシン、イソプロピレン、イソブチレンから選択され；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0146】

式(I)に従う本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、本発明のいずれかの実施形態において定義されるような R_3 および R_4 において、以下のような化合物であり：

40

C_{1-6} アルキルは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、2-メチルプロピルから選択され；

および/または

C_{2-6} アルケニルは、好ましくはエチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、イソプロピレン、イソブチレンから選択され；

および/または

C_{2-6} アルキニルは、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシン、イソプロピレン、イソブチレンから選択され；

および/または

50

シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような $C_3 - 8$ シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような $C_3 - 7$ シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルのような $C_3 - 6$ シクロアルキルからであり；

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

10

【0147】

別の好ましい実施形態において、式(I)に従う本発明の化合物は、本発明のいずれかの実施形態において定義されるような R_5 において、以下のような化合物であり；

$C_1 - 6$ アルキルは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソペンチル、2-メチルプロピルから選択され；

および/または

$C_2 - 6$ アルケニルは、好ましくはエチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、イソプロピレン、イソブチレンから選択され；

および/または

$C_2 - 6$ アルキニルは、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシン、イソプロピレン、イソブチレンから選択され；

20

および/または

シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような $C_3 - 8$ シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような $C_3 - 7$ シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルのような $C_3 - 6$ シクロアルキルからであり；

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が環中に窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含む、1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環式環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が環中に窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つ以上のヘテロ原子を含む、1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、オキサゼタン、アゼチジン、オキサゼパン、ピロリジン、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ペペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾールから選択される、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾール、およびキナゾリン；より好ましくは、ピリジンまたはテトラヒドロピランであり；

30

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0148】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)の化合物は、以下の化合物であり；

50

mは0、1または2であり、好ましくはmは0または1であり；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0149】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)の化合物は、以下の化合物であり；

nは0、1または2であり、好ましくはnは0または1であり；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

10

【0150】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)の化合物は、以下の化合物であり；

pは0、1または2であり、好ましくはpは0または1であり；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

20

【0151】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)の化合物は、以下の化合物であり；

qは0、1または2であり、好ましくは、qは0または1であり；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

30

【0152】

本発明の別の特定の実施形態において、本発明による式(I)の化合物は、以下の化合物であり；

rは0、1または2であり、好ましくはrは0または1であり；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0153】

式(I)の本発明による化合物の特定の実施形態において、ハロゲンハロゲンはフッ素、臭素または塩素であり、好ましくは、ハロゲンはフッ素または塩素であり；

40

任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物。

【0154】

本発明の特定の実施形態において、 $R_1 \sim R_5$ で定義されるアルキル、アルケニルまたはアルキニルは、置換されている場合、 $-OR'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシおよび $-NR'R''$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている； R' および R'' 基の各々は、独立して、水素および非置換 C_6 アルキル、好ましくはメチルからなる群から選択される。

50

【0155】

式(I)の本発明による化合物の好ましい実施形態において、R₁で定義されるようなアルキルは、置換されている場合、ハロゲン、好ましくはフッ素で置換されている。

【0156】

式(I)の本発明による化合物の好ましい実施形態において、R₅で定義されるアルキルは、置換されている場合、ハロゲン、非置換C₁₋₆アルキルおよび-O R'から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている；ここで、R'は水素または非置換C₁₋₆アルキル、好ましくはメチルである。

【0157】

式(I)の本発明による化合物の別の好ましい実施形態において、R₅で定義されるアルキルアール、特にベンジルは、置換されている場合、ハロゲン、-CN、SO₂R'、OR'、NR'R''およびCONR'R''からなる群より選択される1つ以上の置換基で置換されている；ここで、R'およびR''基の各々は、独立して、水素および非置換C₆アルキルからなる群から選択されるか、またはR'およびR''は、Nと一緒になってサイクルを形成する。

【0158】

好ましい実施形態において、式(I)による本発明の化合物は、以下のような化合物であり：

R₁は、水素および非置換または置換のC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；
および/または

20

R₂は、水素および非置換または置換のC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；
および/または

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁₋₆アルキル、CNおよびOR₃'からなる群から選択され；

ここで、R₃'は非置換または置換のC₁₋₆アルキルであり；
および/または

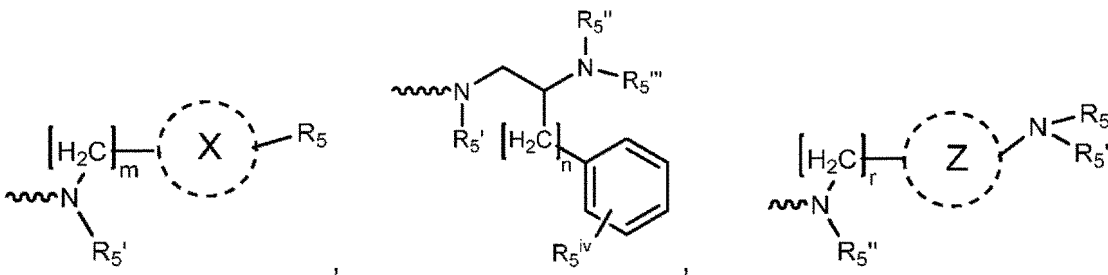
R₄は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁₋₆アルキルおよびCNからなる群から選択され；
および/または

Aは、以下の基の1つから選択される直鎖状または環状のアミンであり；

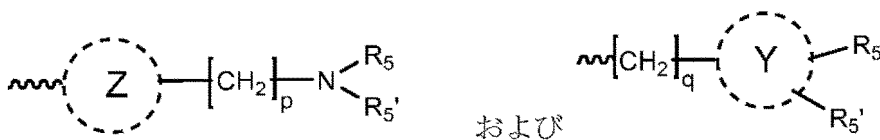
30

【0159】

【化28】



40



【0160】

ここで、

Xは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり

50

;

および/または

Yは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1～2個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；^{^ ^}および/または

Zは、C₄-₆シクロアルキルまたはN-含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

および/または

mは0、1または2であり；

および/または

nは0、1または2であり；

10

および/または

pは0、1または2であり；

および/または

qは0、1または2であり；

および/または

rは0、1または2であり；

および/または

R₅は、置換または非置換のC₁-₆アルキル、置換または非置換のアルキルアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

20

および/または

R₅'は、水素および非置換C₁-₆アルキルからなる群から選択され；

および/または

R₅''およびR₅'''は、独立して、水素、置換または非置換のC₆アルキル、置換または非置換のC₂-₆アルケニル、および置換または非置換のC₂-₆アルキニルからなる群より選択され；

あるいは、R₅''およびR₅'''は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換のN-含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

および/または

30

R₅^{i v}、水素、ハロゲンおよびOR₆からなる群より選択され；

R₆は置換または非置換のアルキルであり；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

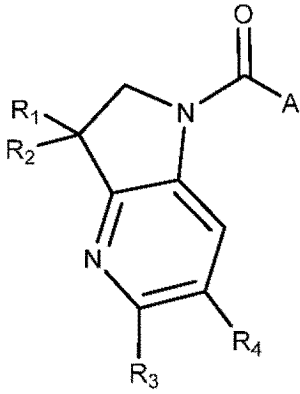
【0161】

より好ましい実施形態において、式(I)による本発明の化合物は、式(Ia)の化合物であり；

【0162】

40

【化 2 9】



(la)

10

【 0 1 6 3】

R₁ は、水素および非置換または置換の C₁ - 6 アルキルからなる群から選択され；

および / または

R₂ は、水素および非置換または置換の C₁ - 6 アルキルからなる群から選択され；

および / または

R₃ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、CN および O R₃' からなる群から選択され；

ここで、R₃' は非置換または置換の C₁ - 6 アルキルであり；

および / または

R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキルおよび CN からなる群から選択され；

および / または

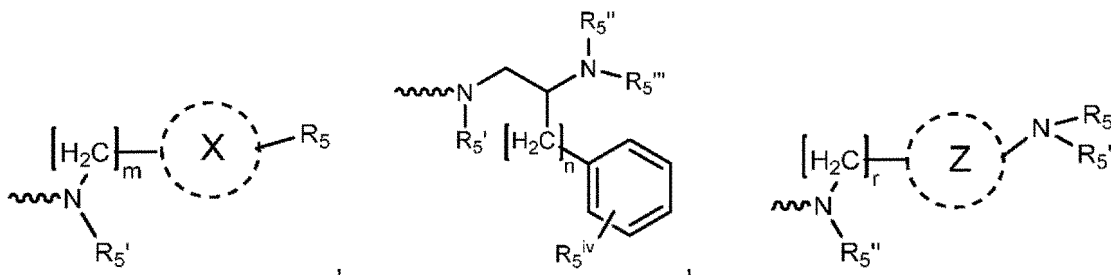
A は、以下の基の 1 つから選択される直鎖状または環状のアミンであり；

【 0 1 6 4】

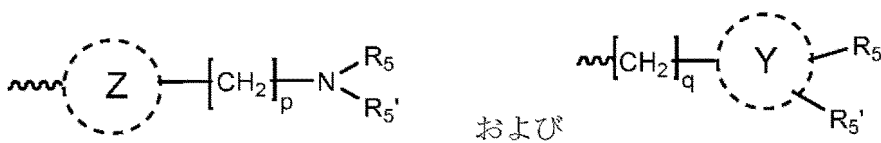
【化 3 0】

20

30



40



【 0 1 6 5】

ここで、

X は、N 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり

；

50

および/または

Yは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1～2個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

および/または

Zは、C₄-6シクロアルキルまたはN-含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

および/または

mは0、1または2であり；

および/または

nは0、1または2であり；

10

および/または

pは0、1または2であり；

および/または

qは0、1または2であり；

および/または

rは0、1または2であり；

および/または

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のアルキルアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

20

および/または

R₅'は、水素および非置換C₁-6アルキルからなる群から選択され；

および/または

R₅''およびR₅'''は、独立して、水素、置換または非置換のC₆アルキル、置換または非置換のC₂-6アルケニル、および置換または非置換のC₂-6アルキニルからなる群より選択され；

あるいは、R₅''およびR₅'''は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換のN-含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

および/または

30

R₅^{iv}、水素、ハロゲンおよびOR₆からなる群より選択され；

R₆は置換または非置換のアルキルであり；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0166】

より好ましい実施形態において、式(I)または(Ia)による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R₁は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

40

および/または

R₂は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはメチル；CNおよびOR₃'からなる群から選択され；

ここで、R₃'は非置換または置換のC₁-6アルキル；好ましくは非置換C₁-6アルキル；より好ましくはメチルであり；

および/または

50

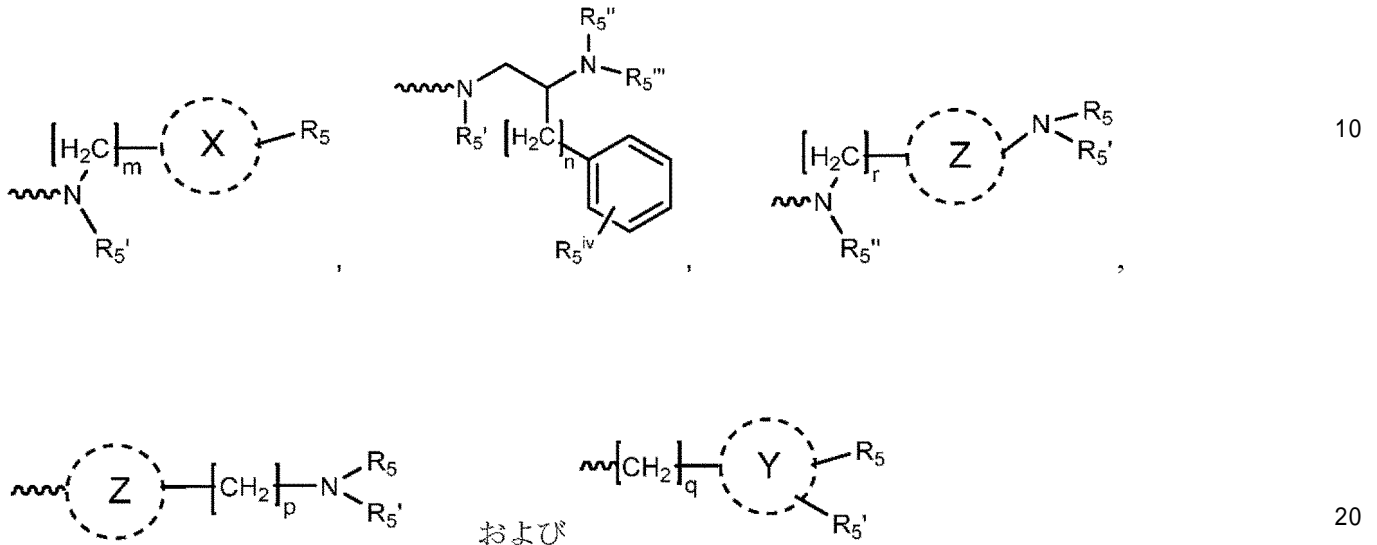
R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキルおよび CN からなる群から選択され；

および / または

A は、以下の基の 1 つから選択される直鎖状または環状のアミンであり；

【 0 1 6 7 】

【 化 3 1 】



10

20

【 0 1 6 8 】

ここで、

X は、N 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

および / または

Y は、N 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

および / または

Z は、C₄ - 6 シクロアルキルまたは N - 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

および / または

m は 0、1 または 2 であり；

および / または

n は 0、1 または 2 であり；

および / または

p は 0、1 または 2 であり；

および / または

q は 0、1 または 2 であり；

および / または

r は 0、1 または 2 であり；

および / または

R₅ は、置換または非置換の C₁ - 6 アルキル、置換または非置換のアルキルアール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

および / または

R₅' は、水素および非置換 C₁ - 6 アルキルからなる群から選択され；

および / または

30

40

50

R_5 および R_5' は、独立して、水素、置換または非置換の C_6 アルキル、置換または非置換の C_{2-6} アルケニル、および置換または非置換の C_{2-6} アルキニルからなる群より選択され；

あるいは、 R_5 および R_5' は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換の N -含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

および/または

R_5 、水素、ハロゲンおよび OR_6 からなる群より選択され；

R_6 は置換または非置換のアルキルであり；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。 10

【0169】

より好ましい実施形態において、式 (I) または (Ia) による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R_1 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R_2 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され； 20

および/または

R_3 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはメチル； CN および OR_3' からなる群から選択され；

ここで、 R_3' は非置換または置換の C_{1-6} アルキル；好ましくは非置換 C_{1-6} アルキル；より好ましくはメチルであり；

および/または

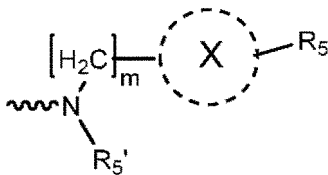
R_4 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキルおよび CN からなる群から選択され；

および/または

A は、以下の群に従うアミンであり； 30

【0170】

【化32】



【0171】

ここで、 40

X は、 N 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

および/または

m は 0、1 または 2 であり、好ましくは m は 0 または 1 であり；

および/または

R_5 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、置換または非置換のアルキルアリアル、非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；そして、

R_5' は水素であり；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーま 50

たはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0172】

より好ましい実施形態において、式(I)または(Ia)による本発明の化合物は、以下の化合物であり：

R₁は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R₂は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはメチル；CNおよびOR₃'からなる群から選択され；

ここで、R₃'は非置換または置換のC₁-6アルキル；好ましくは非置換C₁-6アルキル；より好ましくはメチルであり；

および/または

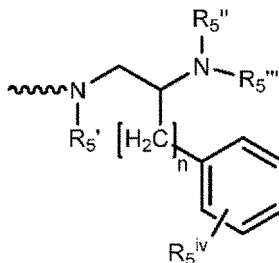
R₄は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキルおよびCNからなる群から選択され；

および/または

Aは、以下の群に従う線状アミンであり；

【0173】

【化33】



30

【0174】

ここで、

nは0または1であり；

および/または

R₅'およびR₅''は、独立して、水素および置換または非置換C₆アルキル；好ましくは非置換C₁-6アルキル、より好ましくは非置換C₁-3アルキルからなる群から選択され；

あるいは、R₅'およびR₅''は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換のN-含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

40

および/または

R₅^{iv}は、水素、ハロゲン、好ましくはフッ素、およびOR₆からなる群から選択され；ここで、

R₆、置換または非置換アルキル、好ましくは非置換C₁-3アルキル、より好ましくはメチルであり；

および/または

R₅'は、水素および非置換C₁-6アルキル、好ましくはメチルからなる群から選択され；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましく

50

はエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0175】

より好ましい実施形態において、式(I)または(Ia)による本発明の化合物は、以下の化合物であり：

R₁は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R₂は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

10

および/または

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはメチル、CNおよびOR₃'からなる群から選択され；

ここで、R₃'は非置換または置換のC₁-6アルキル；好ましくは非置換C₁-6アルキル、より好ましくはメチルであり；

および/または

R₄は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキルおよびCNからなる群から選択され；

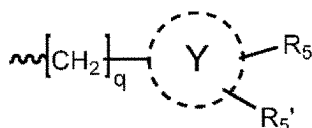
そして、

Aは、以下の群に従うアミンであり；

20

【0176】

【化34】



【0177】

ここで、

好ましくは、qは0または1であり；

30

および/または

Yは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1~2個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

および/または

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のC₂-6アルケニル、置換または非置換のC₂-6アルキニル、置換または非置換のアルキルアリアル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

および/または

40

R₅'は、水素および非置換C₁-6アルキル、好ましくはメチルからなる群から選択され；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0178】

さらに好ましい実施形態において、式(I)または(Ia)による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R₁は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル

50

、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R_2 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル

、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R_3 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはメチル；
 CN および OR_3' からなる群から選択され；

ここで、 R_3' は非置換または置換の C_{1-6} アルキル；好ましくは非置換 C_{1-6} アルキル；より好ましくはメチルであり；

および/または

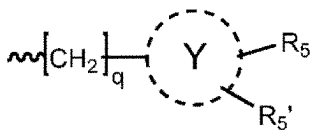
R_4 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキルおよび CN からなる群から選択され；

および/または

A は、以下の群に従うアミンであり；

【0179】

【化35】



10

20

【0180】

ここで、

q は 0 か 1 であり；

および/または

Y は、N 含有ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の窒素原子を含有する単環式または二環式飽和ヘテロシクリルであり；ここで、前記ヘテロシクリルが二環式ヘテロシクリルである場合、それは、環あたり 1 個の窒素原子を含有する；

および/または

R_5 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、置換または非置換のアルキルアリール、好ましくは CH_2 フェニル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、好ましくは非置換の O 含有ヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル、好ましくは N 含有または O 含有ヘテロシクリルからなる群から選択され；

30

および/または

R_5' は水素およびメチルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

40

【0181】

別の好ましい実施形態において、式 (I) または (Ia) による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R_1 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R_2 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R_3 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはメチル、

50

C NおよびOR₃'からなる群から選択され；

ここで、R₃'は非置換または置換のC₁-6アルキル；好ましくは非置換C₁-6アルキル；より好ましくはメチルであり；

および/または

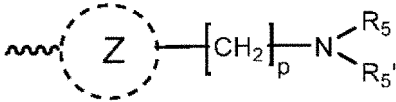
R₄は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキルおよびC Nからなる群から選択され；

および/または

Aは、以下の群に従うアミンであり；

【0182】

【化36】



10

【0183】

ここで、

Zは、C₄-6シクロアルキルまたはN-含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

および/または

pは0、1または2であり；好ましくは、pは0または1であり；より好ましくは、pは0であり；

20

および/または

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のアルキルアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

および/または

R₅'は、水素および置換または非置換C₁-6アルキル、好ましくは非置換C₁-6アルキル、より好ましくは非置換C₁-3アルキルからなる群から選択され；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

30

【0184】

別の好ましい実施形態において、式(I)または(Ia)による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R₁は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R₂は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

40

および/または

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはメチル、C NおよびOR₃'からなる群から選択され；

ここで、R₃'は非置換または置換のC₁-6アルキル；好ましくは非置換C₁-6アルキル、より好ましくはメチルであり；

および/または

R₄は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキルおよびC Nからなる群から選択され；

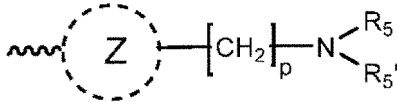
および/または

50

A は、以下の群に従うアミンであり；

【 0 1 8 5 】

【 化 3 7 】



【 0 1 8 6 】

ここで、

Z は、C₄ - 6 シクロアルキルであり；

および / または

p は 0 または 1 であり、好ましくは p は 0 であり；

および / または

R₅ は、置換または非置換の C₁ - 6 アルキル、および置換または非置換のアルキルア
リールからなる群から選択され；

および / または

R₅' は、水素および置換または非置換 C₁ - 6 アルキル、好ましくは非置換 C₁ - 6 ア
ルキル、より好ましくは非置換 C₁ - 3 アルキルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーま
たはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましく
はエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態
、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【 0 1 8 7 】

別の好ましい実施形態において、式 (I) または (I a) による本発明の化合物は、以
下の化合物であり；

R₁ は、水素、非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはエチルまたはメチル
、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および / または

R₂ は、水素、非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはエチルまたはメチル
、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および / または

R₃ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはメチル；
C N および O R₃' からなる群から選択され；

ここで、R₃' は非置換または置換の C₁ - 6 アルキル；好ましくは非置換 C₁ - 6 アル
キル；より好ましくはメチルであり；

および / または

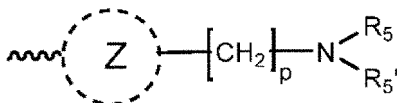
R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキルおよび C N からなる群
から選択され；

および / または

A は、以下の群に従うアミンであり；

【 0 1 8 8 】

【 化 3 8 】



【 0 1 8 9 】

ここで、

Z は、飽和 N - 含有ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルが多環式ヘテ
ロシクリルである場合、環あたり 1 つのヘテロ原子しか含有し得ない；

および/または

p は 0、1 または 2 であり、好ましくは p は 0 または 1 であり；

および/または

R₅ は、置換または非置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換のアルキルアリール；好ましくは、置換または非置換の C₁-3 アルキル-フェニル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル；好ましくは、-N 含有または O 含有ヘテロシクリルからなる群から選択され；

および/または

R₅' は、水素および非置換 C₁-3 アルキル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

10

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0190】

別の好ましい実施形態において、式 (I) または (Ia) による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R₁ は、水素、非置換または置換の C₁-6 アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

20

R₂ は、水素、非置換または置換の C₁-6 アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

および/または

R₃ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキル、好ましくはメチル、CN および OR₃' からなる群から選択され；

ここで、R₃' は非置換または置換の C₁-6 アルキル；好ましくは非置換 C₁-6 アルキル、より好ましくはメチルであり；

および/または

R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁-6 アルキルおよび CN からなる群から選択され；

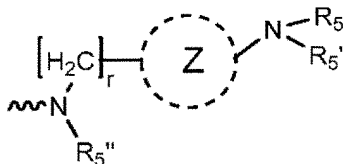
30

および/または

A は、以下の群に従うアミンであり；

【0191】

【化39】



40

【0192】

ここで、

r は 0、1 または 2 であり、好ましくは r は 0 または 1 であり；

および/または

Z は、C₄-6 シクロアルキルであり；

および/または

R₅' は水素、または置換もしくは非置換の C₁-6 アルキルであり；

および/または

R₅ は、置換または非置換の C₁-6 アルキル、および置換または非置換のアルキルアリールからなる群から選択され；

50

および/または

$R_{5'}$ は、水素および置換または非置換 C_{1-6} アルキル、好ましくは非置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0193】

好ましい実施形態において、式 (I) に従う本発明の化合物は、以下のような化合物であり；

R_1 は、水素および非置換または置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；
そして、

R_2 は、水素および非置換または置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；
そして、

R_3 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、 CN および $OR_{3'}$ からなる群から選択され；

ここで、 $R_{3'}$ は非置換または置換の C_{1-6} アルキルであり；

そして、

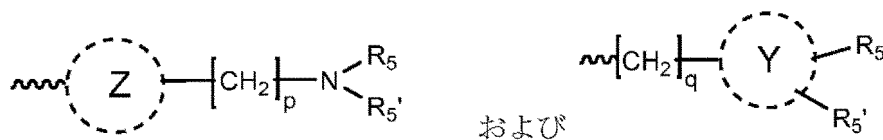
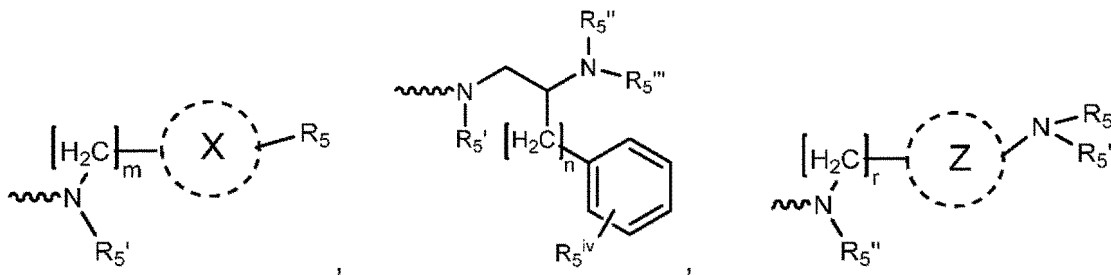
R_4 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキルおよび CN からなる群から選択され；

そして、

A は、以下の基の 1 つから選択される直鎖状または環状のアミンであり；

【0194】

【化 40】



【0195】

ここで、

X は、N 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

Y は、N 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

Z は、 C_{4-6} シクロアルキルまたは N - 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

10

20

30

40

50

そして、

m は 0、1 または 2 であり；

そして、

n は 0、1 または 2 であり；

そして、

p は 0、1 または 2 であり；

そして、

q は 0、1 または 2 であり；

そして、

r は 0、1 または 2 であり；

そして、

10

R₅ は、置換または非置換の C₁₋₆ アルキル、置換または非置換のアルキルアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

そして、

R_{5'} は、水素および非置換 C₁₋₆ アルキルからなる群から選択され；

そして、

R_{5''} および R_{5'''} は、独立して、水素、置換または非置換の C₆ アルキル、置換または非置換の C₂₋₆ アルケニル、および置換または非置換の C₂₋₆ アルキニルからなる群より選択され；

20

あるいは、R_{5''} および R_{5'''} は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換の N-含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

そして、

R_{5^{iv}}、水素、ハロゲンおよび OR₆ からなる群より選択され；

R₆ は置換または非置換のアルキルであり；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

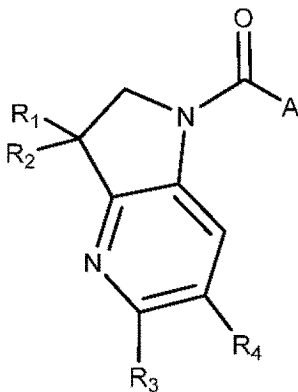
30

【0196】

より好ましい実施形態において、式 (I) による本発明の化合物は、式 (Ia) の化合物であり；

【0197】

【化41】



(Ia)

40

【0198】

50

R₁は、水素および非置換または置換のC₁-6アルキルからなる群から選択され；

そして、

R₂は、水素および非置換または置換のC₁-6アルキルからなる群から選択され；

そして、

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキル、CNおよびOR₃'からなる群から選択され；

ここで、R₃'は非置換または置換のC₁-6アルキルであり；

そして、

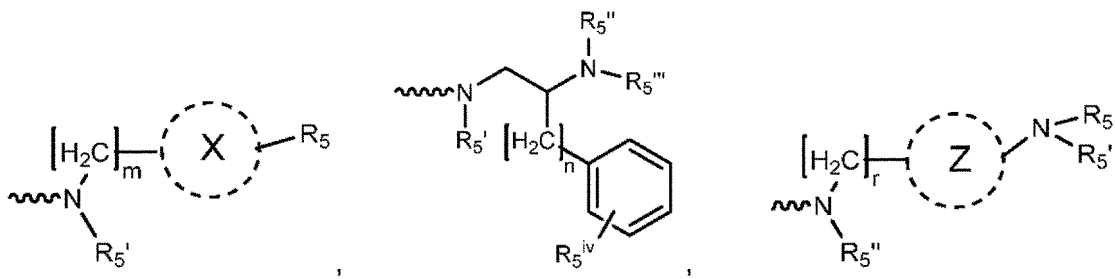
R₄は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキルおよびCNからなる群から選択され；

そして、

Aは、以下の基の1つから選択される直鎖状または環状のアミンであり；

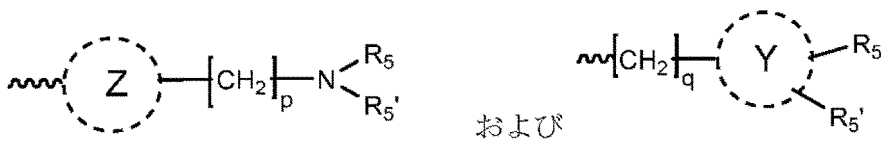
【0199】

【化42】



10

20



30

【0200】

ここで、

Xは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

Yは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1~2個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

Zは、C₄-6シクロアルキルまたはN-含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

mは0、1または2であり；

そして、

nは0、1または2であり；

そして、

pは0、1または2であり；

そして、

qは0、1または2であり；

そして、

rは0、1または2であり；

40

50

そして、

R_5 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、置換または非置換のアルキルアリーール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

そして、

$R_{5'}$ は、水素および非置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

そして、

$R_{5''}$ および $R_{5'''}$ は、独立して、水素、置換または非置換の C_6 アルキル、置換または非置換の C_{2-6} アルケニル、および置換または非置換の C_{2-6} アルキニルからなる群より選択され； 10

あるいは、 $R_{5''}$ および $R_{5'''}$ は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換の N-含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

そして、

$R_{5^{iv}}$ 、水素、ハロゲンおよび OR_6 からなる群より選択され；

R_6 は置換または非置換のアルキルであり；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。 20

【0201】

より好ましい実施形態において、式 (I) または (Ia) による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R_1 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R_2 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R_3 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはメチル； CN および $OR_{3'}$ からなる群から選択され； 30

ここで、 $R_{3'}$ は非置換または置換の C_{1-6} アルキル；好ましくは非置換 C_{1-6} アルキル；より好ましくはメチルであり；

そして、

R_4 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキルおよび CN からなる群から選択され；

そして、

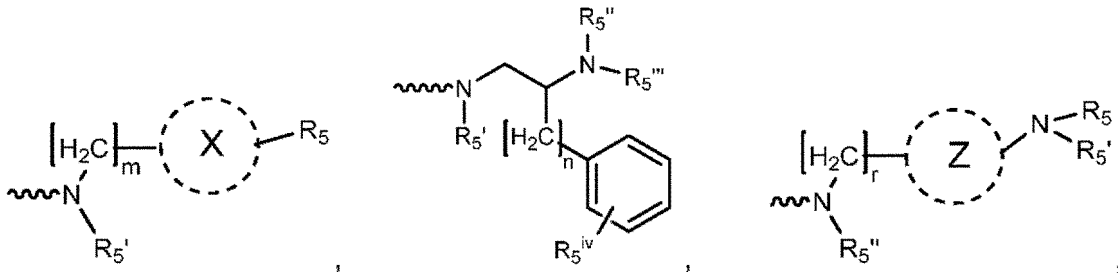
A は、以下の基の 1 つから選択される直鎖状または環状のアミンであり；

【0202】

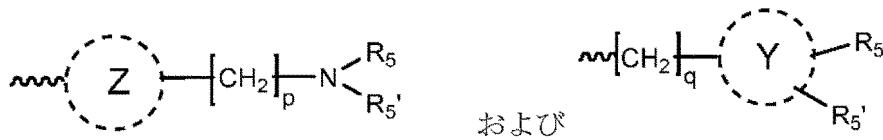
40

50

【化 4 3】



10



【 0 2 0 3 】

ここで、

Xは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり

20

；

そして、

Yは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1～2個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

Zは、C₄-6シクロアルキルまたはN-含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

mは0、1または2であり；

そして、

nは0、1または2であり；

そして、

pは0、1または2であり；

そして、

qは0、1または2であり；

そして、

rは0、1または2であり；

そして、

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のアルキルアール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

40

そして、

R₅'は、水素および非置換C₁-6アルキルからなる群から選択され；

そして、

R₅''およびR₅'''は、独立して、水素、置換または非置換のC₆アルキル、置換または非置換のC₂-6アルケニル、および置換または非置換のC₂-6アルキニルからなる群より選択され；

あるいは、R₅''およびR₅'''は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換のN-含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

50

そして、

R_5^{iv} 、水素、ハロゲンおよび OR_6 からなる群より選択され；

R_6 は置換または非置換のアルキルであり；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0204】

より好ましい実施形態において、式 (I) または (Ia) による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R_1 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R_2 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R_3 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはメチル、 CN および OR_3' からなる群から選択され；

ここで、 R_3' は非置換または置換の C_{1-6} アルキル；好ましくは非置換 C_{1-6} アルキル；より好ましくはメチルであり；

そして、

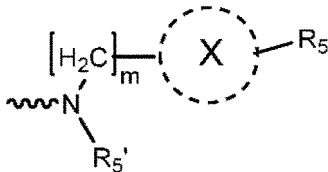
R_4 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキルおよび CN からなる群から選択され；

そして、

A は、以下の群に従うアミンであり；

【0205】

【化44】



【0206】

ここで、

X は、N 含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

m は 0、1 または 2 であり、好ましくは m は 0 または 1 であり；

そして、

R_5 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、置換または非置換のアルキルアール、非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；そして、

R_5' は水素であり；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0207】

より好ましい実施形態において、式 (I) または (Ia) による本発明の化合物は、以

下の化合物であり：

R_1 は、水素および非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R_2 は、水素および非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R_3 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはメチル；
 CN および OR_3' からなる群から選択され；

ここで、 R_3' は非置換または置換の C_{1-6} アルキル；好ましくは非置換 C_{1-6} アルキル、より好ましくはメチルであり；

そして、

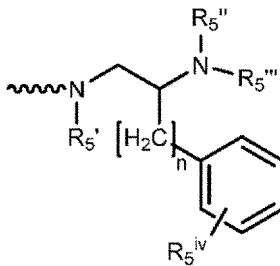
R_4 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキルおよび CN からなる群から選択され；

そして、

A は、以下の群に従う線状アミンであり；

【0208】

【化45】



【0209】

ここで、

n は 0 または 1 であり；

そして、

R_5'' および R_5''' は、独立して、水素および置換または非置換 C_6 アルキル；好ましくは非置換 C_{1-6} アルキル、より好ましくは非置換 C_{1-3} アルキルからなる群から選択され；

あるいは、 R_5'' および R_5''' は、それらが結合している窒素原子とともに、置換または非置換の N -含有ヘテロシクリルを形成してもよく；

そして、

R_5^{iv} は、水素、ハロゲン、好ましくはフッ素、および OR_6 からなる群から選択され；ここで、

R_6 、置換または非置換アルキル、好ましくは非置換 C_{1-3} アルキル、より好ましくはメチルであり；

そして、

R_5' は、水素および非置換 C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0210】

より好ましい実施形態において、式 (I) または (Ia) による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

10

20

30

40

50

R₁は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R₂は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはメチル；CNおよびOR₃'からなる群から選択され；

ここで、R₃'は非置換または置換のC₁-6アルキル；好ましくは非置換C₁-6アルキル；より好ましくはメチルであり；

10

そして、

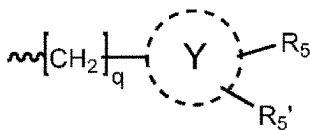
R₄は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキルおよびCNからなる群から選択され；

そして、

Aは、以下の群に従うアミンであり；

【0211】

【化46】



20

【0212】

ここで、

好ましくは、qは0または1であり；

そして、

Yは、N含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1~2個の窒素原子を含有する飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のC₂-6アルケニル、置換または非置換のC₂-6アルキニル、置換または非置換のアルキルアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

30

そして、

R₅'は、水素および非置換C₁-6アルキル、好ましくはメチルからなる群から選択され；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

40

【0213】

さらに好ましい実施形態において、式(I)または(Ia)による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R₁は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R₂は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

50

R₃ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはメチル、CN および OR₃' からなる群から選択され；

ここで、R₃' は非置換または置換の C₁ - 6 アルキル；好ましくは非置換 C₁ - 6 アルキル；より好ましくはメチルであり；

そして、

R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキルおよび CN からなる群から選択され；

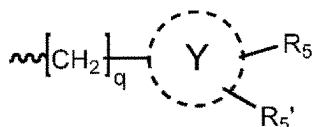
そして、

A は、以下の群に従うアミンであり；

【0214】

10

【化47】



【0215】

ここで、

q は 0 か 1 であり；

そして、

20

Y は、N 含有ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の窒素原子を含有する単環式または二環式飽和ヘテロシクリルであり；ここで、前記ヘテロシクリルが二環式ヘテロシクリルである場合、それは、環あたり 1 個の窒素原子を含有する；

そして、

R₅ は、置換または非置換の C₁ - 6 アルキル、置換または非置換のアルキルアール、好ましくは CH₂ フェニル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、好ましくは非置換の O 含有ヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル、好ましくは N 含有または O 含有ヘテロシクリルからなる群から選択され；

そして、

30

R₅' は水素およびメチルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0216】

別の好ましい実施形態において、式 (I) または (Ia) による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R₁ は、水素、非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

40

そして、

R₂ は、水素、非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R₃ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはメチル、CN および OR₃' からなる群から選択され；

ここで、R₃' は非置換または置換の C₁ - 6 アルキル；好ましくは非置換 C₁ - 6 アルキル；より好ましくはメチルであり；

そして、

R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキルおよび CN からなる群

50

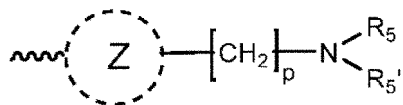
から選択され；

そして、

Aは、以下の群に従うアミンであり；

【0217】

【化48】



ここで、

Zは、C₄-6シクロアルキルまたはN-含有ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルであり；

そして、

pは0、1または2であり；好ましくは、pは0または1であり；より好ましくは、pは0であり；

そして、

R₅は、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のアルキルアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルキルシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクリル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリルからなる群から選択され；

そして、

R₅'は、水素および置換または非置換C₁-6アルキル、好ましくは非置換C₁-6アルキル、より好ましくは非置換C₁-3アルキルからなる群から選択され；

ここで、式(I)の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0219】

別の好ましい実施形態において、式(I)または(Ia)による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R₁は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R₂は、水素、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R₃は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキル、好ましくはメチル、CNおよびOR₃'からなる群から選択され；

ここで、R₃'は非置換または置換のC₁-6アルキル；好ましくは非置換C₁-6アルキル；より好ましくはメチルであり；

そして、

R₄は、水素、ハロゲン、非置換または置換のC₁-6アルキルおよびCNからなる群から選択され；

そして、

Aは、以下の群に従うアミンであり；

【0220】

10

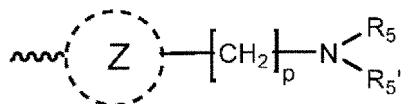
20

30

40

50

【化 4 9】



【0 2 2 1】

ここで、

Z は、C₄ - 6 シクロアルキルであり；

そして、

p は 0 または 1 であり、好ましくは p は 0 であり；

10

そして、

R₅ は、置換または非置換の C₁ - 6 アルキル、および置換または非置換のアルキルア
 リールからなる群から選択され；

そして、

R₅' は、水素および置換または非置換 C₁ - 6 アルキル、好ましくは非置換 C₁ - 6 ア
 ルキル、より好ましくは非置換 C₁ - 3 アルキルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーま
 たはジアステレオマーの 1 つ、ラセミ体、または少なくとも 2 つの立体異性体、好ましく
 はエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態
 、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

20

【0 2 2 2】

別の好ましい実施形態において、式 (I) または (I a) による本発明の化合物は、以
 下の化合物であり；

R₁ は、水素および非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはエチルまたはメ
 チル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R₂ は、水素および非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはエチルまたはメ
 チル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R₃ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキル、好ましくはメチル、
 C N および O R₃' からなる群から選択され；

30

ここで、R₃' は非置換または置換の C₁ - 6 アルキル；好ましくは非置換 C₁ - 6 アル
 キル；より好ましくはメチルであり；

そして、

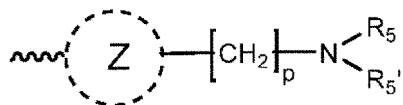
R₄ は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C₁ - 6 アルキルおよび C N からなる群
 から選択され；

そして、

A は、以下の群に従うアミンであり；

【0 2 2 3】

【化 5 0】



40

【0 2 2 4】

ここで、

Z は、飽和 N - 含有ヘテロシクリルであり、ここで、前記ヘテロシクリルが多環式ヘテ
 ロシクリルである場合、環あたり 1 つのヘテロ原子しか含有し得ない；

そして、

p は 0、1 または 2 であり、好ましくは p は 0 または 1 であり；

50

そして、

R_5 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、置換または非置換のアルキルアリーール；好ましくは、置換または非置換の C_{1-3} アルキル - フェニル、および置換または非置換のアルキルヘテロシクリル；好ましくは、-N含有またはO含有ヘテロシクリルからなる群から選択され；

そして、

R_5' は、水素および非置換 C_{1-3} アルキル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

ここで、式 (I) の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

10

【0225】

別の好ましい実施形態において、式 (I) または (Ia) による本発明の化合物は、以下の化合物であり；

R_1 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

そして、

R_2 は、水素、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはエチルまたはメチル、より好ましくはメチルからなる群から選択され；

20

そして、

R_3 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキル、好ましくはメチル；CNおよびOR_{3'} からなる群から選択され；

ここで、 R_3' は非置換または置換の C_{1-6} アルキル；好ましくは非置換 C_{1-6} アルキル；より好ましくはメチルであり；

そして、

R_4 は、水素、ハロゲン、非置換または置換の C_{1-6} アルキルおよびCNからなる群から選択され；

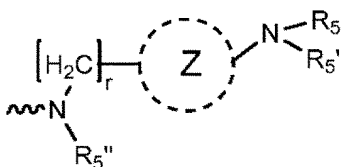
そして、

A は、以下の群に従うアミンであり；

30

【0226】

【化51】



【0227】

ここで、

40

r は0、1または2であり、好ましくは r は0または1であり；

そして、

Z は、 C_{4-6} シクロアルキルであり；

そして、

R_5'' は水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルであり；

そして、

R_5 は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、および置換または非置換のアルキルアリーールからなる群から選択され；

そして、

R_5' は、水素および置換または非置換 C_{1-6} アルキル、好ましくは非置換 C_{1-6} ア

50

ルキルからなる群から選択され；

ここで、式（I）の化合物は、任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物の形態である。

【0228】

好ましいさらなる実施形態において、式（I）の化合物は、以下：

- 1
N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド； 10
- 2
N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；
- 3
N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；
- 4
(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド； 20
- 5
(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；
- 6
(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；
- 7
3, 3, 5 - トリメチル - N - (2 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；
- 8
(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - N, 3, 3, 5 - テトラメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド； 30
- 9
N - (2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；
- 10
(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；
- 11
(4 - (ベンジル(メチル)アミノ)ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン 40
- 12
(S) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - フェニルプロピル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；
- 13
N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル)エチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；
- 14 50

- (R) - 6 - クロロ - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
15
- (R) - 5 - シアノ - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
16
- (R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 6 - フルオロ - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ; 10
17
- (R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 5 - メトキシ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
18
- (R) - N - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
19
- N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ; 20
20
- (R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
21
- (S) - N - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
22
- N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ; 30
23
- N - (1 - (3 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
24
- N - (1 - (4 - シアノベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
25
- N - (1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ; 40
26
- N - (1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
27
- 3 , 3 , 5 - トリメチル - N - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;
28
- N - (1 - (2 - エトキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ; 50

29

(4 - (ベンジル(メチル)アミノ)ピペリジン - 1 - イル)(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;

30

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 5 - シアノ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキサミド;

31

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキサミド;

32

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキサミド;

33

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキサミド;

34

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル)エチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキサミド;

35

(R) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - (3 - メトキシフェニル)エチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキサミド;

36

((3aR, 6aS) - 5 - ベンジルヘキサヒドロピロロ[3, 4 - c]ピロール - 2 (1H) - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;

37

(7 - ベンジル - 2, 7 - ジアザスピロ[4.4]ノナン - 2 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;

38

(2 - ベンジル - 2, 8 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;

39

(S) - (3 - (ベンジル(メチル)アミノ)ピロリジン - 1 - イル)(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)メタノン;

40

1 - (4 - (ベンジル(メチル)アミノ)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル;

41

N - (1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキサミド;

42

3, 3, 5 - トリメチル - N - (1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

4 3

(R) - (3 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

4 4

N - (1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

4 5

5 - ((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル ; 10

4 6

N - (1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

4 7

N - (1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

4 8

N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ; 20

4 9

(4 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

5 0

(4 - (メチル (フェネチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

5 1

(4 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 30

5 2

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (4 - (メチル (フェネチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

5 3

(S) - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 - (メチル (フェネチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

5 4

(S) - (3 - (メチル (フェネチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 40

5 5

N - (1 - (3 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド ;

5 6

(4 - (メチル (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;

5 7

(9 - ベンジル - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - イル) メタノ 50

ン；

5 8

(4 - ((4 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

5 9

(4 - ((3 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

6 0

2 - フルオロ - 5 - ((メチル (1 - (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル；

6 1

(S) - (3 - (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

6 2

(S) - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 - (メチル (フェネチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) メタノン；

6 3

N, N - ジメチル - 3 - ((メチル (1 - (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ベンズアミド；

6 4

(S) - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 - (イソペンチル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン；

6 5

(4 - (メチル ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

6 6

(4 - ((ベンジル (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

6 7

(4 - (イソペンチル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

6 8

(4 - ((4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

6 9

N - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

7 0

3, 3 - ジメチル - N - ((1 - フェネチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

7 1

N - ((1 r, 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミ

10

20

30

40

50

ド；

7 2

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

7 3

(4 - (メチル (ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

7 4

(4 - (メチル (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

7 5

(4 - (メチル (ピリジン - 4 - イルメチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

7 6

3 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 5 - フルオロベンゾニトリル；

7 7

3 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 4 - フルオロベンゾニトリル；

7 8

N - ((1 r , 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - N , 3 , 3 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

7 9

(4 - ((3 , 4 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

8 0

(8 - ベンジル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

8 1

(6 - ベンジル - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

8 2

N - ((1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド；

8 3

3 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル；

8 4

4 - (((1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピ

10

20

30

40

50

リジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ベンゾニ
トリル;

8 5

(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イ
ル) (4 - ((3 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタ
ノン;

8 6

(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イ
ル) (4 - ((4 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタ
ノン;

10

8 7

4 - (((1 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピ
リジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 2 - フ
ルオロベンゾニトリル;

8 8

N - (1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1
H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド;

8 9

(8 - ベンジル - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3, 3 - ジメチ
ル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

20

9 0

3 - ((2 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリ
ジン - 1 - カルボニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル)
ベンゾニトリル;

9 1

(8 - フェネチル - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3, 3, 5 -
トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタ
ノン;

9 2

3 - ((2 - (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b
] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メ
チル) ベンゾニトリル;

30

9 3

(2 - ベンジル - 2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) (3, 3, 5 - ト
リメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノ
ン;

9 4

(8 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イ
ル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジ
ン - 1 - イル) メタノン;

40

9 5

(8 - (3 - メトキシベンジル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル)
(3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン -
1 - イル) メタノン;

9 6

(8 - (1 - フェニルエチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3,
3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1
- イル) メタノン;

9 7

(S) - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 -

50

(フェネチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル)メタノン;

9 8

(8 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

9 9

(8 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 0 0

(8 - イソペンチル - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 0 1

(S) - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 - (フェネチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メタノン;

1 0 2

(8 - (3 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 0 3

(8 - (4 - メトキシベンジル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 0 4

N - (7 - ベンジル - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド;

1 0 5

(8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 0 6

N - ((1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル)メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド;

1 0 7

2 - フルオロ - 5 - ((2 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル)メチル)ベンゾニトリル;

1 0 8

(8 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)エチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

1 0 9

N - ((1 - (3 , 3 - ジメチルブチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド;

1 1 0

(8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル)メタノン;

50

10

20

30

40

1 1 1

(S) - 3, 3, 5 - トリメチル - N - (2 - (メチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド;

1 1 2

(R) - 3, 3, 5 - トリメチル - N - (2 - (メチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド;

1 1 3

(R) - N - (2 - (エチルアミノ) - 2 - フェニルエチル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド;

1 1 4

(4 - ((4 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

10

1 1 5

(4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

1 1 6

(4 - ((3 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

20

1 1 7

4 - ((メチル (1 - (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル);

1 1 8

3 - ((メチル (1 - (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル);

1 1 9

(4 - (イソブチル (メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン

30

1 2 0

(3 - (イソペンチルアミノ) アゼパン - 1 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

1 2 1

(S) - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 - (イソペンチルアミノ) アゼパン - 1 - イル) メタノン;

1 2 2

(S) - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (3 - (イソペンチル (メチル) アミノ) アゼパン - 1 - イル) メタノン;

40

1 2 3

(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

1 2 4

((3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

1 2 5

((3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノ

50

ン；

1 2 6

((1 s , 4 s) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 2 7

((1 s , 4 s) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 2 8

((1 r , 4 r) - 4 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン二塩酸塩； 10

1 2 9

((1 r , 4 r) - 4 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン二塩酸塩；

1 3 0

2 - (1 - ベンジルピペラジン - 4 - イル) - 1 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) エタノン；

1 3 1

(1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン； 20

1 3 2

(1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 3 3

(1 - (4 - フルオロベンジル) アゼチジン - 3 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 3 4

((1 r , 3 r) - 3 - (ベンジルアミノ) シクロブチル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン； 30

1 3 5

(1 - (3 - フルオロベンジル) アゼチジン - 3 - イル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 3 6

((1 s , 3 s) - 3 - (ベンジルアミノ) シクロブチル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 3 7

((1 r , 3 r) - 3 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロブチル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン； 40

1 3 8

((1 r , 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 3 9

((1 s , 3 s) - 3 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロブチル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 4 0

((1 r , 4 r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタ 50

ノン；

1 4 1

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - (2 - フルオロベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン；

1 4 2

4 - ((2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル；

1 4 3

5 - ((2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル；

1 4 4

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン；

1 4 5

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (9 - (2 - フルオロベンジル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メタノン；

1 4 6

4 - ((9 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル；

1 4 7

5 - ((9 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル；

1 4 8

(8 - (2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 4 9

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン；

1 5 0

(8 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン；

1 5 1

4 - ((2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) ベンゾニトリル；

1 5 2

(3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - (3 - フルオロベンジル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン；

1 5 3

10

20

30

40

50

- (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - ((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;
1 5 4
- (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;
1 5 5
- (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ; 10
1 5 6
- (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (8 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メタノン ;
1 5 7
- 4 - ((2 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル ; 20
1 5 8
- 5 - ((2 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メチル) - 2, 4 - ジフルオロベンゾニトリル ;
1 5 9
- (7 - ベンジル - 2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
1 6 0
- (9 - (2 - フルオロベンジル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ; 30
1 6 1
- (9 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
1 6 2
- 2 - フルオロ - 5 - ((9 - (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メチル) ベンゾニトリル ;
1 6 3
- 2 - フルオロ - 4 - ((9 - (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メチル) ベンゾニトリル ; 40
1 6 4
- (9 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン ;
1 6 5
- 4 - ((9 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル ; 50

166

(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) (9 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メタノン;

167

5 - ((9 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) - 3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メチル) - 2, 4 - ジフルオロベンゾニトリル;

168

((1r, 4r) - 4 - ((3, 5 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン; 10

169

((1r, 4r) - 4 - ((3 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

170

((1r, 4r) - 4 - ((3, 4 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン; 20

171

((1r, 4r) - 4 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

172

((1r, 4r) - 4 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

173

((1r, 4r) - 4 - ((2, 5 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン; 30

174

((1r, 4r) - 4 - ((2, 3 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

175

(3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) ((1r, 4r) - 4 - ((2 - フルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) メタノン; 40

176

((1r, 4r) - 4 - ((2, 5 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

177

((1r, 4r) - 4 - (メチル ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン;

178

((1r, 4r) - 4 - (((3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) (メチル) ア 50

- ミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン;
179
((1r,4r) - 4 - ((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン;
180
2-フルオロ-4-(メチル((1r,4r) - 4 - (3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
181
2-フルオロ-5-(メチル((1r,4r) - 4 - (3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
182
((1r,4r) - 4 - (4-フルオロベンジル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン;
183
((1r,4r) - 4 - (2-フルオロベンジル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン;
184
((1r,4r) - 4 - (メチル((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン;
185
((1r,4r) - 4 - (メチル((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン;
186
((1r,4r) - 4 - (ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン;
187
((1r,4r) - 4 - (ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(6-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン;および、
188
((1r,4r) - 4 - (2-フルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン、
任意選択で、立体異性体、好ましくはエナンチオマーまたはジアステレオマーの1つ、ラセミ体、または少なくとも2つの立体異性体、好ましくはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの、任意の混合比での混合物の形態、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物からなる群より選択される。
【0229】
好ましい実施形態において、選択される化合物は、シグマ受容体、特にシグマ-1(σ_1)および/またはシグマ-2(σ_2)受容体に対して大きな親和性を有するリガンドとして作用し、特に以下の尺度に応答する K_i (親和性値)として表される結合を有する化

10

20

30

40

50

合物であり：

$K_i(1)$ は、好ましくは $< 1000 \text{ nM}$ 、より好ましくは $< 500 \text{ nM}$ 、さらに好ましくは $< 100 \text{ nM}$ であり；そして、

$K_i(2)$ は、好ましくは $< 1000 \text{ nM}$ 、より好ましくは $< 500 \text{ nM}$ 、さらに好ましくは $< 100 \text{ nM}$ である。

【0230】

特定の実施形態において、 $K_i(1) < 1000 \text{ nM}$ である K_i として表される結合を示す選択された化合物は、1% から 50% の阻害率として表される結合を示す。別の特定の実施形態では、 $K_i(2) \geq 1000 \text{ nM}$ である K_i として表される結合を示す選択された化合物は、1% から 50% の阻害率として表される結合を示す。

10

【0231】

K_i または阻害率として表される化合物の結合は、以下の実施例で説明するように測定される。

【0232】

別の態様において、本発明は、上記で定義した式 (I) の化合物を調製するためのプロセスに関する。

【0233】

得られた反応生成物は、所望により、結晶化およびクロマトグラフィーのような通常の方法により精製することができる。本発明の化合物の調製のために以下に記載される工程が立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーのような従来の技術によって分離され得る。化合物はラセミ体の形態で調製してもよいし、個々のエナンチオマーはエナンチオ特異的合成または分離によって調製してもよい。

20

【0234】

本発明の化合物の薬学的に許容される好ましい形態の一つは結晶形態であり、そのような形態を医薬組成物に含める。本発明の化合物の塩および溶媒和物の場合、追加のイオン部分および溶媒部分もまた非毒性でなければならない。本発明の化合物は、異なる多形形態を呈することがあるが、本発明はそのような形態をすべて包含することを意図する。

【0235】

式 (I) の化合物は、以下に記載する方法に従って得ることができる。当業者には明らかのように、所定の化合物を調製するために使用される正確な方法は、その化学構造によって変わり得る。

30

【0236】

式 (I) の化合物中に存在するカルボニル基に基 A が結合している原子の性質に応じて、本発明の化合物を得るための 2 つの異なる一般的な方法が開発されており、以下に方法 A および B で説明し、さらにスキーム 1 から 2 に詳述する。

【0237】

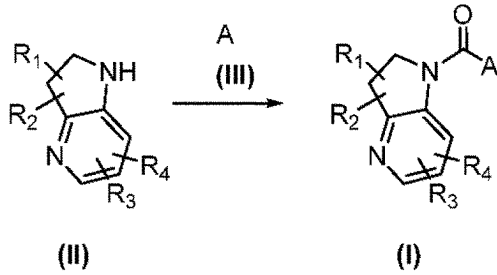
〔方法 A〕

以下のスキームに示すように、式 (II) の化合物および式 (III) の環状または非環状アミンから出発して、基 A が N 原子を介して結合している一般式 (I) の化合物を調製するための一段階プロセスが記載されている；

40

【0238】

【化52】



方法 A

10

【0239】

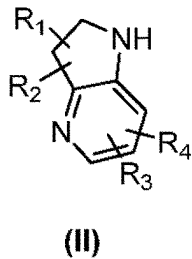
ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および A は、前に定義した通りの意味を有する。

【0240】

したがって、別の態様において、本発明は、基 A が N 原子を介して結合している式 (I) の化合物を調製するためのプロセスを指し、前記プロセスは、式 (II) の化合物

【0241】

【化53】



20

【0242】

を、環式または非環式アミン A と反応させることを含み、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および A は、式 (I) の化合物について先に定義したのと同じ意味を有する。

【0243】

式 (II) の N 含有環状試薬および式 (III) のアミノ化合物からの式 (I) の尿素化合物の調製は、文献 (J. Med. Chem. 2020, 63, 6, 2751-2788 を参照) に記載されている従来の尿素形成条件下で、トリホスゲン、ホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) または 1, 1'-カルボニルビスベンゾトリアゾール (CBT) のようなカルボニル源、好ましくはトリホスゲンを用いて；任意選択で N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンのような有機塩基の存在下、または CDI の場合には任意選択でトリメチルアルミニウムの存在下で；N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはそれらの混合物、あるいは他の非プロトン性溶媒などの適切な溶媒中、適切な温度、好ましくは室温で、行うことができる。

30

【0244】

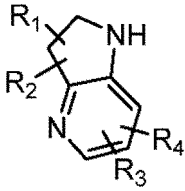
好ましい実施形態において、本発明は、基 A が N 原子を介して結合している式 (I) の化合物を調製するためのプロセスを指し、前記プロセスは、トリホスゲン、ホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾールまたは 1, 1'-カルボニルビスベンゾトリアゾールなどのカルボニル源を用いて、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはそれらの混合物などの適当な溶媒中、適当な温度、好ましくは室温にて、式 (II) の化合物

40

【0245】

50

【化54】



(II)

10

【0246】

を、環状または非環状アミンAと反応させることを含む。

【0247】

あるいは、この反応は、(II)または(III)のいずれかを、ジクロロメタンのような適当な溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下、4-ニトロフェニルクロロホルメートのような適当なクロロホルメートで処理してウレタン中間体を生成し、最後にもう一方の成分、(III)または(II)のいずれかと反応させて式(I)の化合物を生成することにより、2段階で実施することができる。ウレタン中間体のアミノリシス反応は、N,N-ジメチルホルムアミドなどの適当な溶媒中、適当な温度、好ましくは加熱で行う。

20

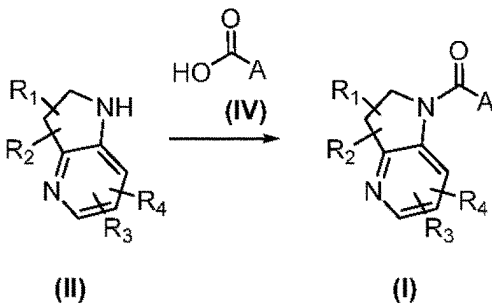
【0248】

〔方法B〕

以下のスキームに示すように、式(II)の化合物と式(IV)の環状または非環状カルボン酸から出発して、基AがC原子を介して結合している式(I)のアミド化合物を調製するための一段階プロセスが記載されている；

【0249】

【化55】



(II)

(I)

方法B

30

【0250】

ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、およびAは、前に定義した通りの意味を有する。

40

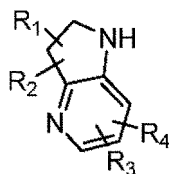
【0251】

したがって、別の態様において、本発明は、基AがC原子を介して結合している式(I)の化合物を調製するためのプロセスを指し、前記プロセスは、式(II)の化合物

【0252】

50

【化 5 6】



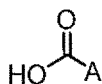
(III)

【0 2 5 3】

を、式 (I V)

【0 2 5 4】

【化 5 7】



【0 2 5 5】

の環式または非環式カルボン酸と反応させることを含みここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および A は、式 (I) の化合物について先に定義したのと同じ意味を有する。

【0 2 5 6】

式 (I I) の N 含有環状試薬および式 (I V) の酸化合物からの式 (I) のアミド化合物の調製は、従来のアミド化条件下で実施することができ、好ましくは、 N -[(ジメチルアミノ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ - [4, 5 - b] ピリジン - 1 - イルメチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート N - オキシド ($H A T U$) N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド ($E D C$)、 N , N , N - テトラメチル - O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート ($H B T U$)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート ($P y B O P$)、ジシクロヘキシルカルボジイミド ($D C C$)、またはプロピルホスホン酸無水物 ($T 3 P$) のような適切なカップリング試薬を用いて、任意選択で 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、任意選択で N 、 N - ジイソプロピルエチルアミン、 N - メチルモルホリンまたはトリエチルアミンなどの有機塩基の存在下、任意選択で 4 - ジメチルアミノピリジンなどの活性化剤の存在下、 N , N - ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタンなどの適切な溶媒中、適切な温度、好ましくは室温で行う。あるいは、アミド化は、まず式 (I V) の酸を、文献に記載されている標準的な条件に従って、対応するアシルハライドまたは混合無水物に変換し、次いでそれを、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルまたは酢酸エチル - 水混合物のような適当な溶媒中で、式 (I I) の化合物と反応させることによって、2 段階で実施することができ；これは、トリエチルアミン、 N , N - ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基または K_2CO_3 などの無機塩基の存在下；および適当な温度、好ましくは 0 と還流温度との間で構成される温度で行う。さらに、4 - ジメチルアミノピリジンのような活性化剤を使用することもできる。

【0 2 5 7】

式 (I I)、(I I I) および (I V) の化合物は、市販されているか、または文献に記載されている一般的な手順に従って合成することができる。これに関して、式 (I I) の化合物の合成は、 $W O 1 9 9 0 2 0 7 9 2$ に記載されている。

【0 2 5 8】

方法 A および B の代替法において、 A が以下の基の 1 つである式 (I) の化合物；

【0 2 5 9】

10

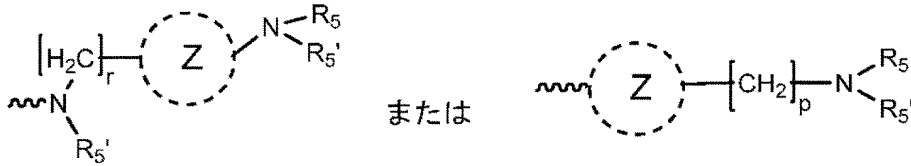
20

30

40

50

【化58】

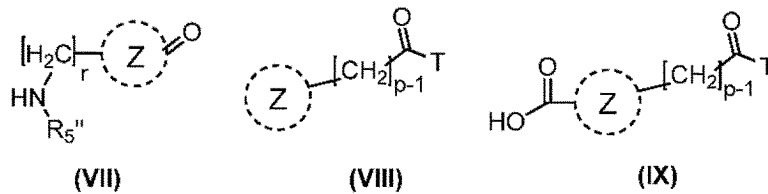
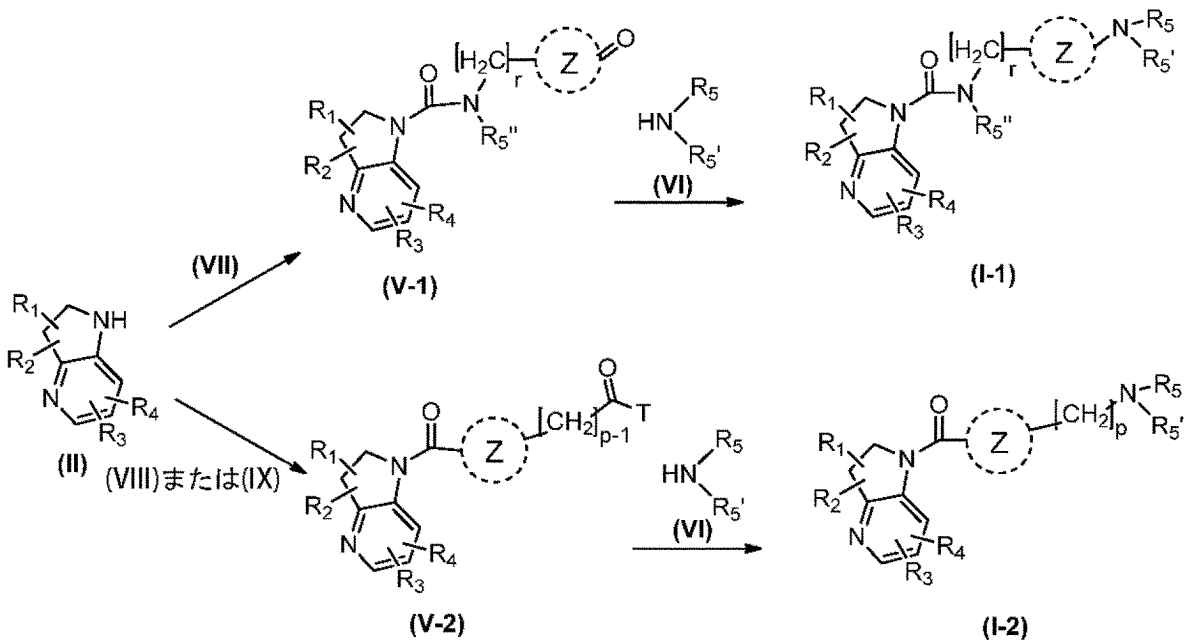


【0260】

すなわち、(I-1)および(I-2)それぞれ(下記参照)は、スキーム1に示すように、それぞれ式(V-1)または(V-2)のケト前駆体(アルデヒドまたはケトンのいずれか)および式(VI)のアミンから出発して、還元的アミノ化条件下で置換基NR₅R₅'を導入することによって調製することができる；

【0261】

【化59】



スキーム1

【0262】

ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₅'、R₅''、p、rおよびZは上記で定義した通りの意味を有し、TはHまたはアルキルを表す。

【0263】

還元的アミノ化反応は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元的試薬の存在下、適当な溶媒、好ましくは1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、テトラヒドロフランメタノールまたはエタノール中、任意選択で酸(酢酸など)または塩基(N,N-ジイソプロピルエチルア

ミンなど)の存在下、任意選択で還元試薬を添加する前に対応するイミンを予め形成し、好ましくは反応は室温で行われる。

【0264】

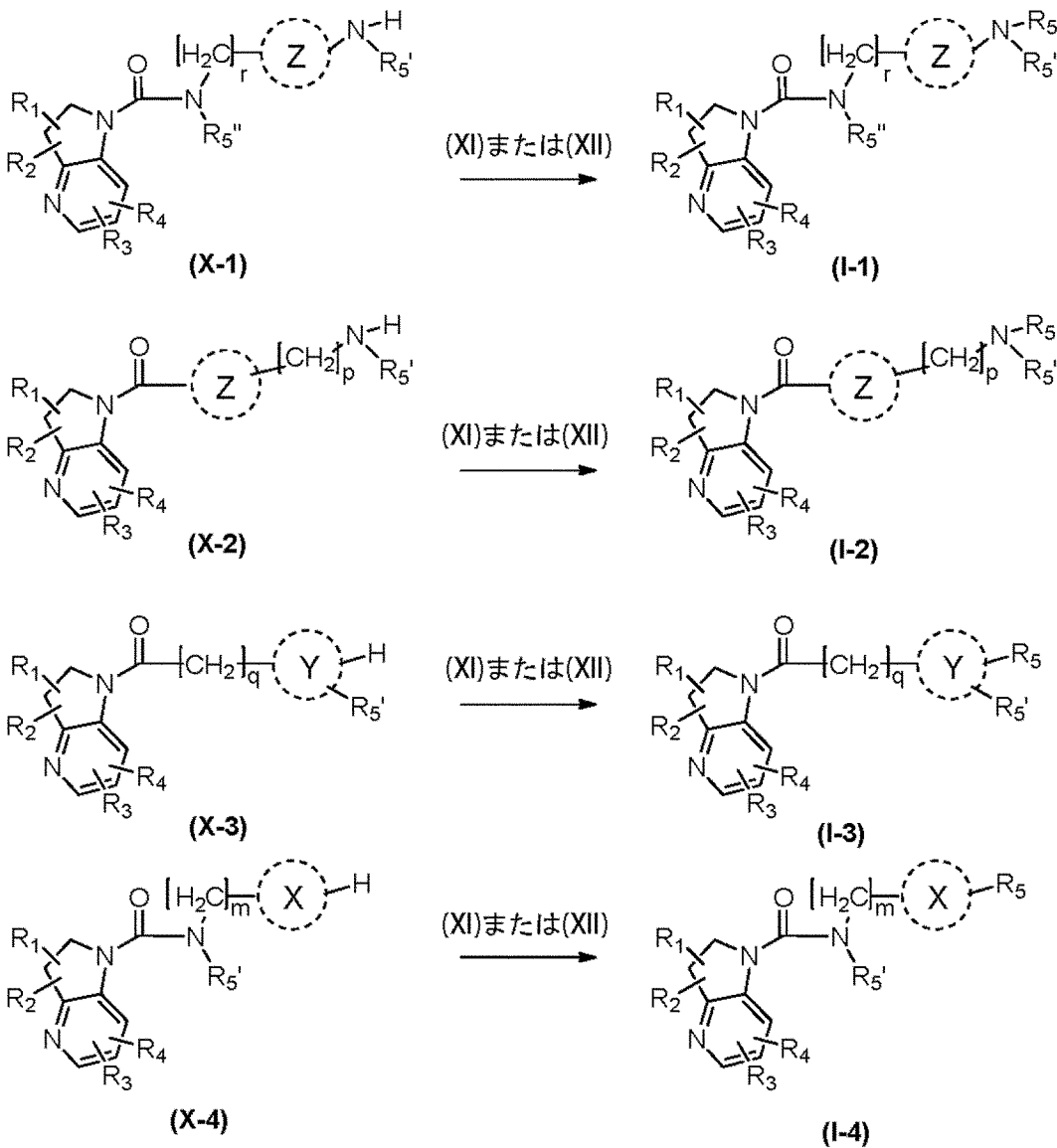
式(V-1)および(V-2)のケト化合物は、式(II)の化合物と式(VII)または(VIII)の適切なアミノパートナーとの、方法Aですでに記載した尿素形成条件下での反応によって、または(V-2)の場合には、代わりに、式(IX)の酸との、方法Bで記載したアミド化条件下での反応によって調製することができる。

【0265】

方法AおよびBの別の代替法では、R₅が存在しない(R₅は水素である)前駆体化合物、すなわち式(X-1)、(X-2)、(X-3)または(X-4)の化合物から出発して、スキーム2に示すように、R₅が存在する化合物、すなわち式(I-1)、(I-2)、(I-3)または(I-4)の化合物に変換することができる；

【0266】

【化60】



R₅-W R₅-LG
(XI) (XII)

スキーム2

10

20

30

40

50

【0267】

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_5'' 、 m 、 p 、 q 、 r 、 X 、 Y および Z は上記で定義した通りの意味を有し、 W はケト基（アルデヒドまたはケトンのいずれか）を表し、 LG は適当な脱離基（クロロ、プロモ、ヨード、メシレート、トシレート、ノシレートまたはトリフラートなど）を表す。

【0268】

反応は、式(V-1)または(V-2)の化合物と式(VI)のアミンとの反応についてスキーム1に記載されているような標準的な還元的アミノ化条件下で、式(X-1)、(X-2)、(X-3)または(X-4)の化合物を式(XI)のケト化合物で処理することにより実施することができる。あるいは、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサンなどの適当な溶媒中で、式(X-1)、(X-2)、(X-3)または(X-4)の化合物を式(XII)のアルキル化剤と反応させることにより、標準的なアルキル化条件下で反応を実施することができる； K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 などの無機塩基、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシドなどの強塩基、トリエチルアミン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下、室温と還流温度との間の適切な温度で行う。

10

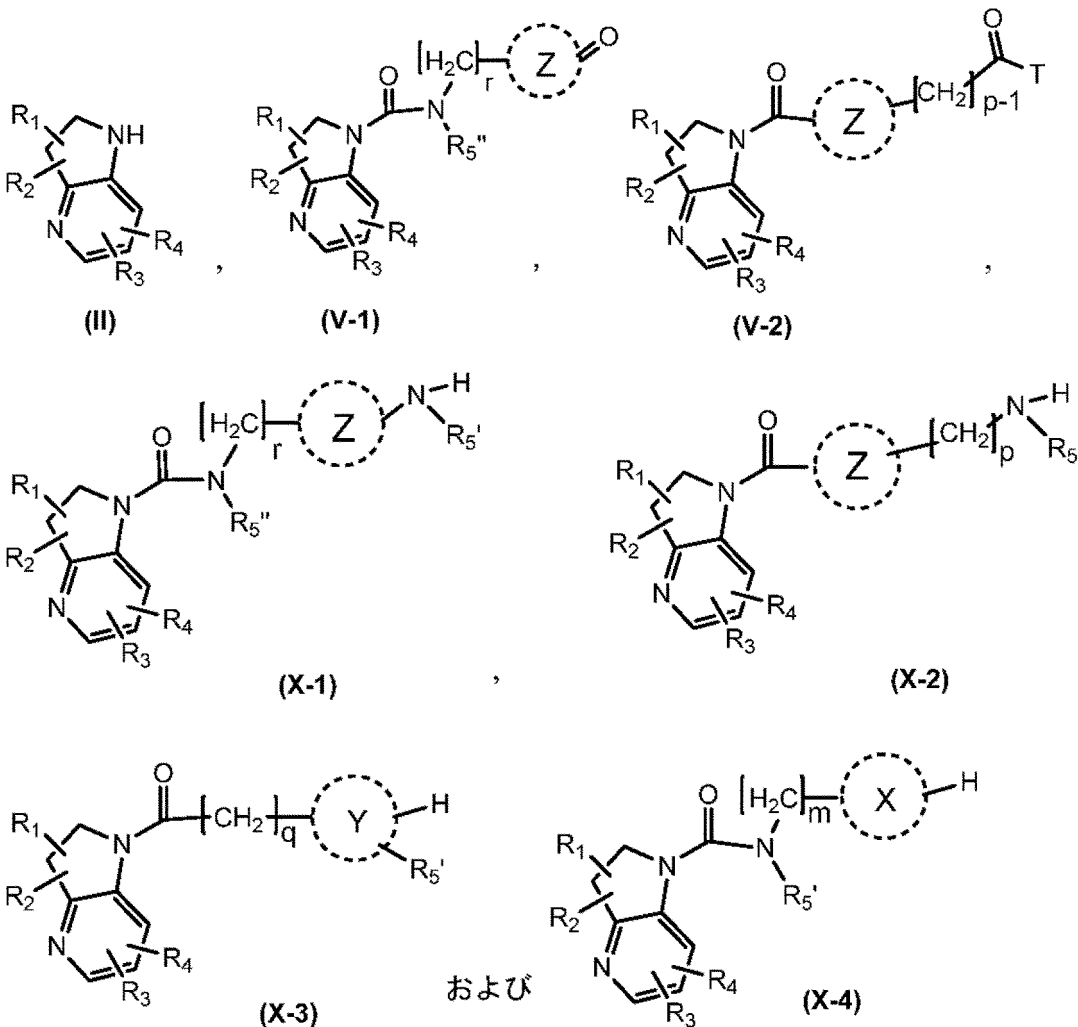
【0269】

したがって、別の実施形態では、本発明は、以下から選択される化合物の使用を指す；

【0270】

20

【化61】



30

40

【0271】

50

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5' 、 R_5'' 、 X 、 Y 、 Z 、 m 、 p 、 q および r は、式(I)の化合物について前に示したのと同じ意味を表し、 T は、式(I)の化合物の製造のために、水素またはアルキルを表す。

【0272】

式(X-1)、(X-2)、(X-3)または(X-4)の前駆体化合物は、式(II)の化合物から出発し、対応する試薬(III)、(IV)または(VI)(式中、 R_5 は水素である)を使用して、式(I)の化合物を調製するための方法AおよびBならびにスキーム1に上述した手順に従って調製することができる。

【0273】

式(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(XI)および(XII)の化合物は市販されているか、または文献に記載されている一般的な手順に従って合成することができる。

【0274】

さらに、本発明の特定の化合物は、式(I)の他の化合物から出発して、標準的な実験条件下で、有機化学で周知の反応を用いて、1段階または数段階の官能基の適切な変換反応によって得ることもできる。例えば、 R_5' 、 R_5'' 、または R_5''' が水素である式(I)の化合物から出発して、 R_5' 、 R_5'' 、または R_5''' を、上述の還元的アミノ化反応条件下でアルキル基に変換することができる。

【0275】

上述のプロセスのいくつかにおいて、いずれかの化合物中に存在するアミノ基を、例えばBoc(tert-ブトキシカルボニル)、Fmoc(フルオレニルメチルオキシカルボニル)、Cbz(ベンジルオキシカルボニル)またはベンジルなどの適切な保護基で保護することが必要な場合がある。これらの保護基の導入および除去の手順は当技術分野でよく知られており、文献に詳しく記載されている。一例として、保護基としてBocの場合、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、メタノールなどの適当な溶媒中、またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を用いて、HClなどの強酸の溶液を加えることにより脱保護を行うことができる。Fmocを保護基とする場合、脱保護は通常、例えばジエチルアミンまたはピペリジンのような塩基性媒体下、ジクロロメタンまたはN,N-ジメチルホルムアミド中で行われる。保護基がCbzまたはベンジルである場合、脱保護反応は、好ましくは、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中、任意選択で酢酸または塩酸などの酸の存在下、水素雰囲気下、金属触媒、好ましくは触媒として木炭上のパラジウムまたは水酸化パラジウムの使用による水素化によって行われる。

【0276】

最後に、式(I)の化合物は、キラル分取HPLCによって、またはジアステレオマー塩もしくは共結晶の結晶化によって、式(I)のラセミ化合物またはジアステレオマー混合物を分解することによって、エナンチオ純粋形態で得ることができる。あるいは、任意の適切な中間体を用いて、その前の段階で分解工程を実施することもできる。

【0277】

本発明の別の態様は、式(I)による上述の本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは立体異性体と、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む医薬組成物を指す。したがって、本発明は、患者に投与するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは立体異性体と、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む医薬組成物を提供する。

【0278】

医薬組成物の例としては、経口、局所または非経口投与のための任意の固体(錠剤、丸薬、カプセル、顆粒など)または液体(溶液、懸濁液または乳剤)組成物が挙げられる。

【0279】

好ましい実施形態では、医薬組成物は、固体または液体のいずれかの経口剤形である。経口投与に好適な剤形は、錠剤、カプセル剤、シロップ剤または溶液剤であってよく、結

合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントまたはポリビニルピロリドン；充填剤、例えば乳糖、砂糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；打錠用滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；崩壊剤、例えばデンプン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウムまたは微結晶セルロース；またはラウリル硫酸ナトリウムのような薬学的に許容される湿潤剤などの当該技術分野で公知の従来賦形剤を含有してよい。

【0280】

固形経口組成物は、ブレンド、充填または打錠の従来の方法によって調製することができる。大量の充填剤を使用する組成物全体に活性剤を分布させるために、繰り返し配合操作を使用することができる。このような操作は、当該技術分野において慣用的である。錠剤は、例えば、湿式または乾式造粒により調製ことができ、任意に、通常の医薬慣行で周知の方法、特に腸溶コーティングによりコーティングすることができる。

10

【0281】

医薬組成物はまた、適切な単位剤形の無菌溶液、懸濁液または凍結乾燥製品などの非経口投与に適合させることができる。増量剤、緩衝剤または界面活性剤のような適切な賦形剤を使用することができる。

【0282】

前述の製剤は、スペイン薬局方および米国薬局方、ならびに類似の参考書に記載または言及されているような標準的な方法を用いて調製する。

【0283】

本発明の化合物または組成物の投与は、静脈内注入、経口製剤、腹腔内投与および静脈内投与などの任意の適切な方法によって行うことができる。経口投与は、患者の利便性及び治療される疾患の慢性的性質のために好ましい。

20

【0284】

一般に、本発明の化合物の有効投与量は、選択された化合物の相対的有効性、治療される障害の重篤度、および患者の体重に依存する。しかし、活性化合物は通常、1日1回またはそれ以上、例えば1日1回、2回、3回または4回投与され、典型的な1日の総投与量は0.1~1000mg/kg/日の範囲である。

【0285】

本発明の化合物および組成物は、併用療法を提供するために他の薬剤と併用することができる。他の薬剤は、同じ組成物の一部を形成してもよいし、同時または異なる時間に投与するための別個の組成物として提供されてもよい。

30

【0286】

本発明の別の態様は、治療に使用するための、上記の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは異性体を指す。

【0287】

本発明の別の態様は、痛みの治療または予防に使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは異性体に関する。好ましくは、痛みは、中程度から重度の痛み、内臓痛、慢性痛、癌性疼痛、片頭痛、炎症性疼痛、急性痛または神経障害性疼痛、アロディニアまたは痛覚過敏である。これには、機械的アロディニアまたは温熱痛覚過敏が含まれ得る。

40

【0288】

本発明の別の態様は、痛みの治療または予防のための医薬の製造における本発明の化合物の使用を指す。好ましい実施形態において、痛みは、中程度から重度の痛み、内臓痛、慢性痛、癌性疼痛、片頭痛、炎症性疼痛、急性痛または神経障害性疼痛、アロディニアまたは痛覚過敏から選択され、また好ましくは機械的アロディニアまたは熱的痛覚過敏を含む。

【0289】

本発明の別の態様は、痛みを治療または予防する方法に関し、この方法は、そのような治療または予防を必要とする患者に、上記で定義したような化合物またはその医薬組成物

50

の治療有効量を投与することからなる。治療または予防され得る疼痛症候群としては、中程度から重度の疼痛、内臓痛、慢性痛、癌性疼痛、片頭痛、炎症性疼痛、急性痛または神経障害性疼痛、アロディニアまたは痛覚過敏が挙げられるが、これには機械的アロディニアまたは熱的痛覚過敏も含まれ得る。

【0290】

以下、実施例を用いて本発明を説明する。これらの例示は、単に例示としてのみ与えられるものであり、本発明の一般精神を限定するものではない。

【実施例】

【0291】

次の実施例では、中間体化合物および本発明による化合物の両方の調製を開示する。

10

【0292】

実施例では以下の略号を使用する：

ACN： アセトニトリル

Aq： 水

CH： シクロヘキサン

DCM： ジクロロメタン

DCE： ジクロロエタン

DIPEA： N, N - ジイソプロピルエチルアミン

DME： 1, 2 - ジメトキシエタン

DMF： N, N - ジメチルホルムアミド

20

DMSO： ジメチルスルホキシド

EDC： 3 - (((エチルイミノ)メチレン)アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン

EtOAc： 酢酸エチル

EtOH： エタノール

EX： 例

h： 時 / 秒

HATU： O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HOBT： 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - オール

30

HPLC： 高速液体クロマトグラフィー

IPC： インプロセス制御

MeOH： メタノール

MS： 質量分析

min.： 分

NaBH(OAc)₃： トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

Quant： 定量的

Ret.： 保持

r.t.： 室温

Sat： 飽和

40

Sol.： 溶液

SPhos： 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 6 - ジメトキシビフェニル

TEA： トリエチルアミン

TFA： トリフルオロ酢酸

THF： テトラヒドロフラン

wt： 重量。

【0293】

HPLC - MSスペクトルの測定には以下の方法を用いた；

〔方法A；〕

カラム Kinetex EVO 50 x 4.6 mm、2.6 μm

50

温度 40

フロー：1.5 mL / 分

勾配：NH₄HCO₃ pH 8 : ACN (95 : 5) - - - 0.5分 - - - (95 : 5) - - - 6.5分 - - - (0 : 100) - - - 2分 - - - (0 : 100)

試料はNH₄HCO₃ pH 8 / ACNに約1 mg / mL溶解。

〔方法B；〕

カラム ZORBAX Extend-C18 RRHD 2.1 x 50 mm, 1.8 μm

温度 35

流速 0.61 mL / 分；

A : NH₄HCO₃ 10 mM, B : MeCN

勾配：0.3分 98% A、98% Aから 100% Bまで 2.65分；イソクラティック 2.05分 100% B。

〔方法C；〕

カラム ZORBAX Extend-C18 RRHD 2.1 x 50 mm, 1.8 μm

温度 35

流速 0.61 mL / 分；

A : NH₄HCO₃ 10 mM, B : MeCN, C : MeOH + 0.1% ギ酸

勾配：0.3分 98% A、98% Aから 2.7分 0 : 95 : 5 A : B : C ;

0 : 95 : 5 A : B : Cから 0.1分 100% B；イソクラティック 2分 100% B。

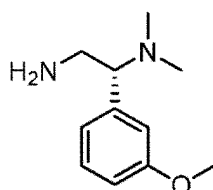
【0294】

〔中間体の合成〕

〔中間体1A：(R)-1-(3-メトキシフェニル)-N¹, N¹-ジメチルエタン-1,2-ジアミン〕

【0295】

【化62】



【0296】

〔ステップ1. (R)-2-(ジメチルアミノ)-2-(3-メトキシフェニル)酢酸：〕

2,2,2-トリフルオロエタノール(12.5 mL)中の(R)-2-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)酢酸(0.5 g, 2.76 mmol)およびホルムアルデヒド(2.45 mL, 24.8 mmol)の溶液に、NaBH₄(447 mg, 11.8 mmol)を部分的に加えた。混合物を80 で7時間加熱した。反応中に形成された懸濁液を焼結漏斗で濾過し、2,2,2-トリフルオロエタノールで洗浄した。ろ液を蒸発乾固し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCMからMeOH : DCM(1 : 4)への勾配)で精製し、表題化合物(380 mg、収率66%)を得た。

【0297】

〔ステップ2. (R)-2-(ジメチルアミノ)-2-(3-メトキシフェニル)アセトアミド：〕

DMF(14 mL)中のステップ1で得られた生成物(380 mg, 1.82 mmol)の溶液に、HOBt水和物(491 mg, 3.21 mmol)およびEDC塩酸塩(666 mg, 3.47 mmol)を加え、混合物をr.t.で30分間攪拌した。アンモニア水(32 wt%溶液、0.89 mL、7.26 mmol)を加え、反応混合物を一晩r.t.で攪拌した。水を加え、水相をEtOAcで抽出し、最後にDCMで抽出し

10

20

30

40

50

た。合わせた有機抽出物を 5% NaHCO_3 aq. sol. で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して表題化合物 (336 mg、収率 72%) を得た。

【0298】

〔ステップ 3. 表題化合物:〕

0 に冷却した THF (6 mL) 中のステップ 2 で得られた生成物 (272 mg, 1.31 mmol) の溶液に、ボラン-メチルスルフィド錯体 (0.5 mL, 5.22 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 65 で一晩加熱した。その後、MeOH を注意深く加え、得られた混合物を 30 分間 r. t. で攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、残渣を冷水と DCM の間で分配した。相を分離し、水相を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を水および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製品の HPLC-MS 分析は不完全な反応を示したので、蒸発残渣を 2 回目の反応サイクルに供した。これを再び THF (6 mL) に溶解し、0 で冷却し、ボラン-メチルスルフィド錯体 (0.5 mL, 5.22 mmol) を滴下した。得られた混合物を 65 で一晩加熱した。r. t. まで冷却した後、MeOH を注意深く加え、反応混合物を 30 分間攪拌した。溶媒を蒸発乾固し、こうして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH : DCM (1 : 4) への勾配) で直接精製し、表題化合物 (74 mg、収率 29%) を得た。

10

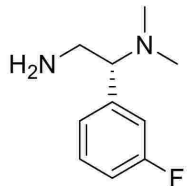
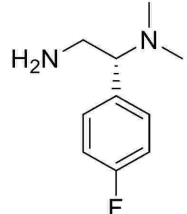
【0299】

この方法は、適当な出発物質を用いて中間体 1B - 1C を調製するために使用した。

20

【0300】

【表 1】

中間体	構造	化学名
1B		(R)-1-(3-フルオロフェニル)- N^1,N^1 -ジメチルエタン-1,2-ジアミン
1C		(R)-1-(4-フルオロフェニル)- N^1,N^1 -ジメチルエタン-1,2-ジアミン

30

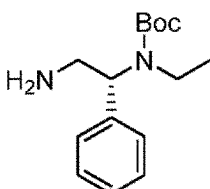
【0301】

〔中間体 1D: (R)-tert-ブチル(2-アミノ-1-フェニルエチル)(エチル)カルバメート〕

40

【0302】

【化 63】



【0303】

50

〔ステップ1. (R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)(エチル)アミノ)-2-フェニル酢酸:〕

0 に冷却した乾燥THF(35 mL)中の(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニル酢酸(2.0 g, 7.96 mmol)およびヨードエタン(6.4 mL, 80 mmol)の溶液に、NaH(鉱油中60 wt%分散物, 3.18 g, 80 mmol)を部分的に添加した。混合物を一晩r.t.で撹拌した。HPLC-MSによるIPC分析は不完全な反応を示した。反応混合物を0 に冷却し、ヨードエタン(6.4 mL, 80 mmol)およびNaH(鉱油中60 wt%分散液, 3.18 g, 80 mmol)を順次添加し、得られた混合物を再びr.t.で一晩撹拌した。水を加えて反応を止め、THFを蒸発させた。得られた塩基性水相をEtOAcで洗浄し(これは廃棄)、クエン酸(5 wt%溶液)でpH3まで酸性化した。酸性水相をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製物のHPLC-MS分析は不完全な反応を示したため、2回目の反応サイクルに供した。粗製物をTHF(35 mL)に溶解し、ヨードエタン(5 mL, 64 mmol)を加え、混合物を0 で冷却した。NaH(鉱油中60 wt%分散液, 2.5 g, 64 mmol)を部分的に加え、混合物を一晩r.t.で撹拌し、最後に50 で2日間加熱した。水を加え、THFを蒸発させ、得られた塩基性水相をEtOAcで洗浄し、クエン酸(5 wt%溶液)でpH3まで酸性化した。酸性水相をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して表題化合物(1.1 g、収率50%)を得た。

【0304】

〔ステップ2. (R)-tert-ブチル(2-アミノ-2-オキソ-1-フェニルエチル)(エチル)カルバメート:〕

ステップ1で得られた生成物(1.1 g, 3.95 mmol)から出発し、中間体1Aのステップ2に記載された実験手順に従って、表題化合物を得た(508 mg, 収率46%)。

【0305】

〔ステップ3. 表題化合物:〕

0 で冷却したTHF(20 mL)中のステップ2で得られた生成物(508 mg, 1.82 mmol)の溶液に、ボラン溶液(THF中1 M, 11 mL, 11 mmol)を滴下添加し、反応混合物を65 で一晩加熱した。r.t.まで冷却した後、MeOHを注意深く加え、反応混合物をガス発生が止まるまで撹拌した。その後、溶媒を蒸発乾燥した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCMからMeOH:DCM(1:4)への勾配)で精製し、表題化合物(184 mg、収率38%)を得た。

【0306】

この方法は、適当な出発物質を用いて中間体1E-1Fを調製するために使用した。

【0307】

10

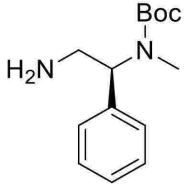
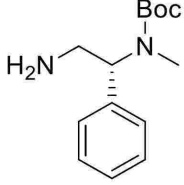
20

30

40

50

【表 2】

中間体	構造	化学名
1E		(S)-tert-ブチル (2-アミノ-1-フェニルエチル) (メチル) カルバメート
1F		(R)-tert-ブチル (2-アミノ-1-フェニルエチル) (メチル) カルバメート

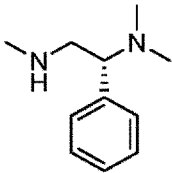
10

【0308】

〔中間体 1G : (R) - N¹, N¹, N² - トリメチル - 1 - フェニルエタン - 1, 2 - ジアミン〕

【0309】

【化64】



20

【0310】

〔ステップ 1 . (R) - 2 - アミノ - N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド : 〕

10 - 15 に冷却した (R) - メチル 2 - アミノ - 2 - フェニルアセテート塩酸塩 (2.0 g, 9.92 mmol) に、メチルアミン溶液 (水中 40 wt%, 3.43 mL, 39.7 mmol) をゆっくり加え、反応混合物を r. t. で 1 時間攪拌した。食塩水を加え、THF : EtOAc (1 : 1) の混合溶媒で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して表題化合物 (1.39 g、収率 86%) を得た。

30

【0311】

〔ステップ 2 . (R) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド : 〕

MeOH (65 mL) 中の、ステップ 1 で得られた生成物 (1.39 g, 8.5 mmol) とホルムアルデヒド (8.2 mL, 110 mmol) のあらかじめ窒素でパージした溶液に、パラジウム (木炭上 10 wt%, 湿式, 452 mg) を加えた。得られた懸濁液を 65 で 90 分間加熱した後、温度を 45 に下げ、反応フラスコを懸濁液を通してバブリングすることによって H₂ でパージした。反応物をこの温度で 2.5 時間攪拌した。r. t. まで冷却した後、触媒をセライトのパッド上で濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を水と DCM の間で分配した。相を分離し、水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗製品の HPLC - MS 分析は 80% の転化率を示したので、2 回目の反応サイクルに供した。残渣を MeOH (65 mL) およびホルムアルデヒド (4.1 mL, 55 mmol) に再溶解し、パラジウム

40

50

(木炭上 10 wt %、湿式、250 mg) を加えた。懸濁液を N_2 雰囲気下、65 で 90 分間加熱し、45 まで冷却した後、 H_2 を懸濁液にバブリングし、反応混合物をさらに 2.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、溶媒を蒸発させた。残渣を水と DCM の間で分配し、相を分離し、水相を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して表題化合物 (1.5 g、収率 92%) を得た。

【0312】

〔ステップ 3. 表題化合物：〕

THF (144 mL) 中のステップ 2 で得られた生成物 (1.38 g、7.18 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、LiAlH₄ 溶液 (THF 中 1 M、36 mL、36 mmol) を滴下添加した。反応混合物を一晩還流まで加熱した。次に、追加の LiAlH₄ 溶液 (THF 中 1 M、36 mL、36 mmol) を滴下添加し、反応混合物を再び一晩還流まで加熱した。次に、r.t. まで冷却し、水 (1.7 mL)、1 N aq. NaOH (1.7 mL) および水 (4.2 mL) を順次加え、混合物を r.t. で 1 時間攪拌した。得られた懸濁液をセライトのパッドで濾過し、ケーキを EtOAc で洗浄した。濾液を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して表題化合物を得た (813 mg、収率 63%)。

10

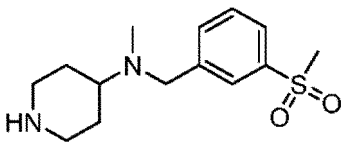
【0313】

〔中間体 2 A : N - メチル - N - (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - アミン〕

【0314】

20

【化 65】



【0315】

〔ステップ 1. tert - ブチル 4 - (メチル (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート：〕

0 ~ 5 に冷却した DCM (5.6 mL) 中の tert - ブチル 4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g, 4.67 mmol) の溶液に、3 - (メチルスルホニル) ベンズアルデヒド (1.03 g, 5.60 mmol) および酢酸 (0.03 mL, 0.47 mmol) を加え、混合物を 0 で 30 分間攪拌した。次に、 $NaBH(OAc)_3$ (1.48 g、7.0 mmol) を 30 分間隔で 3 回に分けて加えた。反応混合物をさらに 0 で 30 分間攪拌し、最後に r.t. で一晩攪拌した。次に、反応混合物を氷水浴で冷却し、 $NaHCO_3$ sat. sol. を加えた。それを DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH : DCM (1 : 9) への勾配) で精製し、表題化合物 (1.08 g、収率 61%) を得た。

30

【0316】

40

〔ステップ 2. 表題化合物：〕

ステップ 1 で得られた化合物 (200 mg, 0.52 mmol) および TFA (0.2 mL, 3.0 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液を一晩 r.t. で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を DCM と 1 N aq. NaOH 溶液の間で分配した。相を分離し、有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して表題化合物 (133 mg、収率 90%) を得た。

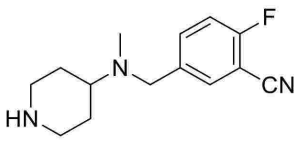
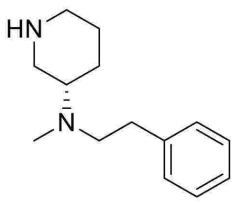
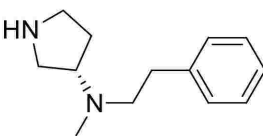
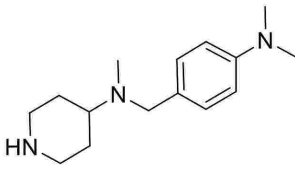
【0317】

この方法は、適当な出発物質を用いて中間体 2 B - 2 E の調製に使用した。

【0318】

50

【表 3】

中間体	構造	化学名
2B		2-フルオロ-5- (メチル(ピペリジン -4-イル)アミノ)メ チル)ベンゾニトリル
2C		(S)-N-メチル-N-フェ ネチルピペリジン-3- アミン
2D		(S)-N-メチル-N-フェ ネチルピロリジン-3- アミン
2E		N-(4-(ジメチルアミ ノ)ベンジル)-N-メチ ルピペリジン-4-アミ ン

10

20

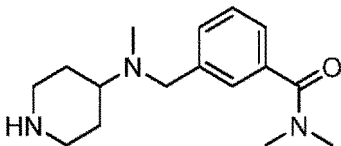
30

【0319】

〔中間体 2F: N,N-ジメチル-3-((メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンズアミド〕

【0320】

【化66】



40

【0321】

〔ステップ1: tert-ブチル 4-((3-(ジメチルカルバモイル)ベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート:〕

DMF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.5 g, 2.33 mmol)、3-(クロロメチル)-N,N-ジメチルベンズアミド (0.46 g, 2.33 mmol) および K₂CO₃ (0.32 g, 2.33 mmol) の懸濁液を一晚 r.t. で攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製物を水と EtOAc の間で分配した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮して残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH : DC

50

M (1 : 9) への勾配) により精製して、表題化合物 (5 6 5 m g 、 収率 6 4 %) を得た。

【 0 3 2 2 】

〔ステップ 2 . 表題化合物 : 〕

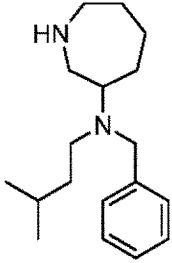
中間体 2 A のステップ 2 に記載した実験手順に従って、ステップ 1 で得られた生成物 (2 0 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) から出発して、表題化合物を得た (1 1 6 m g 、 収率 7 9 %) 。

【 0 3 2 3 】

〔中間体 2 G : N - ベンジル - N - イソペンチルアゼパン - 3 - アミン〕

【 0 3 2 4 】

【化 6 7 】



10

【 0 3 2 5 】

〔ステップ 1 . tert - ブチル 3 - (ベンジルアミノ) アゼパン - 1 - カルボキシレート : 〕

DCE (5 m L) 中の tert - ブチル 3 - アミノアゼパン - 1 - カルボキシレート (0 . 5 g 、 2 . 3 3 m m o l) 、 ベンズアルデヒド (0 . 1 7 m L 、 2 . 3 3 m m o l) および酢酸 (0 . 1 3 m L 、 2 . 3 3 m m o l) の溶液を、 r . t . で 3 0 分間攪拌した。次に、NaBH(OAc)₃ (0 . 7 4 2 g 、 3 . 5 m m o l) を加え、混合物を一晩 r . t . で攪拌した。Aq . NaHCO₃ sat . sol . を加え、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を aq . NaHCO₃ sat . sol . および食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH : DCM (1 : 4) への勾配) で精製し、表題化合物 (4 4 6 m g 、 収率 6 3 %) を得た。

20

30

【 0 3 2 6 】

〔ステップ 2 . tert - ブチル 3 - (ベンジル (イソペンチル) アミノ) アゼパン - 1 - カルボキシレート : 〕

ステップ 1 で得られた生成物から出発し、ベンズアルデヒドの代わりに 3 - メチルブタナールを用いてステップ 1 に記載の実験手順に従うと、表題化合物が得られた (5 4 9 m g 、 定量収率) 。

【 0 3 2 7 】

〔ステップ 3 . 表題化合物 : 〕

中間体 2 A のステップ 2 に記載した実験手順に従い、ステップ 2 で得られた生成物 (5 4 9 m g 、 1 . 4 7 m m o l) から出発して、表題化合物を得た (3 7 2 m g 、 収率 9 2 %) 。

40

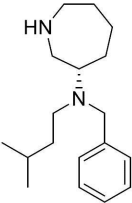
【 0 3 2 8 】

この方法は、適当な出発物質を用いて中間体 2 H を調製するのに用いられた ;

【 0 3 2 9 】

50

【表 4】

中間体	構造	化学名
2H		(S)-N-ベンジル-N-イソペンチルアゼパン-3-アミン

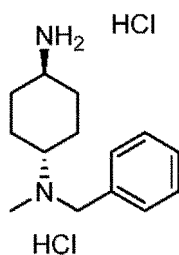
10

【0330】

〔中間体 3A：(1r, 4r)-N¹-ベンジル-N¹-メチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩〕

【0331】

【化68】



20

【0332】

〔ステップ1. tert-ブチル((1r, 4r)-4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)カルバメート：〕

MeOH(15 mL)中のtert-ブチル((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)カルバメート(0.5 g, 2.33 mmol)、ベンズアルデヒド(1.2 mL, 11.67 mmol)および酢酸(0.13 mL, 2.33 mmol)の溶液を一晚 r.t. で攪拌した。次に、MeOH(10 mL)中のNaBH₄(0.88 g, 23.3 mmol)の混合物を加え、反応物を r.t. で1時間攪拌した。その後、反応混合物を0 に冷却し、10 wt% NaOH aq. sol.(10 mL)を加えて反応を止めた。溶媒を蒸発させ、得られた水相をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCMからMeOH:DCM(1:4)への勾配)で精製し、表題化合物(0.48 g、収率69%)を得た。

30

【0333】

〔ステップ2. tert-ブチル((1r, 4r)-4-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート：〕

ステップ1で得られた生成物(0.48 g, 1.60 mmol)、ホルムアルデヒド(1.48 mL, 16.0 mmol)および酢酸(0.23 mL, 4.01 mmol)のMeOH(5 mL)中溶液を r.t. で30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(0.85 g, 4.01 mmol)を加え、反応混合物を一晚 r.t. で攪拌した。Aq. NaHCO₃ sat. sol.を加え、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して表題化合物(0.49 g、収率98%)を得た。

40

【0334】

〔ステップ3. 表題化合物：〕

MeOH(36 mL)中のステップ2で得られた生成物(0.49 g, 1.56 mmol)

50

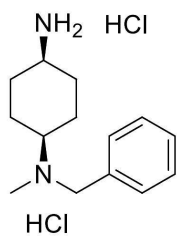
o 1) の溶液に、HCl 溶液 (1, 4 - ジオキサン中 4 N、 1.95 mL、 7.82 mmol) を加えた。反応混合物を一晩 r. t. で攪拌した後、濃縮乾固した。HCl (1, 4 - ジオキサン中 4 N、 1.95 mL、 7.82 mmol) および MeOH (36 mL) を残渣に加え、混合物を 2 日間 r. t. で攪拌した。溶媒を濃縮乾固して表題化合物 (0.44 g, 収率 97%) を得た。

【0335】

この方法は、適当な出発物質を用いて中間体 3B を調製するのに用いられた；

【0336】

【表 5】

中間体	構造	化学名
3B		(1s,4s)-N'-ベンジル-N'-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン二塩酸塩

10

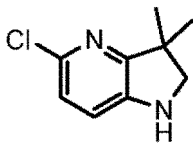
20

【0337】

〔中間体 4A : 5 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン〕

【0338】

【化 69】



30

【0339】

〔ステップ 1 . 6 - クロロ - 2 - ヨード - N - (2 - メチルアリル) ピリジン - 3 - アミン : 〕

乾燥 THF (34 mL) 中の 6 - クロロ - 2 - ヨードピリジン - 3 - アミン (1.5 g, 5.9 mmol) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (0.79 g, 7.1 mmol) を加え、混合物を r. t. で 15 分間攪拌した。3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロペン (0.73 mL, 7.1 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を 2.5 日間 r. t. で攪拌した。その後、乾燥するまで濃縮し、残渣を水および DCM で希釈した。層を分離し、水相を DCM で逆抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH から EtOAc への勾配) で精製し、表題化合物 (1.31 g, 収率 72%) を得た。

40

【0340】

〔ステップ 2 . 5 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン : 〕

ステップ 1 で得られた生成物 (1.31 g, 4.25 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (1.4 g, 5.1 mmol)、TEA (1.77 mL, 12.7 mmol) およびギ酸ナトリウム (0.35 g, 5.1 mmol) の混合物を、DMSO (30 mL) および水 (1.3 mL) の混合物中で N₂ ガスをバブリングして脱気した。酢酸パラジウム (II) (0.143 g, 0.64 mmol) を加え、混合物を N₂

50

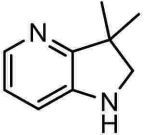
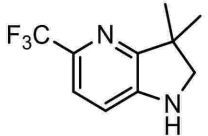
雰囲気下、120 で1時間加熱した。冷却後、固体を濾別し、濾液を水とEtOAcで希釈した。相を分離し、水相をEtOAc (x3)で逆抽出した。合わせた有機相を水 (x4)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CHからEtOAcへの勾配)で精製し、表題化合物 (450mg、収率58%)を得た。

【0341】

この方法は、適当な出発物質を用いて中間体4B - 4Cを調製するのに用いられた；

【0342】

【表6】

中間体	構造	化学名
4B		3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン
4C		3,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン

10

20

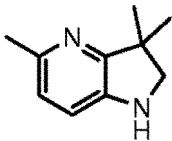
【0343】

〔中間体4D： 3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン〕

【0344】

【化70】

30



【0345】

中間体4A (0.45g, 2.46mmol)、トリメチルボロキシン (0.31g, 2.46mmol)、K₂CO₃ (1.02g, 7.39mmol) およびジクロロ1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (9.9mg, 0.135mmol) のDME (15mL) 中混合物をマイクロ波バイアルに入れた。系を真空/Arサイクルでパージし、120 のマイクロ波加熱下で1時間照射した。冷却後、固体を濾別し、濾液を乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCMからMeOH:DCM (1:4) への勾配) で精製し、表題化合物 (294mg、収率73%)を得た。

40

【0346】

あるいは、中間体4Dも、中間体4Aについて上述した手順に従って調製した。

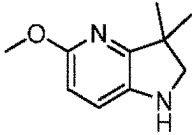
【0347】

〔中間体4E： 5-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン〕

【0348】

50

【化71】



【0349】

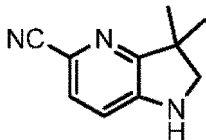
DMF (10.6 mL) 中の中間体 4 A (487 mg、2.67 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド溶液 (MeOH 中 25 wt%、6.1 mL、26.7 mmol) および臭化銅 (I) (765 mg、5.33 mmol) を加えた。混合物を密閉管中、140 で2時間加熱した。r.t. まで冷却した後、水と aq. NaHCO₃ sat. sol. を加え、相を分離した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH から EtOAc への勾配) で精製し、表題化合物 (218 mg、収率 46%) を得た。

【0350】

[中間体 4 F : 3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボニトリル]

【0351】

【化72】



【0352】

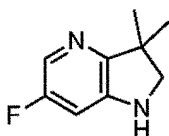
中間体 4 A (300 mg、1.64 mmol)、SPhos (67 mg、0.164 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (75 mg、0.082 mmol) およびシアン化亜鉛 (289 mg、2.46 mmol) の DMF (6.5 mL) 中の混合物をマイクロ波バイアルに入れた。系を Ar で不活性化し、150 のマイクロ波加熱下で35分間照射した。さらにトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (75 mg、0.082 mmol) を加え、混合物を再びマイクロ波加熱下で150、35分間照射した。r.t. まで冷却した後、aq. NH₄Cl sat. sol. と EtOAc を加えた。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH から EtOAc への勾配) で精製し、表題化合物 (123 mg、収率 43%) を得た。

【0353】

[中間体 4 G : 6-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン]

【0354】

【化73】



【0355】

[ステップ 1 . 2-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-2-メチルプロパネニトリル :]

10

20

30

40

50

2, 3, 5 - トリフルオロピリジン (8 . 0 g , 60 . 1 mmol) とイソブチロニトリル (10 . 8 mL , 120 mmol) のトルエン (20 mL) 中溶液を 0 に冷却し、ビス (トリメチルシリルアミド) ナトリウム溶液 (THF 中 1 . 9 M , 31 . 6 mL , 60 . 1 mmol) を滴下して加え、反応混合物を r . t . で一晩撹拌した。乾燥するまで濃縮し、EtOAc に再溶解した。有機相を aq . NH₄Cl sat . sol . 、水および食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH から EtOAc への勾配) で精製し、表題化合物 (4 . 5 g 、収率 41 %) を得た。

【 0356 】

[ステップ 2 . 2 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - アミン :] 10

0 に冷却した MeOH (100 mL) 中のステップ 1 で得られた生成物 (4 . 5 g , 25 . 03 mmol) の溶液に、塩化コバルト (II) 六水和物 (2 . 98 g , 12 . 52 mmol) を加えた。次に、NaBH₄ (4 . 74 g , 125 mmol) を加え、反応混合物を r . t . で一晩撹拌した。混合物を 0 に冷却し、濃アンモニア (40 mL) をゆっくりと加え、0 で 30 分間撹拌した。異種混合物を、MeOH で洗浄したセライトのパッド上で濾過した。濾液を蒸発させ、こうして得られた残渣を水と濃アンモニアで希釈した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を水と食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して表題化合物 (3 . 6 g 、収率 77 %) を得た。

20

【 0357 】

[ステップ 3 . 表題化合物 :]

3 つの別々のマイクロ波バイアルにおいて、ステップ 2 で得られた生成物 (1 . 2 g , 6 . 4 mmol , 各バイアル) と K₂CO₃ (4 g , 28 . 9 mmol , 各バイアル) を DMSO (8 mL , 各バイアル) に懸濁した。反応混合物を 150 のマイクロ波加熱下で 40 分間照射した。反応混合物を合わせ、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を水と食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH から EtOAc への勾配) で精製し、表題化合物 (1 . 35 g 、収率 42 %) を得た。

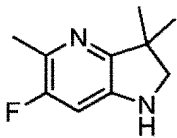
【 0358 】

30

[中間体 4 H : 6 - フルオロ - 3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン]

【 0359 】

【 化 7 4 】



【 0360 】

40

[ステップ 1 . 5 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン :]

0 に冷却した、中間体 4 G (1 . 4 g , 8 . 75 mmol) の ACN (50 mL) 中溶液に、N - ブロモスクシンイミド (779 mg , 4 . 38 mmol) を部分的に加えた。反応物を 0 で 1 時間撹拌した。その後、EtOAc で希釈し、有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、表題化合物を粗生成物として得た (1 . 56 g 、収率 74 %) 。粗生成物 1 . 2 g をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH から EtOAc への勾配) で精製し、高純度の表題化合物を得た (0 . 7 g 、収率 42 %) 。

【 0361 】

50

〔ステップ 2 . 表題化合物 : 〕

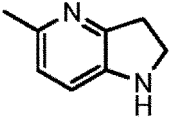
中間体 4 D に記載した実験手順に従って、ステップ 1 で得られた生成物 (6 8 8 m g 、 2 . 8 1 m m o l) から出発して、表題化合物を得た (2 5 8 m g 、 収率 5 1 %) 。

【 0 3 6 2 】

〔 中間体 4 I : 5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン 〕

【 0 3 6 3 】

【 化 7 5 】



10

【 0 3 6 4 】

〔ステップ 1 . tert - ブチル 5 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート : 〕

0 で冷却した D C M (5 . 7 m L) 中の 5 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (3 7 5 m g , 2 . 8 4 m m o l) の溶液に、T E A (0 . 5 9 m L , 4 . 2 6 m m o l) および D C M (5 . 7 m L) 中のジ - tert - ブチルジカーボネート (0 . 6 8 g , 3 . 1 2 m m o l) の溶液を順次添加し、混合物を一晚 r . t . で攪拌した。次に、追加のジ - tert - ブチルジカーボネート (0 . 2 7 g , 1 . 2 6 m m o l) を添加し、反応混合物を 4 時間 r . t . で放置し、最後に別の部分のジ - tert - ブチルジカーボネート (0 . 2 7 g , 1 . 2 6 m m o l) を添加した。反応混合物を一晚攪拌した。水を加え、層を分離し、水相を D C M で逆抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して表題化合物を得た (8 6 5 m g 、 重量超過、推定 7 6 w t % ; 定量収率と仮定) 。

20

【 0 3 6 5 】

〔ステップ 2 . tert - ブチル 5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート : 〕

E t O H (1 1 m L) 中のステップ 1 で得られた生成物 (8 6 5 m g 、 2 . 8 3 m m o l 、 7 6 w t %) および水酸化パラジウム (8 6 m g 、 炭素上 2 0 w t % 、 湿式) の混合物を、2 バール (b a r) の H ₂ 、 6 0 で 1 日間攪拌した。触媒を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、C H から E t O A c への勾配) で精製し、表題化合物 (4 6 4 m g 、 収率 7 0 %) を得た。

30

【 0 3 6 6 】

〔ステップ 3 . 表題化合物 : 〕

M e O H (2 . 1 m L) および 1 , 4 - ジオキサン (0 . 5 m L) の混合物中のステップ 2 で得られた生成物 (4 6 4 m g 、 1 . 9 8 m m o l) の溶液に、H C l 溶液 (1 , 4 - ジオキサン中 4 M 、 2 . 1 m L 、 8 . 3 6 m m o l) を注意深く加え、混合物を一晚 r . t . で攪拌した。その後、乾燥するまで濃縮し、残渣を水に溶解した。p H を 1 N a q . N a O H 溶液で塩基性にし、D C M で抽出した。合わせた有機相を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して表題化合物を得た (2 4 5 m g 、 収率 9 2 %) 。

40

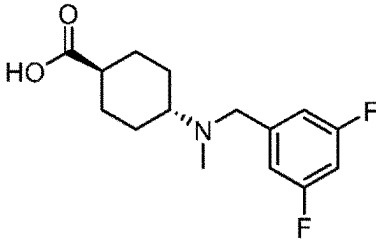
【 0 3 6 7 】

〔 中間体 5 : (1 r , 4 r) - 4 - ((3 , 5 - ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 〕

【 0 3 6 8 】

50

【化76】



【0369】

DMA (10 mL) 中の (1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキサン - 1 - カルボン酸塩酸塩 (0.5 g, 2.78 mmol) と 3, 5 - ジフルオロベンズアルデヒド (0.29 mL, 3.0 mmol) の溶液を r. t. で 15 分間撹拌した。NaBH(OAc)₃ (0.88 g, 4.17 mmol) を加え、反応混合物を r. t. で 2 時間撹拌した。この後、ホルムアルデヒド (0.42 mL, 5.56 mmol) を加え、反応混合物を r. t. で 15 分間撹拌した。NaBH(OAc)₃ (0.88 g, 4.17 mmol) を加え、反応混合物を 16 時間 r. t. で撹拌した。水を加え、混合物を DCM で抽出した。水層を pH = 2 になるまで酸性化し、過剰の水を減圧下で除去し、粗製物を 45 で一晩真空乾燥した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH への勾配) で精製し、表題化合物 (0.44 g、収率 56%) を得た。

10

20

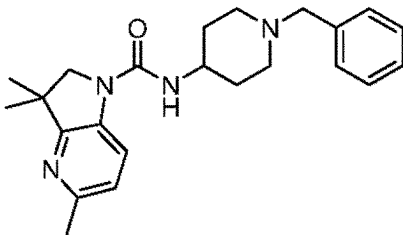
【0370】

〔実施例の合成〕

〔実施例 1: N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド〕

【0371】

【化77】



30

【0372】

0 に冷却した DCM (2.7 mL) 中のビス(トリクロロメチル)カーボネート (44 mg, 0.148 mmol) の溶液に、DCM (2 mL) 中の中間体 4D (60 mg, 0.37 mmol) および DIPEA (0.13 mL, 0.74 mmol) の溶液を滴下添加した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌した。次に、DMF (1 mL) 中の 1 - ベンジルピペリジン - 4 - アミン (70 mg, 0.37 mmol) および DIPEA (0.129 mL, 0.74 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を 0 で 5 分間、r. t. で 1 時間撹拌した。MeOH (2 mL) で希釈して反応を止め、最後に溶媒を蒸発させた。残渣を aq. NaHCO₃ sat. 溶液と EtOAc の間で分配した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH : DCM (1 : 4) への勾配) により精製し、表題化合物 (71 mg、収率 51%) を得た。

40

【0373】

HPLC リテンションタイム (方法 A) : 4.59 分 ; MS : 379.2 (M + H) であった。

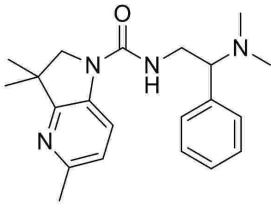
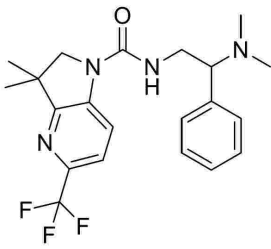
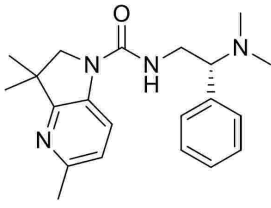
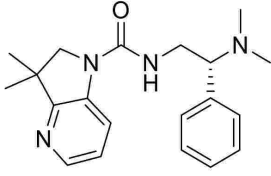
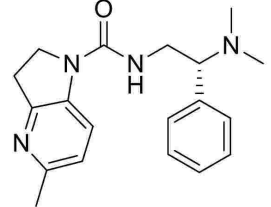
50

【 0 3 7 4 】

この方法は、適切な出発物質を用いて実施例 2 ~ 7 8 の調製に使用した。

【 0 3 7 5 】

【 表 7 】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
2		<i>N</i> -(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	4.16	353.2	A
3		<i>N</i> -(2-(ジメチルアミノ)-2-(トリフルオロメチル)フェニルエチル)-3,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	5.27	407.2	A
4		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	4.19	353.2	A
5		(<i>R</i>)-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	3.98	339.2	A
6		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	3.70	325.2	A

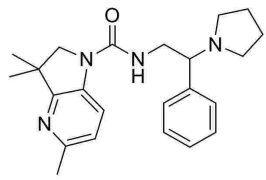
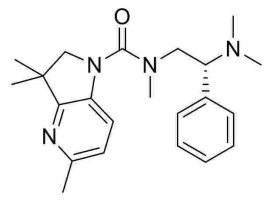
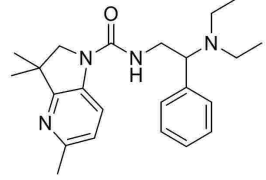
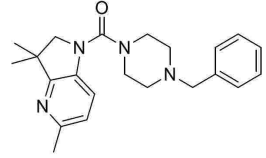
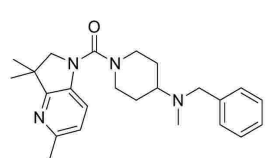
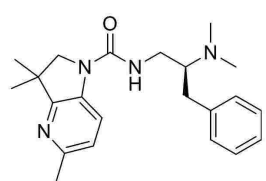
10

20

30

40

50

7		3, 3, 5-トリメチル-N-(2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.49	379.2	A
8		(R)-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-N, 3, 3, 5-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.29	367.2	A
9		N-(2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルエチル)-3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	5.04	381.2	A
10		(4-ベンジルピペラジン-1-イル)(3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.71	365.2	A
11		(4-(ベンジル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.94	393.3	A
12		(S)-N-(2-(ジメチルアミノ)-3-フェニルプロピル)-3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.56	367.2	A

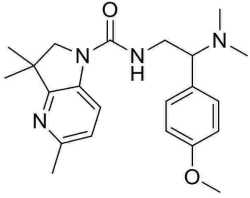
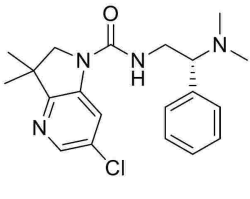
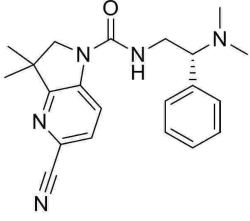
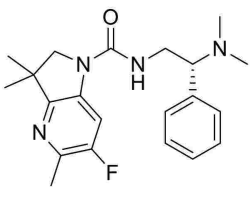
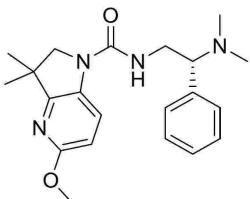
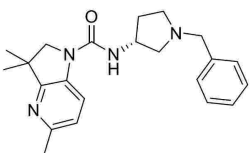
10

20

30

40

50

13		N-(2-(ジメチルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)エチル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.15	383.2	A
14		(R)-6-クロロ-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.81	373.1	A
15		(R)-5-シアノ-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.56	364.2	A
16		(R)-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-6-フルオロ-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.70	371.2	A
17		(R)-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-5-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.77	369.2	A
18		(R)-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.50	365.2	A

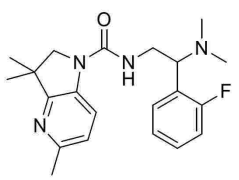
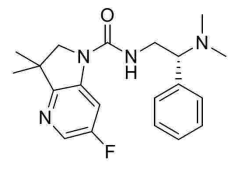
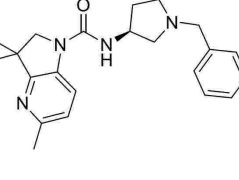
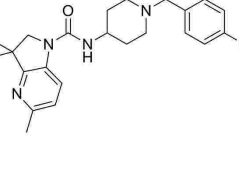
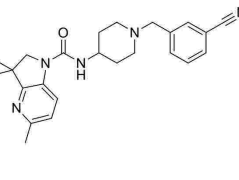
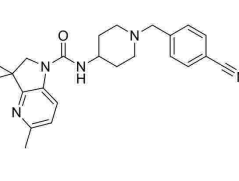
10

20

30

40

50

19		<i>N</i> -(2-(ジメチルアミノ)-2-(2-フルオロフェニル)エチル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	4.30	371.2	A
20		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル)-6-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	4.46	357.1	A
21		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	4.48	365.2	A
22		<i>N</i> -(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	4.69	397.2	A
23		<i>N</i> -(1-(3-シアノベンジル)ピペリジン-4-イル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	4.48	404.2	A
24		<i>N</i> -(1-(4-シアノベンジル)ピペリジン-4-イル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド	4.51	404.2	A

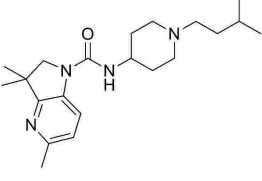
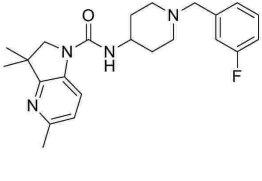
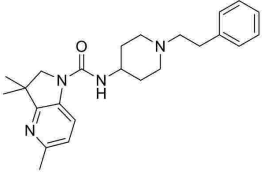
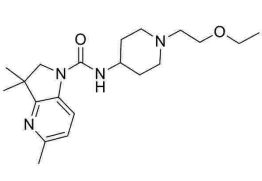
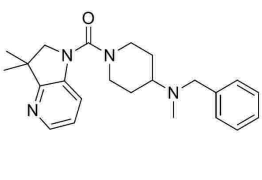
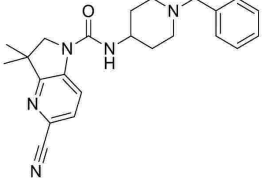
10

20

30

40

50

25		N-(1-イソペンチルピペリジン-4-イル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.46	359.3	A
26		N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.80	397.2	A
27		3,3,5-トリメチル-N-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.71	393.2	A
28		N-(1-(2-エトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	3.75	361.2	A
29		(4-(ベンジル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.69	379.2	A
30		N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-5-シアノ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.97	390.2	A

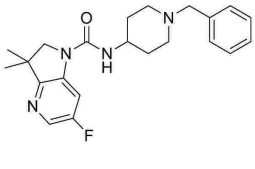
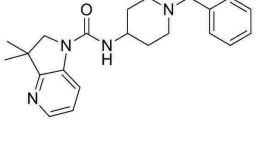
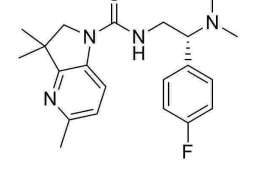
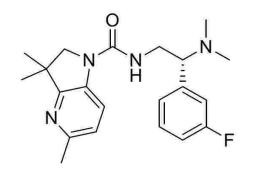
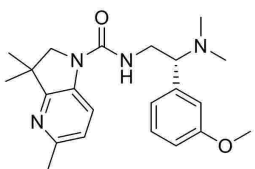
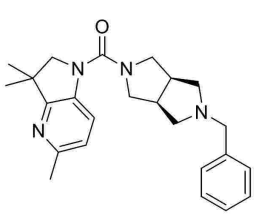
10

20

30

40

50

31		<p><i>N</i>-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド</p>	4.90	383.2	A
32		<p><i>N</i>-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド</p>	4.40	365.2	A
33		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(ジメチルアミノ)-2-(4-フルオロフェニル)エチル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド</p>	4.35	371.2	A
34		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(ジメチルアミノ)-2-(3-フルオロフェニル)エチル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド</p>	4.36	371.2	A
35		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(ジメチルアミノ)-2-(3-メトキシフェニル)エチル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-1-カルボキサミド</p>	4.25	383.2	A
36		<p>((3<i>aR</i>,6<i>aS</i>)-5-ベンジルヘキサヒドロピロロ[3,4-<i>c</i>]ピロール-2(1<i>H</i>)-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピロロ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタン</p>	4.86	391.2	A

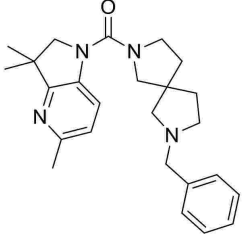
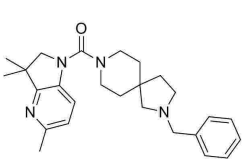
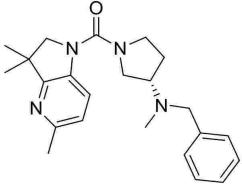
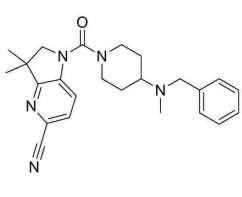
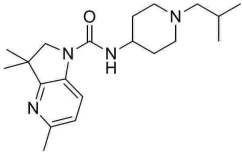
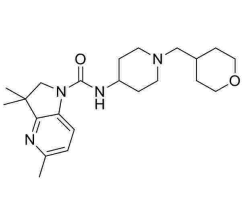
10

20

30

40

50

37		(7-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.84	405.2	A
38		(2-ベンジル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	5.17	419.3	A
39		(S)- (3- (ベンジル (メチル) アミノ) ピロリジン-1-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.74	379.2	A
40		1- (4- (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン-1-カルボニル) -3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボニトリル	5.19	404.2	A
41		N- (1-イソブチルピペリジン-4-イル) -3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.20	345.2	A
42		3, 3, 5-トリメチル-N- (1- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	3.76	387.3	A

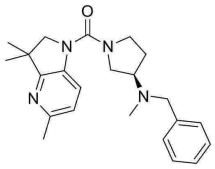
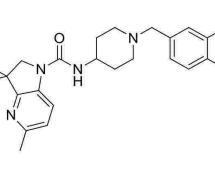
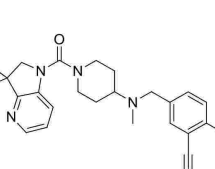
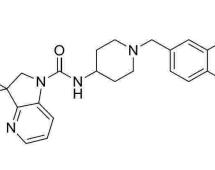
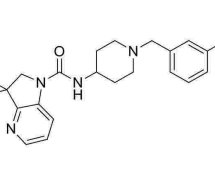
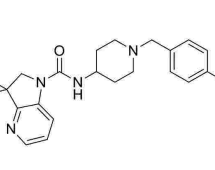
10

20

30

40

50

43		(R)- (3- (ベンジル (メチル) アミノ) ピロリジン-1-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.75	379.2	A
44		N- (1- (3, 4-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.90	415.2	A
45		5- (((1- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ) メチル) -2-フルオロベンゾニトリル	4.77	422.2	A
46		N- (1- (3, 4-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.70	401.2	A
47		N- (1- (3-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.59	383.2	A
48		N- (1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.51	383.2	A

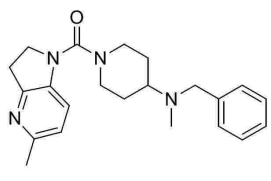
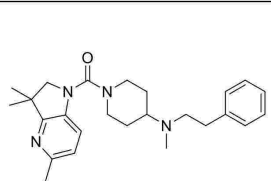
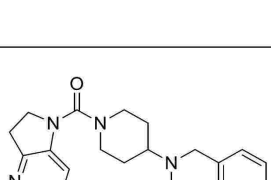
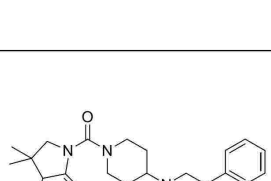
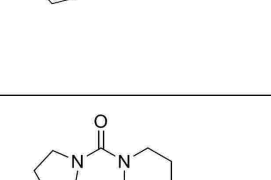
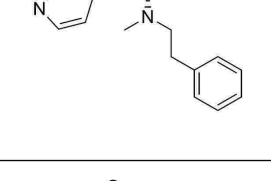
10

20

30

40

50

49		(4-(ベンジル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.37	365.2	A
50		(4-(メチル(フェネチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.94	407.3	A
51		(4-(ベンジル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.17	351.0	A
52		(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(4-(メチル(フェネチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン	4.71	393.0	A
53		(S)-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(3-(メチル(フェネチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン	4.37	365.0	A
54		(S)-(3-(メチル(フェネチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	5.06	407.0	A

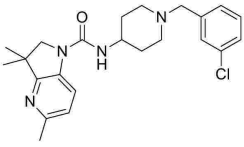
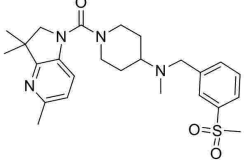
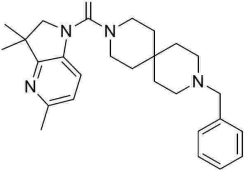
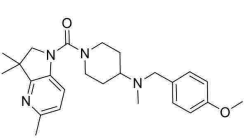
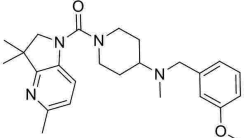
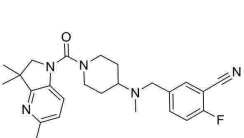
10

20

30

40

50

55		N-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	5.04	413.1	A
56		(4-(メチル(3-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.27	471.1	A
57		(9-ベンジル-3,9-ジアザスピロ [5.5]ウンデカン-3-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	5.10	433.2	A
58		(4-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.76	423.2	A
59		(4-(3-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.91	423.2	A
60		2-フルオロ-5-(メチル(1-(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンズニトリル	5.00	436.1	A

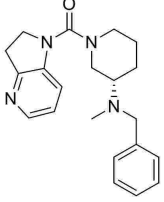
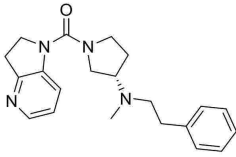
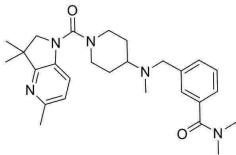
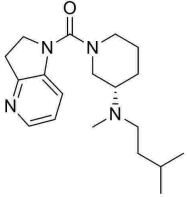
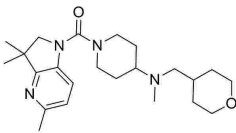
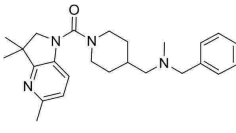
10

20

30

40

50

61		(S)- (3- (ベンジル (メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.38	351.1	A
62		(S)- (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) (3- (メチル (フェネチル) アミノ) ピロリジン-1-イル) メタノン	4.10	351.1	A
63		N,N-ジメチル-3- ((メチル (1- (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) アミノ) メチル) ベンズアミド	4.12	464.2	A
64		(S)- (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) (3- (イソペンチル (メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン	4.13	331.1	A
65		(4- (メチル ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	3.96	401.2	A
66		(4- ((ベンジル (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	5.56	407.2	A

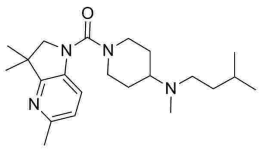
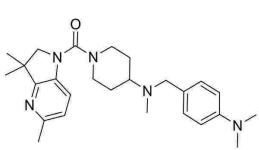
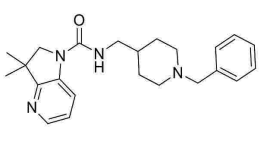
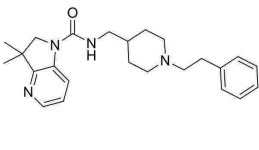
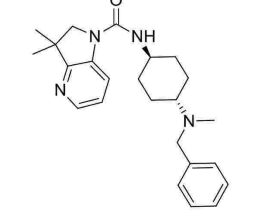
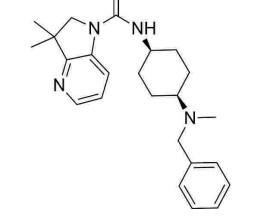
10

20

30

40

50

67		(4-(イソペンチル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.49	373.2	A
68		(4-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.72	436.6	A
69		N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.08	378.7	A
70		3,3-ジメチル-N-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.10	392.7	A
71		N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.46	393.2	A
72		N-((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.78	393.3	A

10

20

30

40

50

73		(4-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピペリジン-1-イル) (3,3,5-トリメチル-2,3-ジ ヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピ リジン-1-イル)メタノン	3.95	394.2	A
74		(4-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピペリジン-1-イル) (3,3,5-トリメチル-2,3-ジ ヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピ リジン-1-イル)メタノン	3.89	394.2	A
75		(4-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピペリジン-1-イル) (3,3,5-トリメチル-2,3-ジ ヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピ リジン-1-イル)メタノン	3.98	394.2	A
76		3-(((1-(3,3-ジメチル- 2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボニル)ピ ペリジン-4-イル) (メチル)アミ ノ)メチル) -5-フルオロベンゾニ トリル	4.89	422.2	A
77		3-(((1-(3,3-ジメチル- 2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボニル)ピ ペリジン-4-イル) (メチル)アミ ノ)メチル) -4-フルオロベンゾニ トリル	4.67	422.2	A
78		N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-4-(ベンジル(メチル) アミノ)シクロヘキシル)-N,3,3 -トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H -ピロロ[3,2-b]ピリジン-1- カルボキサミド	4.85	407.3	A

10

20

30

40

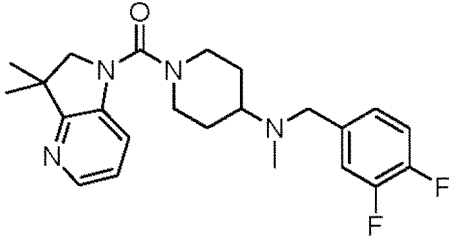
【0376】

〔実施例79：(4-((3,4-ジフルオロベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン〕

【0377】

50

【化 7 8】



【0378】

10

〔ステップ 1. tert-ブチル(1-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート:〕

実施例 1 に記載の実験手順に従い、中間体 4 B (492 mg, 4.67 mmol) および tert-ブチルメチル(ピペリジン-4-イル)カルバメート(1.0 g, 4.67 mmol) から出発して、表題化合物を得た(1.65 g, 収率 91%)。

【0379】

〔ステップ 2. (3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン:〕

1,4-ジオキサン(15 mL)中のステップ 1 で得られた生成物(1.65 g, 4.25 mmol)の溶液に、HCl 溶液(1,4-ジオキサン中 4 N, 10.6 mL, 42.5 mmol)を加え、混合物を r.t. で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を DCM に溶解し、1 N NaOH で洗浄した。水層を DCM で逆抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して表題化合物を得た(1.26 g, 定量収率)。

【0380】

〔ステップ 3. 表題化合物:〕

THF(4 mL)中のステップ 2 で得られた生成物(143 mg, 0.50 mmol)の溶液に、3,4-ジフルオロベンズアルデヒド(0.08 mL, 0.74 mmol)を N₂ 雰囲気下に加え、混合物を r.t. で 15 分間攪拌した。次に、NaBH(OAc)₃(315 mg, 1.5 mmol)を加え、反応混合物を r.t. で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を DCM に溶解し、1 N NaOH で洗浄した。水層を DCM で逆抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM から MeOH:DCM(1:4)への勾配)で精製し、表題化合物(163 mg, 収率 79%)を得た。

【0381】

HPLC リテンションタイム(方法 A): 5.08 分; MS: 415.2 (M+H)であった。

【0382】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例 80 ~ 108 の調製に使用した。

40

【0383】

【表 8】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
80		(8-ベンジル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.93	419.3	A
81		(6-ベンジル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.41	377.2	A
82		N-((1-ベンジルアゼチジン-3-イル) メチル) -3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.18	365.2	A
83		3-(((1-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル	4.61	404.2	A
84		4-(((1-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル	4.61	404.2	A

10

20

30

40

50

85		(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) (4-((3-フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン	4.94	397.2	A
86		(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) (4-((4-フルオロベンジル) (メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン	4.83	397.2	A
87		4-(((1-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ) メチル)-2-フルオロベンゾニトリル	4.86	422.2	A
88		N-(1-ベンジルアゼチジン-3-イル)-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボキサミド	4.02	337.2	A
89		(8-ベンジル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.70	405.2	A
90		3-((2-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル) ベンゾニトリル	4.60	430.2	A
91		(8-フェネチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-	5.03	433	A

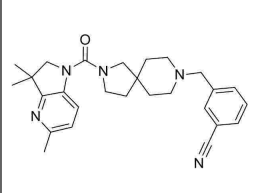
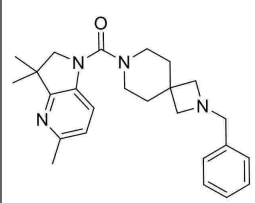
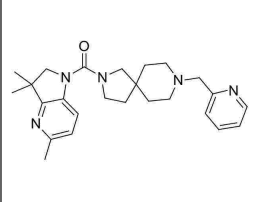
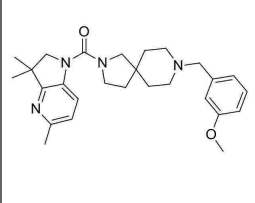
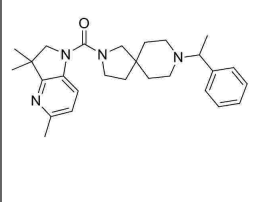
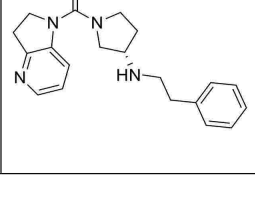
10

20

30

40

50

		-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン			
92		3-((2-(3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル) ベンゾニトリル	4.74	444.2	A
93		(2-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.64	405.2	A
94		(8-(ピリジン-2-イルメチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	3.96	420.1	A
95		(8-(3-メトキシベンジル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.88	449.2	A
96		(8-(1-フェニルエチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	5.00	433.2	A
97		(S)-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) (3-(フェネチルアミノ) ピロリジン-1-イル) メタノン	3.75	337.1	A

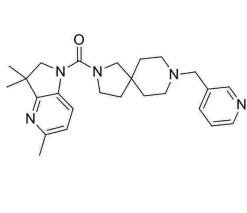
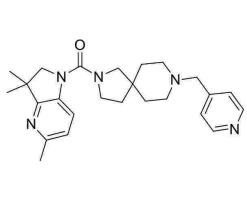
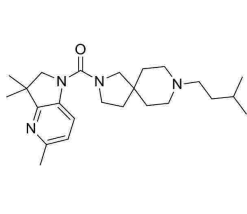
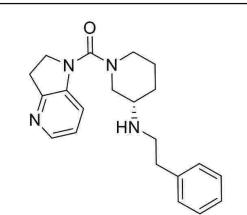
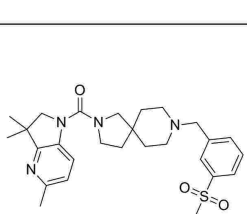
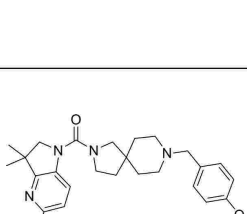
10

20

30

40

50

98		(8-(ピリジン-3-イルメチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	3.92	420.2	A
99		(8-(ピリジン-4-イルメチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.00	420.2	A
100		(8-イソペンチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.48	399.2	A
101		(S)-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(3-(フェネチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン	3.91	351.1	A
102		(8-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.29	497.1	A
103		(8-(4-メトキシベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.73	449.1	A

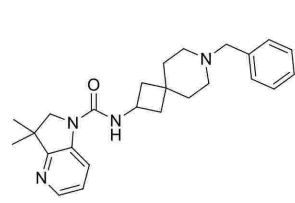
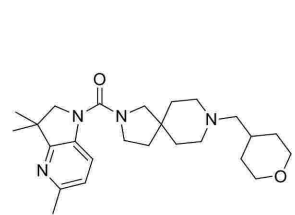
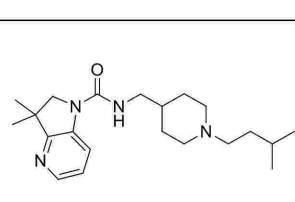
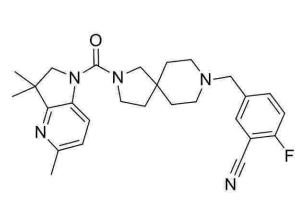
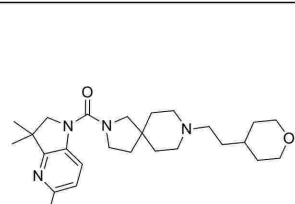
10

20

30

40

50

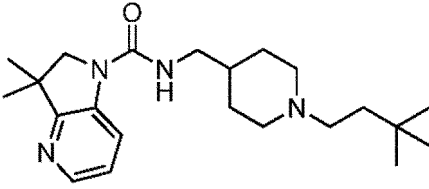
104		N-(7-ベンジル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.61	405.3	A	
105		(8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	3.92	427.3	A	10
106		N-((1-イソペンチルピペリジン-4-イル)メチル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	3.74	359.3	A	20
107		2-フルオロ-5-((2-(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)ベンゾニトリル	4.95	462.3	A	30
108		(8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	3.84	441.3	A	40

【0384】

[実施例109. N-((1-(3,3-ジメチルブチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド]

【0385】

【化 7 9】



【0386】

〔ステップ 1 . tert - ブチル 4 - ((3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート : 〕

10

実施例 1 に記載の実験手順に従い、中間体 4 B (2 5 0 m g , 1 . 6 9 m m o l) および tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 6 1 m g , 1 . 6 9 m m o l) から出発して、表題化合物を得た (4 4 1 m g , 収率 6 7 %) 。

【0387】

〔ステップ 2 . 3 , 3 - ジメチル - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキサミド : 〕

DCM (3 m L) 中のステップ 1 で得られた生成物 (4 4 1 m g , 1 . 1 3 m m o l) の溶液に、TFA (0 . 4 4 m L , 5 . 6 8 m m o l) を加え、混合物を r . t . で 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を DCM に溶解し、1 N a q . NaOH で洗浄した。水層を DCM で逆抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して表題化合物を得た (3 2 7 m g , 定量収率) 。

20

【0388】

〔ステップ 3 . 表題化合物 : 〕

密閉した管に、ステップ 2 で得られた生成物 (1 0 0 m g , 0 . 3 5 m m o l) 、K₂CO₃ (9 6 m g , 0 . 6 9 m m o l) 、および 1 - ブロモ - 3 , 3 - ジメチルブタン (0 . 0 5 m L , 0 . 3 5 m m o l) の ACN (7 m L) 溶液を 8 0 ° で 2 4 時間加熱した。水を加え、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH : DCM (1 : 4) への勾配) で精製し、表題化合物 (5 7 m g , 収率 4 4 %) を得た。

30

【0389】

HPLC リテンションタイム (方法 A) : 4 . 0 6 分 ; MS : 3 7 3 . 3 (M + H) であった。

【0390】

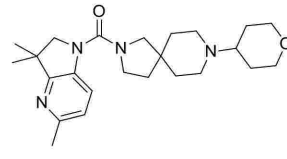
この方法は、適当な出発物質を用いて実施例 1 1 0 の調製に使用した。

【0391】

40

50

【表 9】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
110		(8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,8-ジアスピロ[4.5]デカン-2-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	3.58	413.3	A

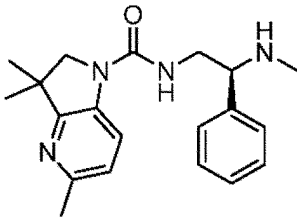
10

【0392】

〔実施例 111: (S)-3,3,5-トリメチル-N-(2-(メチルアミノ)-2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド〕

【0393】

【化 80】



20

【0394】

〔ステップ 1. (S)-tert-ブチルメチル(1-フェニル-2-(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド)エチル)カルバメート:〕

実施例 1 に記載の実験手順に従い、中間体 4D (69 mg, 0.43 mmol) および中間体 1E (107 mg, 0.43 mmol) から出発して、表題化合物を得た (109 mg, 収率 58%)。

【0395】

〔ステップ 2. 表題化合物:〕

ステップ 1 で得られた生成物 (109 mg, 0.25 mmol) の MeOH (2.5 mL) 中溶液に、N₂ 雰囲気下で、HCl 溶液 (MeOH 中 1.25 M, 3 mL, 3.75 mmol) を加え、混合物を r.t. で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を DCM に溶解し、1 N aq. NaOH で洗浄した。水層を DCM で逆抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH:DCM (1:4) への勾配) により精製し、表題化合物 (24 mg, 収率 23%) を得た。

30

40

【0396】

HPLC リテンションタイム (方法 A): 3.96 分; MS: 339.2 (M+H) であった。

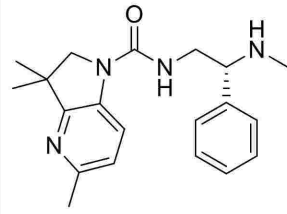
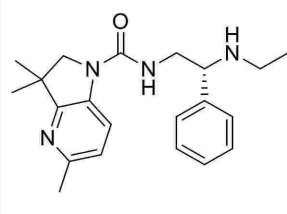
【0397】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例 112 ~ 113 の調製に使用した。

【0398】

50

【表 10】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
112		(R)-3,3,5-トリメチル-N(2-(メチルアミノ)-2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	3.97	339.2	A
113		(R)-N-(2-(エチルアミノ)-2-フェニルエチル)-3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキサミド	4.08	353.1	A

10

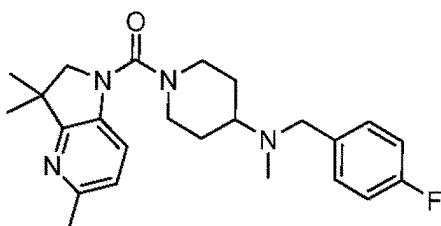
【0399】

20

〔実施例 114 : (4-(4-フルオロベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン〕

【0400】

【化 81】



30

【0401】

〔ステップ 1 . 1-(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-オン :〕

中間体 4D (473 mg, 3.08 mmol) とピペリジン-4-オン塩酸塩水和物 (500 mg, 3.08 mmol) から出発して、実施例 1 に記載の実験手順に従い、表題化合物を得た (801 mg, 収率 90%)。

【0402】

〔ステップ 2 . 表題化合物 :〕

40

実施例 79 のステップ 3 に記載の実験手順に従い、ステップ 2 で得られた生成物 (80 mg, 0.28 mmol) および 1-(4-フルオロフェニル)-N-メチルメタナミン (39 mg, 0.28 mmol) から出発して、表題化合物を得た (37 mg, 収率 32%)。

【0403】

HPLC リテンションタイム (方法 A) : 5.07 分 ; MS : 411.3 (M+H) であった。

【0404】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例 115 - 119 の調製に使用した。

【0405】

50

【表 1 1】

EX	構造	化学名	リテンション タイム (分)	MS (M+H)	方法
115		(4-(ベンジルアミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.39	379.2	A
116		(4-(3-フルオロベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	5.16	411.2	A
117		4-(メチル(1-(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル	4.83	418.2	A
118		3-(メチル(1-(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル	4.83	418.2	A
119		(4-(イソブチル(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.51	359.2	A

10

20

30

40

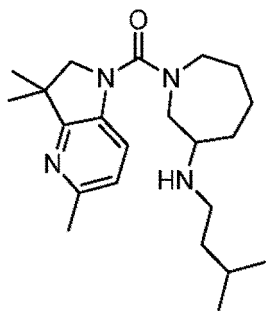
【0406】

〔実施例 120: (3-(イソペンチルアミノ)アゼパン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン〕

【0407】

50

【化 8 2】



10

【0408】

〔ステップ 1. (3-(ベンジル(イソペンチル)アミノ)アゼパン-1-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン:〕

実施例 1 に記載の実験手順に従い、中間体 4 D (59 mg, 0.36 mmol) および中間体 2 G (100 mg, 0.36 mmol) から出発して、表題化合物を得た (93 mg, 収率 55%)。

【0409】

〔ステップ 2. 表題化合物:〕

EtOAc (5 mL) 中のステップ 1 で得られた生成物 (93 mg, 0.20 mmol) の溶液を、圧力管中で N₂ でパージした。パラジウム (10 mg, 10% 重量、木炭上、湿式) を加えた。管を H₂ でパージし、反応混合物を 2 パールの H₂ 下、r.t. で一晩攪拌した。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を新鮮な触媒で 2 回目の反応サイクルに供し、今度は 2 パールの H₂ 下、50 °C で一晩加熱して完全転化させた。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH : DCM (1 : 4) への勾配) で精製し、表題化合物 (35 mg, 収率 46%) を得た。

20

【0410】

HPLC リテンションタイム (方法 A) : 5.26 分 ; MS : 373.1 (M + H) であった。

30

【0411】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例 121 の調製に使用した。

【0412】

【表 12】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
121		(S)-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(3-(イソペンチルアミノ)アゼパン-1-イル)メタノン	3.64	331.1	A

40

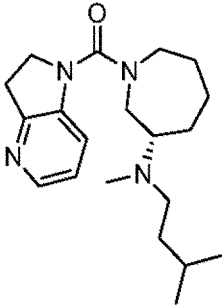
【0413】

50

〔実施例 122 : (S) - (2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(3-(イソペンチル(メチル)アミノ)アゼパン-1-イル)メタノン〕

【0414】

【化83】



10

【0415】

MeOH (1 mL) 中の実施例 121 (47 mg、0.142 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (0.13 mL、1.42 mmol) および酢酸 (0.02 mL、0.36 mmol) を加え、反応混合物を r.t. で 30 分間攪拌した。次に、NaBH(OAc)₃ (75 mg、0.36 mmol) を加え、混合物を一晩 r.t. で攪拌した。Aq. NaHCO₃ sat. 溶液を加え、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH : DCM (1 : 4) への勾配) で精製し、表題化合物 (10 mg、収率 20%) を得た。

20

【0416】

HPLC リテンションタイム (方法 A) : 4.17 分; MS : 345.1 (M + H) であった。

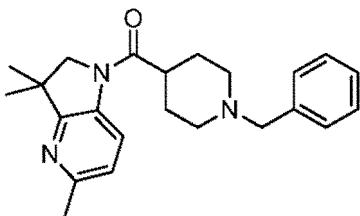
【0417】

〔実施例 123 : (1-ベンジルピペリジン-4-イル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン〕

30

【0418】

【化84】



40

【0419】

DMF (2.3 mL) 中の 1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸 (50 mg、0.23 mmol) および中間体 4D (37 mg、0.23 mmol) の溶液に、DIEA (0.12 mL、0.68 mmol) および HATU (87 mg、0.23 mmol) を加え、反応混合物を r.t. で一晩攪拌した。Aq. NaHCO₃ sat. 溶液を加え、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を水および食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM から MeOH : DCM (1 : 4) への勾配) により精製し、表題化合物 (41 mg、収率 49%) を得た。

【0420】

HPLC リテンションタイム (方法 A) : 4.88 分; MS : 364.2 (M

50

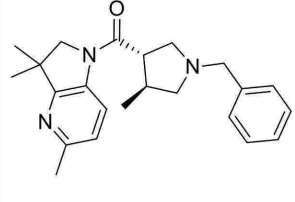
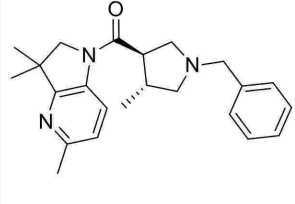
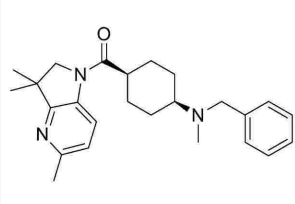
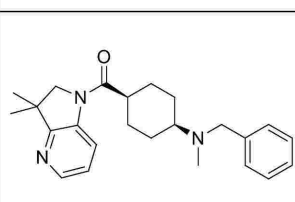
+ H)であった。

【0421】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例124～127の調製に使用した。

【0422】

【表13】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム(分)	MS (M+H)	方法
124		((3S,4S)-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	5.13	364.2	A
125		((3R,4R)-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	5.14	364.2	A
126		((1s,4s)-4-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	5.58	392.2	A
127		((1s,4s)-4-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル) (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	5.31	378.2	A

10

20

30

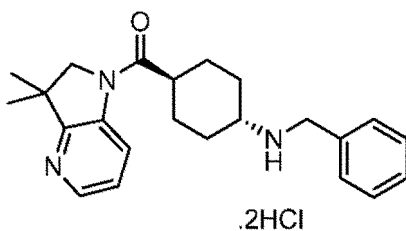
【0423】

〔実施例128：((1r,4r)-4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル) (3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン二塩酸塩〕

40

【0424】

【化85】



【0425】

50

〔ステップ 1. tert-ブチルベンジル((1*r*, 4*r*)-4-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*b*]ピリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)カルバメート:〕

実施例 123 に記載の実験手順に従い、中間体 4 B (100 mg, 0.67 mmol) および (1*r*, 4*r*)-4-(ベンジル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (224 mg, 0.67 mmol) から出発して、表題化合物を得た (39 mg, 収率 12%)。

【0426】

〔ステップ 2. 表題化合物:〕

MeOH (2 mL) 中のステップ 1 で得られた生成物 (39 mg, 0.084 mmol) の溶液に、HCl 溶液 (1, 4-ジオキササン中 4 M, 0.21 mL, 0.84 mmol) を加えた。反応混合物を一晚 *r.t.* で攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、表題化合物 (36 mg, 収率 98%) を得た。

【0427】

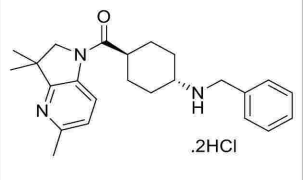
HPLC リテンションタイム (方法 A): 4.15 分; MS: 364.1 (M+H) であった。

【0428】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例 129 の調製に使用した。

【0429】

【表 14】

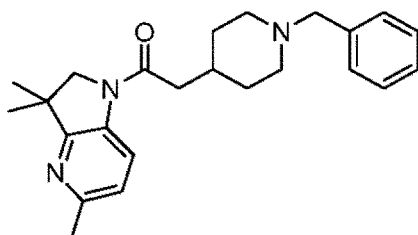
実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
129		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)(3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3, 2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン二塩酸塩	4.39	378.1	A

【0430】

〔実施例 130: 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*b*]ピリジン-1-イル)エタノン〕

【0431】

【化 86】



【0432】

〔ステップ 1. tert-ブチル 4-(2-オキソ-2-(3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3, 2-*b*]ピリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート:〕

実施例 123 に記載の実験手順に従い、中間体 4 D (100 mg, 0.62 mmol)

10

20

30

40

50

) および 2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) 酢酸 (150 mg , 0 . 62 mmol) から出発して、表題化合物を得た (214 mg , 収率 90 %) 。

【 0 4 3 3 】

〔ステップ 2 . 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン : 〕

DCM (4 mL) 中のステップ 1 で得られた生成物 (100 mg , 0 . 26 mmol) の溶液に、TFA (0 . 2 mL , 2 . 60 mmol) を加え、得られた混合物を r . t . で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を DCM と 1 N a q . NaOH の間で分配 10 した。水層を DCM で逆抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮乾固して表題化合物 (60 mg , 収率 81 %) を得た。

【 0 4 3 4 】

〔ステップ 3 . 表題化合物 : 〕

ステップ 2 で得られた生成物 (60 mg , 0 . 21 mmol) とベンズアルデヒド (0 . 03 mL , 0 . 31 mmol) から出発して、実施例 79 のステップ 3 に記載した実験手順に従って、表題化合物を得た (46 mg , 収率 58 %) 。

【 0 4 3 5 】

HPLC リテンションタイム (方法 A) : 4 . 99 分 ; MS : 378 . 2 (M + H) であった。 20

【 0 4 3 6 】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例 131 ~ 136 の調製に使用した。

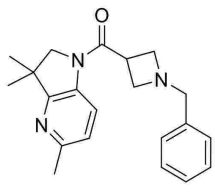
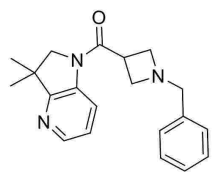
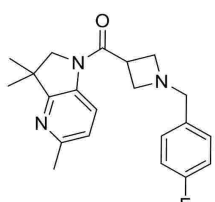
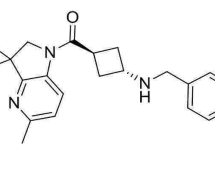
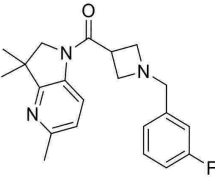
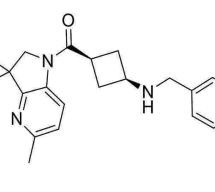
【 0 4 3 7 】

30

40

50

【表 15】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
131		(1-ベンジルアゼチジン-3-イル) (3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.47	336.2	A
132		(1-ベンジルアゼチジン-3-イル) (3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.26	322.1	A
133		(1-(4-フルオロベンジル)アゼチジン-3-イル) (3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.54	354.1	A
134		((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(ベンジルアミノ)シクロブチル) (3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.41	350.1	A
135		(1-(3-フルオロベンジル)アゼチジン-3-イル) (3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.62	354.1	A
136		((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-(ベンジルアミノ)シクロブチル) (3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	4.40	350.1	A

10

20

30

40

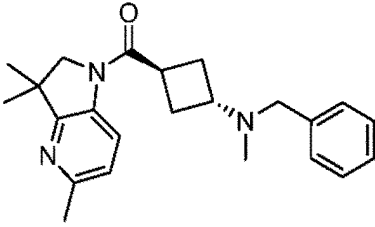
【0438】

〔実施例137: ((1*r*,3*r*)-3-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロブチル) (3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン〕

【0439】

50

【化 8 7】



【0440】

実施例 134 (76 mg, 0.22 mmol) から出発し、実施例 122 の調製に記載した実験手順に従って、表題化合物を得た (49 mg, 収率 62%)。 10

【0441】

HPLC リテンションタイム (方法 A) : 5.03 分; MS : 364.1 (M + H) であった。

【0442】

この方法は、対応する実施例を出発物質として用いて、実施例 138 ~ 140 の調製に使用した。

【0443】

【表 16】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
138		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	4.89	378.1	A
139		((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロブチル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	5.04	364.1	A
140		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン ⁽¹⁾	5.13	392.2	A

【0444】

[実施例 141 - 158 :]

以下の実施例は、適切な出発物質を用いて実施例 1 に記載した方法に従って合成した。

【0445】

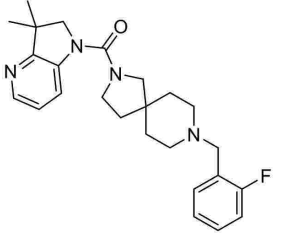
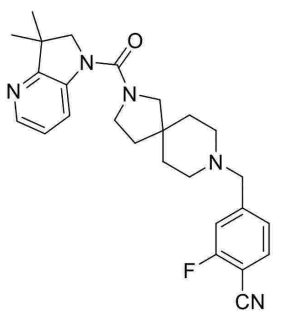
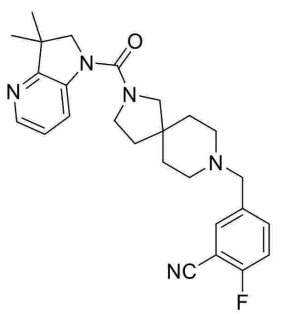
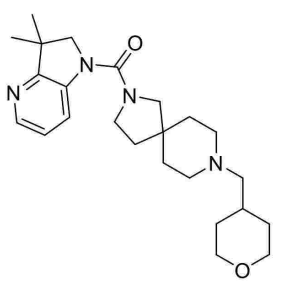
20

30

40

50

【表 17】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
141		(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-(8-(2-フルオロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メタノン	2.01	423.3	C
142		4-((2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル	2.00	448.2	C
143		5-((2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル	1.96	448.2	C
144		(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-(8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メタノン	1.45	413.3	C

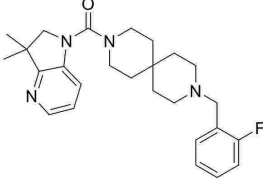
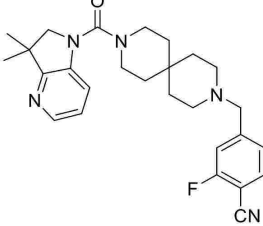
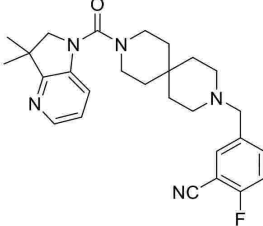
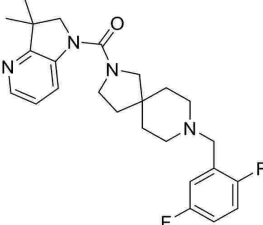
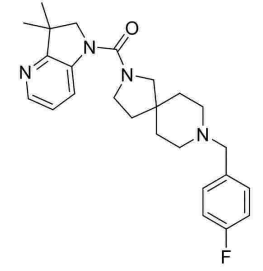
10

20

30

40

50

145		(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) (9-(2-フルオロベンジル)-3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル) メタノン	2.23	437.2	B
146		4-(9-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル)-3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル) メチル)-2-フルオロベンゾニトリル	2.22	462.2	B
147		5-(9-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル)-3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル) メチル)-2-フルオロベンゾニトリル	2.18	462.2	B
148		(8-(2, 5-ジフルオロベンジル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	2.19	441.2	B
149		(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) (8-(4-フルオロベンジル)-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) メタノン	2.08	423.2	B

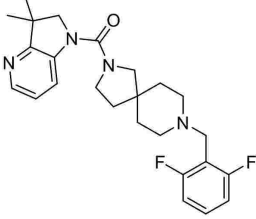
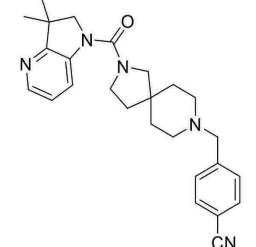
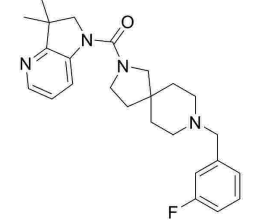
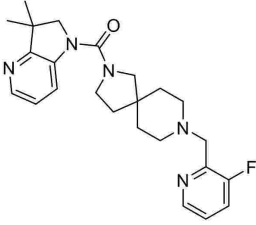
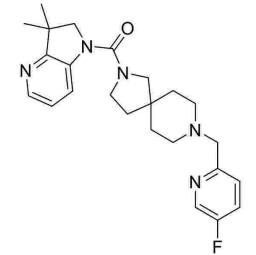
10

20

30

40

50

150		(8-(2,6-ジフルオロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	2.11	441.2	B
151		4-(2-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)ベンゾニトリル	2.01	430.2	B
152		(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(8-(3-フルオロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メタノン	2.18	423.2	B
153		(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(8-(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メタノン	1.66	424.2	B
154		(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(8-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メタノン	1.74	424.2	B

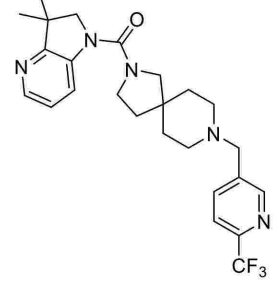
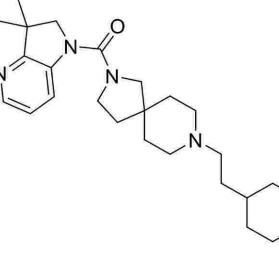
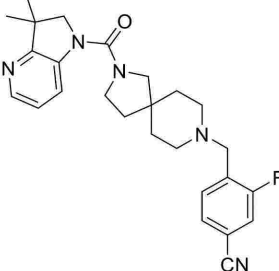
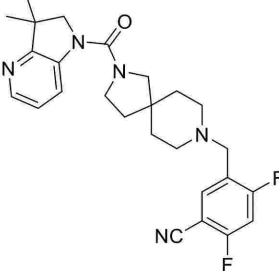
10

20

30

40

50

155		(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) (8- ((6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) メタノン	2.04	474.2	B
156		(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) (8- (2- (テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル) エチル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) メタノン	1.52	427.2	B
157		4- ((2- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル) -3-フルオロベンゾニトリル	2.00	448.2	B
158		5. - ((2- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル) -2, 4-ジフルオロベンゾニトリル	2.02	466.0	C

10

20

30

40

50

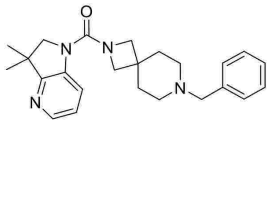
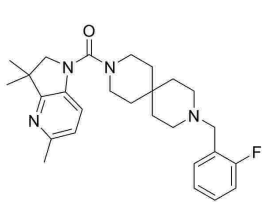
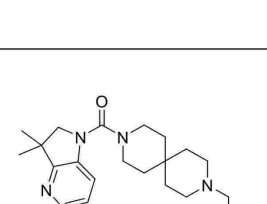
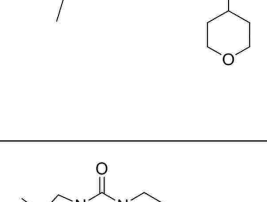
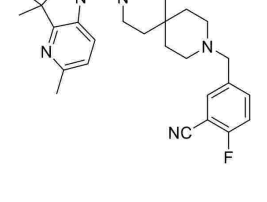
【 0 4 4 6 】

〔 実施例 1 5 9 - 1 6 7 : 〕

以下の実施例は、適切な出発物質を用いて実施例 7 9 に記載の方法に従って合成した。

【 0 4 4 7 】

【表 1 8】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
159		(7-ベンジル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	4.60	391.2	A
160		(9-(2-フルオロベンジル)-3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	2.33	451.2	B
161		(9-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) -3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	1.65	441.2	B
162		2-フルオロ-5-((9-(3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) -3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル) メチル) ベンゾニトリル	2.26	476.2	B
163		2-フルオロ-4-((9-(3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-カルボニル) -3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル) メチル) ベンゾニトリル	2.32	476.2	B

10

20

30

40

50

164		(9-(2,5-ジフルオロベンジル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン	2.31	455.2	B
165		4-(9-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)メチル)-3-フルオロベンゾニトリル	2.15	462.2	B
166		(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)(9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)メタノン	1.48	427.1	C
167		5-(9-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)メチル)-2,4-ジフルオロベンゾニトリル	2.16	480.0	C

10

20

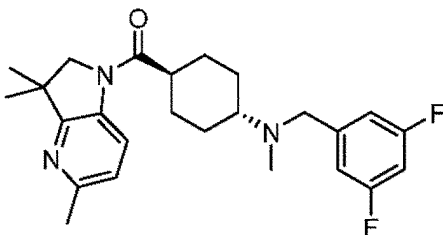
30

【0448】

〔実施例168. ((1r, 4r)-4-(3,5-ジフルオロベンジル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)メタノン〕

【0449】

【化88】



40

【0450】

実施例123に記載の実験手順に従い、中間体4D(50mg, 0.31mmol)

50

と中間体 5 (105 mg , 0.37 mmol) から出発して、表題化合物を得た (66 mg , 収率 51%) 。

【 0451 】

HPLC リテンションタイム (方法 C) : 2.58 分 ; MS : 428.3 (M + H) であった。

【 0452 】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例 169 ~ 176 の調製に使用した。

【 0453 】

【 表 19 】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
169		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-フルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	2.41	410.2	B
170		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3, 4-ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	2.48	428.3	C
171		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((2, 6-ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	2.33	428.3	C
172		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((2, 4-ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	2.41	428.3	C
173		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((2, 5-ジフルオロベンジル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	2.48	428.3	C

10

20

30

40

50

174		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2,3-ジフルオロベンジル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	2.45	428.3	C
175		(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロベンジル)(メチル)アミノ)シクロヘキシルメタノン	2.30	396.2	B
176		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2,5-ジフルオロベンジル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	2.36	414.0	C

10

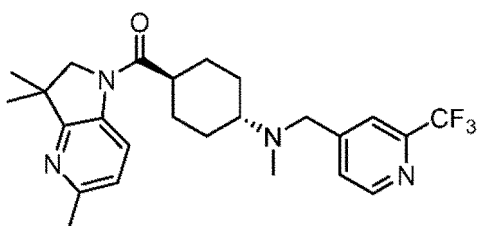
20

【0454】

〔実施例177 ((1*r*,4*r*)-4-(メチル(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*b*]ピリジン-1-イル)メタノン〕

【0455】

【化89】



30

【0456】

〔ステップ1. ((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*b*]ピリジン-1-イル)メタノン:〕

MeOH(15mL)中の実施例140で得られた化合物(0.66g、1.68mmol)の溶液を、圧力管中でN₂でパージした。パラジウム(358mg、10%重量、木炭上、湿式)を加えた。管をH₂でパージし、反応混合物を一晩r.t.で撹拌した。触媒を濾別し、溶媒を蒸発させて表題化合物(342mg、収率67%)を得た。

40

【0457】

〔ステップ2. 表題化合物:〕

実施例79のステップ3に記載の実験手順に従い、ステップ1に記載の生成物(36mg、0.12mmol)と2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアルデヒド(27mg、0.15mmol)から出発して、表題化合物を得た(12mg、収率22%)。

50

【0458】

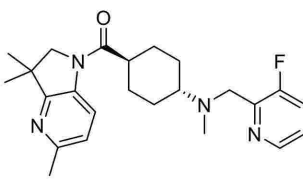
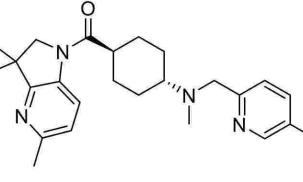
HPLC リテンションタイム（方法C）： 2.34分； MS： 461.3（M+H）であった。

【0459】

この方法は、適切な出発物質を用いて実施例178および179の調製に使用した。

【0460】

【表20】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
178		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	1.88	411.2	B
179		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	1.99	411.2	B

10

20

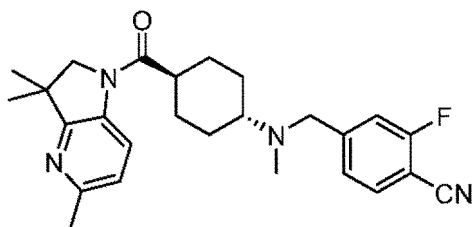
【0461】

〔実施例180. 2-フルオロ-4-((メチル((1*r*,4*r*)-4-((3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*b*]ピリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル〕

30

【0462】

【化90】



【0463】

実施例109のステップ3に記載の実験手順に従い、実施例177のステップ1に記載の生成物(30mg, 0.1mmol)および4-(プロモメチル)-2-フルオロベンゾニトリル(25mg, 0.12mmol)から出発して、表題化合物を得た(21mg, 収率49%)。

40

【0464】

HPLC リテンションタイム（方法B）： 2.37分； MS： 435.2（M+H）であった。

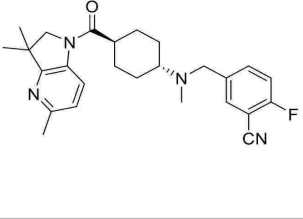
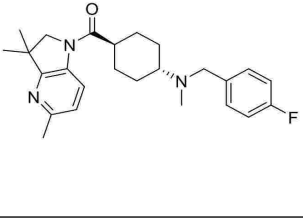
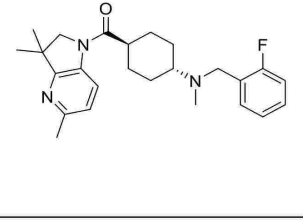
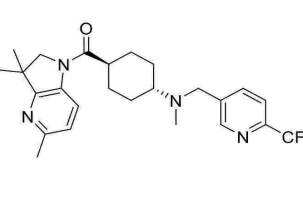
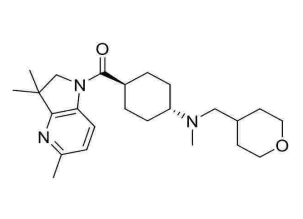
【0465】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例181～185の調製に使用した。

【0466】

50

【表 2 1】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
181		2-フルオロ-5-(メチル((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル	2.30	435.2	B
182		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-フルオロベンジル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	2.31	410.2	B
183		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロベンジル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	2.32	410.2	B
184		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(メチル(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	2.30	461.2	B
185		((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(メチル(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-1-イル)メタノン	1.64	400.2	B

10

20

30

40

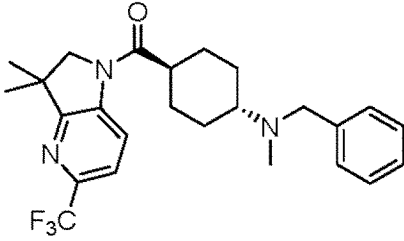
【0467】

〔実施例186. ((1*r*,4*r*)-4-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)(3,3-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*b*]ピリジン-1-イル)メタノン〕

【0468】

50

【化 9 1】



【0469】

DCM (3 mL) および DMF (2 滴) 中の (1r, 4r) - 4 - (ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (57 mg, 0.23 mmol) の溶液に、SOCl₂ (0.1 mL, 1.4 mmol) を加え、溶液を 60 で 3 時間撹拌した。この後、溶媒を減圧下留去し、残渣を THF に再溶解し、中間体 4C (49 mg, 0.23 mmol) と TEA (0.06 mL, 0.46 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を一晩 r.t. で撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc と aq. sat. NaHCO₃ の間で分配した。水層を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して表題化合物を得た (22 mg, 収率 22%)。

【0470】

HPLC リテンションタイム (方法 B) : 2.69 分; MS : 446.4 (M + H) であった。

【0471】

この方法は、適当な出発物質を用いて実施例 187 の調製に使用した。

【0472】

【表 2 2】

実施例	構造	化学名	リテンションタイム (分)	MS (M+H)	方法
187		((1r,4r)-4-(ベンジル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) (6-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3,2-b] ピリジン-1-イル) メタノン	2.39	396.2	C

【0473】

〔実施例 188. ((1r, 4r) - 4 - ((2 - フルオロベンジル) アミノ) シクロヘキシル) (3, 3, 5 - トリメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン〕

【0474】

10

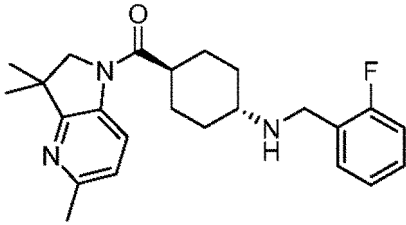
20

30

40

50

【化 9 2】



【0475】

〔ステップ 1. tert - ブチル ((1 r , 4 r) - 4 - (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボニル) シクロヘキシル) カルバメート : 〕 10

実施例 1 2 3 に記載の実験手順に従い、(1 r , 4 r) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (3 6 0 m g , 1 . 4 8 m m o l) および中間体 4 D (2 0 0 m g , 1 . 2 3 m m o l) から出発して、表題化合物を得た (8 4 5 m g , 収率 9 5 %) 。

【0476】

〔ステップ 2 : ((1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル) (3 , 3 , 5 - トリメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メタノン : 〕 20

実施例 1 3 0 のステップ 2 に記載の実験手順に従い、ステップ 1 に記載の生成物 (4 7 7 m g , 1 . 2 3 m m o l) から出発して、表題化合物を得た (3 8 2 m g , 収率 8 0 %) 。

【0477】

〔ステップ 3 . 表題化合物 : 〕

D C E (3 m L) 中のステップ 2 で得られた生成物 (1 0 0 m g , 0 . 3 5 m m o l) の溶液に、2 - フルオロベンズアルデヒド (4 3 m g , 0 . 3 5 m m o l) および N a B H (O A c) ₃ (1 4 7 m g , 0 . 7 m m o l) を N ₂ 雰囲気下で加え、混合物を MW 照射下、1 2 0 ° で 5 分間攪拌した。残渣を D C M に溶解し、溶液を水で洗浄した。水層を D C M で逆抽出した。合わせた有機抽出物を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、乾燥まで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、D C M から M e O H : D C M への勾配) で精製し、表題化合物 (2 9 . 5 m g , 収率 2 1 %) を得た。 30

【0478】

H P L C リテンションタイム (方法 B) : 2 . 0 4 分 ; M S : 3 9 6 . 2 (M + H) であった。

【0479】

〔薬理試験〕

本発明は、本 ₁ 受容体および / および / または ₂ 受容体に対して薬理的活性を示す一連の化合物、特に、以下の尺度に応答する K_i として表される結合を有する化合物を提供することを目的とする : 40

K_i (₁) は、好ましくは < 1 0 0 0 n M、より好ましくは < 5 0 0 n M、さらに好ましくは < 1 0 0 n M であり ; そして、

K_i (₂) は、好ましくは < 1 0 0 0 n M、より好ましくは < 5 0 0 n M、さらに好ましくは < 1 0 0 n M である。

【0480】

〔ヒト ₁ 受容体ラジオリガンドアッセイ〕

トランスフェクトした H E K - 2 9 3 膜 (7 μ g) を、p H 8 の T r i s - H C l 5 0 m M を含むアッセイバッファー中で 5 n M の [³ H] (+) - ペンタゾシンとインキュベートした。N B S (非特異的結合) は、1 0 μ M のハロペリドールを加えて測定した。試験化合物の結合は、親和性値 (K_i) を決定するために、1 つの濃度 (1 または 1 0 μ 50

Mでの阻害%)または5つの異なる濃度のいずれかで測定された。プレートは37で120分間インキュベートした。インキュベーション期間後、反応混合物をMultiScreen HTS, FCプレート(ミリポア社製)に移し、濾過し、氷冷した10mM Tris-HCL (pH7.4)でプレートを3回洗浄した。フィルターを乾燥させ、EcoScint液体シンチレーションカクテルを用いて、MicroBetaシンチレーションカウンター(パーキンエルマー社製)で約40%の効率で計数した。

【0481】

{ヒト 2 / T M E M 9 7 受容体に対する結合アッセイ}

トランスフェクトしたHEK-293膜(15μg)を、10nM [³H]-1,3-Di-o-tolylguanidine (DTG)とともに、Tris-HCL 50mM、pH8.0を含むアッセイバッファー中でインキュベートした。NSB(非特異的結合)は、10μMのハロペリドールを添加して測定した。試験化合物の結合は、親和性値(K_i)を決定するために、1つの濃度(1または10μMでの阻害%)または5つの異なる濃度のいずれかで測定された。プレートは25で120分間インキュベートした。インキュベーション期間後、反応混合物をMultiScreen HTS, FCプレート(ミリポア社製)に移し、濾過し、氷冷した10mM Tris-HCL (pH8.0)で3回洗浄した。フィルターを乾燥させ、EcoScint液体シンチレーションカクテルを用いて、MicroBetaシンチレーションカウンター(パーキンエルマー社製)で約40%の効率で計数した。

10

【0482】

{結果:}

K_iとして表される 1 - 受容体への結合を表すために、以下の尺度が採用されている

20

;

+ K_i(1) > 1000nMまたは阻害率1%~50%

++ 500nM < K_i(1) < 1000nM

+++ 100nM < K_i(1) < 500nM

++++ K_i(1) < 100nM。

【0483】

K_iとして表される 2 受容体への結合を表すために、以下の尺度が採用されている ;

+ K_i(2) > 1000nMまたは阻害率1%~50%

++ 500nM < K_i(2) < 1000nM

+++ 100nM < K_i(2) < 500nM

++++ K_i(2) < 100nM。

30

【0484】

- 1および/または - 2 受容体に対する結合を示した化合物の結果を表1に示す。

【0485】

40

50

【表 2 3】

表 1

実施例	結合 $\sigma-1$	結合 $\sigma-2$
1	++++	+
2	++++	+
3	+++	+
4	++++	+
5	+++	+
6	++	+
7	+++	+
8	++	+
9	++++	+
10	+++	+
11	+++	++++
12	++++	+
13	++++	+
14	+++	+
15	++++	+
16	++++	+
17	++++	+
18	+++	+++
19	+++	+
20	++++	+
21	+++	+
22	++++	++
23	+++	+
24	++++	+
25	++++	+++
26	++++	+
27	+++	++++
28	+++	+
29	+++	++++
30	++++	++
31	++++	++
32	++++	+
33	++++	+
34	+++	+
35	+++	+
36	+++	++

10

20

30

40

50

37	+++	++++
38	+++	++++
39	+++	+
40	++++	++++
41	+++	+
42	+++	+
43	++	+
44	++++	+
45	+	++++
46	++++	+
47	++++	+
48	++++	+
49	+++	+++
50	+++	++++
51	++++	+++
52	+++	++++
53	+++	+++
54	+++	++++
55	++++	+++
56	+	++
57	++++	++++
58	+++	+++
59	++	++++
60	+++	++++
61	+	++++
62	+	++
63	+	+
64	++++	++++
65	+++	++++
66	+++	+++
67	++++	++++
68	+++	++++
69	+++	+++
70	+	+++
71	+	++++
72	++++	++++
73	+	++
74	+	++
75	+	++
76	+	++
77	+	+++
78	++	++++
79	+++	++++
80	+++	++++

10

20

30

40

50

81	++++	++	
82	+++	++++	
83	+	+++	
84	+++	++++	
85	++	+++	
86	++	++++	
87	++	++++	
88	+++	+	
89	++++	++++	
90	+++	++++	10
91	++	++++	
92	+	++++	
93	+++	+++	
94	+	+++	
95	+	++++	
96	+++	+++	
97	++	+	
98	+	++++	
99	+	++++	
100	++	++++	
101	+	+++	20
102	+	++++	
103	+++	++++	
104	+++	+++	
105	++	++++	
106	++	+++	
107	+	++++	
108	+	++++	
109	+++	++++	
110	+	++++	
111	+++	+	
112	+++	+	
113	+++	+	30
114	+++	++++	
115	+	+++	
116	++	++++	
117	+++	++++	
118	+	++++	
119	+++	+++	
120	++	++++	
121	+++	+++	
122	++++	+++	
123	++++	++	40
124	++++	+	

125	++++	+++
126	++++	++++
127	++++	++++
128	++++	+++
130	++++	+++
131	++++	+
132	++++	+++
133	++++	+
134	+++	+
135	++++	++
136	+++	+++
137	++++	+++
138	++++	++++
139	+++	+++
140	++++	++++
141	++++	++++
142	++++	++++
143	+++	++++
144	+++	++++
145	++++	++++
146	++++	+++
147	++++	++++
148	++++	++++
149	++++	++++
150	+	+++
151	++++	++++
152	++++	++++
153	+	+++
154	+++	++++
155	+	++++
156	+++	++++
157	+++	++++
158	++++	++++
159	++++	+++
160	++++	++++
161	+++	++++
162	+++	+++
163	+++	+++
164	++++	++++
165	++++	++++
166	+++	++++
167	++++	++++
168	++++	++++
169	++++	++++

10

20

30

40

50

170	++++	++++
171	++++	++++
172	++++	++++
173	++++	++++
174	++++	++++
175	++++	++++
176	++++	++++
177	+++	++++
178	++++	+++
179	++++	+++
180	++++	++++
181	++++	++++
182	++++	++++
183	++++	++++
184	++++	++++
185	+++	++++
186	++++	++++
187	++++	++++
188	++++	++++

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2022/055814
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D401/06 C07D401/12 C07D403/12 C07D471/04 A61P29/00	
	A61K31/437	
ADD.		
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) C07D A61P A61K		
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) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/143726 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; WOOLFORD ALISON JO-ANNE [GB] ET AL.) 26 October 2012 (2012-10-26) pages 299-331, compounds 162, 171, 180, 186, 188, 190, 199, 200, 204, 205, 210, 216, 217, 221-223, 226, 228, 230-232, 234-236, 238, 240, 241, 243, 246-250, 253-256; page 1, line 1 - line 5; claims 1-37	1-3, 12, 16
A	WO 2019/020792 A1 (ESTEVE PHARMACEUTICALS SA [ES]) 31 January 2019 (2019-01-31) cited in the application the whole document	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 1 June 2022	Date of mailing of the international search report 14/06/2022	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kleidernigg, Oliver	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/055814

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012143726 A1	26-10-2012	AR 086468 A1	18-12-2013
		AR 116993 A2	30-06-2021
		AU 2012246081 A1	03-10-2013
		CA 2831346 A1	26-10-2012
		CN 103492376 A	01-01-2014
		DK 2699562 T3	01-03-2021
		EP 2699562 A1	26-02-2014
		EP 3868747 A1	25-08-2021
		ES 2855171 T3	23-09-2021
		HR P20210450 T1	30-04-2021
		HU E053688 T2	28-07-2021
		IL 228923 A	31-12-2017
		JP 6100238 B2	22-03-2017
		JP 2014514317 A	19-06-2014
		KR 20140032405 A	14-03-2014
		LT 2699562 T	26-04-2021
		MX 352564 B	28-11-2017
		MY 168159 A	11-10-2018
		NZ 615572 A	27-02-2015
		PL 2699562 T3	14-06-2021
		PT 2699562 T	25-03-2021
		RU 2013151803 A	27-05-2015
		SG 193542 A1	30-10-2013
		SI 2699562 T1	30-07-2021
		TW 201309673 A	01-03-2013
		US 2014179666 A1	26-06-2014
		US 2015291586 A1	15-10-2015
		US 2017334907 A1	23-11-2017
		US 2019375748 A1	12-12-2019
		US 2021122749 A1	29-04-2021
		WO 2012143726 A1	26-10-2012
		ZA 201307797 B	27-02-2019

WO 2019020792 A1	31-01-2019	AR 112463 A1	30-10-2019
		AU 2018305223 A1	13-02-2020
		BR 112020001775 A2	21-07-2020
		CA 3071074 A1	31-01-2019
		CN 111108101 A	05-05-2020
		EP 3658550 A1	03-06-2020
		JP 2020530836 A	29-10-2020
		KR 20200035077 A	01-04-2020
		TW 201910327 A	16-03-2019
		US 2020207759 A1	02-07-2020
		WO 2019020792 A1	31-01-2019

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 K 31/437(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
	A 6 1 K 31/55	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スペイン, 0 8 0 2 8 バルセロナ, バルディリ レシャク, 1 0

- (72)発明者 アルマンサ - ロサレス, カルメン
スペイン, 0 8 0 2 2 バルセロナ, カジェ テウドラ ラマドリト 4 1
- (72)発明者 ディアス - フェルナンデス, ホセ ルイス
スペイン, 0 8 2 4 2 マンレサ (バルセロナ), カジェ カディ 2 1
- (72)発明者 ロレンテ - クリビーレ, アドリアナ
スペイン, 0 8 0 1 5 バルセロナ, カジェ カラブリア 3 8

F ターム (参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH02 JJ01 KK02 KK09 LL01
PP03 PP04 PP07 PP08 PP10 PP12 PP13 PP15
4C072 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA05
ZA08 ZA12 ZA18 ZC41