明　細　書

発明の名称 ： テトラヒドロカルボリン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ＥＮＰＰ２阻害活性を有するテトラヒドロカルボリン誘導体、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ（以下、本発明化合物という。）ならびにその用途に関する。

背景技術

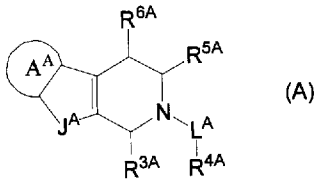
[0002] 尿排出障害とは尿が出にくくなる障害であり、神経因性膀胱による膀胱収縮低下や前立腺肥大による尿道圧迫等を原因とする。主要先進国においては、前立腺肥大に伴う尿排出障害をもつ患者でも、少なくとも１５００万人を超えていると言われている。現在、主流である尿排出障害治療薬はα１拮抗剤であるが、その約半数では薬効が不十分であったり、長期使用によって効果が減弱するとの報告がある。しかしながら、それら患者に有効な治療薬の開発が十分でないのが現状である。

[0003] ところで、ＥＮＰＰ２（Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 2）は、オートタキシン（Ａｕｔｏｔａｘｉｎ）あるいはＬｙｓｏＰＬＤとも呼ばれ、血液中において、リゾリン脂質であるリゾホスファチジン酸（以下、ＬＰＡと略記する。）を産生する酵素である（非特許文献１参照）。ＥＮＰＰ２は多くのがん組織に高発現し、がん細胞の運動性を促進することから、当初は癌の転移や浸潤に関与する分子と捉えられていたが（非特許文献２参照）、のちにＬＰＡの主要な産生酵素であることが確認され、ＬＰＡが関与する様々な生理機能に関与する可能性が報告されている（非特許文献３参照および特許文献１参照）。例えば、ＬＰＡは前立腺や尿道の収縮に関与していることから、その産生酵素であるＥＮＰＰ２が尿排出障害治療の新たな標的となる可能性がある。しかしながら、これまでに報告されているＥＮＰＰ２阻害剤に関する先行技術文献、例えば、非特許文献４ないし６、イミダゾール誘導体に関する特許文献２、ピペリジンおよびピペラジン誘導体

に関する特許文献３、チアゾール誘導体に関する特許文献４には、尿排出障害治療剤としての用途は全く示されていない。

[0004] 一方、本発明化合物に関連する先行技術として、以下のものがある。すなわち、一般式（Ａ）

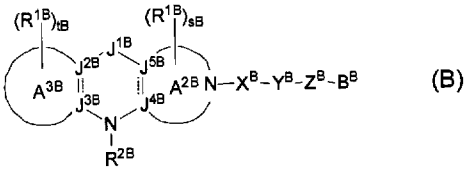
[0005] [化1]



(A)

[0006] （式中、環Ａ^{A}は任意の置換可能な環原子が置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール基を表わし、Ｊ^{A}はーＮＲ$^{2A'}$ー等（ここで、Ｒ$^{2A'}$は置換されていてもよいアラルキル等を表わす。）を表わし、Ｒ^{3A}は水素原子等を表わし、Ｌ^{A}はー（ＣＯ）ー等を表わし、Ｒ^{4A}はＣ１－Ｃ８脂肪族基等を表わし、Ｒ^{4A}によって表わされる基はー（ＣＯ）ＯＲ^{A}等（ここで、Ｒ^{A}は水素原子等を表わす。）で置換されており、Ｒ^{5A}およびＲ^{6A}は各々独立して水素原子等を表わす（基の定義を一部抜粋）。）で示される化合物からなるホスホパンテテインアデニルトランスフェラーゼ（ＰＰＡＴ）阻害活性を有する抗菌剤（特許文献５参照）、一般式（Ｂ）

[0007] [化2]

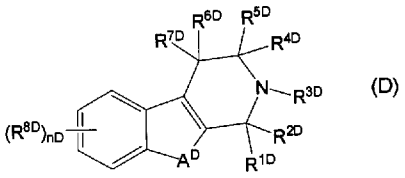


(B)

[0008] （式中、環Ａ^{2B}は単環式含窒素複素環を表わし、環Ａ^{3B}は単環式炭素環または単環式複素環を表わし、複数のＲ^{1B}は各々独立して置換基を表わし、Ｒ^{2B}は水素原子または置換基を表わし、ｔＢおよびｓＢは各々独立して０～５の整数を表わすが、ｔＢおよびｓＢの和は５以下であり、Ｊ^{1B}は置換基を有していてもよい炭素原子等を表わし、Ｊ^{2B}、Ｊ^{3B}、Ｊ^{4B}およびＪ^{5B}は各々独立して炭素原子等を表わし、Ｘ^{B}、Ｙ^{B}およびＺ^{B}は各々独立して主鎖の原子数１

～３のスペーサー等を表わし、B^Bは置換基を有していてもよい炭化水素基等を表わす（基の定義を一部抜粋）。）で示される化合物からなるミトコンドリアベンゾジアゼピン（ＭＢＲ）受容体拮抗剤（特許文献６参照）、一般式（Ｄ）

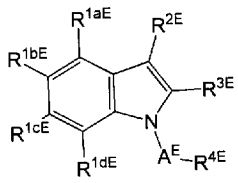
[0009] [化3]



(D)

[0010] （式中、A^Dは－Ｎ（R^{9D}）－等を表わし、R^{1D}およびR^{2D}は各々独立して水素原子等を表わし、R^{3D}は、－Ｃ（Ｏ）R^{10D}（ここで、R^{10D}は水素原子等を表わす。）等を表わし、R^{4D}、R^{5D}、R^{6D}およびR^{7D}は各々独立して水素原子等を表わし、R^{8D}は各々独立してハロゲン原子、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23D}（ここで、R^{23D}は水素原子等を表わす。）または－ＯＲ^{27D}（ここで、R^{27D}は必要に応じて置換したアルキル等を表わす。）等を表わし、R^{9D}は必要に応じて置換したアルキル等を表わす（基の定義を一部抜粋）。）で示される化合物からなるオーファン核内受容体アゴニスト（特許文献７参照）、一般式（Ｅ）

[0011] [化4]

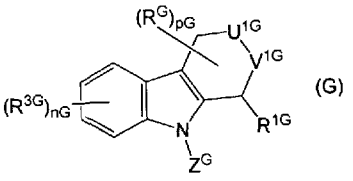


(E)

[0012] （式中、R^{1aE}、R^{1bE}、R^{1cE}およびR^{1dE}は、各々独立して水素原子、ハロゲンまたはＣ１～４アルキル基等を表わし、R^{2E}およびR^{3E}は一緒になって－CH_2－CH_2－Ｎ（－ＣＯ－R^{20E}）－CH_2－（ここで、R^{20E}はフェニル、フェニル－Ｃ１～４アルキル－、ピリジルまたはピリジル－Ｃ１～４アルキル－であり、フェニルはR^{15aE}で置換され、ピリジルはその窒素原子でR^{14E}で置換されていてもよい。）を形成し、A^Eは、－Ｃ１～４アルキル

ー等を表わし、R^{4E}は置換基を有するフェニルまたは置換基を有していてもよいピリジル等を表わす（基の定義を一部抜粋）。）で示される化合物からなるＸａ因子阻害剤（特許文献８参照）および一般式（Ｇ）

[0013] [化5]



(G)

[0014] （式中、U^{1G}はーＣＨ$_2$ー等を表わし、V^{1G}はーＮ（ＣＯＲ^{4G}）ー等（ここで、R^{4G}は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアリールアルキル基等を表わす。）を表わし、Z^GはーＣ１～３アルキルーR^{8G}等（ここで、R^{8G}は置換基を有していてもよいフェニル基を表わす。）を表わし、R^{3G}はハロゲンまたはアルキル基等を表わし、R^GはＣ１～３アルキル基を表わし、ｎＧおよびｐＧは各々０～３の整数を表わす（基の定義を一部抜粋）。）で示される化合物からなるコレシストキニンまたはガストリン受容体結合剤の合成中間体（特許文献９参照）である。

[0015] さらに、本発明化合物に関連する先行技術として、ＰＤＥ阻害剤（特許文献１０～１５参照）、ヒスタミン受容体拮抗剤（特許文献１６参照）、５－ＨＴ２拮抗剤（特許文献１７参照）、ヒスタミンＨ３拮抗剤（特許文献１８参照）、５－ＨＴ６拮抗剤（特許文献１９参照）、ＰＰＡＴ阻害剤（特許文献２０参照）、ＨＤＡＣ阻害剤（特許文献２１参照）、ｓＰＬＡ２阻害剤（特許文献２２参照）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（特許文献２３参照）、アンジオテンシンＩＩ変換酵素阻害剤（特許文献２４参照）、ＥＤＧ－５拮抗剤（特許文献２５参照）、ＰＴＰａｓｅ阻害剤（特許文献２６参照）、ＡＤＡＭ－ＴＳ阻害剤（特許文献２７参照）、抗癌剤（特許文献２８参照）、キネシン関連タンパク質阻害剤（特許文献２９参照）、ＦａｂＩ阻害剤（特許文献３０参照）、メラトニン誘導体（特許文献３１参照）、ＶＥＧＦ発現阻害剤（特許文献３２参照）およびインシュリン受容体拮抗剤（特許文献３３参照）等もある。

[0016] しかしながら、本発明化合物は何れの先行技術にも記載されておらず、各々の先行技術に記載されている化合物が、ＥＮＰＰ２阻害活性を有することあるいはＬＰＡに起因する尿排出障害に有効であることも示唆されていない。

先行技術文献

特許文献

[0017] 特許文献1：国際公開第０２／０６２３８９号パンフレット
特許文献2：国際公開第０９／０４６８０４号パンフレット
特許文献3：国際公開第０９／０４６８４１号パンフレット
特許文献4：国際公開第０９／０４６８４２号パンフレット
特許文献5：国際公開第０４／９６８８０２号パンフレット
特許文献6：国際公開第０４／１１３３００号パンフレット
特許文献7：国際公開第０３／０９９８２１号パンフレット
特許文献8：国際公開第９９／０３３８００号パンフレット
特許文献9：国際公開第９７／０３２８６０号パンフレット
特許文献10：国際公開第０２／０６４５９０号パンフレット
特許文献11：国際公開第０２／０６４５９１号パンフレット
特許文献12：国際公開第００／０１２０７６号パンフレット
特許文献13：国際公開第０２／０８８１２３号パンフレット
特許文献14：国際公開第０１／０８７０３８号パンフレット
特許文献15：国際公開第０２／０９８８７５号パンフレット
特許文献16：国際公開第０９／０５５８２８号パンフレット
特許文献17：米国特許第６３５０７５７号明細書
特許文献18：国際公開第０９／００３００３号パンフレット
特許文献19：国際公開第０７／０２８４６０号パンフレット
特許文献20：国際公開第０９／１０２３７７号パンフレット
特許文献21：国際公開第０４／１１３３３６号パンフレット
特許文献22：国際公開第００／０３７０２２号パンフレット

特許文献23：欧州特許出願公開第６７５１１２号明細書

特許文献24：特開昭６０－２４６３８５号公報

特許文献25：国際公開第０４／００２５３１号パンフレット

特許文献26：国際公開第０３／０３３４９６号パンフレット

特許文献27：国際公開第０１／０８７８８３号パンフレット

特許文献28：国際公開第０８／１０３４７０号パンフレット

特許文献29：国際公開第０５／０７０９３０号パンフレット

特許文献30：国際公開第００／０７２８４６号パンフレット

特許文献31：国際公開第９５／０２６７２３号パンフレット

特許文献32：国際公開第０６／０５８０８８号パンフレット

特許文献33：国際公開第００／０１６７９８号パンフレット

非特許文献

[0018] 非特許文献1：Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２００２年、第１５８巻，ｐ．２２７－２３３

非特許文献2：Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００４年，第２７９巻，第１７号，ｐ．１７６３４－１７６３９

非特許文献3：Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ．，２００８年，第１７８１号，第９巻，ｐ．５１３－５１８

非特許文献4：Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２００７年，第１７巻，第６号，ｐ．１６３４－１６４０

非特許文献5：Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ Ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，２００８年，第３２７巻，第３号，ｐ．８０９－１９

非特許文献6：Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ ｅｔ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａ Ａｃｔａ，２００８年，第１７８１巻，第９号，ｐ．５８８－９４

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0019] 本発明の課題は、既存薬では効果が不十分な尿排出障害患者に有用な医薬品を提供するため、既存薬とは異なる標的であるＥＮＰＰ２に阻害活性を有する化合物を開発することにある。

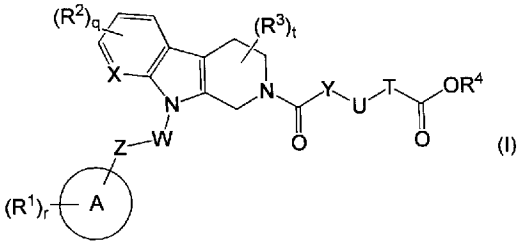
課題を解決するための手段

[0020] 本発明者らは、尿排出障害の予防、治療または症状改善のための新たな標的としてＥＮＰＰ２に着目し、その阻害化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式（Ｉ）で示される化合物を見出した。さらに、それら化合物が尿排出障害の予防、治療または症状改善に有効であることを見出して、本発明を完成した。

[0021] すなわち、本発明は以下のとおりである。

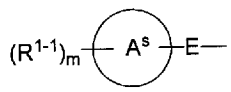
［１］ 一般式（Ｉ）

[0022] [化6]



[0023] ［式中、Ｒ[1]はハロゲン原子、Ｃ１～４アルキル基、Ｃ１～４アルコキシ基、Ｃ１～４ハロアルキル基、Ｃ１～４ハロアルコキシ基、カルボキシル基、シアノ基、Ｃ１～３アルキルスルホニル基、カルバモイル基または

[0024] [化7]



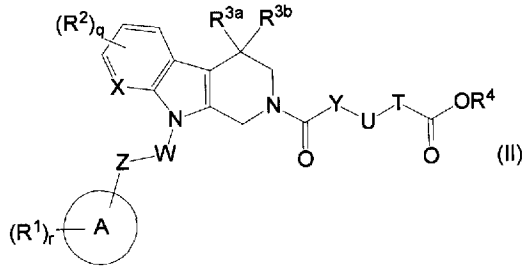
[0025] （式中、環Ａ[s]は５～７員単環を表わし、Ｅは結合手、メチレン基または酸素原子を表わし、Ｒ[1-1]はハロゲン原子、Ｃ１～４アルキル基、Ｃ１～４アルコキシ基、Ｃ１～４ハロアルキル基またはＣ１～４ハロアルコキシ基を表わし、ｍは０～３の整数を表わす。但し、複数のＲ[1-1]が表わす基は各々同じでも異なっていてもよい。）を表わし、Ｒ[2]は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１～４

アルキル基、Ｃ１～４アルコキシ基またはＣ１～４ハロアルキル基を表わし、R^3はＣ１～４アルキル基を表わし、R^4は水素原子またはＣ１～４アルキル基を表わし、環Ａは（ｉ）Ｃ３～７単環式炭素環、（ｉｉ）Ｃ８～１０二環式炭素環、（ｉｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～７員単環式複素環または（ｉｖ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む８～１０員二環式複素環を表わし、Ｘは窒素原子または炭素原子を表わし、Ｔは結合手または１もしくは２個のR^5で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～４アルキレン基、Ｃ２～４アルケニレン基もしくはＣ２～４アルキニレン基（基中、R^5はＣ１～４アルキル基、水酸基またはアミノ基を表わす。）を表わし、Ｕは（ｉ）メチレン基、（ｉｉ）酸素原子、（ｉｉｉ）－ＮＲ^6－（基中、R^6は水素原子またはＣ１～４アルキル基を表わす。）または（ｉｖ）１～５個のR^7で置換されていてもよい３～７員単環、Ｃ５～１０の架橋炭素環もしくは５～１０員の架橋複素環（基中、R^7はハロゲン原子、Ｃ１～４アルキル基、水酸基、オキソ基、Ｃ１～４アルコキシ基、Ｃ１～４ハロアルコキシ基、シアノ基またはベンジルオキシ基を表わす。）を表わし、Ｙは（ｉ）結合手または（ｉｉ）１もしくは２個のR^8で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～３アルキレン基またはＣ２～３アルケニレン基（基中、R^8はメチル基を表わす。）を表わし、Ｗは結合手または直鎖Ｃ１～３アルキレン基を表わし、Ｚはメチレン基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、ｒは０～５の整数を表わし、ｔは０～２の整数を表わす。但し、複数のR^1、R^2、R^3、R^5、R^7およびR^8が表わす基は各々同じでも異なっていてもよく、同一の炭素原子に結合する２個のR^3および２個のR^5は、各々結合する炭素原子と一緒になってＣ３～５シクロアルキルを形成してもよい。］で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

［２］　一般式（ＩＩ）

[0026]

[化8]



[0027] [式中、R^{3a}およびR^{3b}は、各々独立して水素原子またはメチル基を表わし、その他の記号は前記［１］記載と同じ意味を表わす。但し、R^{3a}およびR^{3b}は、結合する炭素原子と一緒になってシクロプロピルを形成してもよい。］で示される前記［１］記載の化合物。

［３］　Ｙが１または２個のR^{8}で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～３アルキレン基（基中、R^{8}は前記［１］と同じ意味を表わす。）である前記［１］または［２］記載の化合物。

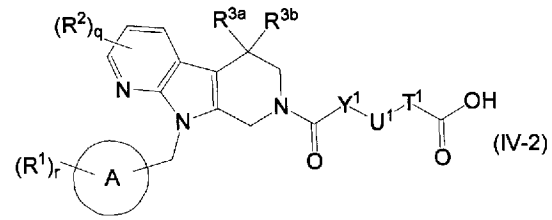
［４］　Ｘが窒素原子である前記［１］ないし［３］のいずれかに記載の化合物。

［５］　Ｘが炭素原子である前記［１］ないし［３］のいずれかに記載の化合物。

［６］　R^{4}が水素原子である前記［１］ないし［５］のいずれかに記載の化合物。

［７］　一般式（ＩＶ－２）

[0028] [化9]



[0029] （式中、U^{1}は１～５個のR^{7}で置換されていてもよい５～７員単環またはＣ５～１０の架橋炭素環（基中、R^{7}は前記［１］と同じ意味を表わす。）を表わし、Y^{1}は１もしくは２個のR^{8}で置換されていてもよいメチレン基または

エチレン基を表わし、T^1は結合手または１もしくは２個のR^5で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基を表わし、その他の記号は前記［１］および前記［２］と同じ意味を表わす。）で示される前記［６］記載の化合物。

［８］　Y^1が無置換のメチレン基であり、かつT^1が結合手または無置換のメチレン基である前記［７］記載の化合物。

［９］　１～５個のR^7で置換されていてもよいＣ５～１０の架橋炭素環におけるＣ５～１０の架橋炭素環が、ビシクロ［２．２．１］ヘプタンまたはビシクロ［２．２．２］オクタンである前記［１］ないし［８］のいずれかに記載の化合物。

［１０］　１～５個のR^7で置換されていてもよい５～７員単環における５～７員単環が、（ｉ）Ｃ５～７単環式炭素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～７員単環式複素環である前記［７］または［８］の記載の化合物。

［１１］Ｃ５～７単環式炭素環が、（ｉ）Ｃ５～７単環式芳香族炭素環または（ｉｉ）Ｃ５～７単環式非芳香族炭素環である前記［１０］記載の化合物。

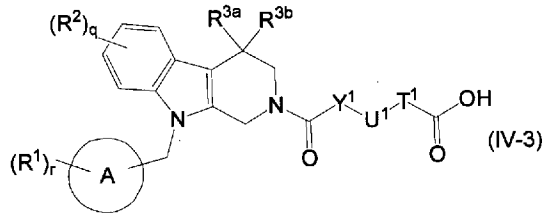
［１２］　Ｃ５～７単環式芳香族炭素環がベンゼンであり、Ｃ５～７単環式非芳香族炭素環がシクロペンタンまたはシクロヘキサンである前記［１１］記載の化合物。

［１３］　１～５個のR^7で置換されていてもよい５～７員単環における５～７員単環が、（ｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～７員単環式芳香族複素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～７員単環式非芳香族複素環である前記［１０］記載の化合物。

［１４］　一般式（ＩＶ－３）

[0030]

[化10]

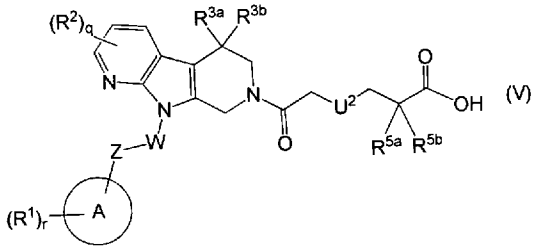


(IV-3)

[0031] （式中、すべての記号は前記［１］および［７］と同じ意味を表わす。）で示される前記［６］記載の化合物。

［１５］　一般式（Ｖ）

[0032] [化11]



(V)

[0033] （式中、U^2はメチレン基、酸素原子または－ＮＲ^6－を表わし、R^{5a}およびR^{5b}は各々独立して水素原子またはメチル基を表わし、その他の記号は前記［１］と同じ意味を表わす。但し、R^{5a}およびR^{5b}は、結合する炭素原子と一緒になってシクロプロピルを形成してもよい。）で示される前記［６］記載の化合物。

［１６］　環Ａが（ｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～６員単環式複素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む９～１０員二環式複素環である前記［１］ないし［１５］のいずれかに記載の化合物。

［１７］　環Ａが、Ｃ５～６単環式炭素環またはＣ９～１０二環式炭素環である前記［１］ないし［１５］のいずれかに記載の化合物。

［１８］　酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～６員単環式複素環が、チオフェン、フラン、ピラゾール

、イソオキサゾール、チアゾールまたはピリジンであり、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む９～１０員二環式複素環が、ベンゾチオフェン、インドールまたはイミダゾピリジンである前記［１６］記載の化合物。

［１９］　Ｃ５～６単環式炭素環が、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキセンまたはベンゼンであり、Ｃ９～１０二環式炭素環がナフタレンである前記［１７］記載の化合物。

［２０］　一般式（ＩＶ－３）で示される化合物が、

（１）　シス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸または

（２）　ｒｅｌ－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－２，６－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸である前記［１４］記載の化合物。

［２１］　一般式（ＩＶ－２）で示される化合物が、４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メチル安息香酸である前記［１８］記載の化合物。

［２２］　一般式（ＩＶ－２）で示される化合物が、

（１）　シス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（２）　トランス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサン

カルボン酸、

（３）　トランス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（５）　４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（６）　４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（７）　４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（８）　４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（９）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－

１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１０）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１１）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１２）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（１３）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（１４）　トランス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５）　トランス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１６）　２－メトキシ－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝安

息香酸、

（１７）　４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１８）　４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（１９）　４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸または

（２０）　４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸である前記［１９］記載の化合物。

［２３］　一般式（Ｖ）で示される化合物が、６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸である前記［１９］記載の化合物。

［２４］　前記［１］記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

［２５］　前記［１］記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する尿排出障害の予防、治療および／または症状改善剤。

［２６］　前記［１］記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしく

はそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチの予防および／または治療剤。

［２７］　前立腺肥大に伴う尿排出障害である前記［２５］記載の剤。

［２８］　尿道内圧を低下させることを特徴とする前記［２５］記載の剤。

［２９］　尿排出障害に伴う症状が、尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿および／または終末滴下である前記［２６］記載の剤。

［３０］　前記［１］記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するＥＮＰＰ２阻害剤。

［３１］　前記［１］記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する尿道内圧低下剤。

［３２］前記［１］記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、α１遮断薬、５α－リダクターゼ阻害薬、抗アンドロゲン剤および／またはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とを組み合わせてなる医薬。

［３３］　前記［１］記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を、尿排出障害の予防、治療および／または症状改善が求められる患者に投与することを特徴とする尿排出障害の予防、治療および／または症状改善方法。

［３４］　尿排出障害の予防、治療および／または症状改善するための、前記［１］記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

発明の効果

［0034］　本発明化合物は、尿排出障害、特に、前立腺肥大に伴う尿排出障害に対する有効な予防、治療および／または症状改善剤となる。

図面の簡単な説明

[0035] [図1]ウレタン麻酔下ラットの尿道内圧に対する本発明化合物（実施例３記載の化合物）の作用（平均±標準偏差（ｎ＝３～６））を示す。

[図2]ウレタン麻酔下ラットの尿道内圧に対する本発明化合物（実施例３１（２４）記載の化合物）の作用を示す。

発明を実施するための形態

[0036] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0037] 本発明明細書中、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。

[0038] 本発明明細書中、Ｃ１～３アルキル基としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基およびイソプロピル基が挙げられる。

[0039] 本発明明細書中、Ｃ１～４アルキル基としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基が挙げられる。

[0040] 本発明明細書中、Ｃ２～３アルケニレン基とは、エテニレン基およびプロペニレン基である。

[0041] 本発明明細書中、Ｃ２～４アルケニレン基とは、エテニレン基、プロペニレン基およびブテニレン基である。

[0042] 本発明明細書中、Ｃ２～３アルキニレン基とは、エチニレン基およびプロピニレン基である。

[0043] 本発明明細書中、Ｃ２～４アルキニレン基とは、エチニレン基、プロピニレン基およびブチニレン基である。

[0044] 本発明明細書中、Ｃ１～３アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

[0045] 本発明明細書中、Ｃ１～４アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基等が挙げられる。

[0046] 本発明明細書中、直鎖Ｃ１～３アルキレン基としては、メチレン基、エチレン基およびｎ－プロピレン基が挙げられる。

[0047] 本発明明細書中、直鎖Ｃ１～４アルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、ｎ－プロピレン基およびｎ－ブチレン基が挙げられる。

[0048] 本発明明細書中、Ｃ１～３ハロアルキル基としては、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、１－フルオロエチル基、２－フルオロエチル基、２－クロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、１－フルオロプロピル基、２－クロロプロピル基、３－フルオロプロピル基および３－クロロプロピル基等が挙げられる。

[0049] 本発明明細書中、Ｃ１～４ハロアルキル基としては、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、１－フルオロエチル基、２－フルオロエチル基、２－クロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、１－フルオロプロピル基、２－クロロプロピル基、３－フルオロプロピル基および３－クロロプロピル基、４，４，４－トリフルオロブチル基および４－ブロモブチル等が挙げられる。

[0050] 本発明明細書中、Ｃ１～３ハロアルコキシ基としては、例えば、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、フルオロメトキシ基、ヨードメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、２－クロロエトキシ基、２，２，２－トリフルオロエトキシ基、２，２，２－トリクロロエトキシ基、３－ブロモプロポキシ基、３－クロロプロポキシ基、２，３－ジクロロプロポキシ基等が挙げられる。

[0051] 本発明明細書中、Ｃ１～４ハロアルコキシ基としては、例えば、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、フルオロメトキシ基、ヨードメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、２－クロロエトキシ基、２，２，２－トリフルオロエトキシ基、２，２，２－トリクロロエトキシ基、３－ブロモプロポキシ基、３－クロロプロポキシ基、２，３－ジクロロプロポキシ基、１－フルオロブトキシ基、４－フルオロブトキシ基および１－クロロブトキシ基等が挙げられ

る。

[0052] 本発明明細書中、Ｃ１～３アルキルスルホニル基としては、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基およびプロピルスルホニル基等が挙げられる。

[0053] 本発明明細書中、Ｃ３～５シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基およびシクロペンチル基が挙げられる。

[0054] 本発明明細書中、環Ａが表わす「Ｃ３～７単環式炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、シクロヘプタン、シクロヘプテンおよびシクロヘプタジエン等であり、「Ｃ５～６単環式炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエンおよびベンゼン等であり、「Ｃ８～１０二環式炭素環」としては、例えば、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、アズレン、パーヒドロアズレン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレンおよびパーヒドロナフタレン等であり、「Ｃ９～１０二環式炭素環」としては、例えば、インデン、パーヒドロインデン、インダン、アズレン、パーヒドロアズレン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレンおよびパーヒドロナフタレン等である。

[0055] 一方、本発明明細書中、環Ａが表わす「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～７員単環式複素環」としては、例えば、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ピロリジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール

、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、トリアゾール、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾール、テトラゾリン、テトラゾリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジオキソラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、ピリジン、オキサジン、チアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアジン、チアジアジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキサチアン、ジオキサン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジチアン、アゼピン、ジアゼピン、オキセピン、チエピン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピンおよびパーヒドロチアジアゼピン等であり、「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～６員単環式複素環」としては、例えば、ピロール、オキサゾール

、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ピロリジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、トリアゾール、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾール、テトラゾリン、テトラゾリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジオキソラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、ピリジン、オキサジン、チアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアジン、チアジアジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキサチアン、ジオキサン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピランおよびジチアン等である。

[0056] また、本発明明細書中、環Ａが表わす「酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む８～１０員二環式複素環」としては、例えば、チエノピラゾール、チエノイミダゾール、ピラゾロチアゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、プリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、イ

ミダゾピリジン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサインダン、ベンゾジチオラン、ジチアナフタレン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、クロメン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ベンゾジオキサン、クロマンおよびベンゾジチアン等であり、環Ａが表わす「酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む９～１０員二環式複素環」としては、例えば、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、プリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、イミダゾピリジン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオ

フェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサインダン、ベンゾジチオラン、ジチアナフタレン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、クロメン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ベンゾジオキサン、クロマンおよびベンゾジチアン等である。

[0057] 本発明明細書中、Ｕが表わす「１～５個のＲ^{7}で置換されていてもよい３～７員単環」の「３～７員単環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロブテン、シクロブタジエン、オキシラン、アジリジン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ピロリジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピ

ラゾリジン、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、トリアゾール、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾール、テトラゾリン、テトラゾリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジオキソラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、ピリジン、オキサジン、チアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアジン、チアジアジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキサチアン、ジオキサン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジチアン、アゼピン、ジアゼピン、オキセピン、チエピン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピンおよびパーヒドロチアジアゼピン等である。

[0058] 本発明明細書中、U^1が表わす「１～５個のR^7で置換されていてもよい５～７員単環」の「５～７員単環」としては、例えば、シクロペンタン、シク

ロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ピロリジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、トリアゾール、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾール、テトラゾリン、テトラゾリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジオキソラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、ピリジン、オキサジン、チアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアジン、チアジアジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキサチアン、ジオキサン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジチアン、アゼピン、ジアゼピン、オキセピン、チエピン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジ

ヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピンおよびパーヒドロチアジアゼピン等である。

[0059] 本発明明細書中、Ｕが表わす「１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい３～７員単環」における「３～７員単環」が「Ｃ３～７単環式炭素環」である場合の「Ｃ３～７単環式炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロブテン、シクロブタジエン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、シクロヘプタン、シクロヘプテンおよびシクロヘプタジエンであり、そのうち、Ｃ３～７単環式芳香族炭素環としてはベンゼンであり、一方、「Ｃ３～７単環式非芳香族炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロブテン、シクロブタジエン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテンおよびシクロヘプタジエンである。

[0060] 本発明明細書中、ＵまたはＵ[1]が表わす「１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい５～７員単環」における「５～７員単環」が「Ｃ５～７単環式炭素環」である場合の「Ｃ５～７単環式炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、シクロヘプタン、シクロヘプテンおよびシクロヘプタジエンであり、そのうち、Ｃ５～７単環式芳香族炭素環としてはベンゼンであり、一方、「Ｃ５～７単環式非芳香族炭素環」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテンおよびシクロヘプタジエンである。

[0061] 本発明明細書中、Ｕが表わす「１～５個のＲ^{7}で置換されていてもよい３～７員単環」における「３～７員単環」が「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む３～７員単環式複素環」である場合の「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む３～７員単環式複素環」としては、例えば、オキシラン、アジリジン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ピロリジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、トリアゾール、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾール、テトラゾリン、テトラゾリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジオキソラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、ピリジン、オキサジン、チアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアジン、チアジアジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキサチアン、ジオキサン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジチアン、アゼピン、ジアゼピン、オキセピン、チエピン、オキサ

ゼピン、オキサジアゼピン、チアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピンおよびパーヒドロチアジアゼピン等であり、そのうち、「酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む３～７員単環式芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジンおよびピリダジンであり、一方、「３～７員単環式非芳香族複素環」としては、例えば、オキシラン、アジリジン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、ジオキソラン、ジチオラン、ピラン、チオピラン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、

テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサン、ジチアン、アゼピン、ジアゼピン、オキセピン、チエピン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピンおよびパーヒドロチアジアゼピン等である。

[0062] 本発明明細書中、U^1が表わす「１～５個のR^7で置換されていてもよい５～７員単環」における「５～７員単環」が「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～７員単環式複素環」である場合の「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～７員単環式複素環」としては、例えば、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ピロリジン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジ

ヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、トリアゾール、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾール、テトラゾリン、テトラゾリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジオキソラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、ピリジン、オキサジン、チアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアジン、チアジアジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、オキサチアン、ジオキサン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジチアン、アゼピン、ジアゼピン、オキセピン、チエピン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピンおよびパーヒドロチアジアゼピン等であり、そのうち、「酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～７員単環式芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、

フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジンおよびピリダジンであり、一方、「５～７員単環式非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、ジオキソラン、ジチオラン、ピラン、チオピラン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサン、ジチアン、アゼピン、ジアゼピン、オキセピン、チエピン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサ

ジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピンおよびパーヒドロチアジアゼピン等である。

[0063] 本発明明細書中、ＵまたはＵ[1]が表わす「１～５個のＲ[7]で置換されていてもよいＣ５～１０の架橋炭素環」における「Ｃ５～１０の架橋炭素環」としては、例えば、ビシクロ［１．１．１］ペンタン、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプター２－エン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［３．２．１］オクタン、ビシクロ［２．２．２］オクター２－エン、ビシクロ［３．３．１］ノナン、ビシクロ［３．２．２］ノナン、アダマンタンおよびノルアダマンタン等が挙げられる。

[0064] 本発明明細書中、ＵまたはＵ[1]が表わす「１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい５～１０員の架橋複素環」における「５～１０員の架橋複素環」としては、例えば、アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン、アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン、アザビシクロ［３．２．１］オクタン、オキサビシクロ［３．２．１］オクタン、アザビシクロ［２．２．２］オクタン、ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン、１－アザトリシクロ［３．３．１．１[3,7]］デカン、３－アザビシクロ［３．３．１］ノナンおよび３，７－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン等が挙げられる。

[0065] 本発明明細書中、環Ａ[s]が表わす「５～７員の単環」は、Ｕ[1]が表わす「５～７員の単環」と同じ意味を表わす。

[0066] 本発明明細書中、Ｚが表わす「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、硫黄原子、－ＳＯ－または－SO_2－が挙げられる。

[0067] 本発明において、環Ａとして好ましくは、（ｉ）Ｃ３～６単環式炭素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個の

ヘテロ原子を含む４～６員単環式複素環であり、より好ましくは（ｉ）Ｃ５～６単環式炭素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～６員単環式複素環であり、さらに好ましくは、シクロヘプタン、シクロヘキサン、シクロヘキセンもしくはベンゼンまたはチオフェン、フラン、ピラゾール、イソオキサゾール、チアゾールもしくはピリジンであり、最も好ましくは、シクロヘキサン、ベンゼン、チオフェン、ピリジン、チアゾールまたはピラゾールである。

[0068] 本発明において、R^1として好ましくは、ハロゲン原子、Ｃ１～３ハロアルキル基またはＣ１～３ハロアルコキシ基であり、より好ましくは、ハロゲン原子またはＣ１～３ハロアルキル基である。

[0069] 本発明において、Ｚとして好ましくは、メチレン基である。

[0070] 本発明において、Ｗとして好ましくは、Ｚがメチレン基であるとき、結合手であり、Ｚが酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子であるとき、メチレン基またはエチレン基である。

[0071] 本発明において、U^1が表わす「１～５個のR^7で置換されていてもよい５～７員単環（基中、R^7は前記と同じ意味を表わす。）」における「５～７員単環」として好ましくは、Ｃ５～７単環式炭素環および５～７員単環式非芳香族複素環であり、より好ましくはベンゼン、シクロヘキサン、シクロペンタン、ピロリジン、ピペラジンおよびピペリジンであり、さらに好ましくはベンゼン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンである。ＵまたはU^1が表わす「１～５個のR^7で置換されていてもよいＣ５～１０の架橋炭素環」における「Ｃ５～１０の架橋炭素環」として好ましくは、ビシクロ［２．２．１］ヘプタンまたはビシクロ［２．２．２］オクタンである。

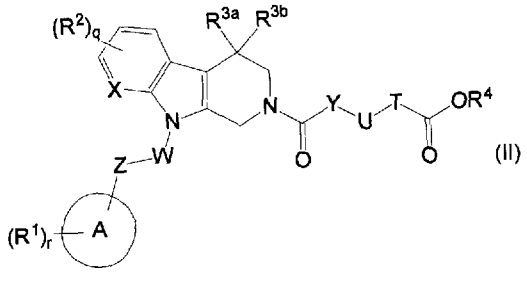
[0072] 本発明において、Ｙとして好ましくは、１または２個のR^8で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～３アルキレン基（基中、R^8は前記と同じ意味を表わす。）であり、より好ましくは１もしくは２個のR^8で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基（基中、R^8は前記と同じ意味を表わす。）であり、さらに好ましくは無置換のメチレン基である。

[0073] 本発明において、Ｕが１～５個のＲ^{7}で置換されていてもよい３～７員単環、Ｃ５～１０の架橋炭素環または５～１０員の架橋複素環（基中、Ｒ^{7}は前記と同じ意味を表わす。）である場合、Ｙが１もしくは２個のＲ^{8}で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基（基中、Ｒ^{8}は前記と同じ意味を表わす。）であり、かつＴが結合手または１もしくは２個のＲ^{5}で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基（基中、Ｒ^{5}は前記と同じ意味を表わす。）である化合物が好ましく、より好ましくは、Ｙが無置換のメチレン基であり、かつＴが結合手または無置換のメチレン基である化合物であり、さらに好ましくは、Ｙが無置換のメチレン基であり、かつＴが結合手である化合物である。

[0074] 本発明において、Ｕがメチレン基、酸素原子または－ＮＲ^{6}－（基中、Ｒ^{6}は前記と同じ意味を表わす。）である場合、Ｙが無置換のメチレン基であり、かつＴが１または２個のＲ^{5}で置換されていてもよいエチレン基（基中、Ｒ^{5}は前記と同じ意味を表わす。）である化合物が好ましい。

[0075] 本発明において、一般式（Ｉ）で示される化合物として好ましくは、一般式（ＩＩ）

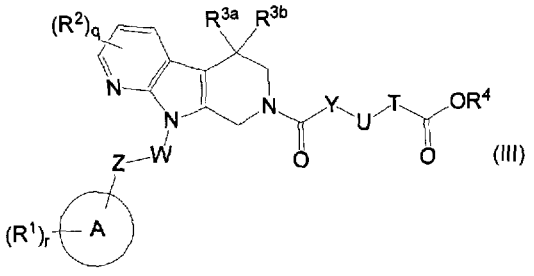
[0076] [化12]



[0077] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物であり、より好ましくは、一般式（ＩＩＩ）

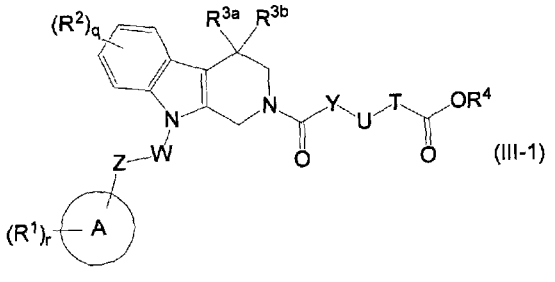
[0078]

[化13]



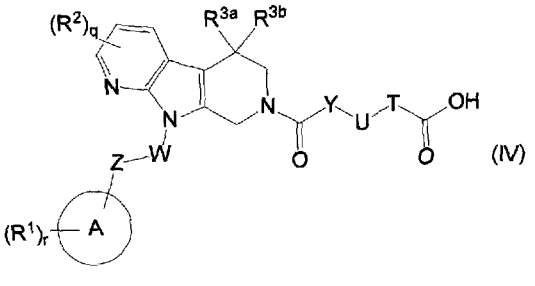
[0079] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物または一般式（ＩＩＩ－１）

[0080] [化14]



[0081] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物であり、さらに好ましくは一般式（ＩＶ）

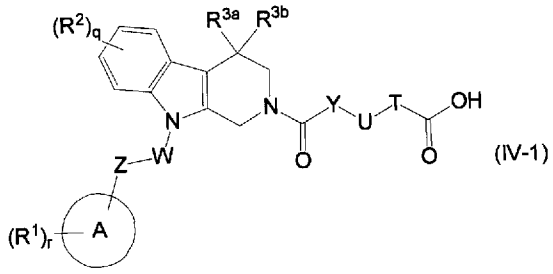
[0082] [化15]



[0083] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物または一般式（ＩＶ－１）

[0084]

[化16]

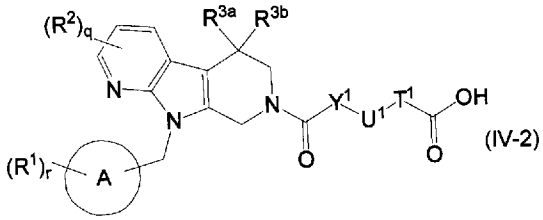


(IV-1)

[0085] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物である。

[0086] ここで、一般式（ＩＶ）で示される化合物のうち、Ｕが１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい５～７員単環またはＣ５～１０の架橋炭素環（基中、Ｒ[7]は前記と同じ意味を表わす。）である場合には、一般式（ＩＶ－２）

[0087] [化17]

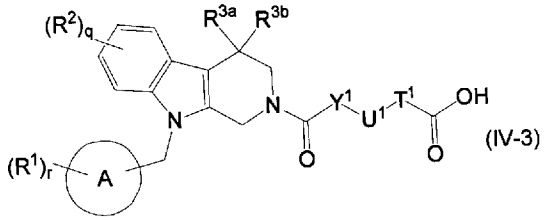


(IV-2)

[0088] （式中、Ｕ[1]は１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい５～７員単環またはＣ５～１０の架橋炭素環（基中、Ｒ[7]前記と同じ意味を表わす。）を表わし、Ｙ[1]は１もしくは２個のＲ[8]で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基を表わし、Ｔ[1]は結合手または１もしくは２個のＲ[5]で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物が好ましく、より好ましくは、一般式（ＩＶ－２）において、Ｙ[1]が無置換のメチレン基であり、かつＴ[1]が結合手または無置換のメチレン基である化合物であり、さらに好ましくは、Ｙ[1]が無置換のメチレン基であり、かつＴ[1]が結合手である化合物である。

[0089] 同様に、一般式（ＩＶ－１）で示される化合物のうち、Ｕが１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい５～７員単環またはＣ５～１０の架橋炭素環（基中、Ｒ[7]は前記と同じ意味を表わす。）である場合には、一般式（ＩＶ－３）

[0090] [化18]

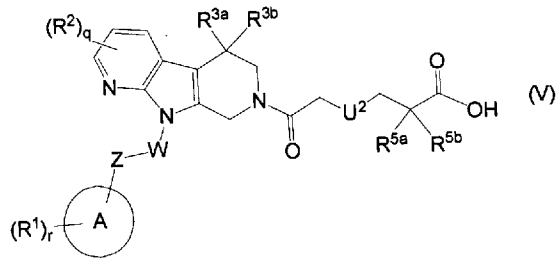


(IV-3)

[0091] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物が好ましく、より好ましくは、一般式（ＩＶ－３）において、Ｙ[1]が無置換のメチレン基を表わし、かつＴ[1]が結合手または無置換のメチレン基である化合物であり、さらに好ましくは、Ｙ[1]が無置換のメチレン基を表わし、かつＴ[1]が結合手である化合物である。

[0092] 一般式（ＩＶ）で示される化合物のうち、Ｕがメチレン基、酸素原子または－ＮＲ[6]－（基中、Ｒ[6]は前記と同じ意味を表わす。）である化合物として好ましくは、一般式（Ｖ）

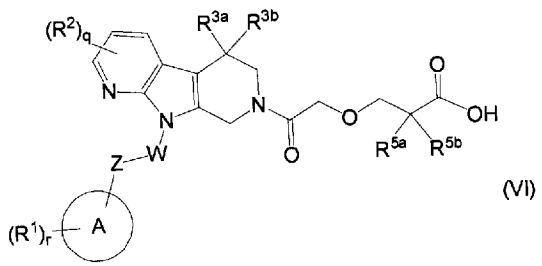
[0093] [化19]



(V)

[0094] （式中、Ｕ[2]はメチレン基、酸素原子または－ＮＲ[6]－を表わし、Ｒ[5a]およびＲ[5b]は各々独立して水素原子またはメチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物であり、より好ましくは、一般式（ＶＩ）

[0095] [化20]



(VI)

[0096] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物である。

[0097] 本発明化合物のうち、Ｕが１～５個のＲ^{7}で置換されていてもよいＣ３～７単環式炭素環またはＣ５～１０の架橋炭素環（基中、Ｒ^{7}は前記と同じ意味を表わす。）であり、環ＡがＣ３～６単環式炭素環またはＣ８～１０二環式炭素環であり、Ｘが窒素原子である化合物として好ましくは、

（１） シス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（２） トランス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（３） （シス－４－｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝シクロヘキシル）酢酸、

（４） （トランス－４－｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝シクロヘキシル）酢酸、

（５） ３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸、

（６） ４－｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝安息香酸、

（７） ４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピ

リジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸、

（８）　シス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（９）　シス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（１０）　シス－４－｛２－オキソ－２－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（１１）　シス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（１２）　シス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（１３）　シス－４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（１５）　シス－４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シク

ロヘキサンカルボン酸、

（１６）　シス－４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（１９）　シス－４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（２２）　トランス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（２３）　トランス－４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（２５）　トランス－４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（２６）　トランス－４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（２９）　トランス－４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサン

カルボン酸、

（３０）　トランス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（３１）　トランス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（３２）　トランス－４－｛２－オキソ－２－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（３３）　トランス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（３６）　シス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（３７）　トランス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（３８）　トランス－４－｛２－［９－（４－シアノベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シ

クロヘキサンカルボン酸、

（３９）　トランス－４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４０）　トランス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４１）　トランス－４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４３）　４－｛２－［９－（４－シアノベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸、

（４４）　シス－４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４５）　シス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４６）　シス－４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４７）　シス－４－｛２－［９－（３，４－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４８）　トランス－４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４９）　トランス－４－｛２－［９－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（５０）　シス－４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（５１）　シス－４－｛２－［９－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（５７）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－エトキシ安息香酸、

（５８）　２－エトキシ－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸、

（５９）　（３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９

ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２ーオキソエチル｝フェニル）酢酸、

（６０）　（３ー｛２ー［９ー（２，４ージフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２ーオキソエチル｝フェニル）酢酸、

（６１）　４ー｛３ー［９ー（３ーフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー３ーオキソプロピル｝安息香酸、

（６２）　４ー｛３ー［９ー（２，４ージフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー３ーオキソプロピル｝安息香酸、

（６３）　３ー｛３ー［９ー（３ーフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー３ーオキソプロピル｝安息香酸、

（６４）　３ー｛３ー［９ー（２，４ージフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー３ーオキソプロピル｝安息香酸、

（６５）　２ークロロー４ー｛２ー［９ー（３ーフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２ーオキソエチル｝安息香酸、

（６６）　３ーフルオロー４ー｛２ー［９ー（３ーフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２ーオキソエチル｝安息香酸、

（６７）　３ークロロー４ー｛２ー［９ー（３ーフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２ーオキソエチル｝安息香酸、

（６８）　２ー｛３ー［９ー（３ーフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］

ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝安息香酸、

（６９）　２－｛３－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝安息香酸、

（７０）　２－クロロ－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝カルボン酸、

（７１）　２－フルオロ－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝カルボン酸、

（７２）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－メチルカルボン酸、

（７３）　４－｛２－［９－（２－シクロヘキシルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸

（７４）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（７５）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－メトキシ安息香酸、

（７６）　（４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸、

（７７）　（４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，

３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸、

（７８）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸、

（７９）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－フルオロ安息香酸、

（８０）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸、

（８１）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（８２）　（２－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸、

（８３）　（２－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸、

（８４）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－メトキシ安息香酸、

（８５）　２－（４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）－２－メチル

プロパン酸、

（８６）　２－（４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）－２－メチルプロパン酸

（８７）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－ヒドロキシ安息香酸、

（８８）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－ヒドロキシ安息香酸、

（８９）　２－（ベンジルオキシ）－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸、

（９０）　４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（９１）　２－メトキシ－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝安息香酸、

（９２）　４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（９３）　４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テ

トラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（９４）　４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（９５）　４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（９７）　４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（９８）　４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（１０１）　４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸、

（１０２）　４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸、

（１０３）　４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸、

（１０４）　２－メチル－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－ト

リフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝安息香酸、

（１０５）　４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸、

（１０６）　４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸、

（１１１）　４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

（１１２）　４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸、

（１１３）　４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸、

（１１４）　４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸、

（１１８）　４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ

］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１１９）　４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１２０）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１２５）　４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１２６）　４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１２７）　２，６－ジメトキシ－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝安息香酸、

（１２８）　４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１２９）　４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ

［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１３０）　４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１３２）　４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１３３）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（１３４）　シス－３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロブタンカルボン酸、

（１３５）　シス－３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロブタンカルボン酸、

（１３６）　トランス－３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロブタンカルボン酸、

（１３７）　トランス－３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピ

ロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロブタンカルボン酸、

（１３８）　４－｛（１Ｅ）－３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソ－１－プロペン－１－イル｝安息香酸、

（１３９）　シス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１４０）　シス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１４１）　トランス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１４２）　トランス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１４３）　トランス－１－メチル－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（１４４）　トランス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［

２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１４５）　トランス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１４６）　トランス－４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１４８）　トランス－４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１４９）　トランス－４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５０）　トランス－４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５１）　トランス－４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５３）　シス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，

３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５４）　シス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５５）　シス－４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５６）　シス－４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５７）　シス－１－メチル－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（１５８）　シス－４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５９）　シス－４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１６０）　シス－４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］

ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１６３）　シス－４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１６９）　トランス－４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１７１）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１７２）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１７３）　（１Ｓ，３Ｓ）－３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１７４）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１７６）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロ

ロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１７７）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１７８）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１７９）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１８０）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１８１）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１８４）　（１Ｒ，３Ｒ）－１，２，２－トリメチル－３－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロペンタンカルボン酸、

（１８７）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′

：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１８８）　（１Ｓ，３Ｓ）－３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１８９）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１９０）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１９１）　４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１９２）　４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１９３）　４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１９４）　４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］

ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１９５）　４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１９６）　４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１９７）　４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（２０１）　４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（２０２）　４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（２０５）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（２０６）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，

３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（２０７）　４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、もしくは

（２０８）　４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

［0098］　本発明化合物のうち、Ｕが酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含み、１～５個のR^7で置換されていてもよい３～７員単環式複素環（基中、R^7は前記と同じ意味を表わす。）であり、環ＡがＣ３～６単環式炭素環またはＣ８～１０二環式炭素環であり、Ｘが窒素原子である化合物として好ましくは、

（１）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、

（２）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸、

（３）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸、

（４）　３－（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸、

（５）　（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）酢酸、

（６）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペリジンカルボン酸、

（７）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－ピペリジンカルボン酸、

（８）　（３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－オキソ－１－イミダゾリジニル）酢酸、

（９）　１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－３－ピペリジンカルボン酸、

（１０）　（４－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）酢酸、

（１１）　（１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－３－ピロリジニル）酢酸

、

（１２）　（４－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－１－ピペラジニル）酢酸

、

（１３）　１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジンカルボン酸、

（１４）　（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－ピロリジニル）酢酸、

（１５）　（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸、

（１６）　（４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸、

（１７）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－ピロリジンカルボン酸、

（１８）　（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジニル）酢酸、

（１９）　（２Ｓ）－１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－ピロリジンカルボン酸、

（２０）　１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－４－ピペリジンカルボン酸、

（２１）　１－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸、

（２３）　（２Ｒ）－１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－ピロリジンカルボン酸、

（２４）　（１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－４－ピペリジニル）酢酸、

（２５）　（１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－ピロリジニル）酢酸、

（２６）　１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－３－ピロリジンカルボン酸、

（２７）　１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－ピペリジンカルボン酸、

（２８）　（１－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸、

（３０）　（４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペリジニル）酢酸、

（３２）　（４－｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝－１－ピペリジニル）酢酸、

（３３）　（４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸、

（３５）　（４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸、

（３８）　１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸、

（４０）　１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸、

（４３）　１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）

－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸、

（４４）　１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸、

（４６）　（１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸、

（４８）　（１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸、

（５２）　（４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸、

（５４）　（４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸、

（５７）　（１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸、

（５８）　（１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，５－ジ

メチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸、

（６１）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－メチル－４－ピペリジンカルボン酸、

（６２）　１－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－メチル－４－ピペリジンカルボン酸、

（６３）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ヒドロキシ－４－ピペリジンカルボン酸、

（６４）　１－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ヒドロキシ－４－ピペリジンカルボン酸、

（６５）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－メトキシ－４－ピペリジンカルボン酸、

（６６）　１－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－メトキシ－４－ピペリジンカルボン酸、

（６７）　ｒｅｌ－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－｛２－［９－（３－フルオロベ

ンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸、

（６８）　ｒｅｌ－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸、

（６９）　ｒｅｌ－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３，５－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸、

（７０）　ｒｅｌ－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３，５－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸、

（７１）　１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジンカルボン酸、

（７２）　１－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジンカルボン酸、

（７３）　５－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－チオフェンカルボン酸、

（７４）　５－｛３－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８

，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－チオフェンカルボン酸、もしくは

（７５）　５－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－チオフェンカルボン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

［0099］　本発明化合物のうち、Ｕが１～５個のＲ[7]で置換されていてもよいＣ３～７単環またはＣ５～１０の架橋式炭素環（基中、Ｒ[7]は前記と同じ意味を表わす。）であり、環Ａが（ｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～６員単環式複素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含むＣ８～１０二環式複素環であり、Ｘが窒素原子である化合物として好ましくは、

（１）　シス－４－（２－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（２）　シス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（３）　トランス－４－（２－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（４）　トランス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５

］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（５）　トランス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（６）　シス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（８）　シス－４－（２－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（９）　シス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（１０）　トランス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（１２）　シス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（１４）　トランス－４－（２－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリ

ド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル｝－2－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（15） トランス－4－（2－｛9－［（1，3－ジメチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル］－5，5－ジメチル－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル｝－2－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（16） トランス－4－（2－｛9－［（2，5－ジメチル－1，3－チアゾール－4－イル）メチル］－5，5－ジメチル－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル｝－2－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（18） 4－（2－｛9－［（6－クロロ－3－ピリジニル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル｝－2－オキソエチル）安息香酸、

（20） 4－（2－｛9－［（1，3－ジメチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル｝－2－オキソエチル）安息香酸、

（21） 4－（2－｛9－［（2，5－ジメチル－1，3－チアゾール－4－イル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル｝－2－オキソエチル）安息香酸、

（22） 4－（2－｛9－［（5－クロロ－2－チエニル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル｝－2－オキソエチル）安息香酸、

（27） ［1－（2－｛9－［（5－クロロ－2－チエニル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル｝－2－オキソエチル）－4－ピペリジニル］酢酸、

（２８）　［１－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－４－ピペリジニル］酢酸、

（２９）　トランス－４－（２－｛９－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（３０）　シス－４－（２－｛９－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（３１）　トランス－４－（２－｛９－［（５－フルオロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（３２）　シス－４－（２－｛９－［（５－フルオロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（４２）　２－メトキシ－４－［２－オキソ－２－（９－｛［５－（トリフルオロメチル）－２－チエニル］メチル｝－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［

（４６）　４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メトキシ安息香酸、

（４７）　４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５

，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メトキシ安息香酸、

（５０）　４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メチル安息香酸、

（５１）　４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メチル安息香酸、

（５８）　４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（５９）　４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２，６－ジメトキシ安息香酸、

（６６）　トランス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（６７）　トランス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（６９）　シス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル

］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（７０）　シス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（８０）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（８１）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（８４）　４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（８５）　４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（９２）　４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（９３）　４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テ

トラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

（９４）　４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（９５）　４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

（９６）　４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（９７）　４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、もしくは

（９９）　４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

［0100］　本発明化合物のうち、Ｕが１～５個のＲ^{7}で置換されていてもよいＣ３～７単環またはＣ５～１０の架橋式炭素環（基中、Ｒ^{7}は前記と同じ意味を表わす。）であり、Ｘが炭素原子である化合物として好ましくは、

（２）　１－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－１，３

，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸、

（３）　（４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸、

（５）　（４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸、

（８）　１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸、

（９）　１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸、

（１２）　シス－４－｛２－［９－（４－シアノベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（１３）　シス－４－（２－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（１５）　シス－４－（２－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（１６）　シス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸、

（１７）　（１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－

２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸、もしくは

（１９）　（１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0101]　本発明化合物のうち、Ｕが酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含み、１～５個のＲ^{7}で置換されていてもよい３～７員単環式複素環（基中、Ｒ^{7}は前記と同じ意味を表わす。）であり、Ｘが炭素原子である化合物として好ましくは、

（１）　［１－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－４－ピペリジニル］酢酸、

（３）　１－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－４－ピペリジンカルボン酸、

（６）　［４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－１－ピペラジニル］酢酸、

（８）　１－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－４－メチル－４－ピペリジンカルボン酸、もしくは

（１３）　ｒｅｌ－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－２，６－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0102]　また、本発明化合物のうち、Ｕがメチレン基、酸素原子または－ＮＲ^{6}－（基中、Ｒ^{6}は前記と同じ意味を表わす。）であり、Ｘが窒素原子であり、環Ａ

がＣ３～６単環式炭素環またはＣ８～１０二環式炭素環である化合物として好ましくは、

（１）　６－［９－（シクロヘキシルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（２）　６－［９－（２－シクロヘキシルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（３）　６－［９－（３－シクロヘキシルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（４）　６－［９－（４－シクロヘキシルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（５）　６－［９－（３，４－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（６）　６－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（７）　６－［９－（３，４－ジメチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（８）　６－［９－（３，５－ジメチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（９）　６－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピ

リジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（１０）　６－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（１１）　６－オキソ－６－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１２）　６－［９－（シクロヘキシルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１３）　６－［９－（２－シクロヘキシルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１４）　６－［９－（３－シクロヘキシルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１５）　６－［９－（４－シクロヘキシルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１６）　６－［９－（３，４－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１７）　６－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１８）　６－［９－（３，４－ジメチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１９）　６－［９－（３，５－ジメチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２０）　６－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２１）　６－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２２）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（２３）　エチル　７－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－オキソヘプタノアート、

（２４）　メチル　６－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（２５）　メチル　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（２６）　エチル　７－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタノアート、

（２７）　エチル　７－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタノアート、

（２８）　エチル　６－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－

７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート、

（２９）　メチル　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート、

（３１）　メチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート、

（３２）　エチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサノアート、

（３３）　５－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－５－オキソペンタン酸、

（３４）　６－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサン酸、

（３５）　７－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－オキソヘプタン酸、

（３６）　６－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（３７）　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（３８）　７－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラ

ヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタン酸、

（３９）　７－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタン酸、

（４０）　６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（４１）　６－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（４２）　７－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタン酸、

（４３）　６－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（４４）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（４５）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（４６）　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（４９）　５－オキソ－５－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３

－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタン酸、

（５０）　７－オキソ－７－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタン酸、

（５１）　６－オキソ－６－［９－（２－フェノキシエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（５２）　３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸、

（５３）　２－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２－メチルプロパン酸、

（５４）　３－（｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸、

（５５）　６－（９′－ベンジル－８′，９′－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，５′－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－７′（６′Ｈ）－イル）－６－オキソヘキサン酸、

（５６）　３－［｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝（メチル）アミノ］－２，２－ジメチルプロパン酸、

（５７）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（５８）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（５９）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６０）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６１）　６－［９－（シクロペンチルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（６２）　６－［９－（３－シクロヘキセン－１－イルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（６３）　６－オキソ－６－｛９－［２－（フェニルチオ）エチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝ヘキサン酸、

（６６）　６－［９－（シクロプロピルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６７）　６－［９－（シクロブチルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６８）　６－［９－（シクロペンチルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジ

ン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６９）　６－［９－（３－シクロヘキセン－１－イルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（７０）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－｛９－［２－（フェニルチオ）エチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝ヘキサン酸、

（７３）　メチル　５－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－５－オキソペンタノアート、

（７４）　メチル　６－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（７５）　メチル　６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサノアート、

（７７）　エチル　７－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタノアート、

（７８）　メチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（７９）　メチル　５－オキソ－５－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタノアート、

（８０）　メチル　６－（９′－ベンジル－８′，９′－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，５′－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３

－ｂ］ピリジン］－７′（６′Ｈ）－イル）－６－オキソヘキサノアート、

（８１）　６－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（８２）　６－オキソ－６－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（８３）　７－オキソ－７－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタン酸、

（８４）　６－オキソ－６－［９－（３－フェノキシプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（８５）　６－［９－（シクロブチルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（８６）　エチル　７－オキソ－７－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタノアート、

（８７）　６－オキソ－６－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（８８）　７－オキソ－７－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタン酸、

（８９）　６－［９－（シクロプロピルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（９０）　メチル　５－オキソ－５－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタノアート、

（９１）　メチル　６－オキソ－６－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサノアート、

（９２）　メチル　６－オキソ－６－［９－（２－フェノキシエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサノアート、

（９３）　５－オキソ－５－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタン酸、

（９４）　エチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサノアート、

（９５）　２－（｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－２－メチルプロパン酸、

（９６）　エチル　７－オキソ－７－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタノアート、

（９７）　メチル　５－オキソ－５－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタノアート、

（９８）　メチル　６－オキソ－６－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［

２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサノアート、

（９９）　エチル　７－オキソ－７－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタノアート、

（１００）　メチル　６－（９－ベンジル－６，６－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサノアート、

（１０１）　５－オキソ－５－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタン酸もしくは

（１０２）　メチル　６－（９－ベンジル－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサノアート、

（１０３）　６－［９－（３－シアノベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１０４）　６－［９－（４－シアノベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１０５）　３－（｛１－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－１－オキソ－２－プロパニル｝アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸、

（１０６）　｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝酢酸、

（１０７）　６－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリ

ジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１０８）　６－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１１１）　｛４－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－４－オキソブトキシ｝酢酸、

（１１４）　５－（｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝オキシ）ペンタン酸、

（１１５）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，４，６－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１１６）　６－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１１７）　６－［９－（２，３－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１１８）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，３，６－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１１９）　６－［９－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

、

（１２０）　６－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１２１）　６－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１２２）　６－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１２３）　６－［９－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１２４）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，３，４－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１２５）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１２６）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（ペンタフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１２９）　６－［９－（２，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９

ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸、

（１３０）　２，２ージメチルー６ーオキソー６ー［９ー（２，４，５ートリフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ヘキサン酸、

（１３１）　６ー［９ー（２ーフルオロー３ーメチルベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸、

（１３３）　２，２ージメチルー６ーオキソー６ー［９ー（２，３，４，５ーテトラフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ヘキサン酸、

（１３５）　２，２ージメチルー６ーオキソー６ー［９ー（２，３，５，６ーテトラフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ヘキサン酸、

（１３６）　６ー［９ー（２ーフルオロー４ーメチルベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸、

（１３９）　６ー［９ー（４ーフルオロー３ーメチルベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸、

（１４２）　５ー（｛［９ー（３ーフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］

ピリジン－７－イル］カルボニル｝オキシ）－２，２－ジメチルペンタン酸
、
（１４３）　４－（｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝オキシ）－２，２－ジメチルブタン酸、
（１４４）　６－［９－（３－フルオロ－５－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸
、
（１５１）　６－［９－（３－フルオロ－４－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸
、
（１５４）　６－［９－（４－クロロ－３－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、
（１５７）　６－［９－（２－フルオロ－５－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸
、
（１５８）　６－［９－（２，６－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、
（１６２）　６－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸
、
（１６３）　６－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９

ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー３，３ージメチルー６ーオキソヘキサン酸、

（１６４）　６ー［９ー（３ークロローフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー３，３ージメチルー６ーオキソヘキサン酸、

（１６６）　６ー［９ー（５ークロローフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸、

（１６７）　２，２ージメチルー６ーオキソー６ー［９ー（２，３，５ートリフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ヘキサン酸、

（１６９）　５ー（｛［９ー（３ーフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］カルボニル｝アミノ）ー２，２ージメチルペンタン酸、

（１７０）　４ー（｛［９ー（３ーフルオロベンジル）ー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］カルボニル｝アミノ）ー２，２ージメチルブタン酸、

（１７１）　６ー［９ー（４ーカルバモイルベンジル）ー１，３，４，９ーテトラヒドロー２Ｈーβーカルボリンー２ーイル］ー２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸、

（１７２）　６ー［９ー（４ーシアノベンジル）ー５，５ージメチルー５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３ーｂ］ピリジンー７ーイル］ー２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸、

（１７４）　６－［９－（４－クロロ－２，６－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１７６）　６－［９－（３－クロロ－２，６－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１７７）　２－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸、

（１７８）　６－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１７９）　３，３－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１８０）　６－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１８１）　３，３－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１８３）　６－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］

ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１８６）　６－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１８８）　３，３－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１８９）　３－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸、

（１９０）　６－［９－（４－クロロ－３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１９１）　６－［９－（４－クロロ－２，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１９２）　６－［９－（４－シアノベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１９３）　３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチル

プロパン酸、

（１９４）　２，２－ジメチル－３－｛２－オキソ－２－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エトキシ｝プロパン酸、

（１９５）　２，２－ジメチル－３－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エトキシ｝プロパン酸、

（１９６）　３－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸、

（１９７）　３－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸、

（１９８）　３－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸、

（１９９）　３－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸、

（２０１）　２，２－ジメチル－３－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル

］エトキシ｝プロパン酸、

（２０３）　３－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸、

（２０６）　３－｛２－［９－（３，４－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸、

（２０７）　３－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸、

（２１０）　２－｛３－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸、

（２１１）　２－｛３－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸、

（２１２）　２－メチル－２－｛３－オキソ－３－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］プロポキシ｝プロパン酸、

（２１３）　２－メチル－２－｛３－オキソ－３－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］プロポキシ

｝プロパン酸、

（２１４）　２－メチル－２－｛３－オキソ－３－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］プロポキシ｝プロパン酸、

（２１５）　２－｛３－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸、

（２１６）　２－｛３－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸、

（２１７）　２－｛３－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸、

（２２６）　６－［９－（３－クロロ－４－メトキシベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２２９）　６－［９－（３－クロロ－４－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２３０）　６－［９－（３－フルオロ－４－メトキシベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２３４）　６－［９－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－５，６

，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２３５）　６－［９－（２－フルオロ－３－メトキシベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２３８）　６－［９－（４－フルオロ－３－メトキシベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２４１）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－６－オキサヘキサン酸、

（２４２）　１－｛４－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－４－オキソブチル｝シクロプロパンカルボン酸、

（２４３）　１－｛４－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－４－オキソブチル｝シクロプロパンカルボン酸、

（２４４）　（２Ｅ）－６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキセン酸、

（２４５）　（２Ｅ）－６－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキセン酸、

（２４６）　（２Ｓ）－２－アミノ－６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキサヘキサン酸、もしくは

（２４７）　（２Ｓ）－２－アミノ－６－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキサヘキサン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0103]　また、本発明化合物のうち、Ｕがメチレン基、酸素原子または－ＮＲ^{6}－（基中、Ｒ^{6}は前記と同じ意味を表わす。）であり、Ｘが炭素原子であり、環ＡがＣ３～６単環式炭素環またはＣ８～１０二環式炭素環である化合物として好ましくは、

（１）　メチル　５－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－５－オキソペンタノアート、

（２）　エチル　６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート、

（３）　６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－６－オキソヘキサン酸、

（４）　７－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－７－オキソヘプタン酸、

（５）　６－［９－（３－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（６）　６－［９－（４－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（７）　６－［９－（４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（８）　６－［９－（３－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒド

ロー２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（９）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（１０）　６－［９－（２－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（１１）　６－［９－（４－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（１２）　６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサン酸、

（１３）　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（１６）　６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１７）　７－［９－（４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタン酸、

（１８）　７－［９－（３－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタン酸、

（１９）　７－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタン酸、

（２０）　７－オキソ－７－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘプタン酸、

（２１）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサン酸、

（２２）　６－｛９－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－６－オキソ

ヘキサン酸、

（２３）　７－｛９－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－７－オキソヘプタン酸、

（２４）　６－｛９－［３－（３－クロロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－６－オキソヘキサン酸、

（２５）　７－｛９－［３－（３－クロロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－７－オキソヘプタン酸、

（２６）　６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２７）　メチル　６－［９－（３－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（２８）　メチル　６－［９－（４－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（２９）　メチル　６－［９－（４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（３０）　メチル　６－［９－（３－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（３１）　メチル　６－［９－（２－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（３２）　メチル　６－［９－（４－メチルベンジル）－１，３，４，９－

テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（３３）　メチル　６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサノアート、

（３４）　メチル　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（３６）　エチル　７－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタノアート、

（３７）　エチル　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサノアート、

（３８）　６－［９－（３－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（３９）　６－［９－（２－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（４０）　メチル　６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－６－オキソヘキサノアート、

（４１）　エチル　７－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－７－オキソヘプタノアート、

（４２）　メチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（４３）　メチル　６－［９－（３－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（４４）　メチル　４－｛［２－（６－メトキシ－６－オキソヘキサノイル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９Ｈ－β－カルボリン－９－イル］メチル｝ベンゾアート、

（４５）　メチル　６－［９－（４－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（４７）　エチル　７－オキソ－７－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘプタノアート、

（４８）　エチル　７－［９－（４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタノアート、

（４９）　エチル　７－［９－（３－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタノアート、

（５０）　メチル　６－｛９－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－６－オキソヘキサノアート、

（５１）　エチル　７－｛９－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－７－オキソヘプタノアート、

（５２）　エチル　６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサノアート、

（５３）　５－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－５－オキソペンタン酸、

（５４）　６－［９－（２－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（５５）　６－［９－（２－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（５６）　６－［９－（４－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（５７）　メチル　６－［９－（２－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（５８）　メチル　６－［９－（２－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（５９）　メチル　６－｛９－［３－（３－クロロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－６－オキソヘキサノアート、

（６０）　エチル　７－｛９－［３－（３－クロロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－７－オキソヘプタノアート、

（６２）　メチル　６－［９－（２－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート、

（６３）　メチル　２－｛［２－（６－メトキシ－６－オキソヘキサノイル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９Ｈ－β－カルボリン－９－イル］メチル｝ベンゾアート、

（６４）　メチル　６－オキソ－６－｛９－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝ヘキサノアート、

（６８）　６－［９－（３－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６９）　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（７０）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（７１）　６－［９－（４－シアノベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、もしくは

（７５）　６－［９－（４－シアノベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

［0104］　また、本発明化合物のうち、Ｕがメチレン基、酸素原子または－ＮＲ^{6}－（基中、Ｒ^{6}は前記と同じ意味を表わす。）であり、Ｘが窒素原子であり、環Ａが（ｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～６員単環式複素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含むＣ８～１０二環式複素環である化合物として好ましくは、

（１）　６－オキソ－６－［９－（２－チエニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（２）　６－オキソ－６－［９－（３－チエニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（３）　６－｛９－［（５，６－ジクロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸、

（４）　６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸、

（９）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２－チエニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

（１０）　２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３－チエニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（１１）　６－｛９－［（５，６－ジクロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１２）　６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１７）　メチル　６－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサノアート、

（２０）　６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２２）　６－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２３）　６－｛９－［（１－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸、

（２４）　６－［９－（２－フリルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２５）　６－［９－（３－フリルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２８）　メチル　６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート、

（３０）　６－オキソ－６－［９－（３－ピリジニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸、

（３１）　６－［９－（２－フリルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（３２）　６－［９－（３－フリルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸、

（３４）　２，２－ジメチル－６－｛９－［（５－メチル－３－イソオキサゾリル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸、

（３６）　メチル　２，２－ジメチル－６－｛９－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－

ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル}－6－オキソヘキサノアート、

（37） 6－オキソ－6－［9－（4－ピリジニルメチル）－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル］ヘキサン酸、

（38） 2，2－ジメチル－6－{9－［（1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル}－6－オキソヘキサン酸、

（40） 6－{9－［（5－メチル－3－イソオキサゾリル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル}－6－オキソヘキサン酸、

（43） 6－オキソ－6－［9－（2－ピリジニルメチル）－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル］ヘキサン酸、

（44） 2，2－ジメチル－6－{9－［（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル}－6－オキソヘキサン酸、

（46） 6－{9－［（1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル}－6－オキソヘキサン酸、

（47） 6－{9－［（1－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル}－6－オキソヘキサン酸、

（50） 2，2－ジメチル－6－{9－［（1－メチル－1H－イミダゾール－2－イル）メチル］－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル}－6－

オキソヘキサン酸、

（５２）　６－（９－ベンジル－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサン酸、

（５５）　６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（５６）　６－｛９－［（５－フルオロ－２－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（５７）　２，２－ジメチル－６－｛９－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸、

（５８）　６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（５９）　６－｛９－［（３－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６０）　６－｛９－［（６－クロロ－２－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６１）　６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６２）　６－｛９－［（３－フルオロ－４－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６３）　６－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸、

（６４）　６－｛９－［（５－フルオロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６５）　６－｛９－［（３－フルオロ－２－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６６）　６－｛９－［（４－クロロ－２－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６７）　６－｛９－［（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６８）　６－｛９－［（２－クロロ－４－ピリジニル）メチル］－５，６

，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（６９）　６－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（７０）　６－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（７４）　６－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（７６）　６－｛９－［（５－カルバモイル－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（７７）　６－｛９－［（５－シアノ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（７９）　６－｛９－［（２－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（８２）　６－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，

８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（８４）　６－｛９－［（４－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（８５）　６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（８９）　６－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（９０）　６－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（９１）　６－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（９５）　６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（９６）　６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル

）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（９７）　６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（９８）　６－｛９－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（９９）　３－（２－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエトキシ）－２，２－ジメチルプロパン酸、

（１００）　３－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエトキシ）－２，２－ジメチルプロパン酸、

（１０１）　３－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエトキシ）－２，２－ジメチルプロパン酸、

（１０２）　３－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエトキシ）－２，２－ジメチルプロパン酸、

（１０６）２－（３－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５

，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３－オキソプロポキシ）－２－メチルプロパン酸、

（１０７）２－（３－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３－オキソプロポキシ）－２－メチルプロパン酸、

（１０８）２－（３－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３－オキソプロポキシ）－２－メチルプロパン酸、

（１１１）　６－｛９－［（４，５－ジクロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１１２）　６－｛９－［（５－フルオロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（１１８）　２，２－ジメチル－６－｛９－［（２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸、

（１２７）　（２Ｚ）－６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキセン酸、もしくは

（１２８）　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリ

ジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキシン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0105] また、本発明化合物のうち、Ｕがメチレン基、酸素原子または－ＮＲ^{6}－（基中、Ｒ^{6}は前記と同じ意味を表わす。）であり、Ｘが炭素原子であり、環Ａが（ｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～６員単環式複素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含むＣ８～１０二環式複素環である化合物として好ましくは、

（１） ６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（２） ６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（３） ６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（５） ６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、

（７） ６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、もしくは

（８） ６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグである。

[0106] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように

記号

[0107] [化21]



[0108] は紙面の向こう側（すなわちα－配置）に結合していることを表わし、

[0109] [化22]



[0110] は紙面の手前側（すなわちβ－配置）に結合していることを表わし、

[0111] [化23]



[0112] は、α－配置、β－配置またはそれらの任意の混合物であることを表わす。

[0113] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、不斉炭素の存在等による異性体（Ｒ、Ｓ体、α、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（Ｄ、Ｌ、ｄ、ｌ体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物（例えば、アミド結合に生じる互変異性体等）、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物はすべて本発明に含まれる。

[0114] 一般式（Ｉ）で示される化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩等）、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩または薬学的に許容される有機アミン（例えば、テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン

、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン等）の塩等が挙げられる。

[0115] 一般式（Ｉ）で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）との溶媒和物が挙げられる。

[0116] また、一般式（Ｉ）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式（Ｉ）で示される化合物に変換される化合物をいう。具体的には、一般式（Ｉ）で示される化合物がアミノ基を有する場合、例えば、該アミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物、一般式（Ｉ）で示される化合物が水酸基を有する場合、例えば、該水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物、一般式（Ｉ）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、例えば、該カルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物が挙げられるが、これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式（Ｉ）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式（Ｉ）で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店１９

９０年刊「医薬品の開発」第７巻「分子設計」１６３～１９８頁に記載されているような、生理的条件で一般式（Ｉ）で示される化合物に変化するものであってもよい。

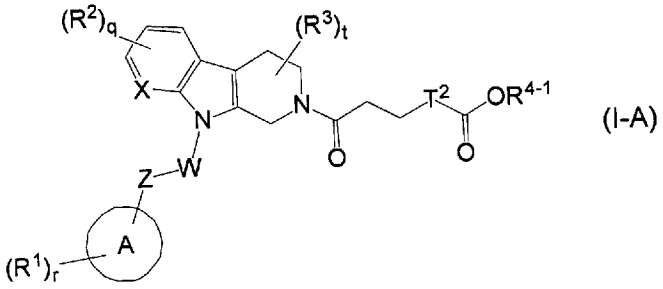
[0117] さらに、一般式（Ｉ）で示される化合物を構成する各原子は、その同位元素（例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉ等）等で置換されていてもよい。

[0118] ［本発明化合物の製造方法］

一般式（Ｉ）で示される本発明化合物は、例えば、以下に示す方法、実施例に示す方法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0119] 一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、一般式（Ｉ－Ａ）

[0120] [化24]



(I-A)

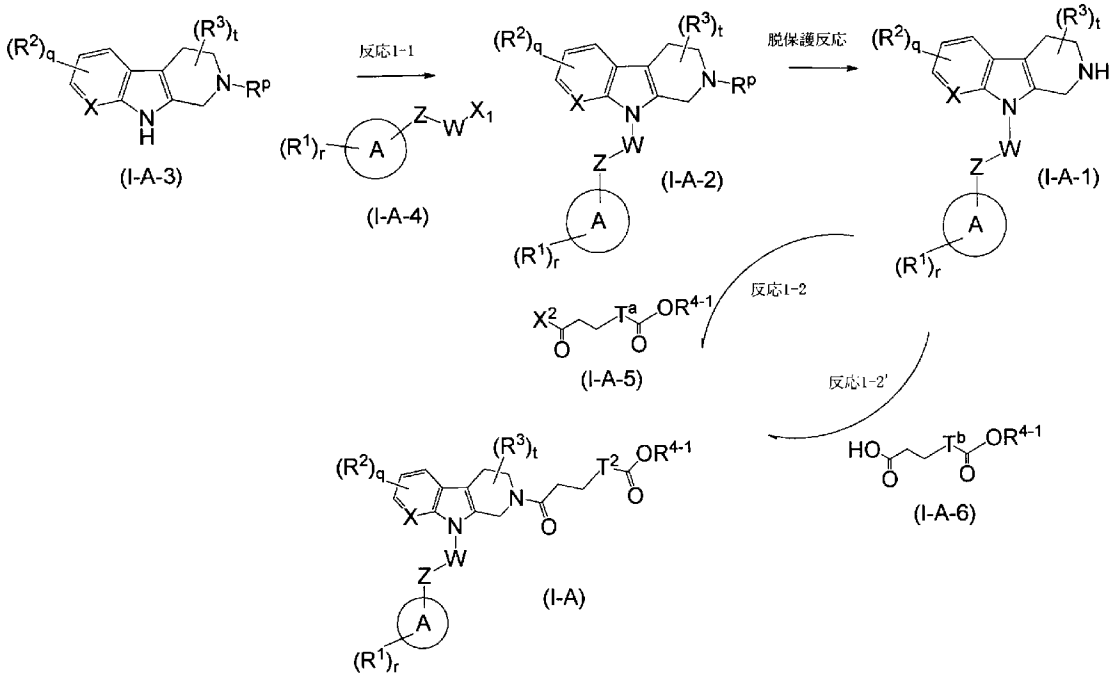
[0121] （式中、Ｔ^{2}は１または２個のＲ^{5}で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～３アルキレン基を表わし、Ｒ$^{4-1}$は、Ｃ１～４アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の反応工程式１に示される方法で製造することができ、一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｕがメチレン基であって、Ｔが１または２個のＲ^{5}で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～３アルキレン基（基中、Ｒ^{5}は前記と同じ意味を表わす。）であり、かつＲ^{4}が水素原子である化合物は、一般式（Ｉ－Ａ）で示される化合物をさらに脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0122] ここで、脱保護反応は、例えば、アルカリ加水分解による脱保護反応の場合には、例えば、有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば

、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、０～４０℃で行なわれる。

[0123] [化25]

反応工程式１



[0124] （式中、Ｒ^{p}はアミノ基の保護基（例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルカルボニル基、トリチル基、ｏ－ニトロベンゼンスルフェニル基等）を表わし、Ｘ^{1}およびＸ^{2}はハロゲン原子を表わし、Ｔ^{a}は無置換の直鎖Ｃ１～３アルキレン基を表わし、Ｔ^{b}は１または２個のＲ^{5}で置換された直鎖Ｃ１～３アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

反応工程式１中、反応１－１は公知であり、例えば、塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等）存在下、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルア

セタミド、酢酸エチル等）中、および触媒（例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等）の存在下または非存在下、一般式（Ｉ－Ａ－３）で示される化合物と一般式（Ｉ－Ａ－４）で示される化合物とを０℃～還流温度で反応させることにより行なうことができる。

[0125] 反応工程式１中、反応１－２は公知であり、例えば、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、一般式（Ｉ－Ａ－１）で示される化合物と一般式（Ｉ－Ａ－５）で示される化合物とを－２０℃～還流温度で反応させることにより行なうことができる。または、有機溶媒（例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中、アルカリ水溶液（例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、一般式（Ｉ－Ａ－１）で示される化合物と一般式（Ｉ－Ａ－５）で示される化合物とを０℃～還流温度で反応させることにより行なうこともできる。

[0126] 反応工程式１中、反応１－２′は公知であり、例えば、縮合剤を用いる方法、酸ハライドを用いる方法および混合酸無水物を用いる方法等で行うことができる。

[0127] 縮合剤を用いる方法は、例えば、一般式（Ｉ－Ａ－１）で示される化合物と一般式（Ｉ－Ａ－６）で示される化合物を、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒下で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（例えば、１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、エチレンジクロリド（ＥＤＣ）、１，１′－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、２－クロロ－１－メチルピリジニウムヨウ素、１－プロピルホスホン酸環状無水物（ＰＰＡ）等）を用い、１－ヒドロキシ

ベンズトリアゾール（ＨＯＢｔ）を用いるか用いないで、０℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。

[0128] 酸ハライドを用いる方法は、例えば、一般式（Ｉ－Ａ－６）で示される化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（例えば、オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と－２０℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、一般式（Ｉ－Ａ－１）で示される化合物と有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、０℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中、相間移動触媒（例えば、テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等）の存在下または非存在下、アルカリ水溶液（例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、一般式（Ｉ－Ａ－１）で示される化合物と０℃～還流温度で反応させることにより行なうこともできる。

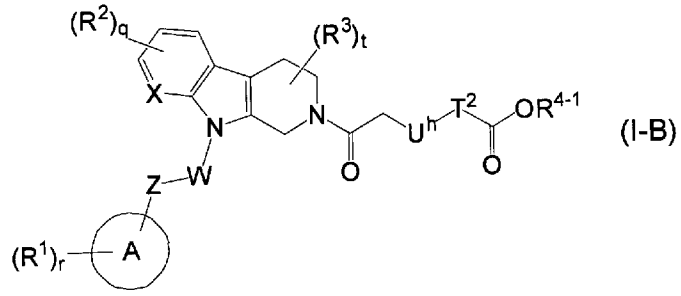
[0129] 一方、混合酸無水物を用いる方法は、例えば、一般式（Ｉ－Ａ－６）で示される化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒下で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（例えば、ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、０～還流温度で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、

ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、一般式（Ｉ－Ａ－１）で示される化合物と０℃～還流温度で反応させることにより行なうこともできる。

[0130] これらの反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

[0131] 一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、一般式（Ｉ－Ｂ）

[0132] [化26]



[0133] （式中、U^hは、酸素原子または－ＮＲ^6－を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の反応工程式２に示される方法で製造することができ、一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｕが－Ｎ（ＣＨ$_3$）－である化合物は、一般式（Ｉ－Ｂ）で示される化合物のうち、U^hが－ＮＨ－である化合物をさらに還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。一方、一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｕが酸素原子または－ＮＲ^6－（基中、Ｒ^{6}は前記と同じ意味を表わす。）であって、Ｔが１または２個のＲ^{5}で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～３アルキレン基（基中、Ｒ^{5}は前記と同じ意味を表わす。）であり、かつＲ^{4}が水素原子である化合物は、一般式（Ｉ－Ｂ）で示される化合物をさらに脱保護反応に付すことにより製造することができる。

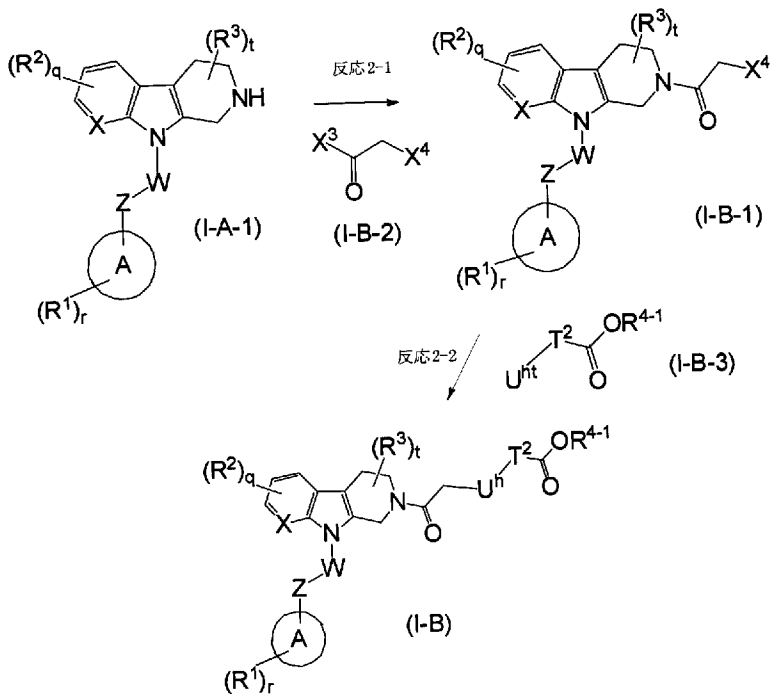
[0134] ここで、還元的アミノ化反応はよく知られており、例えば、不活性有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）および酢酸の混合溶媒中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等）の存在下、０～１００℃

で反応させることにより行なわれる。

[0135] 一方、脱保護反応は、例えば、アルカリ加水分解による脱保護反応の場合には、例えば、有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、０～４０℃で行なわれる。

[0136] [化27]

反応工程式２

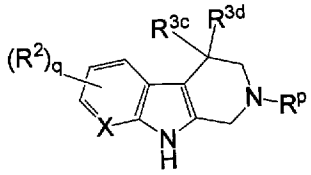


[0137] （式中、X^3およびX^4は各々独立してハロゲン原子を表わし、U^{ht}は水酸基またはアミノ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

反応工程式２中、反応２－１は上記反応１－２と同様の方法で行うことができ、反応２－２は上記反応１－１と同様の方法で行うことができる。

[0138] 反応工程式１中の一般式（Ｉ－Ａ－３）で示される化合物のうち、一般式（Ｉ－Ａ－３ａ）

[0139] [化28]

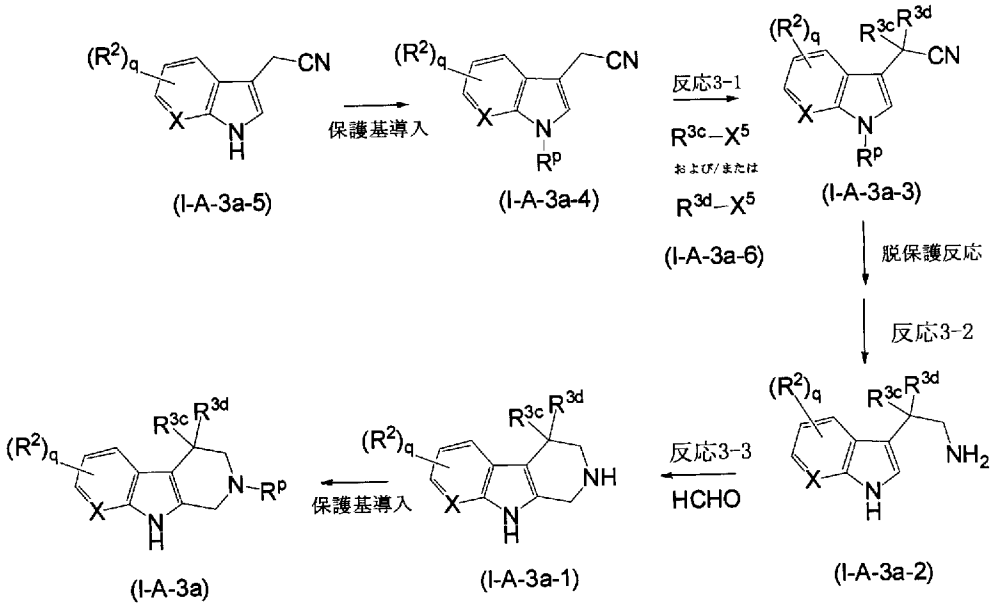


(I-A-3a)

[0140] （式中、R^{3c}およびR^{3d}は各々独立してメチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の反応工程式３で示される方法で製造することができる。

[0141] [化29]

反応工程式３



[0142] （式中、X^5はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

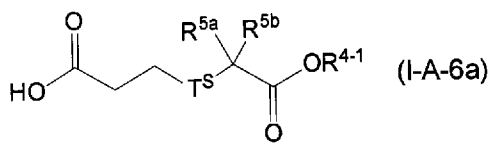
反応工程式３中、反応３－１は反応１－１と同様の方法で行うことができる。反応３－２は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等）中で還元剤（水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ボラン－ピリジン錯体、ボラン－テトラヒドロフラン錯体等）存在下、約－１０℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。また、不活性溶媒［エーテル

系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの２以上の混合溶媒等］中、水素化触媒（例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等）の存在下、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等）または有機酸（例えば、酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等）の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、０～２００℃の温度で行なわれる。無機酸または有機酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

[0143] また、反応３－３は公知であり、例えば、酸（例えば、塩化水素、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等）存在下、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、酢酸エチル等）中、一般式（Ｉ－Ａ－３ａ－２）で示される化合物とホルムアルデヒドとを０℃～還流温度で反応させることにより行なうことができる。

[0144] 反応工程式１中の一般式（Ｉ－Ａ－６）で示される化合物のうち、一般式（Ｉ－Ａ－６ａ）

[0145] [化30]



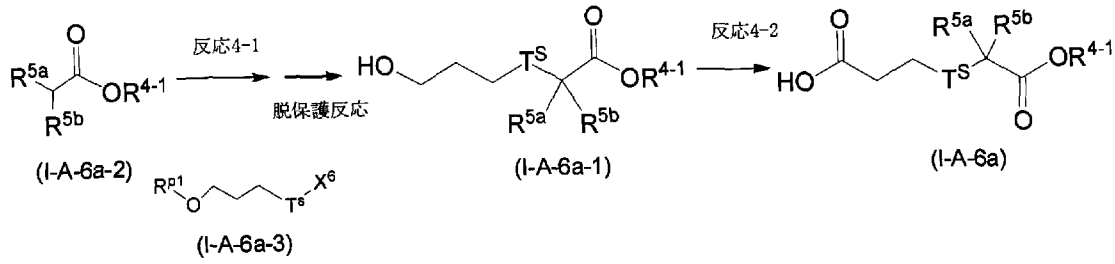
(I-A-6a)

[0146] （式中、T^Sはメチレン基またはエチレン基を表わし、その他の記号は前記と

同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の反応工程式４で示される方法で製造することができる。

[0147] [化31]

反応工程式４

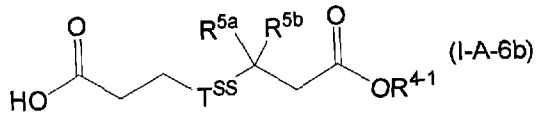


[0148] （式中、X^6は脱離基（例えば、ハロゲン原子等）を表わし、R^{p1}は水酸基の保護基（例えば、メトキシメチル基、ベンジル基またはテトラヒドロピラニル基等）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

反応工程式４中、反応４－１は公知であり、例えば、塩基（例えば、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミドおよびナトリウムヘキサメチルジシラジド等）存在下、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等）中、一般式（Ｉ－Ａ－６ａ－２）で示される化合物と一般式（Ｉ－Ａ－６ａ－３）で示される化合物とを－７８℃～還流温度で反応させることにより行なうことができる。

[0149] 一方、一般式（Ｉ－Ａ－６）で示される化合物のうち、一般式（Ｉ－Ａ－６ｂ）

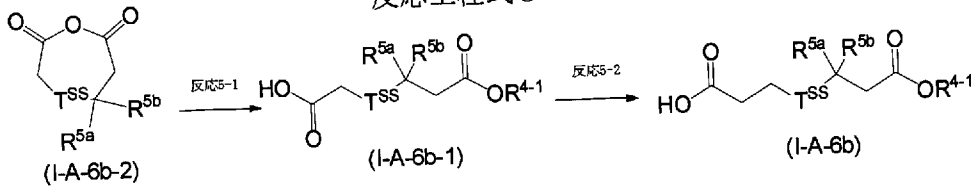
[0150] [化32]



[0151] （式中、T^{SS}は結合手またはメチレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の反応工程式５で示される方法で製造することができる。

[0152] [化33]

反応工程式５



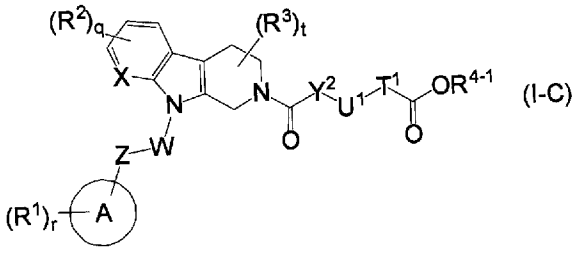
[0153] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

反応工程式５中、反応５－１は公知であり、例えば、塩基（例えば、ナトリウムメトキシド，ナトリウムエトキシド等）存在下または非存在下、有機溶媒（例えば、メタノール，エタノール等）中、０℃～還流温度下で行なうことができる。また、反応５－２は公知であり、例えば、一般式（Ｉ－Ａ－６ｂ－１）で示される化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（例えば、オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）とー２０℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドをジアゾメチル化剤（例えば、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタン等）の存在下、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、－２０℃～還流温度で反応させ、得られたジアゾメチルケトンを有機溶媒（例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）存在下、触媒（例えば、酸化銀、酢酸銀等）存在下または非存在下、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等）の存在下、－２０℃～還流温度で反応に付すことによって行うことができる。

[0154] 一般式（Ｉ－Ｃ）

[0155]

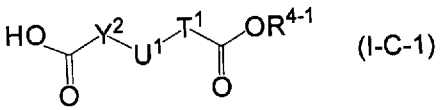
[化34]



(I-C)

[0156] （式中、Ｙ[2]は結合手または１もしくは２個のＲ[8]で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物のうち、Ｕ[1]が表わす「１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい５～７員単環（基中、Ｒ[7]は前記と同じ意味を表わす。）」における「５～７員単環」が、Ｃ５～７単環式炭素環またはＹ[2]に結合する炭素原子を有する５～７員単環式複素環であるか、またはＵ[1]が１～５個のＲ[7]で置換されていてもよいＣ５～１０の架橋炭素環である場合、一般式（Ｉ－Ａ－１）で示される化合物と一般式（Ｉ－Ｃ－１）

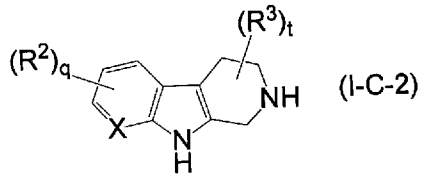
[0157] [化35]



(I-C-1)

[0158] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物とを、反応工程式１における反応１－２′と同様の反応に付すことにより製造することができ、また、一般式（Ｉ－Ｃ－２）

[0159] [化36]



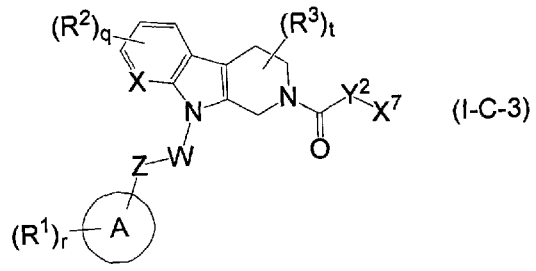
(I-C-2)

[0160] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と一般式（Ｉ－Ｃ－１）で示される化合物とを反応工程式１における反応１－２′と同様の反応に付し、さらに、一般式（Ｉ－Ａ－４）で示される化合物を用いて反応工程式１における反応１－１と同様の反応に付すことにより製造

することもできる。

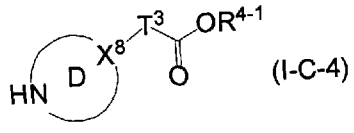
[0161] 一方、一般式（Ｉ－Ｃ）で示される化合物のうち、Ｕ[1]が表わす「１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい５～７員単環（基中、Ｒ[7]は前記と同じ意味を表わす。）」における「５～７員単環」が、Ｙ[2]に結合する窒素原子を有する５～７員単環式含窒素複素環である化合物は、一般式（Ｉ－Ｃ－３）

[0162] [化37]



[0163] （式中、Ｘ[7]はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と一般式（Ｉ－Ｃ－４）

[0164] [化38]



[0165] （式中、環Ｄは１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい５～７員単環式含窒素複素環（基中、Ｒ[7]は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、Ｘ[8]は炭素原子または窒素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物とを、反応工程式１における反応１－１と同様の反応に付すことにより製造することができる。さらに、一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｕが１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい５～７員単環またはＣ５～１０の架橋炭素環（基中、Ｒ[7]は前記と同じ意味を表わす。）であり、Ｙが結合手または１もしくは２のＲ[8]で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基（基中、Ｒ[8]は前記と同じ意味を表わす。）であり、Ｔが結合手または１もしくは２個のＲ[5]で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基（基中、Ｒ[5]は前記と同じ意味を表わす。）であって、Ｒ[4]が水素原子である化合物は、一般式（Ｉ－Ｃ）で示される化合物をさらに脱保護反応に付すこと

により製造することができる。ここで、環Ｄが表わす「１～５個のＲ^{7}で置換されていてもよい５～７員単環式含窒素複素環」における「５～７員単環式含窒素複素環」としては、例えば、ピロール、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、トリアゾール、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾール、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、アゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピンおよびパーヒドロチアジアゼピンが挙げられる。

[0166] なお、一般式（Ｉ－Ｃ－３）で示される化合物は、反応工程式２における一般式（Ｉ－Ｂ-１）で示される化合物を製造する方法と同様の方法で製造することができる。

[0167] 上記反応工程式中、アミノ基に保護基を導入する方法は、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法、例えば、Ｒ^{p}がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルカルボニル基、トリチル基、ｏ－ニトロベンゼンスルフェニル基等の保護基導入においては、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカー

ボネート、ベンジルオキシカルボニルクロリド、フルオレニルカルボニルクロリド、トリチルクロリド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェニルクロリド等をそれぞれ用いて、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチルまたは水等の溶媒中、－５０～１００℃で反応させて行うことができる。この際、必要により、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、２－エチルヘキサン酸ナトリウムおよび２－エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩または水酸化ナトリウムおよび炭酸カリウム等の無機塩基等の塩基を用いて行うことができる。

[0168] 上記反応工程式中、カルボキシル基、水酸基またはアミノ基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、アルカリ加水分解による脱保護反応、酸性条件下における脱保護反応、加水素分解による脱保護反応、シリル基の脱保護反応、金属を用いた脱保護反応、有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

[0169] 例えば、アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

[0170] 一方、酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、１，４－ジオキサン、酢酸エチル、アニソールなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸など）、または無機酸（塩酸、硫酸など）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸など）中、０～１００℃の温度で行なわれる。

[0171] 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒド

ロフラン、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなど）、アルコール系（メタノール、エタノールなど）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエンなど）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル系（アセトニトリルなど）、アミド系（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなど）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの２以上の混合溶媒など）中、触媒（パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケルなど）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、０～２００℃の温度で行なわれる。

[0172] シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和し得る有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

[0173] 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、ｐＨ４．２～７．２の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフランなどの有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、０～４０℃の温度で行なわれる。

[0174] 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、１，４－ジオキサン、エタノールなど）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジンなど）、有機酸（酢酸、ギ酸、２－エチルヘキサン酸など）および／または有機酸塩（２－エチルヘキサン酸ナトリウム、２－エチルヘキサン酸カリウムなど）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィンなど）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（Ｉ）など）を用いて、０～４０℃の温度で行なわれる。

[0175] また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

[0176] カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル、エチル、ｔｅｒｔ－ブチル、トリクロロエチル、ベンジル（Ｂｎ）、フェナシル、ｐ－メトキシベンジル、トリチル、２－クロロトリチル等が挙げられる。

[0177] アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）基、１－メチル－１－（４－ビフェニル）エトキシカルボニル（Ｂｐｏｃ）基、トリフルオロアセチル基、９－フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル（Ｂｎ）基、ｐ－メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）基、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭ）基等が挙げられる。

[0178] 水酸基の保護基としては、例えば、メチル、トリチル、メトキシメチル（ＭＯＭ）、１－エトキシエチル（ＥＥ）、メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２－テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、アセチル（Ａｃ）、ピバロイル、ベンゾイル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、アリルオキシカルボニル（Ａｌｌｏｃ）、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル（Ｔｒｏｃ）等が挙げられる。

[0179] 本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations：A Guide to Functional Group Preparations、2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) 等に記載された方法、または公知の方法を一部改変した方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。

[0180] 本明細書中の各反応において、原料として用いた、各々一般式（Ｉ－Ａ－３）、一般式（Ｉ－Ａ－４）、一般式（Ｉ－Ａ－５）、一般式（Ｉ－Ａ－６

）、一般式（Ｉ－Ｂ－２）、一般式（Ｉ－Ｂ－３）、一般式（Ｉ－Ａ－３ａ－５）、一般式（Ｉ－Ａ－３ａ－６）、一般式（Ｉ－Ａ－６ａ－２）、一般式（Ｉ－Ａ－６ａ－３）、一般式（Ｉ－Ａ－６ｂ－２）、一般式（Ｉ－Ｃ－１）、一般式（Ｉ－Ｃ－２）および一般式（Ｉ－Ｃ－４）で示される化合物は公知であるか、あるいはTerahedron Letters, 2002, Vol.43, No.22, p.4059-4061およびWO2000/52032等の公知の方法により容易に製造することができる。

[0181] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

[0182] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

[0183] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[0184] ［毒性］

本発明化合物の毒性は低いものであるため、医薬品として安全に使用することができる。

[0185] ［医薬品への適用］

本発明化合物は、尿排出障害、特に、前立腺肥大に伴う尿排出障害の予防、治療および／または尿排出障害に伴う症状（例えば、尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下等）の改善剤として有用である。また、本発明化合物は、癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチの治療剤としても有用である。

[0186] 本発明化合物は、例えば、（１）その予防、治療および／または症状改善効果の補完および／または増強、（２）その動態・吸収改善、投与量の低減および／または（３）その副作用の軽減のために、例えば、α１遮断薬（例えば、タムスロシン、シロドシン、プラゾシン、テラゾシン、ブナゾシン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、メシル酸ドキサゾシン、ウラピジル、ＡＩＯ－８５０７Ｌ等）等、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ジスチグミン、ネオスチグミン等）、５αーリダクターゼ阻害薬（例えば、フィナステリド、ＧＩ－９９８７４５等）または抗アンドロゲン剤（例えば、オキセンドロン、酢酸オサテロン、ビカルタミド等）とともに組み合わせて投与してもよい。

[0187] 本発明化合物とそれら他の薬剤の併用剤は、１つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

[0188] 前記他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明化合物１質量部に対し、他の薬剤を０．０１乃至１００質量部用いればよい。他の薬剤は任意の２種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、前記他の薬剤には、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0189] 本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

[0190] 本発明化合物の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、１μｇから１ｇの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、０．１μｇから３００ｍｇの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日１時間から２４時間の範囲で静脈内に持続投与される。

[0191] もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

[0192] 本発明化合物または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤もしくは内服用液剤、経口投与における徐放性製剤または非経口投与のための注射剤、外用剤、吸入剤もしくは坐剤等として用いられる。

[0193] 経口投与のための内服用固形剤には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤および顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

[0194] このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また２以上の層で被覆していてもよい。さらに、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

[0195] 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤

、シロップ剤およびエリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノール、またはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらに、この液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤または緩衝剤等を含有していてもよい。

[0196] また、経口投与における徐放性製剤もまた有効である。これらの徐放性製剤に用いるゲル形成物質とは、溶媒を含んで膨潤し、そのコロイド粒子が互いにつながり、三次元の網目構造をとり、流動性を失ったゼリー様の物体を形成し得る物質である。製剤上は、主に結合剤、増粘剤および徐放性基剤として使用される。例えば、アラビアゴム、カンテン、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、グアガム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセルロースまたはヒドロキシエチルメチルセルロースが使用できる。

[0197] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらに、この注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート８０（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤または保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また、無菌の固形剤（例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解される。）として使用することもできる。

[0198] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、噴霧剤、吸入剤、スプレ

ー剤、エアゾル剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

[0199] 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第２８６８６９１号および同第３０９５３５５号に詳しく記載されている。

[0200] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

[0201] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

[0202] 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

[0203] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）または吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

[0204] 吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

[0205] 軟膏剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和または溶融させて調製される。軟膏基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチ

ン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤またはかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは２種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0206] ゲル剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0207] クリーム剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造される。クリーム基剤は、公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アル

コール（例えば、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール等）、高級アルコール（例えば、２－ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0208] 湿布剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0209] 貼付剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤およびかぶれ防止剤から選ばれるものが単独でまたは２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0210] リニメント剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤および懸濁化剤等から選ばれるものが単独でまたは２種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤または着香剤等を含んでいてもよい。

[0211] 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[0212] 本明細書において明示的に引用される全ての特許文献および非特許文献もしくは参考文献の内容は全て本明細書の一部としてここに引用する。

実施例

[0213] 以下、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。本発明の化合物名および実施例に示す化合物名は、ＡＣＤ／Ｎａｍｅ（バージョン６．００、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｉｎｃ．社製）によって命名した。

[0214] クロマトグラフィーによる分離の箇所およびＴＬＣに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。ＮＭＲの箇所に示した数値は記載した測定溶媒を用いた時の^{1}Ｈ－ＮＭＲの測定値である。

[0215] ＨＰＬＣ保持時間を測定するための逆相高速液体クロマトグラフィー分析条件は以下の通りである。

使用機器：Ｗａｔｅｒｓ ＬＣ／ＭＳ

質量分析計：Ｗａｔｅｒｓ社製ＺＭＤ４０００

ＥＬＳＤ検出器：Ｓｅｄｅｘ社製７５ ＥＬＳ ｄｅｔｅｃｔｏｒ

カラム：ＵＮＩＺＯＮ ＵＳ－Ｃ１８，５ｕｍ，５０ｘ４．６ｍｍ

カラム温度：５０℃

流速：３ｍＬ／分

移動相Ａ：０．１％（トリフルオロ酢酸－５％メタノール）／水溶液

移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸－メタノール溶液

ＬＣ－ＭＳ／ＥＬＳ Ｇｒａｄｉｅｎｔ：

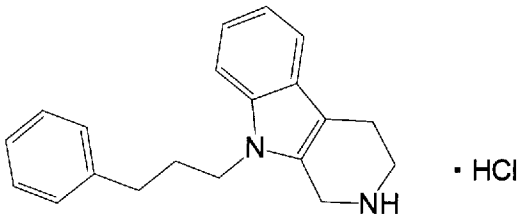
[0216]

[表1]

時間(分)	%A	%B
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

[0217] 実施例１：９－（３－フェニルプロピル）－２，３，４，９－テトラヒドロ－１Ｈ－β－カルボリン　塩酸塩

[0218] [化39]



[0219] ｔｅｒｔ－ブチル　１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－カルボキシラート（ＣＡＳ　Ｎｏ．１６８８２４－９４－０）（５４５ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）に溶解し、（３－ブロモプロピル）ベンゼン（４７８ｍｇ）、テトラブチルアンモニウムブロミド（３２ｍｇ）、炭酸セシウム（７８２ｍｇ）を順次加え、６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９：１）で精製した。さらに、得られた化合物（１６２ｍｇ）に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（３ｍＬ）を室温で加え、１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（１２１ｍｇ）を得た。

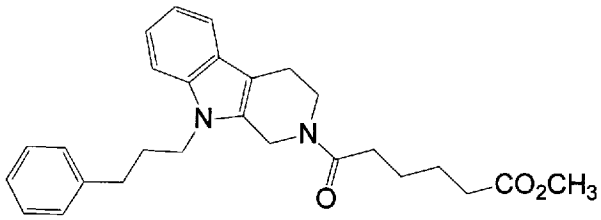
TLC : Rf 0.47 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.84 - 2.04 (m, 2 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 2.94 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.41 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 4.12 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 7.00 - 7.10 (m, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 4 H), 7.22 - 7.34

(m, 2 H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 9.67 (s, 2 H)。

[0220] 実施例２：メチル　６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサノアート

[0221] [化40]



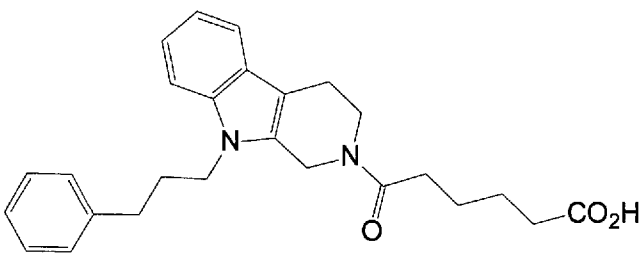
[0222] 実施例１で製造した化合物（１００ｍｇ）のピリジン（１ｍＬ）溶液に、室温でメチル　６－クロロ－６－オキソヘキサノアート（０．０５２ｍＬ）を加え、２時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝６：４）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（９０ｍｇ）を得た。

TLC : Rf 0.45（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.57 - 1.86 (m, 4 H) 2.00 - 2.25 (m, 2 H) 2.33 - 2.42 (m, 2 H) 2.45 - 2.57 (m, 2 H) 2.59 - 2.96 (m, 4 H) 3.62 - 3.71 (m, 3 H) 3.71 - 3.97 (m, 2 H) 3.97 - 4.12 (m, 2 H) 4.41 - 4.87 (m, 2 H) 7.05 - 7.36 (m, 8 H) 7.43 - 7.54 (m, 1 H)。

[0223] 実施例３：６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサン酸

[0224] [化41]



[0225] 実施例２で製造した化合物（８３ｍｇ）のエチレングリコールジメチルエーテル（１ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）混合溶液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を室温で加え、２時間撹拌した。反応混合物に１Ｎ塩酸（１ｍＬ）および水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝５０：１０：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（６６ｍｇ）を得た。

TLC：Rf 0.50（クロロホルム：メタノール：水＝50：10：1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 1.61 - 1.89 (m, 4 H) 1.99 - 2.21 (m, 2 H) 2.30 - 2.59 (m, 4 H) 2.60 - 2.76 (m, 2 H) 2.75 - 2.94 (m, 2 H) 3.69 - 3.97 (m, 2 H) 3.87 - 4.11 (m, 2 H) 4.42 - 4.84 (m, 2 H) 5.52 - 6.86 (m, 1 H) 7.03 - 7.38 (m, 8 H) 7.42 - 7.54 (m, 1 H)。

[0226] 実施例３（１）～実施例３（５６）

実施例１に準じた操作によって製造されたβ－カルボリン誘導体を用い、メチル　６－クロロ－６－オキソヘキサノアートの代わりに相当するカルボン酸ハライドを用いて、実施例２に準じた操作に付し、必要により、実施例３に準じた操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

[0227] 実施例３（１）：メチル　５－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－５－オキソペンタノアート

TLC:Rf 0.33（クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:10:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 1.81 - 2.09 (m, 2 H) 2.21 - 2.61 (m, 4 H) 2.78 - 2.97 (m, 2 H) 3.60 - 3.71 (m, 3 H) 3.73 - 3.98 (m, 2 H) 4.47 - 4.75 (m, 2 H) 5.23 - 5.32 (m, 2 H) 6.96 - 7.36 (m, 8 H) 7.46 - 7.60 (m, 1 H)。

[0228] 実施例３（２）：６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.44（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

^{1}H-NMR($DMSO\text{-}d_6$)：δ 1.33 - 1.65 (m, 4 H) 2.09 - 2.50 (m, 4 H) 2.61 - 2.87 (m, 2 H) 3.67 - 3.85 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 5.31 - 5.45 (m, 2 H) 6

.95 - 7.12 (m, 4 H) 7.17 - 7.32 (m, 3 H) 7.37 - 7.47 (m, 2 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0229] 実施例３（３）：７－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－７－オキソヘプタン酸

TLC:Rf 0.33 （クロロホルム:メタノール:水=90:10:1） ;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.11 - 1.59 (m, 6 H) 2.09 - 2.47 (m, 4 H) 2.62 - 2.84 (m, 2 H) 3.66 - 3.84 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 5.32 - 5.44 (m, 2 H) 6.95 - 7.13 (m, 4 H) 7.16 - 7.34 (m, 3 H) 7.37 - 7.49 (m, 2 H) 11.80 - 12.15 (m, 1 H)

実施例３（４）：６－［９－（３－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.57（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.45 - 1.88 (m, 4 H), 2.08 - 2.62 (m, 4 H), 2.71 - 3.04 (m, 2 H), 3.68 - 3.99 (m, 5 H), 4.36 - 4.80 (m, 2 H), 5.08 - 5.31 (s, 2 H), 6.49 - 6.67 (m, 2 H), 6.68 - 6.88 (m, 1 H), 6.99 - 7.35 (m, 4 H), 7.40 - 7.59 (m, 1 H)。

[0230] 実施例３（５）：６－［９－（４－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.57（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.51 - 1.88 (m, 4 H), 2.16 - 2.65 (m, 4 H), 2.68 - 3.03 (m, 2 H), 3.60 - 4.03 (m, 2 H), 4.35 - 4.79 (m, 2 H), 5.08 - 5.38 (s, 2 H), 6.85 - 7.04 (m, 2 H), 7.05 - 7.35 (m, 5 H), 7.44 - 7.64 (m, 1 H)。

[0231] 実施例３（６）：６－［９－（４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.46 - 1.92 (m, 4 H), 2.09 - 2.66 (m, 4 H), 2.71 - 3.07 (m, 2 H), 3.69 - 4.03 (m, 2 H), 4.32 - 4.86 (m, 2 H), 5.08 - 5.37 (s, 2 H), 6.80 - 7.35 (m, 7 H), 7.42 - 7.65 (m, 1 H)。

[0232] 実施例３（７）：６－［９－（３－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.30（クロロホルム:メタノール=15:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.47 - 1.88 (m, 4 H), 2.19 - 2.60 (m, 4 H), 2.72 - 3.02 (m, 2 H), 3.63 - 4.08 (m, 2 H), 4.37 - 4.79 (m, 2 H), 5.10 - 5.35 (s, 2 H), 6.75 - 6.98 (m, 1 H), 6.96 - 7.35 (m, 6 H), 7.43 - 7.63 (m, 1 H)。

[0233] 実施例３（８）：６－［９－（３－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.30（クロロホルム:メタノール=15:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.44 - 1.87 (m, 4 H), 2.16 - 2.61 (m, 4 H), 2.71 - 3.07 (m, 2 H), 3.67 - 4.03 (m, 2 H), 4.29 - 4.86 (m, 2 H), 5.11 - 5.37 (s, 2 H), 6.57 - 7.04 (m, 3 H), 7.03 - 7.39 (m, 4 H), 7.44 - 7.62 (m, 1 H)。

[0234] 実施例３（９）：６－［９－（２－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.31（塩化メチレン:メタノール=15:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.48 - 1.90 (m, 4 H), 2.20 - 2.59 (m, 4 H), 2.71 - 3.02 (m, 2 H), 3.68 - 4.02 (m, 2 H), 4.42 - 4.88 (m, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.52 - 6.76 (m, 1 H), 6.81 - 7.40 (m, 6 H), 7.42 - 7.63 (m, 1 H)。

[0235] 実施例３（１０）：６－［９－（４－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.31（塩化メチレン:メタノール=15:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.48 - 1.86 (m, 4 H), 2.12 - 2.58 (m, 7 H), 2.76 - 2.98 (m, 2 H), 3.66 - 4.01 (m, 2 H), 4.36 - 4.79 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.83 - 6.98 (m, 2 H), 6.99 - 7.39 (m, 5 H), 7.42 - 7.60 (m, 1 H)。

[0236] 実施例３（１１）：６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.21（塩化メチレン:メタノール=15:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.54 - 1.87 (m, 4 H), 2.18 - 2.59 (m, 4 H), 2.76 - 3.00 (m, 2 H), 3.67 - 4.04 (m, 2 H), 4.39 - 4.78 (m, 2 H), 5.11 - 5.27 (m, 2 H), 6.73 - 6.93 (m, 1 H), 6.94 - 7.34 (m, 5 H), 7.43 - 7.60 (m, 1 H)。

[0237] 実施例３（１４）：７－［９－（４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタン酸

TLC:Rf 0.33（塩化メチレン:メタノール=15:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.17 - 1.84 (m, 6 H), 2.11 - 2.57 (m, 4 H), 2.73 - 3.03 (m, 2 H), 3.62 - 4.07 (m, 2 H), 4.36 - 4.82 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 6.83 - 7.34 (m, 7 H), 7.40 - 7.62 (m, 1 H)。

[0238] 実施例３（１５）：７－［９－（３－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタン酸

TLC:Rf 0.33（塩化メチレン:メタノール=15:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.17 - 1.84 (m, 6 H), 2.14 - 2.58 (m, 4 H), 2.76 - 3.00 (m, 2 H), 3.65 - 4.05 (m, 2 H), 4.39 - 4.79 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 6.75 - 6.96 (m, 1 H), 6.96 - 7.35 (m, 6 H), 7.41 - 7.64 (m, 1 H)。

[0239] 実施例３（１６）：７－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－

オキソヘプタン酸

TLC:Rf 0.33（塩化メチレン:メタノール=15:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.23 - 1.85 (m, 6 H), 2.13 - 2.59 (m, 4 H), 2.70 - 3.03 (m, 2 H), 3.68 - 4.06 (m, 2 H), 4.37 - 4.80 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.75 - 6.94 (m, 1 H), 6.95 - 7.32 (m, 5 H), 7.40 - 7.65 (m, 1 H)。

[0240] 実施例３（１７）：７－オキソ－７－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘプタン酸

TLC:Rf 0.33（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.20 - 1.38 (m, 2 H) 1.41 - 1.62 (m, 4 H) 1.85 - 2.06 (m, 2 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 2.35 - 2.81 (m, 6 H) 3.68 - 3.83 (m, 2 H) 4.02 - 4.17 (m, 2 H) 4.58 - 4.76 (m, 2 H) 6.98 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.12 - 7.31 (m, 5 H) 7.34 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 11.96 (s, 1 H)。

[0241] 実施例３（１８）：６－｛９－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－６－オキソヘキサン酸

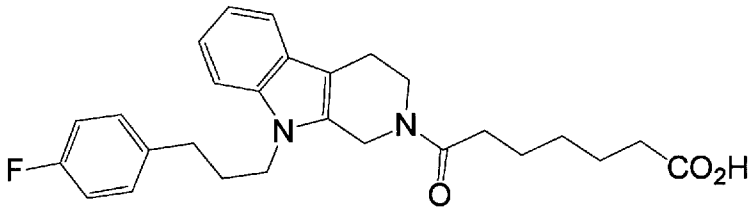
TLC:Rf 0.54（クロロホルム:メタノール:水=90:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.39 - 1.67 (m, 4 H) 1.81 - 2.06 (m, 2 H) 2.12 - 2.81 (m, 8 H) 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 3.99 - 4.17 (m, 2 H) 4.60 - 4.76 (m, 2 H) 6.98 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.02 - 7.13 (m, 3 H) 7.13 - 7.27 (m, 2 H) 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 11.61 - 12.32 (m, 1 H)。

[0242] 実施例３（１９）：７－｛９－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－７－オキソヘプタン酸

[0243]

[化42]



[0244] TLC:Rf 0.54（クロロホルム:メタノール:水=90:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.20 - 1.39 (m, 2 H) 1.38 - 1.66 (m, 4 H) 1.82 - 2.03 (m, 2 H) 2.11 - 2.82 (m, 8 H) 3.66 - 3.83 (m, 2 H) 3.99 - 4.17 (m, 2 H) 4.60 - 4.75 (m, 2 H) 6.98 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, 3 H) 7.12 - 7.28 (m, 2 H) 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 11.74 - 12.16 (m, 1 H)。

[0245] 実施例３（２０）：６－｛９－［３－（３－クロロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.22（クロロホルム:メタノール:水=90:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.40 - 1.66 (m, 4 H) 1.86 - 2.06 (m, 2 H) 2.13 - 2.81 (m, 8 H) 3.68 - 3.84 (m, 2 H) 4.02 - 4.16 (m, 2 H) 4.61 - 4.78 (m, 2 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.11 - 7.43 (m, 6 H) 11.95 (s, 1 H)。

[0246] 実施例３（２１）：７－｛９－［３－（３－クロロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－７－オキソヘプタン酸

TLC:Rf 0.31（クロロホルム:メタノール:水=90:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.23 - 1.38 (m, 2 H) 1.42 - 1.64 (m, 4 H) 1.87 - 2.06 (m, 2 H) 2.11 - 2.81 (m, 8 H) 3.68 - 3.83 (m, 2 H) 4.02 - 4.17 (m, 2 H) 4.59 - 4.78 (m, 2 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 7.03 - 7.12 (m, 1 H) 7.12 - 7.44 (m, 6 H) 11.93 (s, 1 H)。

[0247] 実施例３（２２）：メチル　６－［９－（３－クロロベンジル）－１，３

，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.33（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.50 - 1.87 (m, 4 H), 2.16 - 2.59 (m, 4 H), 2.73 - 3.00 (m, 2 H), 3.57 - 3.69 (m, 3 H), 3.70 - 4.00 (m, 2 H), 4.41 - 4.77 (m, 2 H), 5.14 - 5.29 (m, 2 H), 6.77 - 6.91 (m, 1 H), 6.96 - 7.36 (m, 6 H), 7.41 - 7.63 (m, 1 H)。

[0248] 実施例３（２３）：メチル　６－［９－（４－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.43（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.54 - 1.84 (m, 4 H), 2.15 - 2.58 (m, 4 H), 2.71 - 3.01 (m, 2 H), 3.62 - 3.69 (m, 3 H), 3.69 - 4.01 (m, 2 H), 4.38 - 4.76 (m, 2 H), 5.12 - 5.31 (m, 2 H), 6.84 - 7.39 (m, 7 H), 7.41 - 7.63 (m, 1 H)。

[0249] 実施例３（２４）：メチル　６－［９－（４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.36（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.46 - 1.75 (m, 4 H), 2.08 - 2.49 (m, 4 H), 2.69 - 2.89 (m, 2 H), 3.55 - 3.61 (m, 3 H), 3.62 - 3.91 (m, 2 H), 4.32 - 4.72 (m, 2 H), 5.06 - 5.23 (m, 2 H), 6.72 - 7.32 (m, 7 H), 7.32 - 7.55 (m, 1 H)。

[0250] 実施例３（２５）：メチル　６－［９－（３－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.59（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.42 - 1.87 (m, 4 H), 2.11 - 2.58 (m, 7 H), 2.73 - 3.

01 (m, 2 H), 3.59 - 3.71 (m, 3 H), 3.70 - 4.01 (m, 2 H), 4.36 - 4.81 (m, 2 H), 5.15 - 5.27 (m, 2 H), 6.64 - 7.40 (m, 7 H), 7.43 - 7.64 (m, 1 H)。

[0251] 実施例３（２６）：メチル　６－［９－（２－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.45（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.51 - 1.84 (m, 4 H), 2.19 - 2.58 (m, 4 H), 2.75 - 2.99 (m, 2 H), 3.60 - 3.70 (m, 3 H), 3.70 - 4.02 (m, 2 H), 4.46 - 4.82 (m, 2 H), 5.23 - 5.36 (s, 2 H), 6.53 - 6.70 (m, 1 H), 6.85 - 7.36 (m, 6 H), 7.42 - 7.60 (m, 1 H)。

[0252] 実施例３（２７）：メチル　６－［９－（４－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.45（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.51 - 1.84 (m, 4 H), 2.09 - 2.56 (m, 7 H), 2.75 - 3.00 (m, 2 H), 3.57 - 3.69 (m, 3 H), 3.69 - 3.97 (m, 2 H), 4.38 - 4.78 (m, 2 H), 5.12 - 5.28 (m, 2 H), 6.82 - 7.37 (m, 7 H), 7.39 - 7.62 (m, 1 H)。

[0253] 実施例３（２８）：メチル　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.42（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.50 - 1.85 (m, 4 H), 2.22 - 2.59 (m, 4 H), 2.76 - 3.00 (m, 2 H), 3.60 - 3.72 (m, 3 H), 3.72 - 4.00 (m, 2 H), 4.43 - 4.75 (m, 2 H), 5.13 - 5.27 (m, 2 H), 6.73 - 6.94 (m, 1 H), 6.93 - 7.31 (m, 5 H), 7.43 - 7.61 (m, 1 H)。

[0254] 実施例３（３０）：エチル　７－［９－（３－クロロ－４－フルオロベン

ジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.32（ヘキサン:酢酸エチル=2:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.11 - 1.85 (m, 9 H), 2.16 - 2.58 (m, 4 H), 2.71 - 3.03 (m, 2 H), 3.66 - 4.01 (m, 2 H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.39 - 4.77 (m, 2 H), 5.07 - 5.32 (m, 2 H), 6.77 - 6.94 (m, 1 H), 6.93 - 7.35 (m, 5 H), 7.39 - 7.66 (m, 1 H)。

[0255] 実施例３（３１）：６－［９－（３－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.31（塩化メチレン:メタノール=15:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.46 - 1.89 (m, 4 H), 2.11 - 2.58 (m, 7 H), 2.73 - 3.00 (m, 2 H), 3.68 - 4.01 (m, 2 H), 4.38 - 4.80 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.71 - 6.83 (m, 1 H), 6.82 - 6.94 (m, 1 H), 6.95 - 7.39 (m, 5 H), 7.41 - 7.61 (m, 1 H)。

[0256] 実施例３（３２）：６－［９－（２－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.46（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.41 - 1.88 (m, 4 H), 2.15 - 2.62 (m, 4 H), 2.71 - 3.06 (m, 2 H), 3.66 - 4.04 (m, 5 H), 4.40 - 4.81 (m, 2 H), 5.15 - 5.35 (m, 2 H), 6.30 - 6.57 (m, 1 H), 6.66 - 6.84 (m, 1 H), 6.82 - 7.00 (m, 1 H), 7.01 - 7.38 (m, 4 H), 7.40 - 7.68 (m, 1 H)。

[0257] 実施例３（３３）：メチル　６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.44（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.47 - 1.85 (m, 4 H) 2.13 - 2.59 (m, 4 H) 2.78 - 2.97 (m, 2 H) 3.60 - 3.70 (m, 3 H) 3.71 - 3.99 (m, 2 H) 4.40 - 4.83 (m, 2

H) 5.21 - 5.33 (m, 2 H) 6.95 - 7.35 (m, 8 H) 7.45 - 7.58 (m, 1 H)。

[0258] 実施例３（３４）：エチル　７－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.55 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.17 - 1.81 (m, 9 H) 2.13 - 2.54 (m, 4 H) 2.79 - 2.96 (m, 2 H) 3.70 - 3.99 (m, 2 H) 4.05 - 4.19 (m, 2 H) 4.40 - 4.79 (m, 2 H) 5.17 - 5.35 (m, 2 H) 6.90 - 7.40 (m, 8 H) 7.43 - 7.61 (m, 1 H)。

[0259] 実施例３（３５）：メチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.51 - 1.83 (m, 4 H), 2.15 - 2.58 (m, 4 H), 2.75 - 2.99 (m, 2 H), 3.60 - 3.71 (m, 3 H), 3.70 - 4.02 (m, 2 H), 4.40 - 4.77 (m, 2 H), 5.17 - 5.31 (m, 2 H), 6.59 - 7.02 (m, 3 H), 7.03 - 7.36 (m, 4 H), 7.40 - 7.65 (m, 1 H)。

[0260] 実施例３（３６）：メチル　６－［９－（３－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.54 - 1.79 (m, 4 H), 2.11 - 2.56 (m, 4 H), 2.77 - 2.95 (m, 2 H), 3.62 - 3.68 (m, 3 H), 3.68 - 3.97 (m, 5 H), 4.40 - 4.76 (m, 2 H), 5.14 - 5.27 (m, 2 H), 6.47 - 6.91 (m, 3 H), 7.01 - 7.38 (m, 4 H), 7.41 - 7.63 (m, 1 H)。

[0261] 実施例３（３７）：メチル　４－｛［２－（６－メトキシ－６－オキソヘキサノイル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９Ｈ－β－カルボリン－９－イル］メチル｝ベンゾアート

TLC:Rf 0.27 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.51 - 1.82 (m, 4 H), 2.15 - 2.57 (m, 4 H), 2.78 - 2.

99 (m, 2 H), 3.56 - 3.71 (m, 3 H), 3.71 - 4.00 (m, 5 H), 4.41 - 4.74 (m, 2 H), 5.25 - 5.36 (m, 2 H), 7.02 - 7.26 (m, 5 H), 7.42 - 7.65 (m, 1 H), 7.86 - 8.04 (m, 2 H)。

[0262] 実施例３（３８）：メチル　６－［９－（４－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.26 (ヘキサン:酢酸エチル=3:2)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.46 - 1.87 (m, 4 H), 2.10 - 2.58 (m, 4 H), 2.75 - 2.97 (m, 2 H), 3.59 - 3.69 (m, 3 H), 3.68 - 3.98 (m, 5 H), 4.40 - 4.74 (m, 2 H), 5.12 - 5.25 (m, 2 H), 6.72 - 6.84 (m, 2 H), 6.88 - 7.02 (m, 2 H), 7.05 - 7.22 (m, 2 H), 7.24 - 7.33 (m, 1 H), 7.38 - 7.59 (m, 1 H)。

[0263] 実施例３（４０）：エチル　７－オキソ－７－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘプタノアート

TLC:Rf 0.29 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.16 - 1.33 (m, 3 H) 1.31 - 1.84 (m, 8 H) 1.98 - 2.96 (m, 8 H) 3.68 - 4.20 (m, 6 H) 4.43 - 4.83 (m, 2 H) 7.04 - 7.36 (m, 8 H) 7.41 - 7.57 (m, 1 H)。

[0264] 実施例３（４１）：エチル　７－［９－（４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.12 - 1.84 (m, 9 H), 2.09 - 2.59 (m, 4 H), 2.72 - 3.01 (m, 2 H), 3.65 - 4.01 (m, 2 H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.35 - 4.79 (m, 2 H), 5.06 - 5.37 (m, 2 H), 6.80 - 7.34 (m, 7 H), 7.39 - 7.64 (m, 1 H)。

[0265] 実施例３（４２）：エチル　７－［９－（３－クロロベンジル）－１，３

，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.34（ヘキサン:酢酸エチル=2:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.11 - 1.86 (m, 9 H), 2.14 - 2.56 (m, 4 H), 2.74 - 3.03 (m, 2 H), 3.63 - 4.01 (m, 2 H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.39 - 4.79 (m, 2 H), 5.10 - 5.34 (m, 2 H), 6.74 - 6.95 (m, 1 H), 6.96 - 7.34 (m, 6 H), 7.41 - 7.66 (m, 1 H)。

[0266] 実施例３（４３）：メチル　６－｛９－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.15（ヘキサン:酢酸エチル=2:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.62 - 1.85 (m, 4 H) 2.00 - 2.16 (m, 2 H) 2.29 - 2.58 (m, 4 H) 2.58 - 2.74 (m, 2 H) 2.76 - 2.95 (m, 2 H) 3.63 - 3.70 (m, 3 H) 3.72 - 3.97 (m, 2 H) 3.99 - 4.10 (m, 2 H) 4.48 - 4.84 (m, 2 H) 6.90 - 7.04 (m, 2 H) 7.05 - 7.24 (m, 5 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H)。

[0267] 実施例３（４４）：エチル　７－｛９－［３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.22（ヘキサン:酢酸エチル=2:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.26 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.36 - 1.51 (m, 2 H) 1.58 - 1.83 (m, 4 H) 1.98 - 2.18 (m, 2 H) 2.24 - 2.56 (m, 4 H) 2.56 - 2.74 (m, 2 H) 2.76 - 2.94 (m, 2 H) 3.73 - 3.97 (m, 2 H) 3.98 - 4.20 (m, 4 H) 4.50 - 4.82 (m, 2 H) 6.89 - 7.04 (m, 2 H) 7.04 - 7.24 (m, 5 H) 7.41 - 7.55 (m, 1 H)。

[0268] 実施例３（４５）：５－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－５－オキソペンタン酸

TLC:Rf 0.52（クロロホルム:メタノール: アンモニア水=50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.59 - 1.81 (m, 2 H) 2.15 - 2.48 (m, 4 H) 2.64 - 2.

84 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 5.33 - 5.42 (m, 2 H) 6.96 - 7.34 (m, 7 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 12.02 (s, 1 H)。

[0269] 実施例３（４６）：６－［９－（２－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.46 - 1.87 (m, 4 H), 2.15 - 2.60 (m, 4 H), 2.73 - 3.03 (m, 2 H), 3.68 - 4.04 (m, 2 H), 4.35 - 4.79 (m, 2 H), 5.20 - 5.41 (m, 2 H), 6.19 - 6.46 (m, 1 H), 6.92 - 7.31 (m, 5 H), 7.32 - 7.47 (m, 1 H), 7.45 - 7.63 (m, 1 H)。

[0270] 実施例３（４７）：６－［９－（２－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.30（クロロホルム:メタノール=15:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.43 - 1.85 (m, 4 H), 2.09 - 2.67 (m, 7 H), 2.76 - 3.04 (m, 2 H), 3.67 - 4.01 (m, 2 H), 4.23 - 4.79 (m, 2 H), 5.11 - 5.27 (s, 2 H), 6.19 - 6.52 (m, 1 H), 6.81 - 7.34 (m, 6 H), 7.40 - 7.66 (m, 1 H)。

[0271] 実施例３（４８）：６－［９－（４－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.23（クロロホルム:メタノール=10:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.46 - 1.87 (m, 4 H), 2.09 - 2.59 (m, 4 H), 2.71 - 3.01 (m, 2 H), 3.67 - 4.01 (m, 5 H), 4.37 - 4.80 (m, 2 H), 5.04 - 5.34 (m, 2 H), 6.70 - 6.86 (m, 2 H), 6.86 - 7.05 (m, 2 H), 7.03 - 7.38 (m, 3 H), 7.41 - 7.57 (m, 1 H)。

[0272] 実施例３（４９）：メチル　６－［９－（２－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソ

ヘキサノアート

TLC:Rf 0.48（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.33 - 1.68 (m, 4 H), 2.19 - 2.47 (m, 4 H), 2.61 - 2.93 (m, 2 H), 3.48 - 3.61 (m, 3 H), 3.66 - 3.88 (m, 2 H), 4.47 - 4.69 (m, 2 H), 5.34 - 5.54 (m, 2 H), 6.18 - 6.40 (m, 1 H), 6.96 - 7.21 (m, 3 H), 7.20 - 7.39 (m, 2 H), 7.42 - 7.59 (m, 2 H)。

[0273] 実施例３（５０）：メチル　６－［９－（２－メチルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.38（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.50 - 1.87 (m, 4 H), 2.09 - 2.56 (m, 7 H), 2.77 - 2.99 (m, 2 H), 3.58 - 3.70 (m, 3 H), 3.70 - 4.05 (m, 2 H), 4.31 - 4.71 (m, 2 H), 5.10 - 5.30 (m, 2 H), 6.22 - 6.43 (m, 1 H), 6.79 - 7.32 (m, 6 H), 7.40 - 7.65 (m, 1 H)。

[0274] 実施例３（５１）：メチル　６－｛９－［３－（３－クロロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.29（ヘキサン:酢酸エチル=3:2）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.55 - 1.89 (m, 4 H), 1.99 - 2.97 (m, 10 H), 3.59 - 3.72 (m, 3 H), 3.71 - 3.99 (m, 2 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 4.45 - 4.88 (m, 2 H), 6.98 - 7.28 (m, 7 H), 7.43 - 7.54 (m, 1 H)。

[0275] 実施例３（５２）：エチル　７－｛９－［３－（３－クロロフェニル）プロピル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.34（ヘキサン:酢酸エチル=3:2）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.25 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.35 - 1.52 (m, 2 H), 1.57 - 1.84 (m, 4 H), 2.00 - 2.19 (m, 2 H), 2.24 - 2.94 (m, 8 H), 3.71 - 3.98 (m, 2 H), 3.99 - 4.19 (m, 4 H), 4.47 - 4.84 (m, 2 H), 6.99 - 7.28

(m, 7 H), 7.43 - 7.54 (m, 1 H)。

[0276] 実施例３（５４）：メチル　６－［９－（２－メトキシベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.35（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.51 - 1.81 (m, 4 H), 2.18 - 2.57 (m, 4 H), 2.78 - 3.00 (m, 2 H), 3.60 - 3.71 (m, 3 H), 3.73 - 4.01 (m, 5 H), 4.44 - 4.80 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 6.35 - 6.51 (m, 1 H), 6.66 - 6.81 (m, 1 H), 6.83 - 6.99 (m, 1 H), 7.03 - 7.36 (m, 4 H), 7.44 - 7.60 (m, 1 H)。

[0277] 実施例３（５５）：メチル　２－｛［２－（６－メトキシ－６－オキソヘキサノイル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－９Ｈ－β－カルボリン－９－イル］メチル｝ベンゾアート

TLC:Rf 0.38（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.41 - 1.86 (m, 4 H), 2.10 - 2.58 (m, 4 H), 2.76 - 3.08 (m, 2 H), 3.57 - 3.71 (m, 3 H), 3.71 - 4.11 (m, 5 H), 4.37 - 4.75 (m, 2 H), 5.62 - 5.79 (s, 2 H), 6.19 - 6.37 (m, 1 H), 6.98 - 7.41 (m, 5 H), 7.42 - 7.66 (m, 1 H), 7.91 - 8.20 (m, 1 H)。

[0278] 実施例３（５６）：メチル　６－オキソ－６－｛９－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝ヘキサノアート

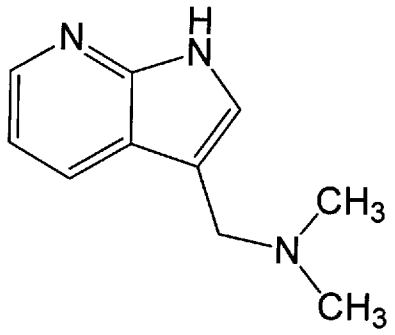
TLC:Rf 0.59（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.50 - 1.82 (m, 4 H) 2.14 - 2.57 (m, 4 H) 2.80 - 3.01 (m, 2 H) 3.57 - 3.72 (m, 3 H) 3.73 - 4.01 (m, 2 H) 4.38 - 4.76 (m, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 6.36 - 6.49 (m, 1 H) 7.04 - 7.43 (m, 5 H) 7.49 - 7.63 (m, 1 H) 7.65 - 7.79 (m, 1 H)。

[0279] 実施例４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）メタンアミン

[0280]

[化43]



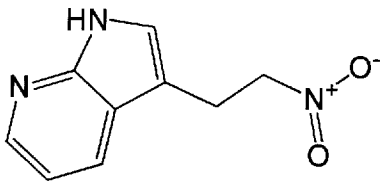
[0281] ７－アザインドール（１５０ｇ）、ジメチルアミン塩酸塩（１１４ｇ）および１－ブタノール（１．２７５Ｌ）混合物に３７％ホルムアルデヒド水溶液（１０３ｇ）を加え、１２０℃油浴上で２．５時間撹拌した。反応液を４０℃付近まで冷却後、水（１．３５Ｌ）に投入し、濃塩酸（５４ｍＬ）およびメチル　ｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）（６３０ｍＬ）を加えて撹拌し、分液して水層を採取した。この水層をさらにＭＴＢＥで洗浄したのち、４８％水酸化ナトリウム水溶液を加えた。これをクロロホルムで抽出し、抽出液に少量のメタノールを加えたのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（１７９ｇ）を得た。

TLC:Rf 0.29（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 2.27 (s, 6 H) 3.60 (s, 2 H) 7.08 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 8.06 (dd, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.31 (dd, J=5.00, 1.50 Hz, 1 H) 9.80 (s, 1 H)。

[0282] 実施例５：３－（２－ニトロエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

[0283] [化44]



[0284] 実施例４で製造した化合物（７０．８ｇ）をメタノール（６００ｍＬ）と

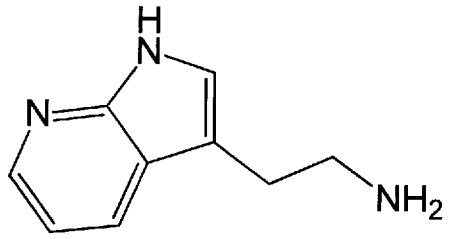
ニトロメタン（６００ｍＬ）の混合液に溶解し、６℃に冷却した後、硫酸ジメチル（４２ｍＬ）を約３０秒で加え、その後、約４分間氷浴上で撹拌した。室温で１５分撹拌したのち再度氷冷し、２８％ナトリウムメトキシド／メタノール溶液（９０．６ｍＬ）を１４分間で滴下した。氷浴をはずし１．５時間撹拌し、析出した淡黄白色粉末を濾去した。濾液にトルエン（６００ｍＬ）を加えたのち、３０℃水浴上で減圧濃縮し、黄白色のペーストを得た。これに酢酸エチル（６００ｍＬ）および飽和重曹水（１２００ｍＬ）を加えてよく振り混ぜ、不溶物（淡黄白色粉末）をセライトを用いて濾去したのち分液した。水層を酢酸エチル（６００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水（３００ｍＬ）で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、下記物性値を有する標題化合物（５１．２５ｇ）を得た。

TLC:Rf 0.68（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 3.49 (t, J=7.0 Hz, 2 H) 4.67 (t, J=7.0 Hz, 2 H) 7.12 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.34 (dd, J=5.00, 1.50 Hz, 1 H) 9.60 (s, 1 H)。

[0285] 実施例６：２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）エタンアミン

[0286] [化45]



[0287] 実施例５で製造した化合物（１１４．９ｇ）をエタノール（１．１５Ｌ）に懸濁し、２０％水酸化パラジウム／炭素（５０％含水品、５７．７ｇ）を加えた。水素雰囲気下７０℃水浴上で約８時間撹拌した。室温に戻し窒素雰囲気下で終夜静置したのち、再度水素置換操作を行い、水素雰囲気下７０℃水浴上で約８時間撹拌した。室温に戻したのちセライトを用いて触媒を濾去した。濾液を減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（９９．６ｇ）を

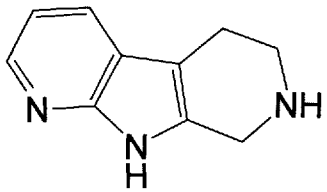
得た。

TLC:Rf 0.14（クロロホルム:メタノール:水= 90:10:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 2.89 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 3.01 (t, J=7.0 Hz, 2 H) 7.07 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.92 (dd, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.29 (dd, J=5.00, 1.50 Hz, 1 H) 10.12 (s, 1 H)。

[0288] 実施例７：６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン　塩酸塩

[0289] [化46]



[0290] 実施例６で製造した化合物（９９．６ｇ）をエタノール（２．８９Ｌ）に溶解し、４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（１５０．５ｍＬ）および３７％ホルムアルデヒド水溶液（５３．６５ｇ）を加えて３時間加熱還流した。４０℃弱まで放冷後、ジイソプロピルエーテル（ＩＰＥ）（３．４Ｌ）およびＭＴＢＥ（２．３８Ｌ）で希釈し、結晶を濾取した。この結晶を約５００ｍＬ　ＭＴＢＥで洗浄したのち減圧乾燥し、下記物性値を有する標題化合物（８５．７２ｇ）を得た。

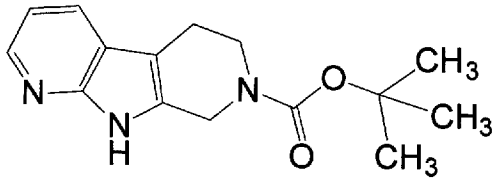
TLC:Rf 0.27（クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水=90:10:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 2.94 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 3.40 - 3.44 (m, 2 H) 4.33 (s, 2H), 7.14 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J=5.00, 1.50 Hz, 1 H) 9.75 (s, 2 H), 11.87 (s, 1 H)。

[0291] 実施例８：ｔｅｒｔ－ブチル　５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－カルボキシラート

[0292]

[化47]



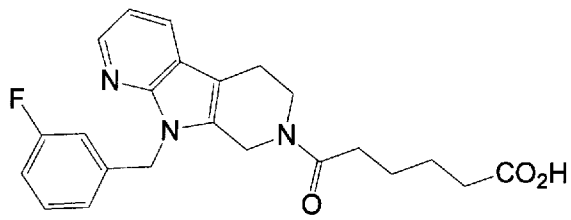
[0293] 実施例７で製造した化合物（９５．９ｇ）を１，４－ジオキサン（１．９４Ｌ）に懸濁し、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（４８０ｍＬ，０．４８ｍｏｌ）を加えた。この溶液を氷冷し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（１０４．８ｇ）を加えたのち、室温で１２．５時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（６Ｌ）に投入し、酢酸エチル（２Ｌ）で３回抽出した。抽出液を飽和食塩水（２Ｌ）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた淡褐色固体をシリカゲルカラム（酢酸エチル）で処理し、目的の画分を採取した。溶媒を減圧留去し、ヘキサン（８８０ｍＬ）を加えて混合したのち、室温で終夜静置した。結晶を濾取し、ヘキサン：酢酸エチル（１０：１）の混合液（１５０ｍＬ）を用い洗浄後、室温で減圧乾燥し、下記物性値を有する標題化合物（７２．１ｇ）を得た。

TLC:Rf 0.60（クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水=90:10:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.51 (s, 9 H), 2.79 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 4.71 (s, 2H), 7.05 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.79 (m, 1 H) 8.23 (m, 1 H) 10.10 - 10.75 (m, 1 H)。

[0294] 実施例９：６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

[0295] [化48]



[0296] ｔｅｒｔ－ブチル　１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリ

ン－２－カルボキシラートの代わりに、実施例８で製造した化合物を用い、（３－ブロモプロピル）ベンゼンの代わりに１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼンを用いて、実施例１→実施例２→実施例３に準じた操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物（８１．５ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.43（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.31 - 1.66 (m, 4 H) 2.09 - 2.48 (m, 4 H) 2.57 - 2.89 (m, 2 H) 3.63 - 3.89 (m, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 2 H) 5.42 - 5.54 (m, 2 H) 6.85 - 7.15 (m, 4 H) 7.26 - 7.40 (m, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.16 - 8.25 (m, 1 H) 11.93 (s, 1 H)。

[0297] 実施例９（１）～実施例９（８３）

１－（ブロモメチル）－３－フルオロベンゼンの代わりに相当するアルキルハライドを用い、ｔｅｒｔ－ブチル　１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－カルボキシラートの代わりに実施例８で製造した化合物を用いて、実施例１に準じた操作に付し、さらにメチル　６－クロロ－６－オキソヘキサノアートの代わりに相当するカルボン酸エステル誘導体を用いて実施例２に準じた操作に付し、必要により、実施例３に準じた操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

[0298] 実施例９（１）：６－［９－（シクロヘキシルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

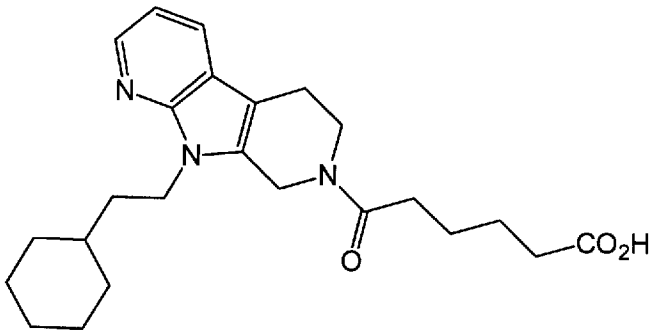
HPLC保持時間（分）：4.06；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=398 $(M + H)^+$。

[0299] 実施例９（２）：６－［９－（２－シクロヘキシルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

[0300]

[化49]



[0301] HPLC保持時間（分）：4.30；

MS（ESI, Pos. 20 V）：m/z=412 $(M + H)^+$。

[0302] 実施例９（３）：６－［９－（３－シクロヘキシルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.39；

MS（ESI, Pos. 20 V）：m/z=426 $(M + H)^+$。

[0303] 実施例９（４）：６－［９－（４－シクロヘキシルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.51；

MS（ESI, Pos. 20 V）：m/z=440 $(M + H)^+$。

[0304] 実施例９（５）：６－［９－（３，４－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.41；

MS（ESI, Pos. 20 V）：m/z=460 $(M + H)^+$。

[0305] 実施例９（６）：６－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.44；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=460 (M + H)$^+$。

[0306] 実施例９（７）：６－［９－（３，４－ジメチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.21；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=420 (M + H)$^+$。

[0307] 実施例９（８）：６－［９－（３，５－ジメチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.21；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=420 (M + H)$^+$。

[0308] 実施例９（９）：６－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.17；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=428 (M + H)$^+$。

[0309] 実施例９（１０）：６－オキソ－６－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.31；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=446 (M + H)$^+$。

[0310] 実施例９（１１）：エチル　７－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.34（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.18 - 1.78 (m, 9 H) 2.04 - 2.53 (m, 4 H) 2.73 - 2.92 (m, 2 H) 3.66 - 3.97 (m, 2 H) 4.11 (q, J=7.00 Hz, 2 H) 4.36 - 4.72 (m, 2 H) 5.40 - 5.55 (m, 2 H) 7.00 - 7.36 (m, 6 H) 7.73 - 7.86 (m, 1 H

) 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。

[0311] 実施例９（１２）：メチル　６－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.24（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.64 - 1.78 (m, 4 H) 2.13 - 2.54 (m, 4 H) 2.74 - 2.91 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.69 - 3.95 (m, 2 H) 4.41 - 4.70 (m, 2 H) 5.38 - 5.50 (m, 2 H) 6.88 - 7.19 (m, 5 H) 7.74 - 7.85 (m, 1 H) 8.26 - 8.35 (m, 1 H)。

[0312] 実施例９（１３）：メチル　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.20（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.65 - 1.77 (m, 4 H) 2.19 - 2.57 (m, 4 H) 2.74 - 2.94 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.71 - 3.99 (m, 2 H) 4.43 - 4.72 (m, 2 H) 5.35 - 5.49 (m, 2 H) 6.99 - 7.15 (m, 3 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H) 7.75 - 7.87 (m, 1 H) 8.27 - 8.34 (m, 1 H)。

[0313] 実施例９（１４）：エチル　７－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.42（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.25 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 1.32 - 1.79 (m, 4 H) 2.10 - 2.50 (m, 4 H) 2.73 - 2.92 (m, 2 H) 3.68 - 3.96 (m, 2 H) 4.11 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 4.41 - 4.71 (m, 2 H) 5.39 - 5.49 (m, 2 H) 6.88 - 7.19 (m, 5 H) 7.73 - 7.86 (m, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。

[0314] 実施例９（１５）：エチル　７－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，

５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.42（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.25 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 1.33 - 1.77 (m, 6 H) 2.16 - 2.52 (m, 4 H) 2.86 (m, J=5.50, 5.50 Hz, 2 H) 3.70 - 3.97 (m, 2 H) 4.11 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 4.43 - 4.73 (m, 2 H) 5.35 - 5.47 (m, 2 H) 6.99 - 7.14 (m, 3 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H) 7.74 - 7.88 (m, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。

[0315] 実施例９（１６）：５－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－５－オキソペンタン酸

TLC:Rf 0.47（クロロホルム:メタノール: アンモニア水=50:10:1）；

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$):δ 1.54 - 1.80 (m, 2 H) 2.12 - 2.56 (m, 4 H) 2.62 - 2.85 (m, 2 H) 3.66 - 3.83 (m, 2 H) 4.50 - 4.74 (m, 2 H) 5.39 - 5.55 (m, 2 H) 7.04 - 7.33 (m, 6 H) 7.84 - 7.92 (m, 1 H) 8.16 - 8.24 (m, 1 H)。

[0316] 実施例９（１７）：６－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.48（クロロホルム:メタノール: アンモニア水=50:10:1）；

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$):δ 1.33 - 1.60 (m, 4 H) 2.10 - 2.48 (m, 4 H) 2.62 - 2.85 (m, 2 H) 3.65 - 3.85 (m, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 5.41 - 5.53 (m, 2 H) 7.03 - 7.36 (m, 6 H) 7.83 - 7.93 (m, 1 H) 8.16 - 8.24 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0317] 実施例９（１８）：７－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－オキソヘプタン酸

TLC:Rf 0.51（クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.12 - 1.60 (m, 6 H) 2.09 - 2.47 (m, 4 H) 2.61 - 2.83 (m, 2 H) 3.65 - 3.83 (m, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 5.39 - 5.54 (m, 2 H) 7.03 - 7.34 (m, 6 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H) 8.17 - 8.24 (m, 1 H) 11.95 (s, 1 H)。

[0318] 実施例９（１９）：６－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.34（塩化メチレン:メタノール=9:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.40 - 1.59 (m, 4 H) 2.13 - 2.53 (m, 4 H) 2.64 - 2.86 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.59 - 4.67 (m, 2 H) 5.44 - 5.53 (m, 2 H) 6.98 - 7.14 (m, 2 H) 7.17 - 7.36 (m, 3 H) 7.90 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=4.76 Hz, 1 H) 11.95 (s, 1 H)。

[0319] 実施例９（２０）：６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.40（塩化メチレン:メタノール=9:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.42 - 1.58 (m, 4 H) 2.14 - 2.52 (m, 4 H) 2.63 - 2.83 (m, 2 H) 3.71 - 3.82 (m, 2 H) 4.62 - 4.69 (m, 2 H) 5.43 - 5.49 (m, 2 H) 7.02 - 7.15 (m, 2 H) 7.29 - 7.48 (m, 2 H) 7.90 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=4.6 Hz, 1 H) 11.95 (s, 1 H)。

[0320] 実施例９（２１）：７－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタン酸

TLC:Rf 0.41（塩化メチレン:メタノール=9:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.15 - 1.58 (m, 6 H) 2.11 - 2.53 (m, 4 H) 2.63 - 2.82 (m, 2 H) 3.70 - 3.82 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.41 - 5.50 (m, 2 H) 7.06 - 7.24 (m, 5 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 1 H) 11.94 (s, 1 H)。

[0321] 実施例９（２２）：７－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタン酸

TLC:Rf 0.42（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.16 - 1.57 (m, 6 H) 2.11 - 2.53 (m, 4 H) 2.63 - 2.83 (m, 2 H) 3.70 - 3.83 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 5.43 - 5.50 (m, 2 H) 7.02 - 7.15 (m, 2 H) 7.29 - 7.48 (m, 2 H) 7.86 - 7.94 (m, 1 H) 8.18 - 8.25 (m, 1 H) 11.93 (s, 1 H)。

[0322] 実施例９（２３）：６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.47（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.48 - 1.60 (m, 4 H) 1.95 - 2.09 (m, 2 H) 2.15 - 2.28 (m, 2 H) 2.40 - 2.81 (m, 6 H) 3.73 - 3.84 (m, 2 H) 4.16 - 4.28 (m, 2 H) 4.69 - 4.77 (m, 2 H) 7.04 (dd, J=7.7, 4.6 Hz, 1 H) 7.10 - 7.29 (m, 5 H) 7.82 (dd, J=7.7, 1.1 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=4.6, 1.1 Hz, 1 H)。

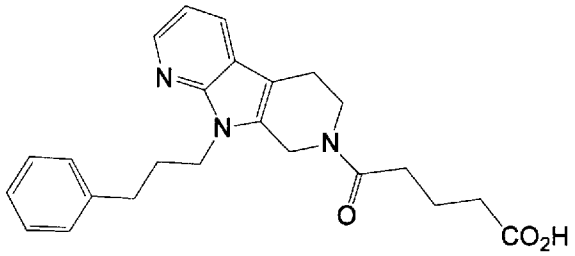
[0323] 実施例９（２４）：７－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタン酸

TLC:Rf 0.47（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.14 - 1.59 (m, 6 H) 2.11 - 2.52 (m, 4 H) 2.63 - 2.87 (m, 2 H) 3.70 - 3.82 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 5.43 - 5.52 (m, 2 H) 6.98 - 7.07 (m, 1 H) 7.10 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H) 7.18 - 7.36 (m, 3 H) 7.87 - 7.93 (m, 1 H) 8.19 - 8.24 (m, 1 H) 11.93 (s, 1 H)。

[0324] 実施例９（２６）：５－オキソ－５－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタン酸

[0325] [化50]



[0326] TLC:Rf 0.44（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.90 - 2.23 (m, 4 H) 2.39 - 2.92 (m, 8 H) 3.71 - 3.98 (m, 2 H) 4.17 - 4.33 (m, 2 H) 4.52 - 4.86 (m, 2 H) 6.99 - 7.32 (m, 6 H) 7.69 - 7.80 (m, 1 H) 8.24 - 8.34 (m, 1 H)。

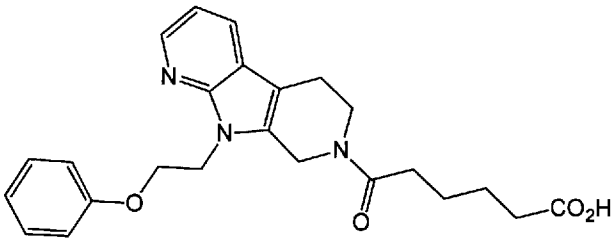
[0327] 実施例９（２７）：７－オキソ－７－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタン酸

TLC:Rf 0.49（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.32 - 1.83 (m, 4 H) 2.01 - 2.92 (m, 12 H) 3.68 - 3.99 (m, 2 H) 4.14 - 4.35 (m, 2 H) 4.42 - 4.87 (m, 2 H) 6.99 - 7.09 (m, 1 H) 7.10 - 7.33 (m, 5 H) 7.69 - 7.81 (m, 1 H) 8.22 - 8.34 (m, 1 H)。

[0328] 実施例９（２８）：６－オキソ－６－［９－（２－フェノキシエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

[0329] [化51]



[0330] TLC:Rf 0.62（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.45 - 1.68 (m, 4 H) 2.15 - 2.31 (m, 2 H) 2.36 - 2.60 (m, 2 H) 2.61 - 2.83 (m, 2 H) 3.71 - 3.85 (m, 2 H) 4.17 - 4.34 (m,

2 H) 4.47 - 4.66 (m, 2 H) 4.82 - 5.03 (m, 2 H) 6.81 - 6.95 (m, 3 H) 7.02 - 7.11 (m, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 2 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H) 8.14 - 8.22 (m, 1 H) 11.98 (s, 1 H)。

[0331] 実施例９（２９）：６－［９－（シクロペンチルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.94；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=384 $(M + H)^+$。

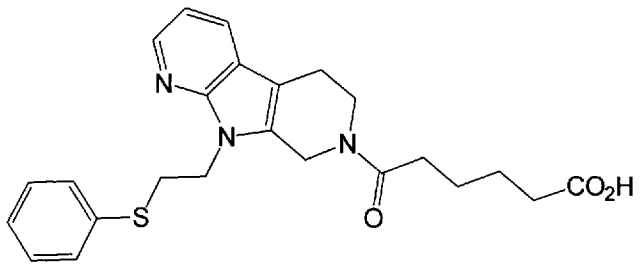
[0332] 実施例９（３０）：６－［９－（３－シクロヘキセン－１－イルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.02；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=396 $(M + H)^+$。

[0333] 実施例９（３１）：６－オキソ－６－｛９－［２－（フェニルチオ）エチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝ヘキサン酸

[0334] [化52]



[0335] HPLC保持時間（分）：3.95；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=438 $(M + H)^+$。

[0336] 実施例９（３４）：メチル　６－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.25（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.66 - 1.76 (m, 4 H) 2.15 - 2.52 (m, 4 H) 2.76 - 2.92 (m, 2 H) 3.64 - 3.67 (m, 3 H) 3.75 - 3.95 (m, 2 H) 4.40 - 4.70 (m, 2 H) 5.41 - 5.49 (m, 2 H) 6.93 - 7.15 (m, 3 H) 7.16 - 7.27 (m, 2 H) 7.76 - 7.85 (m, 1 H) 8.27 - 8.33 (m, 1 H)。

[0337] 実施例９（３５）：メチル　６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサノアート

TLC:Rf 0.30（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.63 - 1.82 (m, 4 H) 2.05 - 2.91 (m, 10 H) 3.67 (s, 3 H) 3.72 - 3.97 (m, 2 H) 4.17 - 4.32 (m, 2 H) 4.45 - 4.84 (m, 2 H) 6.97 - 7.34 (m, 6 H) 7.69 - 7.81 (m, 1 H) 8.24 - 8.31 (m, 1 H)。

[0338] 実施例９（３７）：エチル　７－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－７－オキソヘプタノアート

TLC:Rf 0.38（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.20 - 1.32 (m, 3 H) 1.29 - 1.78 (m, 6 H) 2.11 - 2.50 (m, 4 H) 2.76 - 2.91 (m, 2 H) 3.69 - 3.96 (m, 2 H) 4.12 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 4.40 - 4.71 (m, 2 H) 5.39 - 5.51 (m, 2 H) 6.92 - 7.23 (m, 5 H) 7.75 - 7.87 (m, 1 H) 8.23 - 8.35 (m, 1 H)。

[0339] 実施例９（３８）：メチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.35（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.50 - 1.82 (m, 4 H) 2.12 - 2.53 (m, 4 H) 2.74 - 2.91 (m, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 3.69 - 3.97 (m, 2 H) 4.39 - 4.72 (m, 2 H) 5.39 - 5.54 (m, 2 H) 6.72 - 6.82 (m, 1 H) 6.84 - 7.01 (m, 2 H) 7.01 - 7.16 (m, 1 H) 7.17 - 7.34 (m, 1 H) 7.73 - 7.86 (m, 1 H) 8.24 - 8.34 (m, 1 H)。

[0340] 実施例９（３９）：メチル　５－オキソ－５－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタノアート

TLC:Rf 0.51（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.92 - 2.22 (m, 4 H) 2.37 - 2.91 (m, 8 H) 3.62 - 3.71 (m, 3 H) 3.74 - 3.98 (m, 2 H) 4.19 - 4.31 (m, 2 H) 4.51 - 4.84 (m, 2 H) 6.97 - 7.31 (m, 6 H) 7.68 - 7.80 (m, 1 H) 8.22 - 8.32 (m, 1 H)。

[0341] 実施例９（４０）：６－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.39（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.40 - 1.57 (m, 4 H) 2.11 - 2.53 (m, 4 H) 2.62 - 2.83 (m, 2 H) 3.68 - 3.84 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.40 - 5.50 (m, 2 H) 7.05 - 7.25 (m, 5 H) 7.89 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=4.4 Hz, 1 H) 11.96 (s, 1 H)。

[0342] 実施例９（４１）：６－オキソ－６－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.41（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.59 - 1.91 (m, 6 H) 2.32 - 2.90 (m, 10 H) 3.72 - 3.99 (m, 2 H) 4.21 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 4.54 - 4.85 (m, 2 H) 6.98 - 7.08 (m, 1 H) 7.08 - 7.30 (m, 5 H) 7.69 - 7.82 (m, 1 H) 8.23 - 8.32 (m, 1 H)。

[0343] 実施例９（４２）：７－オキソ－７－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタン酸

TLC:Rf 0.49（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.57 - 1.92 (m, 8 H) 2.28 - 2.90 (m, 10 H) 3.73 - 3.9

9 (m, 2 H) 4.21 (t, J=7.41 Hz, 2 H) 4.54 - 4.86 (m, 2 H) 6.98 - 7.08 (m, 1 H) 7.07 - 7.30 (m, 5 H) 7.69 - 7.81 (m, 1 H) 8.22 - 8.33 (m, 1 H)。

[0344] 実施例９（４３）：６－オキソ－６－［９－（３－フェノキシプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.58（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.39 - 1.64 (m, 4 H) 2.08 - 2.49 (m, 6 H) 2.59 - 2.84 (m, 2 H) 3.65 - 3.82 (m, 2 H) 3.94 (t, J=6.00 Hz, 2 H) 4.26 - 4.42 (m, 2 H) 4.66 - 4.85 (m, 2 H) 6.83 - 6.95 (m, 3 H) 7.04 (dd, J=7.50, 5.00 Hz, 1 H) 7.19 - 7.30 (m, 2 H) 7.83 (dd, J=7.50, 1.50 Hz, 1 H) 8.13 - 8.20 (m, 1 H) 11.96 (s, 1 H)。

[0345] 実施例９（４４）：６－［９－（シクロブチルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.82;

MS (ESI, Pos. 20 V):m/z=370 $(M + H)^+$。

[0346] 実施例９（４５）：エチル　７－オキソ－７－［９－（３－フェニルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタノアート

TLC:Rf 0.70（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.17 - 1.33 (m, 3 H) 1.34 - 1.51 (m, 2 H) 1.59 - 1.81 (m, 4 H) 2.07 - 2.91 (m, 10 H) 3.70 - 3.97 (m, 2 H) 4.12 (q, J=7.00 Hz, 2 H) 4.17 - 4.31 (m, 2 H) 4.43 - 4.86 (m, 2 H) 6.97 - 7.34 (m, 6 H) 7.68 - 7.84 (m, 1 H) 8.22 - 8.39 (m, 1 H)。

[0347] 実施例９（４６）：６－オキソ－６－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.35（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.56 - 1.81 (m, 4 H) 2.02 - 2.52 (m, 4 H) 2.64 - 2.86 (m, 2 H) 3.02 - 3.22 (m, 2 H) 3.57 - 3.81 (m, 2 H) 3.81 - 4.30 (m, 2 H) 4.32 - 4.44 (m, 2 H) 6.81 - 7.30 (m, 6 H) 7.70 - 7.83 (m, 1 H) 8.27 - 8.37 (m, 1 H)。

[0348] 実施例９（４７）：７－オキソ－７－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタン酸

TLC:Rf 0.40（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.28 - 1.80 (m, 6 H) 1.99 - 2.49 (m, 4 H) 2.63 - 2.86 (m, 2 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 3.57 - 3.81 (m, 2 H) 3.82 - 4.32 (m, 2 H) 4.33 - 4.45 (m, 2 H) 6.81 - 7.30 (m, 6 H) 7.70 - 7.83 (m, 1 H) 8.28 - 8.36 (m, 1 H)。

[0349] 実施例９（４８）：６－［９－（シクロプロピルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.64；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=356 $(M + H)^+$。

[0350] 実施例９（４９）：メチル　５－オキソ－５－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタノアート

TLC:Rf 0.25（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.60 - 2.12 (m, 8 H) 2.36 - 2.93 (m, 8 H) 3.63 - 3.71 (m, 3 H) 3.74 - 3.99 (m, 2 H) 4.13 - 4.30 (m, 2 H) 4.59 - 4.87 (m, 1 H) 6.95 - 7.33 (m, 5 H) 7.67 - 7.81 (m, 1 H) 8.17 - 8.39 (m, 1 H)。

[0351] 実施例９（５０）：メチル　６－オキソ－６－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサノアート

TLC:Rf 0.24（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.60 - 1.94 (m, 8 H) 2.28 - 2.91 (m, 8 H) 3.61 - 3.70 (m, 3 H) 3.71 - 3.99 (m, 2 H) 4.21 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 4.52 - 4.87 (m, 2 H) 6.97 - 7.32 (m, 6 H) 7.68 - 7.82 (m, 1 H) 8.21 - 8.32 (m, 1 H)。

[0352] 実施例９（５１）：メチル　６－オキソ－６－［９－（２－フェノキシエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサノアート

TLC:Rf 0.35（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.61 - 1.85 (m, 4 H) 2.30 - 2.44 (m, 2 H) 2.43 - 2.58 (m, 2 H) 2.71 - 2.91 (m, 2 H) 3.61 - 3.70 (m, 3 H) 3.73 - 4.02 (m, 2 H) 4.24 - 4.40 (m, 2 H) 4.60 (t, J=5.00 Hz, 2 H) 4.82 - 5.09 (m, 2 H) 6.75 - 6.98 (m, 3 H) 6.99 - 7.11 (m, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 7.70 - 7.81 (m, 1 H) 8.21 - 8.30 (m, 1 H)。

[0353] 実施例９（５２）：５－オキソ－５－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタン酸

TLC:Rf 0.35（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.53 - 2.15 (m, 4 H) 2.35 - 2.92 (m, 10 H) 3.76 - 3.99 (m, 2 H) 4.14 - 4.29 (m, 2 H) 4.62 - 4.84 (m, 2 H) 6.98 - 7.30 (m, 6 H) 7.70 - 7.82 (m, 1 H) 8.22 - 8.32 (m, 1 H)。

[0354] 実施例９（５３）：エチル　７－オキソ－７－［９－（４－フェニルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタノアート

TLC:Rf 0.33（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.18 - 1.30 (m, 3 H) 1.33 - 1.93 (m, 10 H) 2.21 - 2.90 (m, 8 H) 3.71 - 3.98 (m, 2 H) 4.03 - 4.27 (m, 4 H) 4.53 - 4.87 (m, 2 H) 6.97 - 7.31 (m, 6 H) 7.69 - 7.81 (m, 1 H) 8.21 - 8.31 (m, 1 H)。

[0355] 実施例９（５４）：メチル　５－オキソ－５－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタノアート

TLC:Rf 0.20（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.80 - 2.07 (m, 2 H) 2.09 - 2.57 (m, 4 H) 2.66 - 2.87 (m, 2 H) 3.02 - 3.21 (m, 2 H) 3.57 - 3.82 (m, 5 H) 3.89 - 4.32 (m, 2 H) 4.32 - 4.45 (m, 2 H) 6.86 - 7.30 (m, 6 H) 7.70 - 7.82 (m, 1 H) 8.25 - 8.36 (m, 1 H)。

[0356] 実施例９（５５）：メチル　６－オキソ－６－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサノアート

TLC:Rf 0.20（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.61 - 1.78 (m, 4 H) 2.01 - 2.51 (m, 4 H) 2.62 - 2.87 (m, 2 H) 3.01 - 3.24 (m, 2 H) 3.56 - 3.81 (m, 5 H) 3.81 - 4.32 (m, 2 H) 4.33 - 4.45 (m, 2 H) 6.83 - 7.32 (m, 6 H) 7.70 - 7.83 (m, 1 H) 8.27 - 8.35 (m, 1 H)。

[0357] 実施例９（５６）：エチル　７－オキソ－７－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘプタノアート

TLC:Rf 0.31（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.20 - 1.30 (m, 3 H) 1.31 - 1.80 (m, 8 H) 2.00 - 2.48 (m, 4 H) 2.63 - 2.86 (m, 2 H) 3.00 - 3.24 (m, 2 H) 3.56 - 3.82 (m, 2 H) 3.81 - 4.34 (m, 2 H) 4.06 - 4.44 (m, 2 H) 6.83 - 7.30 (m, 6 H) 7.69 - 7.82 (m, 1 H) 8.25 - 8.35 (m, 1 H)。

[0358] 実施例９（５７）：５－オキソ－５－［９－（２－フェニルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ペンタン酸

TLC:Rf 0.28（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.77 - 2.10 (m, 2 H) 2.20 - 2.60 (m, 4 H) 2.66 - 2.86 (m, 2 H) 2.99 - 3.17 (m, 2 H) 3.58 - 3.84 (m, 2 H) 3.95 - 4.30 (m, 2 H) 4.33 - 4.48 (m, 2 H) 6.83 - 7.29 (m, 6 H) 7.69 - 7.88 (m, 1 H) 8.32 (dd, J=5.00, 1.50 Hz, 1 H)。

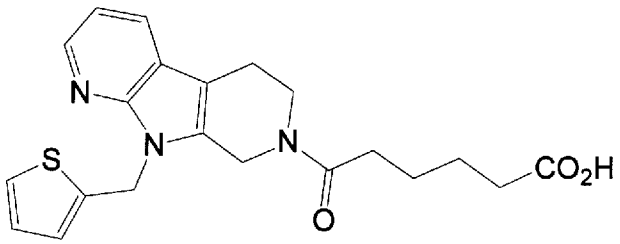
[0359] 実施例９（５８）：６－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.18；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=428 $(M + H)^+$。

[0360] 実施例９（５９）：６－オキソ－６－［９－（２－チエニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

[0361] [化53]



[0362] HPLC保持時間（分）：3.94；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=398 $(M + H)^+$。

[0363] 実施例９（６０）：６－オキソ－６－［９－（３－チエニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.90；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=398 $(M + H)^+$。

[0364] 実施例９（６１）：６－｛９－［（５，６－ジクロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.26；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=461 (M + H)$^+$。

[0365] 実施例９（６２）：６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.97；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=427 (M + H)$^+$。

[0366] 実施例９（６７）：メチル　６－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.22（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.45 - 1.81 (m, 4 H) 2.06 - 2.54 (m, 4 H) 2.71 - 2.93 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.68 - 3.95 (m, 2 H) 4.38 - 4.70 (m, 2 H) 5.43 - 5.53 (m, 2 H) 7.02 - 7.36 (m, 6 H) 7.74 - 7.86 (m, 1 H) 8.26 - 8.35 (m, 1 H)。

[0367] 実施例９（６８）：６－｛９－［（１－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.02；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=445 (M + H)$^+$。

[0368] 実施例９（６９）：６－オキソ－６－［９－（３－ピリジニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.44（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.38 - 1.62 (m, 4 H) 2.12 - 2.50 (m, 4 H) 2.62 - 2.86 (m, 2 H) 3.68 - 3.84 (m, 2 H) 4.61 - 4.76 (m, 2 H) 5.44 - 5.57 (m, 2 H) 7.09 (dd, J=7.50, 4.50 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=7.50, 4.50 Hz, 1 H) 7.44 - 7.56 (m, 1 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 1 H) 8.39

- 8.50 (m, 2 H) 11.96 (s, 1 H)。

[0369] 実施例９（７０）：６－［９－（２－フリルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.76；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=382 $(M + H)^+$。

[0370] 実施例９（７１）：６－［９－（３－フリルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.77；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=382 $(M + H)^+$。

[0371] 実施例９（７３）：６－オキソ－６－［９－（４－ピリジニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.44（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ 1.32 - 1.65 (m, 4 H) 2.11 - 2.49 (m, 4 H) 2.63 - 2.89 (m, 2 H) 3.68 - 3.87 (m, 2 H) 4.51 - 4.73 (m, 2 H) 5.41 - 5.61 (m, 2 H) 6.96 - 7.07 (m, 2 H) 7.10 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 8.14 - 8.22 (m, 1 H) 8.43 - 8.49 (m, 2 H) 11.95 (s, 1 H)。

[0372] 実施例９（７４）：６－｛９－［（５－メチル－３－イソオキサゾリル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.79

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=397 $(M + H)^+$。

[0373] 実施例９（７６）：６－オキソ－６－［９－（２－ピリジニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.47（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.34 - 1.67 (m, 4 H) 2.10 - 2.48 (m, 4 H) 2.62 - 2.87 (m, 2 H) 3.66 - 3.88 (m, 2 H) 4.58 - 4.87 (m, 2 H) 5.43 - 5.62 (m, 2 H) 6.97 - 7.14 (m, 2 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.63 - 7.76 (m, 1 H) 7.81 - 7.91 (m, 1 H) 8.15 (dd, J=4.50, 1.50 Hz, 1 H) 8.44 - 8.50 (m, 1 H) 11.96 (s, 1 H)。

[0374] 実施例９（７８）：６－｛９－［（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.44；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=396 $(M + H)^+$。

[0375] 実施例９（７９）：６－｛９－［（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.42；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=396 $(M + H)^+$。

[0376] 実施例９（８２）：メチル　５－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－５－オキソペンタノアート

TLC:Rf 0.29（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）。

[0377] 実施例９（８３）：６－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸

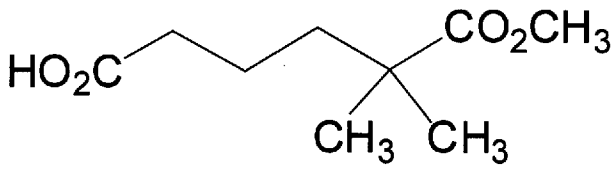
TLC：Rf 0.42（塩化メチレン:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.38 - 1.66 (m, 4 H), 2.10 - 2.44 (m, 4 H), 2.57 - 2.84 (m, 2 H), 3.61 - 3.87 (m, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 5.44 - 5.64 (m, 2 H), 6.88 - 7.04 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=

7.8 Hz, 1 H), 8.17 - 8.32 (m, 1 H), 11.97 (s, 1 H)。

[0378] 実施例１０：６－メトキシ－５，５－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

[0379] [化54]



[0380] テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１８０ｍＬ）に２．０Ｍ リチウムジイソプロピルアミド／ＴＨＦ－エチルベンゼン－ヘプタン溶液（２７２ｍＬ）を加え、ドライアイス－メタノール浴で－６８℃に冷却し、イソ酪酸メチル（５５．３８ｇ）のＴＨＦ（１８０ｍＬ）溶液を５０分間、－６４℃以下で滴下した。－６５℃付近で１時間撹拌し、次いで、［（４－ブロモブトキシ）メチル］ベンゼン（４０．０ｇ）およびヘキサメチルリン酸トリアミド（２９．４８ｇ）のＴＨＦ（９０ｍＬ）溶液を約３０分間、－６２℃以下で滴下した。同温度で３０分撹拌したのちドライアイス浴をはずし、約１．５時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液（１．４Ｌ）に投入し、ヘキサン：酢酸エチル（３：１）混合液（１．６Ｌ）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた橙色液体をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル＝１５：１）で処理した。得られた化合物（８２．０ｇ）をメタノール（８２０ｍＬ）に溶かし、窒素雰囲気下で４Ｎ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（８２ｍＬ）および１０％パラジウム炭素（５０％含水品、８．２ｇ）を加え、５０℃の湯浴上で撹拌しながら、３．５時間、水素を液中に吹き込んだ。室温まで冷却したのち系内を窒素置換し、セライトを用いて触媒を濾去し、減圧濃縮した。残渣にトルエンを加えて再度減圧濃縮する操作を２回行ったのち、シリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１→２：１）で精製した。得られた化合物（２３．８８ｇ）、四塩化炭素（１７０ｍＬ）および過ヨウ素酸ナトリウム（６５．９ｇ）を、水（２５５ｍＬ）およびアセトニトリル（１７０ｍＬ）の混合液に加えて撹拌し、次いで三塩化ルテニウム（ｎ水和物）

（７１６ｍｇ）を少量ずつ約３分間で加えた。室温で４時間撹拌したのち、反応混合物を水（０．８Ｌ）に分散し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗したのち、飽和食塩水を加えて撹拌し、セライト濾過後分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をトルエンに溶解して濃縮操作を２回行い、下記物性値を有する標題化合物（２７．２ｇ）を得た。

TLC : Rf 0.36（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.18 (s, 6 H) 1.51 - 1.64 (m, 4 H) 2.30 - 2.39 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H)。

[0381] 実施例１１：メチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート

実施例１０で製造した化合物（７７ｍｇ）と、実施例１に準じた操作によって製造した９－（３－フルオロベンジル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１２０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５ｍＬ）溶液に、室温でトリエチルアミン（０．０７５ｍＬ）、ＥＤＣ（１１５ｍｇ）およびＨＯＢｔ（６７ｍｇ）を加え、３時間撹拌した。反応混合物に飽和水素ナトリウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝６：４）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（１３３ｍｇ）を得た。

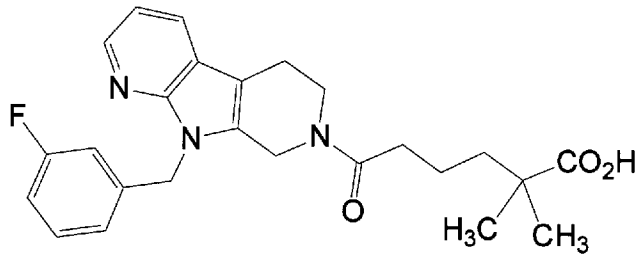
TLC:Rf 0.55（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.11 - 1.23 (m, 6 H) 1.42 - 1.72 (m, 4 H) 2.09 - 2.49 (m, 2 H) 2.71 - 2.93 (m, 2 H) 3.57 - 3.68 (m, 3 H) 3.68 - 3.96 (m, 2 H) 4.39 - 4.71 (m, 2 H) 5.39 - 5.52 (m, 2 H) 6.71 - 6.82 (m, 1 H) 6.83 - 7.01 (m, 2 H) 7.02 - 7.14 (m, 1 H) 7.17 - 7.31 (m, 1 H) 7.73 - 7

.86 (m, 1 H) 8.25 - 8.34 (m, 1 H)。

[0382] 実施例１２：６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

[0383] [化55]



[0384] 実施例１１で製造した化合物を実施例３に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.49（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H) 1.32 - 1.53 (m, 4 H) 2.22 - 2.46 (m, 2 H) 2.62 - 2.84 (m, 2 H) 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.39 - 5.56 (m, 2 H) 6.85 - 7.14 (m, 4 H) 7.27 - 7.39 (m, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.18 - 8.23 (m, 1 H) 12.00 (s, 1 H)。

[0385] 実施例１２（１）～実施例１２（１９８）

実施例１に準じた操作によって製造されたβ－カルボリン誘導体または実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用い、６－メトキシ－５，５－ジメチル－６－オキソヘキサン酸の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例１１に準じた操作に付し、必要により、実施例１２に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

[0386] 実施例１２（１）：６－［９－（シクロヘキシルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.32；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=426 $(M + H)^+$。

[0387] 実施例１２（２）：６－［９－（２－シクロヘキシルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.49；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=440 $(M + H)^+$。

[0388] 実施例１２（３）：６－［９－（３－シクロヘキシルプロピル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.58；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=454 $(M + H)^+$。

[0389] 実施例１２（４）：６－［９－（４－シクロヘキシルブチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.68；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=468 $(M + H)^+$。

[0390] 実施例１２（５）：６－［９－（３，４－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.59；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=488 $(M + H)^+$。

[0391] 実施例１２（６）：６－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.64；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=488 $(M + H)^+$。

[0392] 実施例１２（７）：６－［９－（３，４－ジメチルベンジル）－５，６，

８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.41；

MS（ESI，Pos. 20 V）：m/z=448 $(M + H)^+$。

[0393] 実施例１２（８）：６－［９－（３，５－ジメチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.43；

MS（ESI，Pos. 20 V）：m/z=448 $(M + H)^+$。

[0394] 実施例１２（９）：６－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.39；

MS（ESI，Pos. 20 V）：m/z=456 $(M + H)^+$。

[0395] 実施例１２（１０）：６－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.37；

MS（ESI，Pos. 20 V）：m/z=456 $(M + H)^+$。

[0396] 実施例１２（１１）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.49；

MS（ESI，Pos. 20 V）：m/z=474 $(M + H)^+$。

[0397] 実施例１２（１２）：エチル　６－（９－ベンジル－５，６，８，９－テ

トラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.24（ヘキサン:酢酸エチル=3:2）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.06 - 1.33 (m, 9 H), 1.41 - 1.78 (m, 4 H), 2.04 - 2.49 (m, 2 H), 2.72 - 2.91 (m, 2 H), 3.65 - 3.96 (m, 2 H), 4.01 - 4.18 (m, 2 H), 4.36 - 4.70 (m, 2 H), 5.41 - 5.54 (m, 2 H), 7.00 - 7.37 (m, 6 H), 7.73 - 7.86 (m, 1 H), 8.26 - 8.35 (m, 1 H)。

[0398] 実施例１２（１３）：メチル　６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.49（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.09 - 1.24 (m, 6 H) 1.50 - 1.68 (m, 4 H) 2.14 - 2.49 (m, 2 H) 2.85 (t, J=5.49 Hz, 2 H) 3.59 - 3.68 (m, 3 H) 3.69 - 3.97 (m, 2 H) 4.42 - 4.71 (m, 2 H) 5.35 - 5.47 (m, 2 H) 6.93 - 7.14 (m, 3 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。

[0399] 実施例１２（１５）：６－（９－ベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.27（クロロホルム:メタノール:水= 90:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.11 (m, 6 H), 1.30 - 1.54 (m, 4 H), 2.16 - 2.45 (m, 2 H), 2.58 - 2.86 (m, 2 H), 3.65 - 3.83 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 5.39 - 5.53 (m, 2 H), 7.04 - 7.17 (m, 3 H), 7.17 - 7.35 (m, 3 H), 7.84 - 7.93 (m, 1 H), 8.16 - 8.24 (m, 1 H), 12.01 (s, 1 H)。

[0400] 実施例１２（１６）：６－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.48（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.01 - 1.10 (m, 6 H) 1.37 - 1.50 (m, 4 H) 2.24 - 2.51 (m, 2 H) 2.64 - 2.83 (m, 2 H) 3.70 - 3.82 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 5.43 - 5.53 (m, 2 H) 6.98 - 7.07 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H) 7.18 - 7.36 (m, 3 H) 7.90 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1 H) 8.19 - 8.24 (m, 1 H) 12.02 (s, 1 H)。

[0401] 実施例１２（１７）：６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.72（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.16 - 1.30 (m, 6 H), 1.45 - 1.81 (m, 4 H), 2.09 - 2.59 (m, 2 H), 2.70 - 2.94 (m, 2 H), 3.68 - 4.00 (m, 2 H), 4.41 - 4.76 (m, 2 H), 5.29 - 5.52 (m, 2 H), 6.90 - 7.15 (m, 3 H), 7.14 - 7.24 (m, 1 H), 7.70 - 7.90 (m, 1 H), 8.21 - 8.40 (m, 1 H)。

[0402] 実施例１２（１９）：６－［９－（シクロプロピルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.99；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=384 $(M + H)^+$。

[0403] 実施例１２（２０）：６－［９－（シクロブチルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.12；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=398 $(M + H)^+$。

[0404] 実施例１２（２１）：６－［９－（シクロペンチルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.21；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=412 $(M + H)^+$。

[0405] 実施例１２（２２）：６－［９－（３－シクロヘキセン－１－イルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.27；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=424 $(M + H)^+$。

[0406] 実施例１２（２３）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－｛９－［２－（フェニルチオ）エチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝ヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.23；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=466 $(M + H)^+$。

[0407] 実施例１２（２６）：エチル　６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート

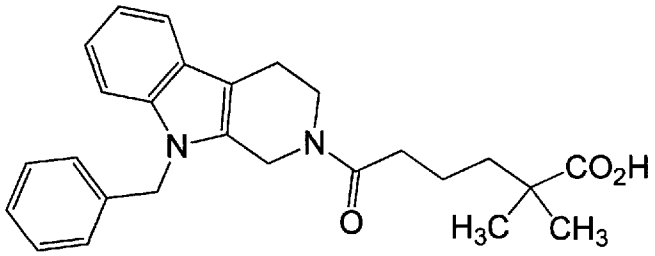
TLC:Rf 0.72（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.06 - 1.34 (m, 9 H) 1.45 - 1.83 (m, 4 H) 2.11 - 2.53 (m, 2 H) 2.76 - 2.99 (m, 2 H) 3.69 - 3.98 (m, 2 H) 4.00 - 4.19 (m, 2 H) 4.43 - 4.75 (m, 2 H) 5.21 - 5.31 (m, 2 H) 6.97 - 7.08 (m, 2 H) 7.08 - 7.37 (m, 6 H) 7.47 - 7.60 (m, 1 H)。

[0408] 実施例１２（２７）：６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

[0409]

[化56]



[0410] TLC:Rf 0.35（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.99 - 1.09 (m, 6 H) 1.31 - 1.54 (m, 4 H) 2.10 - 2.46 (m, 2 H) 2.62 - 2.83 (m, 2 H) 3.65 - 3.85 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 5.29 - 5.45 (m, 2 H) 6.93 - 7.49 (m, 9 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0411] 実施例１２（２８）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.36（クロロホルム:メタノール:水=90:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.11 (m, 6 H) 1.37 - 1.55 (m, 4 H) 1.85 - 2.81 (m, 8 H) 3.66 - 3.83 (m, 2 H) 4.00 - 4.17 (m, 2 H) 4.58 - 4.76 (m, 2 H) 6.98 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.12 - 7.30 (m, 5 H) 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 12.05 (s, 1 H)。

[0412] 実施例１２（２９）：エチル ２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサノアート

TLC:Rf 0.50（ヘキサン:酢酸エチル=2:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.11 - 1.32 (m, 9 H) 1.52 - 1.79 (m, 4 H) 1.98 - 2.22 (m, 2 H) 2.27 - 2.55 (m, 2 H) 2.60 - 2.93 (m, 4 H) 3.68 - 3.98 (m, 2 H) 3.96 - 4.21 (m, 4 H) 4.42 - 4.83 (m, 2 H) 7.05 - 7.36 (m, 8 H) 7.42 - 7.55 (m, 1 H)。

[0413] 実施例１２（３０）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２－

チエニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.20；

MS（ESI, Pos. 20 V）：m/z=426 $(M + H)^+$。

[0414] 実施例１２（３１）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３－チエニルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.18；

MS（ESI, Pos. 20 V）：m/z=426 $(M + H)^+$。

[0415] 実施例１２（３２）：６－｛９－［（５，６－ジクロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.47；

MS（ESI, Pos. 20 V）：m/z=489 $(M + H)^+$。

[0416] 実施例１２（３３）：６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.23；

MS（ESI, Pos. 20 V）：m/z=455 $(M + H)^+$。

[0417] 実施例１２（４０）：６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

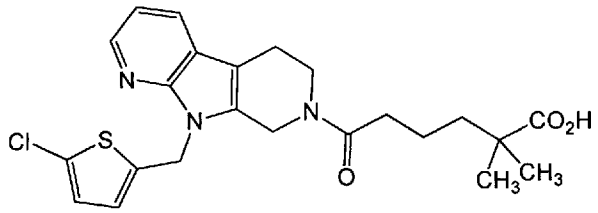
TLC:Rf 0.44（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ 0.99 - 1.14 (m, 6 H) 1.37 - 1.56 (m, 4 H) 1.98 - 2.06 (m, 3 H) 2.30 - 2.47 (m, 2 H) 2.62 - 2.85 (m, 2 H) 3.67 - 3.86 (m,

5 H) 4.62 - 4.77 (m, 2 H) 5.44 - 5.52 (m, 2 H) 5.71 (s, 1 H) 7.09 (d d, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.83 - 7.94 (m, 1 H) 8.16 - 8.25 (m, 1 H) 12 .05 (br. s., 1 H)。

[0418] 実施例１２（４２）：６－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

[0419] [化57]



[0420] TLC:Rf 0.44（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.13 (m, 6 H) 1.38 - 1.55 (m, 4 H) 2.33 - 2. 47 (m, 2 H) 2.58 - 2.85 (m, 2 H) 3.63 - 3.87 (m, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 5 .47 - 5.64 (m, 2 H) 6.91 - 7.04 (m, 2 H) 7.11 (dd, J=7.50, 5.00 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 8.20 - 8.30 (m, 1 H) 12.07 (s, 1 H)。

[0421] 実施例１２（４３）：６－［９－（２－フリルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.05；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=410 $(M + H)^+$。

[0422] 実施例１２（４４）：６－［９－（３－フリルメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.08；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=410 $(M + H)^+$。

[0423] 実施例１２（４７）：メチル　６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－

ピラゾールー５ーイル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンー７ーイル｝－２，２－ジメチルー６ーオキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.30（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.16 - 1.23 (m, 6 H) 1.53 - 1.73 (m, 4 H) 2.15 - 2.24 (m, 3 H) 2.20 - 2.51 (m, 2 H) 2.73 - 2.91 (m, 2 H) 3.61 - 3.68 (m, 3 H) 3.71 - 3.97 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.48 - 4.78 (m, 2 H) 5.38 - 5.53 (m, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 7.03 - 7.14 (m, 1 H) 7.74 - 7.85 (m, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。

[0424] 実施例１２（４９）：２，２－ジメチルー６－｛９－［（５－メチルー３－イソオキサゾリル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロー７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンー７ーイル｝－６ーオキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：4.06；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=425 $(M + H)^+$。

[0425] 実施例１２（５１）：メチル　２，２－ジメチルー６－｛９－［（１－メチルー１Ｈ－ピラゾールー５ーイル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロー７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンー７ーイル｝－６ーオキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.24（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.13 - 1.23 (m, 6 H) 1.51 - 1.68 (m, 4 H) 2.31 - 2.49 (m, 2 H) 2.71 - 2.89 (m, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 3 H) 3.71 - 3.97 (m, 5 H) 4.69 - 4.89 (m, 2 H) 5.39 - 5.48 (m, 2 H) 5.97 - 6.09 (m, 1 H) 7.01 - 7.10 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.72 - 7.81 (m, 1 H) 8.27 - 8.33 (m, 1 H)。

[0426] 実施例１２（５２）：２，２－ジメチルー６－｛９－［（１－メチルー１Ｈ－イミダゾールー５ーイル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロー７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンー７－

イル}－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.70；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=424 $(M + H)^+$。

[0427] 実施例１２（５５）：２，２－ジメチル－６－{９－[（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル]－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド[４′，３′：４，５]ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－７－イル}－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.14（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.99 - 1.13 (m, 6 H) 1.47 (m, 4 H) 2.31 - 2.47 (m, 2 H) 2.59 - 2.84 (m, 2 H) 3.64 - 3.86 (m, 5 H) 4.71 - 4.89 (m, 2 H) 5.29 - 5.42 (m, 2 H) 5.92 - 6.04 (m, 1 H) 7.07 (dd, J=8.00, 5.00 Hz, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.80 - 7.89 (m, 1 H) 8.15 - 8.25 (m, 1 H) 12.07 (s, 1 H)。

[0428] 実施例１２（５７）：２，２－ジメチル－６－{９－[（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル]－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド[４′，３′：４，５]ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－７－イル}－６－オキソヘキサン酸

HPLC保持時間（分）：3.67；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=424 $(M + H)^+$。

[0429] 実施例１２（６０）：６－{９－[（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル]－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド[４′，３′：４，５]ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－７－イル}－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC：Rf 0.47（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1）

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.97 - 1.13 (m, 6 H) 1.35 - 1.54 (m, 4 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 2.61 - 2.86 (m, 2 H) 3.66 - 3.86 (m, 2 H) 4.69 (br. s., 2 H) 5.44 - 5.57 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=7.90, 4.80 Hz, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 7.51 - 7.63 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 8.18 - 8.39 (m, 2

H) 12.06 (s, 1 H)。

[0430] 実施例１２（６１）：６－｛９－［（５－フルオロ－２－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.21(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos.)： m/z=439$(M + H)^+$。

[0431] 実施例１２（６２）：２，２－ジメチル－６－｛９－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.46(クロロホルム:メタノール:水＝10:2:0.2)；

MS (ESI, Pos.)： m/z=424 $(M + H)^+$。

[0432] 実施例１２（６３）：６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.23(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.12 (m, 6 H), 1.36 - 1.53 (m, 4 H), 2.01 - 2.11 (m, 3 H), 2.29 - 2.81 (m, 4 H), 3.58 - 3.67 (m, 3 H), 3.67 - 3.83 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 5.15 - 5.30 (m, 2 H), 7.06 (dd, J=7.7, 4.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.49 (m, 1 H), 7.79 - 7.88 (m, 1 H), 8.17 - 8.25 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0433] 実施例１２（６４）：６－｛９－［（３－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.26(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)；

MS (ESI, Pos.): m/z=460 $(M + H)^+$。

[0434] 実施例１２（６５）：６－［９－（３－シアノベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.58(酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=445 $(M + H)^+$。

[0435] 実施例１２（６６）：６－［９－（４－シアノベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.58(酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=445 $(M + H)^+$。

[0436] 実施例１２（６７）：６－｛９－［（６－クロロ－２－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.48(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.01 - 1.15 (m, 6 H) 1.36 - 1.58 (m, 4 H) 2.34 - 2.47 (m, 2 H) 2.63 - 2.90 (m, 2 H) 3.67 - 3.90 (m, 2 H) 4.61 - 4.91 (m, 2 H) 5.43 - 5.63 (m, 2 H) 6.86 - 7.17 (m, 2 H) 7.40 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 7.72 - 7.83 (m, 1 H) 7.84 - 7.95 (m, 1 H) 8.17 (dd, J=4.67, 1.37 Hz, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H)。

[0437] 実施例１２（６８）：６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.39(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

MS (FAB, Pos.): m/z=445 $(M + H)^+$。

[0438] 実施例１２（６９）：６－｛９－［（３－フルオロ－４－ピリジニル）メ

チル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.43(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

MS (ESI, Pos.)： m/z=439 $(M + H)^+$。

[0439] 実施例１２（７０）：６－｛９－［（５－フルオロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.55(酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.11 (m, 6 H), 1.36 - 1.53 (m, 4 H), 2.31 - 2.53 (m, 2 H), 2.63 - 2.85 (m, 2 H), 3.70 - 3.86 (m, 2 H), 4.66 - 4.76 (m, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.11 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 1 H), 7.91 (dd, J=7.8, 1.3 Hz, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H), 8.24 - 8.35 (m, 1 H), 8.47 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0440] 実施例１２（７１）：６－｛９－［（３－フルオロ－２－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.55(酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.12 (m, 6 H), 1.35 - 1.54 (m, 4 H), 2.27 - 2.45 (m, 2 H), 2.64 - 2.85 (m, 2 H), 3.66 - 3.87 (m, 2 H), 4.64 - 4.83 (m, 2 H), 5.57 - 5.72 (m, 2 H), 7.05 (dd, J=7.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 7.69 - 7.80 (m, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 1 H), 8.12 (dd, J=4.5, 1.1 Hz, 1 H), 8.20 - 8.27 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0441] 実施例１２（７２）：６－｛９－［（４－クロロ－２－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オ

キソヘキサン酸

TLC:Rf 0.34(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.95 - 1.14 (m, 6 H) 1.31 - 1.56 (m, 4 H) 2.29 - 2.46 (m, 2 H) 2.62 - 2.86 (m, 2 H) 3.66 - 3.86 (m, 2 H) 4.61 - 4.84 (m, 2 H) 5.44 - 5.61 (m, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 1 H) 7.42 (dd, J=5.00, 2.00 Hz, 1 H) 7.82 - 7.92 (m, 1 H) 8.15 (dd, J=5.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=5.00 Hz, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0442] 実施例１２（７３）：６－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.92 - 1.17 (m, 6 H) 1.27 - 1.54 (m, 4 H) 2.18 - 2.45 (m, 2 H) 2.61 - 2.83 (m, 2 H) 3.62 - 3.84 (m, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 5.34 - 5.54 (m, 2 H) 7.03 - 7.26 (m, 5 H) 7.84 - 7.93 (m, 1 H) 8.17 - 8.24 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0443] 実施例１２（７４）：６－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.94 - 1.15 (m, 6 H) 1.28 - 1.54 (m, 4 H) 2.19 - 2.45 (m, 2 H) 2.60 - 2.85 (m, 2 H) 3.64 - 3.83 (m, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 5.38 - 5.53 (m, 2 H) 7.04 - 7.19 (m, 3 H) 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.83 - 7.93 (m, 1 H) 8.16 - 8.23 (m, 1 H) 12.03 (s, 1 H)。

[0444] 実施例１２（７５）：６－｛９－［（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.49(酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.08 - 1.33 (m, 6 H), 1.52 - 1.81 (m, 4 H), 2.17 - 2.67 (m, 8 H), 2.69 - 2.91 (m, 2 H), 3.64 - 3.98 (m, 2 H), 4.39 - 4.86 (m, 2 H), 5.40 - 5.60 (m, 2 H), 6.99 - 7.17 (m, 1 H), 7.67 - 7.86 (m, 1 H), 8.24 - 8.39 (m, 1 H)。

[0445] 実施例１２（７６）：６－｛９－［（２－クロロ－４－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.50(塩化メチレン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H), 1.36 - 1.54 (m, 4 H), 2.27 - 2.45 (m, 2 H), 2.63 - 2.88 (m, 2 H), 3.68 - 3.87 (m, 2 H), 4.57 - 4.71 (m, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 6.92 - 7.03 (m, 1 H), 7.12 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 1 H), 7.93 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0446] 実施例１２（７９）：６－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52(ヘキサン:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.97 - 1.13 (m, 6 H), 1.33 - 1.54 (m, 4 H), 2.29 - 2.46 (m, 2 H), 2.61 - 2.82 (m, 2 H), 3.68 - 3.82 (m, 2 H), 4.60 - 4.77 (m, 2 H), 5.26 - 5.42 (m, 2 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 7.04 - 7.20 (m, 2 H), 7.83 - 7.91 (m, 1 H), 8.16 - 8.25 (m, 1 H), 12.02 (s, 1 H)。

[0447] 実施例１２（８０）：６－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.24(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.12 (m, 6 H), 1.34 - 1.53 (m, 4 H), 2.15 - 2.46 (m, 8 H), 2.60 - 2.82 (m, 2 H), 3.66 - 3.81 (m, 2 H), 4.55 - 4.68 (m, 2 H), 5.20 - 5.33 (m, 2 H), 6.21 - 6.29 (m, 1 H), 7.08 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J=7.9, 1.3 Hz, 1 H), 8.19 - 8.26 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0448] 実施例１２（８１）：６－［９－（３－クロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.59(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.93 - 1.14 (m, 6 H), 1.33 - 1.55 (m, 4 H), 2.23 - 2.45 (m, 2 H), 2.62 - 2.84 (m, 2 H), 3.67 - 3.84 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.32 - 5.47 (m, 2 H), 6.86 - 7.18 (m, 4 H), 7.24 - 7.36 (m, 2 H), 7.36 - 7.49 (m, 2 H), 12.03 (s, 1 H)。

[0449] 実施例１２（８２）：６－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.59(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.12 (m, 6 H), 1.31 - 1.57 (m, 4 H), 2.22 - 2.46 (m, 2 H), 2.61 - 2.85 (m, 2 H), 3.64 - 3.85 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.29 - 5.45 (m, 2 H), 6.88 - 7.13 (m, 3 H), 7.25 - 7.49 (m, 4 H), 12.03 (s, 1 H)。

[0450] 実施例１２（８８）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，４，６－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.49(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.94 - 1.19 (m, 6 H), 1.29 - 1.60 (m, 4 H), 2.28 - 2.47 (m, 2 H), 2.58 - 2.83 (m, 2 H), 3.61 - 3.85 (m, 2 H), 4.66 (s, 2

H), 5.34 - 5.56 (m, 2 H), 7.04 (dd, J=8.0, 5.0 Hz, 1 H), 7.08 - 7.25 (m, 2 H), 7.76 - 7.87 (m, 1 H), 8.10 - 8.21 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0451] 実施例１２（８９）：６－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.49(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.12 (m, 6 H), 1.30 - 1.58 (m, 4 H), 2.23 - 2.49 (m, 2 H), 2.59 - 2.89 (m, 2 H), 3.62 - 3.87 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.37 - 5.58 (m, 2 H), 6.83 (dd, J=8.0 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.0, 4.5 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=4.5, 2.0 Hz, 1 H), 12.00 (s, 1 H)。

[0452] 実施例１２（９０）：６－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.99 - 1.13 (m, 6 H), 1.38 - 1.54 (m, 4 H), 2.30 - 2.51 (m, 2 H), 2.61 - 2.83 (m, 2 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 5.53 - 5.65 (m, 2 H), 6.99 - 7.16 (m, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H), 7.83 - 7.93 (m, 1 H), 8.19 - 8.27 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0453] 実施例１２（９２）：６－｛９－［（５－カルバモイル－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.38(塩化メチレン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.95 - 1.14 (m, 6 H), 1.35 - 1.56 (m, 4 H), 2.30 - 2.50 (m, 2 H), 2.60 - 2.86 (m, 2 H), 3.65 - 3.87 (m, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 6.54-6.70 (m, 2 H), 6.96 - 7.16 (m, 2 H), 7.30 (brs, 1 H), 7.53 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 7.76-7.98 (m, 2 H), 8.23 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0454] 実施例１２（９３）：６－｛９－［（５－シアノ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.46(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

1H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.10 (m, 6 H), 1.35 - 1.55 (m, 4 H), 2.30 - 2.50 (m, 2 H), 2.60 - 2.85 (m, 2 H), 3.68 - 3.85 (m, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 5.65-5.75 (m, 2 H) , 7.12 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7. 15 - 7.26 (m, 1 H), 7.81 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 7.89 (d J=7.5 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 12.06 (s, 1 H)。

[0455] 実施例１２（９４）：６－［９－（２，３－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.51(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.96 - 1.13 (m, 6 H), 1.31 - 1.56 (m, 4 H), 2.27 - 2.46 (m, 2 H), 2.62 - 2.86 (m, 2 H), 3.66 - 3.85 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 5.46 - 5.64 (m, 2 H), 6.56 - 6.66 (m, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 1 H) , 7.09 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.26 - 7.40 (m, 1 H), 7.89 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0456] 実施例１２（９５）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，３，６－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］

ヘキサン酸

TLC:Rf 0.49（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.96 - 1.16 (m, 6 H), 1.33 - 1.56 (m, 4 H), 2.30 - 2.46 (m, 2 H), 2.60 - 2.81 (m, 2 H), 3.63 - 3.84 (m, 2 H), 4.60 - 4.76 (m, 2 H), 5.46 - 5.58 (m, 2 H), 7.05 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.07 - 7.17 (m, 1 H), 7.39 - 7.53 (m, 1 H), 7.83 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 11.93 (s, 1 H)。

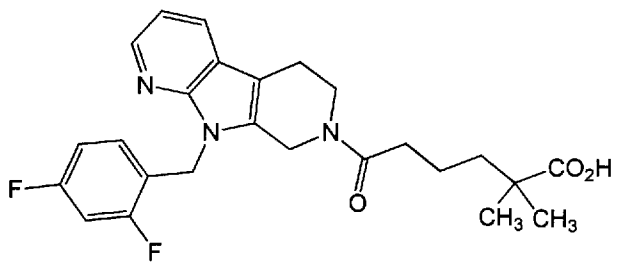
[0457] 実施例１２（９６）：６－［９－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.50（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.99 - 1.10 (m, 6 H), 1.35 - 1.53 (m, 4 H), 2.26 - 2.45 (m, 2 H), 2.65 - 2.83 (m, 2 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 4.59 - 4.70 (m, 2 H), 5.48 - 5.62 (m, 2 H), 6.69 - 6.79 (m, 1 H), 7.04 - 7.14 (m, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 1 H), 7.90 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0458] 実施例１２（９７）：６－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

[0459] [化58]



[0460] TLC:Rf 0.38(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.14 (m, 6 H), 1.35 - 1.52 (m, 4 H), 2.25 - 2.82 (m, 4 H), 3.67 - 3.84 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.41 - 5.54 (m, 2 H), 6.85 - 7.02 (m, 2 H), 7.09 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 1 H), 7.89 (dd, J=7.9, 1.4 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=4.8, 1.4 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0461] 実施例１２（９８）：６－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC: Rf 0.38（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.12 (m, 6 H), 1.37 - 1.52 (m, 4 H), 2.24 - 2.81 (m, 4 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 5.47 - 5.58 (m, 2 H), 6.82 - 6.96 (m, 1 H), 7.09 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 1 H), 7.89 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0462] 実施例１２（９９）：６－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.19（ヘキサン:酢酸エチル＝1:2）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.11 (m, 6 H), 1.34 - 1.53 (m, 4 H), 2.24 - 2.82 (m, 4 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.43 - 5.53 (m, 2 H), 6.84 - 6.97 (m, 1 H), 7.05 - 7.28 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0463] 実施例１２（１００）：６－［９－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.23(ヘキサン:酢酸エチル＝1:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.11 (m, 6 H), 1.36 - 1.53 (m, 4 H), 2.28 - 2.84 (m, 4 H), 3.69 - 3.84 (m, 2 H), 4.60 - 4.69 (m, 2 H), 5.44 - 5.52 (m, 2 H), 6.85 - 7.00 (m, 1 H), 7.00 - 7.15 (m, 2 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.87 - 7.95 (m, 1 H), 8.18 - 8.25 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0464] 実施例１２（１０１）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，３，４－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.48（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.97 - 1.14 (m, 6 H), 1.32 - 1.55 (m, 4 H), 2.28 - 2.46 (m, 2 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.65 - 3.84 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 5.44 - 5.60 (m, 2 H), 6.66 - 6.79 (m, 1 H), 7.09 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.12 - 7.26 (m, 1 H), 7.89 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0465] 実施例１２（１０２）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.46(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.97 - 1.17 (m, 6 H), 1.34 - 1.57 (m, 4 H), 2.32 - 2.46 (m, 2 H), 2.58 - 2.81 (m, 2 H), 3.65 - 3.82 (m, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 5.41 - 5.56 (m, 2 H), 7.05 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.43 - 7.57 (m, 1 H), 7.83 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0466] 実施例１２（１０３）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（ペンタフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン

酸

TLC:Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.16 (m, 6 H), 1.35 - 1.58 (m, 4 H), 2.35 - 2.48 (m, 2 H), 2.61 - 2.80 (m, 2 H), 3.66 - 3.82 (m, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 5.48 - 5.65 (m, 2 H), 7.06 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0467] 実施例１２（１０７）：６－［９－（２，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.20(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.96 - 1.14 (m, 6 H), 1.36 - 1.56 (m, 4 H), 2.24 - 2.48 (m, 2 H), 2.62 - 2.87 (m, 2 H), 3.66 - 3.87 (m, 2 H), 4.60 - 4.75 (m, 2 H), 5.40 - 5.57 (m, 2 H), 6.51 - 6.69 (m, 1 H), 7.03 - 7.37 (m, 3 H), 7.81 - 7.97 (m, 1 H), 8.12 - 8.25 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0468] 実施例１２（１０８）：６－｛９－［（２－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.56（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.13 (m, 6 H), 1.36 - 1.54 (m, 4 H), 2.28 - 2.45 (m, 2 H), 2.62 - 2.81 (m, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 5.30 - 5.44 (m, 2 H), 6.56 - 6.65 (m, 1 H), 7.10 (dd, J=7.7, 4.6 Hz, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 1 H), 7.88 (dd, J=7.7, 1.3 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=4.6, 1.3 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0469] 実施例１２（１０９）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル

］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.50（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.95 - 1.16 (m, 6 H), 1.33 - 1.56 (m, 4 H), 2.30 - 2.46 (m, 2 H), 2.64 - 2.83 (m, 2 H), 3.68 - 3.85 (m, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 5.37 - 5.55 (m, 2 H), 6.93 - 7.06 (m, 1 H), 7.09 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 1 H), 7.84 - 7.94 (m, 1 H), 8.16 - 8.24 (m, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

[0470] 実施例１２（１１０）：６－［９－（２－フルオロ－３－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.12 (m, 6 H), 1.32 - 1.54 (m, 4 H), 2.17 - 2.47 (m, 5 H), 2.64 - 2.86 (m, 2 H), 3.67 - 3.85 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.40 - 5.57 (m, 2 H), 6.51 - 6.63 (m, 1 H), 6.88 - 6.98 (m, 1 H), 7.08 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 7.89 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.01 (s, 1 H)。

[0471] 実施例１２（１１３）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，３，４，５－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.51(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.97 - 1.14 (m, 6 H), 1.32 - 1.55 (m, 4 H), 2.28 - 2.46 (m, 2 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.65 - 3.84 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 5.44 - 5.60 (m, 2 H), 6.83 - 6.95 (m, 1 H), 7.10 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0472] 実施例１２（１１５）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２

，３，５，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.59(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.16 (m, 6 H), 1.33 - 1.60 (m, 4 H), 2.32 - 2.47 (m, 2 H), 2.62 - 2.83 (m, 2 H), 3.66 - 3.84 (m, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 5.47 - 5.66 (m, 2 H), 7.06 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.78 - 7.93 (m, 2 H), 8.16 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0473] 実施例１２（１１６）：６－［９－（２－フルオロ－４－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.97 - 1.13 (m, 6 H), 1.31 - 1.53 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.35 - 2.46 (m, 2 H), 2.62 - 2.84 (m, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.38 - 5.52 (m, 2 H), 6.66 - 6.78 (m, 1 H), 6.83 - 6.91 (m, 1 H), 7.00 - 7.13 (m, 2 H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0474] 実施例１２（１１９）：６－［９－（４－フルオロ－３－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.24(ヘキサン:酢酸エチル＝1:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.13 (m, 6 H), 1.33 - 1.53 (m, 4 H), 2.10 - 2.83 (m, 7 H), 3.66 - 3.82 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.34 - 5.46 (m, 2 H), 6.84 - 7.22 (m, 4 H), 7.83 - 7.92 (m, 1 H), 8.18 - 8.26 (m, 1 H), 12.02 (br s, 1 H)。

[0475] 実施例１２（１２３）：６－［９－（３－フルオロ－５－メチルベンジル

）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.49(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.95 - 1.13 (m, 6 H), 1.31 - 1.53 (m, 4 H), 2.18 - 2.46 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.67 - 3.82 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.35 - 5.50 (m, 2 H), 6.60 - 6.94 (m, 3 H), 7.09 (dd, J=7.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.84 - 7.93 (m, 1 H), 8.17 - 8.24 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0476] 実施例１２（１３０）：６－［９－（３－フルオロ－４－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.44(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.99 - 1.11 (m, 6 H) 1.32 - 1.52 (m, 4 H) 2.16 (s, 3 H) 2.21 - 2.84 (m, 4 H) 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.38 - 5.49 (m, 2 H) 6.77 - 6.98 (m, 2 H) 7.09 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.84 - 7.92 (m, 1 H) 8.17 - 8.24 (m, 1 H) 12.04 (br. s., 1 H)。

[0477] 実施例１２（１３３）：６－［９－（４－クロロ－３－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.29(ヘキサン:酢酸エチル＝1:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.96 - 1.14 (m, 6 H), 1.28 - 1.56 (m, 4 H), 2.18 - 2.29 (m, 3 H), 2.34 - 2.83 (m, 4 H), 3.66 - 3.86 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 5.33 - 5.51 (m, 2 H), 6.80 - 6.97 (m, 1 H), 7.09 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 1 H), 7.83 - 7.94 (m

, 1 H), 8.15 - 8.26 (m, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0478] 実施例１２（１３７）：６－［９－（２－フルオロ－５－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.47(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.01 - 1.11 (m, 6 H) 1.35 - 1.54 (m, 4 H) 2.08 - 2.17 (m, 3 H) 2.24 - 2.84 (m, 4 H) 3.68 - 3.84 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 5.40 - 5.53 (m, 2 H) 6.65 - 6.76 (m, 1 H) 7.04 - 7.17 (m, 3 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.15 - 8.24 (m, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H)。

[0479] 実施例１２（１３８）：６－｛９－［（４－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.14 (m, 6 H), 1.33 - 1.54 (m, 4 H), 2.21 - 2.51 (m, 2 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.65 - 3.88 (m, 2 H), 3.66 - 3.87 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.30 - 5.47 (m, 2 H), 6.81 - 7.16 (m, 2 H), 7.59 - 7.69 (m, 1 H), 7.82 - 7.94 (m, 1 H), 8.13 - 8.23 (m, 1 H)。

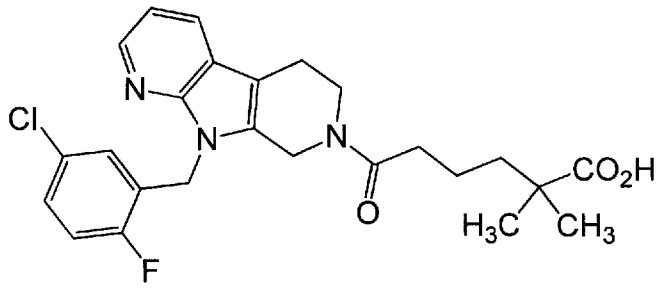
[0480] 実施例１２（１３９）：６－［９－（２，６－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.50(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.16 (m, 6 H), 1.35 - 1.54 (m, 4 H), 2.22 - 2.49 (m, 2 H), 2.57 - 2.82 (m, 2 H), 3.64 - 3.82 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.42 - 5.57 (m, 2 H), 6.97 - 7.14 (m, 3 H), 7.31 - 7.46 (m, 1 H), 7.76 - 7.89 (m, 1 H), 8.11 - 8.21 (m, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

[0481] 実施例１２（１４２）：６－［９－（５－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

[0482] [化59]



[0483] TLC:Rf 0.42(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；
^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.02 - 1.09 (m, 6 H) 1.37 - 1.53 (m, 4 H) 2.24 - 2.83 (m, 4 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.64 - 4.71 (m, 2 H) 5.45 - 5.53 (m, 2 H) 6.87 - 6.94 (m, 1 H) 7.10 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.16 - 8.23 (m, 1 H) 12.02 (br. s., 1 H)。

[0484] 実施例１２（１４３）：２，２－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，３，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.47(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；
^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.96 - 1.14 (m, 6 H) 1.37 - 1.56 (m, 4 H) 2.22 - 2.86 (m, 4 H) 3.70 - 3.85 (m, 2 H) 4.63 - 4.75 (m, 2 H) 5.50 - 5.60 (m, 2 H) 6.44 - 6.55 (m, 1 H) 7.10 (dd, J=7.8, 4.9 Hz, 1 H) 7.41 - 7.51 (m, 1 H) 7.87 - 7.92 (m, 1 H) 8.17 - 8.21 (m, 1 H) 12.04 (br. s., 1 H)。

[0485] 実施例１２（１４５）：６－［９－（３－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２，２－ジメ

チル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.59（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.94 - 1.16 (m, 6 H) 1.31 - 1.55 (m, 4 H) 2.24 - 2.46 (m, 2 H) 2.78 (br. s., 2 H) 3.65 - 3.87 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 5.31 - 5.49 (m, 2 H) 6.81 (m, 2 H) 6.95 - 7.15 (m, 3 H) 7.25 - 7.51 (m, 3 H) 12.03 (s, 1 H)。

[0486] 実施例１２（１４６）：６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.53（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.97 - 1.16 (m, 6 H) 1.34 - 1.58 (m, 4 H) 2.27 - 2.47 (m, 8 H) 2.58 - 2.82 (m, 2 H) 3.63 - 3.81 (m, 2 H) 4.57 - 4.74 (m, 2 H) 5.36 - 5.56 (m, 2 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 7.06 - 7.15 (m, 1 H) 7.36 - 7.50 (m, 2 H) 12.05 (s, 1 H)。

[0487] 実施例１２（１４７）：６－［９－（４－シアノベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.56(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1);

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.95 - 1.14 (m, 6 H) 1.30 - 1.56 (m, 4 H) 2.19 - 2.48 (m, 2 H) 2.61 - 2.87 (m, 2 H) 3.65 - 3.85 (m, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 5.41 - 5.57 (m, 2 H) 6.96 - 7.22 (m, 4 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.45 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 7.69 - 7.82 (m, 2 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0488] 実施例１２（１４８）：６－［９－（４－カルバモイルベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.42(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1);

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.96 - 1.14 (m, 6 H) 1.29 - 1.58 (m, 4 H) 2.20 - 2.46 (m, 2 H) 2.61 - 2.87 (m, 2 H) 3.66 - 3.86 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5

.33 - 5.52 (m, 2 H) 6.96 - 7.14 (m, 4 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 2 H) 7.71 - 7.81 (m, 2 H) 7.87 (br. s., 1 H) 12.04 (br. s., 1 H)。

[0489] 実施例１２（１５０）：６－［９－（４－クロロ－２，６－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.17（ヘキサン:酢酸エチル,＝1:2）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.16 (m, 6 H) 1.37 - 1.56 (m, 4 H) 2.23 - 2.82 (m, 4 H) 3.64 - 3.86 (m, 2 H) 4.69 (s, 2 H) 5.38 - 5.56 (m, 2 H) 6.99 - 7.12 (m, 1 H) 7.28 - 7.46 (m, 2 H) 7.79 - 7.90 (m, 1 H) 8.11 - 8.22 (m, 1 H) 12.07 (s, 1 H)。

[0490] 実施例１２（１５２）：６－［９－（３－クロロ－２，６－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.53(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.00 - 1.10 (m, 6 H) 1.38 - 1.56 (m, 4 H) 2.23 - 2.84 (m, 4 H) 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 4.65 - 4.73 (m, 2 H) 5.46 - 5.57 (m, 2 H) 7.05 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H) 7.13 - 7.21 (m, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 1 H) 7.83 (dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H)。

[0491] 実施例１２（１５９）：６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=545 $(M + H)^+$。

[0492] 実施例１２（１６０）：６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾ

ールー５ーイル）メチル］－１，３，４，９ーテトラヒドロー２Ｈーβーカルボリンー２ーイル｝－２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.36（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=437 $(M + H)^+$。

[0493] 実施例１２（１６３）：６－［９－（４ークロロー３，５ージフルオロベンジル）－５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンー７ーイル］－２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.45(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=490 $(M + H)^+$。

[0494] 実施例１２（１６４）：６－［９－（４ークロロー２，５ージフルオロベンジル）－５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンー７ーイル］－２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.46(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=490 $(M + H)^+$。

[0495] 実施例１２（１６６）：６－｛９－［（５ーフルオロー２ーチエニル）メチル］－５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンー７ーイル｝－２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.42(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=444 $(M + H)^+$。

[0496] 実施例１２（１７２）：６－｛９－［（４，５ージクロロー２ーチエニル）メチル］－５，６，８，９ーテトラヒドロー７Ｈーピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンー７ーイル｝－２，２ージメチルー６ーオキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=494 $(M + H)^+$。

[0497] 実施例１２（１７４）：６－｛９－［（５－フルオロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=444 $(M + H)^+$。

[0498] 実施例１２（１７８）：６－［９－（３－クロロ－４－メトキシベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.61（酢酸エチル）；

MS (FAB, Pos.): m/z=484 $(M + H)^+$。

[0499] 実施例１２（１８１）：６－［９－（３－クロロ－４－メチルベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.43（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=468 $(M + H)^+$。

[0500] 実施例１２（１８２）：６－［９－（３－フルオロ－４－メトキシベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.43（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=468 $(M + H)^+$。

[0501] 実施例１２（１８７）：６－［９－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.48（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=468 $(M + H)^+$。

[0502] 実施例１２（１８８）：６－［９－（２－フルオロ－３－メトキシベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.43（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=468 $(M + H)^+$。

[0503] 実施例１２（１９５）：６－［９－（４－フルオロ－３－メトキシベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.50（クロロホルム:メタノール=10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=468 $(M + H)^+$。

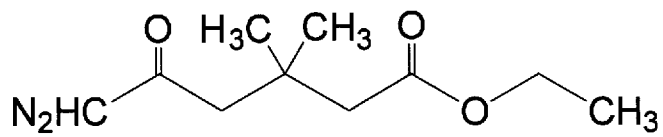
[0504] 実施例１２（１９８）：２，２－ジメチル－６－｛９－［（２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.45（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=441 $(M + H)^+$。

[0505] 実施例１３：エチル　６－ジアゾ－３，３－ジメチル－５－オキソヘキサノアート

[0506] [化60]



[0507] ４，４－ジメチルジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２，６（３Ｈ）－ジオン（７．１１ｇ）をエタノール（５０ｍＬ）に溶解し、１００℃で１６時間撹拌し

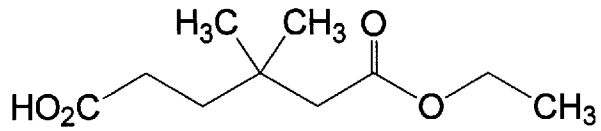
た。室温まで冷却したのち反応液を減圧濃縮した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層に５Ｎ塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝７：３）で精製した。得られた化合物（１．５０ｇ）を酢酸エチル（１３．３ｍＬ）に溶解し、塩化チオニル（１．１６ｍＬ）を加えて、６０℃で８時間撹拌した。室温まで冷却したのち、反応液を減圧濃縮した。ＴＨＦ：アセトニトリル（１：１）混合液（１５ｍＬ）に２．０Ｍトリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液（８．８ｍＬ）を加え、０℃に冷却したのち、上記酸クロリドのＴＨＦ：アセトニトリル（１：１）混合液（６ｍＬ）を加えて、室温へ昇温し、１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた黄色油状物をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０→７０：３０）で処理し、下記物性値を有する標題化合物（１．２１ｇ）を得た。

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.12 (s, 6 H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.34 - 2.47 (m, 4 H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 5.38 (s, 1 H)。

[0508] 実施例１４：６－エトキシ－４，４－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

[0509] [化61]



[0510] 実施例１３で製造した化合物（１．０６ｇ）をベンジルアルコール（５．０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（１．３９ｍＬ）と酢酸銀（１７ｍｇ）を順次加えて、室温で１５分撹拌した。さらに、６０℃に昇温して１時間撹拌した後、室温まで冷却して、反応液を１Ｎ塩酸（１０ｍＬ）に投入し、ヘキサン（３０ｍＬ）で抽出した。抽出液を１Ｎ塩酸（５ｍＬ）、飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得

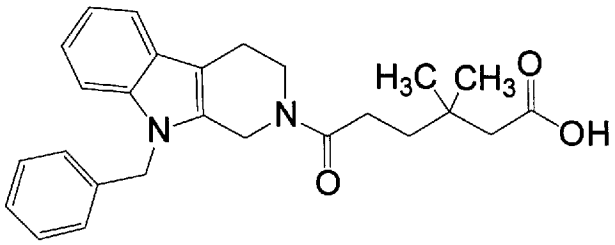
られた淡黄色液体をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→９０：１０→８５：１５）で処理した。得られた化合物（７２８ｍＬ）をエタノール（５．０ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下で１０％パラジウム炭素（５０％含水品、７３ｍｇ）を加え、室温で撹拌しながら、１．５時間水素を液中に吹き込んだ。系内を窒素置換したのちセライトを用いて触媒を濾去し、減圧濃縮することで下記物性値を有する標題化合物（４５９ｍｇ）を得た。

TLC：Rf 0.39（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.02 (s, 6 H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 2.20 (s, 2 H), 2.31 - 2.44 (m, 2 H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2 H)。

[0511] 実施例１５：６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

[0512] [化62]



[0513] 実施例１４で製造した化合物ならびに実施例１に準じた操作によって製造されたβ－カルボリン誘導体を用いて、実施例１１および実施例１２に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

TLC:Rf 0.38（ヘキサン:酢酸エチル=2:3）；

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$):δ 0.86 - 1.01 (m, 6 H) 1.43 - 1.62 (m, 2 H) 2.03 - 2.52 (m, 4 H) 2.64 - 2.85 (m, 2 H) 3.72 - 3.84 (m, 2 H) 4.60 - 4.69 (m, 2 H) 5.31 - 5.44 (m, 2 H) 6.96 - 7.12 (m, 4 H) 7.17 - 7.33 (m, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 11.94 (s, 1 H)。

[0514] 実施例１５（１）～実施例１５（２９）

６－エトキシ－４，４－ジメチル－６－オキソヘキサン酸の代わりに相当

するエステル、ならびに実施例１に準じた操作によって製造されたβ－カルボリン誘導体あるいは実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１に準じた操作に付し、必要により、実施例１２に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

[0515] 実施例１５（１）：エチル　６－（９－ベンジル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル）－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.36（ヘキサン:酢酸エチル=3:2）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 0.88 - 1.11 (m, 6 H) 1.17 - 1.31 (m, 3 H) 1.54 - 1.81 (m, 2 H) 2.08 - 2.27 (m, 2 H) 2.21 - 2.54 (m, 2 H) 2.78 - 2.99 (m, 2 H) 3.74 - 3.98 (m, 2 H) 4.00 - 4.19 (m, 2 H) 4.53 - 4.76 (m, 2 H) 5.22 - 5.36 (m, 2 H) 6.97 - 7.34 (m, 8 H) 7.47 - 7.57 (m, 1 H)。

[0516] 実施例１５（２）：エチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.18（ヘキサン:酢酸エチル=2:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 5.31 - 5.50 (m, 6 H) 5.60 - 5.71 (m, 3 H) 5.95 - 6.16 (m, 2 H) 6.52 - 6.63 (m, 2 H) 6.64 - 6.92 (m, 2 H) 7.14 - 7.35 (m, 2 H) 8.13 - 8.36 (m, 2 H) 8.52 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 8.92 - 9.11 (m, 2 H) 9.81 - 9.99 (m, 2 H) 11.08 - 11.39 (m, 3 H) 11.43 - 11.53 (m, 1 H) 11.58 - 11.63 (m, 1 H) 12.14 - 12.25 (m, 1 H) 12.66 - 12.74 (m, 1 H)。

[0517] 実施例１５（３）：６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.23（ヘキサン:酢酸エチル=2:3）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 0.95 - 1.15 (m, 6 H) 1.62 - 1.84 (m, 2 H) 2.17 - 2.30 (m, 2 H) 2.24 - 2.56 (m, 2 H) 2.77 - 2.95 (m, 2 H) 3.76 - 3.99 (m, 2 H) 4.51 - 4.72 (m, 2 H) 5.43 - 5.57 (m, 2 H) 6.73 - 6.83 (m, 1 H) 6.85 - 7.00 (m, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.76 - 7.90 (m, 1 H) 8.28 - 8.36 (m, 1 H)。

[0518] 実施例１５（４）；６－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.26（ヘキサン:酢酸エチル＝1:2）；

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$):δ 0.88 - 1.02 (m, 6 H), 1.45 - 1.63 (m, 2 H), 2.08 - 2.18 (m, 2 H), 2.23 - 2.85 (m, 4 H), 3.72 - 3.88 (m, 2 H), 4.65 - 4.78 (m, 2 H), 5.29 - 5.43 (m, 2 H), 6.87 - 7.01 (m, 1 H), 7.04 - 7.19 (m, 2 H), 7.83 - 7.92 (m, 1 H), 8.16 - 8.27 (m, 1 H), 11.97 (s, 1 H)。

[0519] 実施例１５（６）；６－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$):δ 0.87 - 1.03 (m, 6 H) 1.43 - 1.64 (m, 2 H) 2.03 - 2.19 (m, 2 H) 2.23 - 2.88 (m, 4 H) 3.72 - 3.87 (m, 2 H) 4.62 - 4.74 (m, 2 H) 5.44 - 5.57 (m, 2 H) 6.77 - 6.88 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 1 H) 7.91 (dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0520] 実施例１５（７）；６－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.43(酢酸エチル)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.85 - 1.05 (m, 6 H) 1.42 - 1.65 (m, 2 H) 2.03 - 2.22 (m, 2 H) 2.24 - 2.89 (m, 4 H) 3.72 - 3.87 (m, 2 H) 4.61 - 4.76 (m, 2 H) 5.39 - 5.57 (m, 2 H) 6.83 - 7.04 (m, 2 H) 7.11 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1 H) 7.20 - 7.37 (m, 1 H) 7.90 (dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0521] 実施例１５（８）；６－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.46（酢酸エチル）；

1H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.86 - 1.05 (m, 6 H) 1.41 - 1.64 (m, 2 H) 2.05 - 2.19 (m, 2 H) 2.25 - 2.87 (m, 4 H) 3.71 - 3.88 (m, 2 H) 4.59 - 4.76 (m, 2 H) 5.43 - 5.62 (m, 2 H) 6.81 - 6.98 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1 H) 7.16 - 7.28 (m, 1 H) 7.84 - 7.96 (m, 1 H) 8.16 - 8.25 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0522] 実施例１５（１０）；６－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.22（酢酸エチル:メタノール＝19:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.84 - 1.05 (m, 6 H) 1.41 - 1.63 (m, 2 H) 2.04 - 2.18 (m, 2 H) 2.18 - 2.32 (m, 2 H) 2.62 - 2.88 (m, 2 H) 3.69 - 3.86 (m, 2 H) 4.57 - 4.72 (m, 2 H) 5.38 - 5.54 (m, 2 H) 7.01 - 7.27 (m, 5 H) 7.83 - 7.95 (m, 1 H) 8.16 - 8.27 (m, 1 H) 11.97 (br s, 1 H)。

[0523] 実施例１５（１１）；３，３－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.28(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.87 - 1.04 (m, 6 H) 1.43 - 1.65 (m, 2 H) 2.05 - 2.19 (m, 2 H) 2.22 - 2.47 (m, 2 H) 2.65 - 2.87 (m, 2 H) 3.73 - 3.87 (m, 2 H) 4.60 - 4.74 (m, 2 H) 5.41 - 5.53 (m, 2 H) 6.96 - 7.20 (m, 3 H) 7.88 - 7.96 (m, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0524] 実施例１５（１２）；６－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.25（酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.87 - 1.04 (m, 6 H) 1.41 - 1.61 (m, 2 H) 2.04 - 2.17 (m, 2 H) 2.19 - 2.47 (m, 2 H) 2.63 - 2.87 (m, 2 H) 3.72 - 3.86 (m, 2 H) 4.56 - 4.71 (m, 2 H) 5.42 - 5.54 (m, 2 H) 7.05 - 7.22 (m, 3 H) 7.28 - 7.43 (m, 2 H) 7.85 - 7.96 (m, 1 H) 8.17 - 8.27 (m, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0525] 実施例１５（１３）；３，３－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.47(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.88 - 1.04 (m, 6 H) 1.45 - 1.63 (m, 2 H) 2.07 - 2.18 (m, 2 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 2.65 - 2.86 (m, 2 H) 3.74 - 3.86 (m, 2 H) 4.65 - 4.76 (m, 2 H) 5.41 - 5.54 (m, 2 H) 7.01 (ddd, J=10.70, 8.87, 7.14 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=7.68, 4.76 Hz, 1 H) 7.52 - 7.68 (m, 1 H) 7.91 (dd, J=7.68, 1.28 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=4.76, 1.46 Hz, 1 H) 11.97 (s, 1 H)。

[0526] 実施例１５（１５）；６－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキ

ソヘキサン酸

TLC:Rf 0.42（酢酸エチル:メタノール＝19:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.87 - 1.04 (m, 6 H) 1.47 - 1.66 (m, 2 H) 2.09 - 2.18 (m, 2 H) 2.28 - 2.47 (m, 2 H) 2.62 - 2.84 (m, 2 H) 3.70 - 3.86 (m, 2 H) 4.70 - 4.84 (m, 2 H) 5.48 - 5.64 (m, 2 H) 6.90 - 7.05 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=7.68, 4.76 Hz, 1 H) 7.82 - 7.95 (m, 1 H) 8.20 - 8.30 (m, 1 H) 12.00 (br s, 1 H)。

[0527] 実施例１５（１６）；６－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.47(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.90 - 1.03 (m, 6 H) 1.46 - 1.63 (m, 2 H) 2.10 - 2.17 (m, 2 H) 2.18 - 2.25 (m, 3 H) 2.25 - 2.47 (m, 5 H) 2.62 - 2.85 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.58 - 4.70 (m, 2 H) 5.18 - 5.36 (m, 2 H) 6.17 - 6.35 (m, 1 H) 7.01 - 7.16 (m, 1 H) 7.88 (dd, J=7.87, 1.46 Hz, 1 H) 8.15 - 8.32 (m, 1 H) 11.98 (s, 1 H)。

[0528] 実施例１５（１７）；６－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=488 $(M + H)^+$。

[0529] 実施例１５（２０）；６－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.52(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=460 (M + H)$^+$。

[0530] 実施例１５（２１）；６－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.38(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=472 (M + H)$^+$。

[0531] 実施例１５（２３）；６－［９－（４－シアノベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.55(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=444 (M + H)$^+$。

[0532] 実施例１５（２４）；６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.43(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=454 (M + H)$^+$。

[0533] 実施例１５（２６）；６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.36(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=437 (M + H)$^+$。

[0534] 実施例１５（２７）；６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.40(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=454 (M + H)$^+$。

[0535] 実施例１５（２９）；３，３－ジメチル－６－オキソ－６－［９－（２，

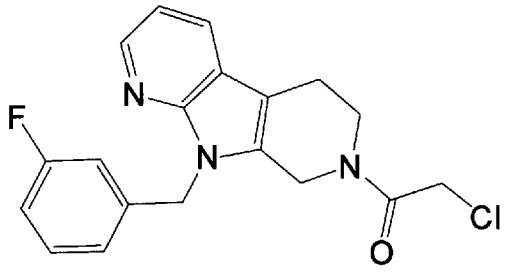
３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］ヘキサン酸

TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=983 $(2M + H)^+$, 492 $(M + H)^+$。

[0536] 実施例１６：７－（クロロアセチル）－９－（３－フルオロベンジル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

[0537] [化63]



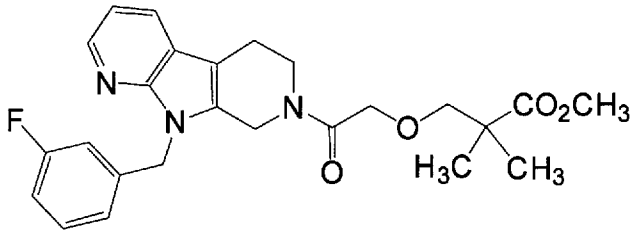
[0538] 実施例１に準じた操作によって製造した９－（３－フルオロベンジル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５００ｍｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）懸濁液に、トリエチルアミン（０．５９ｍＬ）およびクロロアセチルクロライド（０．１３５ｍＬ）を順次加え、３０分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（４５９ｍｇ）を得た。

TLC：Rf 0.29（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 2.80 - 3.02 (m, 2 H) 3.76 - 4.23 (m, 4 H) 4.50 - 4.75 (m, 2 H) 5.42 - 5.52 (m, 2 H) 6.71 - 6.85 (m, 1 H) 6.86 - 7.03 (m, 2 H) 7.06 - 7.15 (m, 1 H) 7.19 - 7.34 (m, 1 H) 7.77 - 7.88 (m, 1 H) 8.26 - 8.37 (m, 1 H)。

[0539] 実施例１７：メチル　３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパノアート

[0540] [化64]



[0541] メチル　３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロパノアート（０．０４ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）溶液に０℃で水素化ナトリウム（６０％油中、１２ｍｇ）を加え、２０分間撹拌した。反応混合物に、実施例１６で製造した化合物（５４ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）溶液を滴下し、１時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（２８ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.48(ヘキサン：酢酸エチル＝1：2)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.04 - 1.33 (m, 6 H) 2.77 - 2.92 (m, 2 H) 3.38 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 - 3.70 (m, 3 H) 3.74 - 3.96 (m, 2 H) 4.01 - 4.27 (m, 2 H) 4.53 - 4.67 (m, 2 H) 5.43 - 5.51 (m, 2 H) 6.71 - 7.00 (m, 3 H) 7.05 - 7.14 (m, 1 H) 7.18 - 7.31 (m, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。

[0542] 実施例１８：３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

実施例１７で製造した化合物（２８ｍｇ）のエチレングリコールジメチルエーテル（１ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）混合溶液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を室温で加え、一晩撹拌した。反応混合物に１Ｎ塩酸（１ｍＬ）および水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝５０：１０：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（１１ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.51（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.97 - 1.14 (m, 6 H) 2.66 - 2.88 (m, 2 H) 3.35 - 3.50 (m, 2 H) 3.62 - 3.85 (m, 2 H) 4.07 - 4.29 (m, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 6.84 - 7.01 (m, 2 H) 7.02 - 7.11 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=8.00, 4.50 Hz, 1 H) 7.33 (ddd, J=8.00, 8.00, 6.00 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=4.50, 1.50 Hz, 1 H) 12.19 (s, 1 H)。

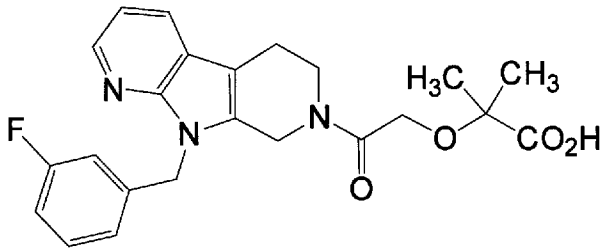
[0543] 実施例１８（１）～１８（２３）

メチル　３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロパノアートの代わりに相当するエステルならびに実施例１に準じた操作によって製造されたβ－カルボリン誘導体あるいは実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１７に準じた操作に付し、必要に応じて、実施例１８に準じた操作に付すことによって、以下の化合物を得た。

[0544] 実施例１８（１）：２－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２－メチルプロパン酸

[0545]

[化65]



[0546] TLC:Rf 0.33（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.17 - 1.42 (m, 6 H) 2.61 - 2.90 (m, 2 H) 3.65 - 3.96 (m, 2 H) 4.02 - 4.34 (m, 2 H) 4.49 - 5.07 (m, 2 H) 5.36 - 5.64 (m, 2 H) 6.78 - 7.16 (m, 4 H) 7.24 - 7.38 (m, 1 H) 7.81 - 7.95 (m, 1 H) 8.14 - 8.27 (m, 1 H)。

[0547] 実施例１８（２）：３－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=440$(M + H)^+$。

[0548] 実施例１８（３）：３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.19(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=453 $(M + H)^+$。

[0549] 実施例１８（４）：２，２－ジメチル－３－｛２－オキソ－２－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エトキシ｝プロパン酸

TLC:Rf 0.26(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=476 $(M + H)^+$。

[0550] 実施例１８（５）：２，２－ジメチル－３－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エトキシ｝プロパン酸

TLC:Rf 0.20(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=476 $(M + H)^+$。

[0551] 実施例１８（６）：３－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.18(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=456 $(M + H)^+$。

[0552] 実施例１８（７）：３－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.16(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=474 $(M + H)^+$。

[0553] 実施例１８（８）：３－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.13(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=474 $(M + H)^+$。

[0554] 実施例１８（９）：３－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.15(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1);

MS (ESI, Pos.):m/z=474 $(M + H)^+$。

[0555] 実施例１８（１１）：２，２－ジメチル－３－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エトキシ｝プロパン酸

TLC:Rf 0.15(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1);

MS (ESI, Pos.):m/z=494 $(M + H)^+$。

[0556] 実施例１８（１３）：３－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.19(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1);

MS (ESI, Pos.):m/z=492 $(M + H)^+$。

[0557] 実施例１８（１６）：３－｛２－［９－（３，４－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.21(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1);

MS (FAB, Pos.):m/z=490 $(M + H)^+$。

[0558] 実施例１８（１７）：３－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1);

MS (FAB, Pos.):m/z=490 $(M + H)^+$。

[0559] 実施例１８（２０）：３－（２－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４

，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエトキシ）－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.22(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=462 $(M + H)^+$。

[0560] 実施例１８（２１）：３－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエトキシ）－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=462 $(M + H)^+$。

[0561] 実施例１８（２２）：３－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエトキシ）－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.33(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=462 $(M + H)^+$。

[0562] 実施例１８（２３）：３－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエトキシ）－２，２－ジメチルプロパン酸

TLC:Rf 0.22(クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=456 $(M + H)^+$。

[0563] 実施例１９：メチル　３－［（２－｛９－［（３－フルオロベンジル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）アミノ］－２，２－ジメチルプロパノアート

実施例１６で製造した化合物（７２ｍｇ）とメチル　３－アミノ－２，２－ジメチルプロパノアート　塩酸塩（６７ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に

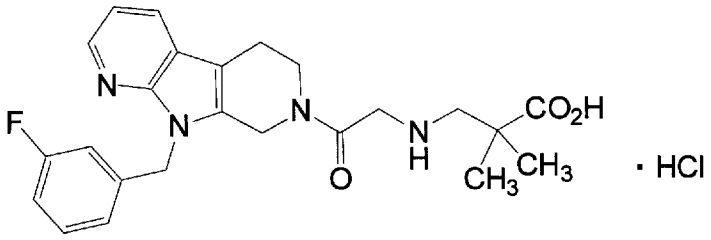
、０℃でトリエチルアミン（０．１４ｍＬ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、テトラブチルアンモニウムブロミド（１０ｍｇ）を加え、６０℃で１４時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水（２Ｌ）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル：メタノール＝９：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（８０ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.47（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.08 - 1.26 (m, 6 H), 2.60 - 2.73 (m, 2 H), 2.74 - 2.90 (m, 2 H), 3.24 - 3.58 (m, 2 H), 3.59 - 3.68 (m, 3 H), 3.66 - 3.96 (m, 2 H), 4.38 - 4.71 (m, 2 H), 5.38 - 5.51 (m, 2 H), 6.69 - 6.99 (m, 3 H), 7.02 - 7.13 (m, 1 H), 7.16 - 7.31 (m, 1 H), 7.73 - 7.86 (m, 1 H), 8.21 - 8.36 (m, 1 H)。

[0564] 実施例２０：３－（｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸　塩酸塩

[0565] [化66]



[0566] 実施例１９で製造した化合物（１０ｍｇ）を５ｍｏｌ／Ｌ塩酸（０．５ｍＬ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応溶液を減圧留去濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（８ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.30（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.17 - 1.29 (m, 6 H) 2.73 - 2.92 (m, 2 H) 2.98 - 3.17 (m, 2 H) 3.65 - 3.93 (m, 2 H) 4.13 - 4.26 (m, 2 H) 4.62 - 4.75 (m,

2 H) 5.44 - 5.59 (m, 2 H) 6.86 - 7.20 (m, 4 H) 7.27 - 7.41 (m, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 1 H) 8.18 - 8.29 (m, 1 H) 8.64 - 8.93 (m, 2 H)。

[0567] 実施例２０（１）～実施例２０（２）

メチル　３－アミノ－２，２－ジメチルプロパノアートの代わりに相当するカルボン酸エステル誘導体を用いて、実施例１７および実施例１８に準じた操作に付すことにより以下の化合物を得た。

[0568] 実施例２０（１）：２－（｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－２－メチルプロパン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.34（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.45 - 1.60 (m, 6 H) 2.72 - 2.93 (m, 2 H) 3.72 - 3.97 (m, 2 H) 4.05 - 4.22 (m, 2 H) 4.67 - 4.78 (m, 2 H) 5.45 - 5.59 (m, 2 H) 6.82 - 7.22 (m, 4 H) 7.25 - 7.40 (m, 1 H) 7.88 - 8.03 (m, 1 H) 8.17 - 8.29 (m, 1 H) 8.97 - 9.38 (m, 2 H)。

[0569] 実施例２０（２）：３－［｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝（メチル）アミノ］－２，２－ジメチルプロパン酸　塩酸塩

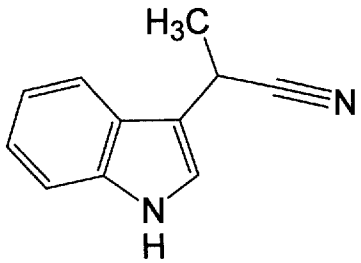
TLC:Rf 0.43（クロロホルム:メタノール:水= 50:10:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.09 - 1.39 (m, 6 H) 2.72 - 2.98 (m, 5 H) 3.22 - 4.03 (m, 4 H) 4.39 - 4.58 (m, 2 H) 4.57 - 4.79 (m, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 6.87 - 7.20 (m, 4 H) 7.27 - 7.41 (m, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 1 H) 8.20 - 8.30 (m, 1 H) 9.04 - 9.43 (m, 1 H)。

[0570] 実施例２１：２－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパンニトリル

[0571]

[化67]



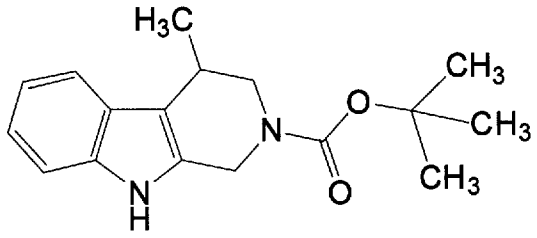
[0572] １Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イルアセトニトリル（１００ｍｇ）をＴＨＦ（１．５ｍＬ）に溶解し、－３０℃に冷却後、リチウムジイソプロピルアミド（２．０Ｍ　ヘプタン：ＴＨＦ：エチルベンゼン混合溶液、０．０１ｍＬ）を滴下し、０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を－３０℃に冷却後、ヨウ化メチル（１９９ｍｇ）を滴下し、２時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（１０３ｍｇ）を得た。

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル);

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.77 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 4.16 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.0, 5.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J=5.0, 1.0 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H)。

[0573] 実施例２２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－メチル－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－カルボキシラート

[0574] [化68]



[0575] 水素化リチウムアルミニウム（５１ｍｇ）の無水ＴＨＦ（３ｍＬ）懸濁液

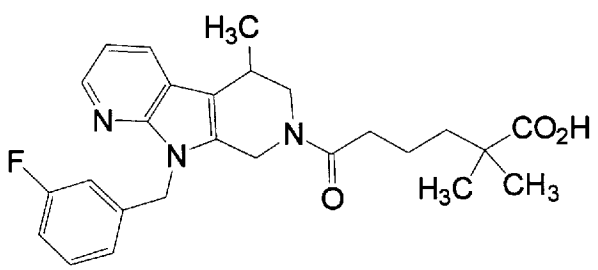
に室温で、実施例２１で製造した化合物（７７ｍｇ）の無水ＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を滴下し、原料が消失するまで撹拌した。反応混合物に２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加え、室温で撹拌した。反応混合物を綿栓ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をエタノール（３ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（０．１４２ｍＬ）および３７％ホルムアルデヒド水溶液（０．０４７ｍＬ）を加え、９０℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣に１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）を加え懸濁し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．５６ｍＬ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（１３０ｍｇ）を室温で加え、１７時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（４７ｍｇ）を得た。

TLC : Rf 0.17（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.51 (s, 9 H), 3.08 - 3.89 (m, 3 H), 4.60 - 4.95 (m, 2 H), 7.08 (dd, J=8.0, 5.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.0, 1 H), 8.21 (dd, J=5.0, 1.0 Hz, 1 H), 11.40 - 11.90 (m, 1 H)。

[0576] 実施例２３：６－［９－（３－フルオロベンジル）－５－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

[0577] [化69]



[0578] 実施例２２で製造した化合物を用いて実施例１に準じた操作に付し、さら

に実施例１１および実施例１２に準じた操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.24（ヘキサン:酢酸エチル=2:3）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.16 - 1.24 (m, 6 H) 1.31 - 1.41 (m, 3 H) 1.45 - 1.81 (m, 4 H) 2.29 - 2.51 (m, 2 H) 3.12 - 3.32 (m, 1 H) 3.40 - 3.98 (m, 2 H) 4.39 - 4.84 (m, 2 H) 5.32 - 5.62 (m, 2 H) 6.72 - 7.01 (m, 3 H) 7.03 - 7.16 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.83 - 7.96 (m, 1 H) 8.27 - 8.34 (m, 1 H)。

[0579] 実施例２３（１）～実施例２３（１４）

６－エトキシ－４，４－ジメチル－６－オキソヘキサン酸の代わりに相当するカルボン酸誘導体ならびに実施例２１および２２に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１に準じた操作に付し、必要により、実施例１２に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

[0580] 実施例２３（１）：６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.27（ヘキサン:酢酸エチル=2:3）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.17 - 1.28 (m, 6 H) 1.38 - 1.47 (m, 6 H) 1.52 - 1.79 (m, 4 H) 2.20 - 2.51 (m, 2 H) 3.40 - 3.70 (m, 2 H) 4.40 - 4.71 (m, 2 H) 5.41 - 5.51 (m, 2 H) 6.75 - 6.83 (m, 1 H) 6.84 - 7.02 (m, 2 H) 7.04 - 7.14 (m, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 1 H) 8.27 - 8.33 (m, 1 H)。

[0581] 実施例２３（２）：６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.27（ヘキサン:酢酸エチル=2:3）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 0.99 - 1.11 (m, 6 H) 1.36 - 1.50 (m, 6 H) 1.61 - 1.84 (m, 2 H) 2.17 - 2.29 (m, 2 H) 2.30 - 2.56 (m, 2 H) 3.45 - 3.68 (m, 2 H) 4.49 - 4.70 (m, 2 H) 5.42 - 5.55 (m, 2 H) 6.74 - 6.99 (m, 3 H) 7.04 - 7.15 (m, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 7.92 - 8.03 (m, 1 H) 8.27 - 8.34 (m, 1 H)。

[0582] 実施例２３（３）：エチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.29（ヘキサン:酢酸エチル=2:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 0.94 - 1.11 (m, 6 H) 1.22 - 1.31 (m, 3 H) 1.37 - 1.51 (m, 6 H) 1.58 - 1.79 (m, 2 H) 2.14 - 2.26 (m, 2 H) 2.30 - 2.53 (m, 2 H) 3.45 - 3.67 (m, 2 H) 4.14 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 4.55 - 4.69 (m, 2 H) 5.40 - 5.62 (m, 2 H) 6.74 - 7.01 (m, 3 H) 7.03 - 7.13 (m, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。

[0583] 実施例２３（４）：６－（９′－ベンジル－８′，９′－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，５′－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－７′（６′Ｈ）－イル）－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.26（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 0.85 - 1.02 (m, 2 H) 1.29 - 1.45 (m, 2 H) 1.46 - 1.82 (m, 4 H) 2.07 - 2.49 (m, 4 H) 3.47 - 3.74 (m, 2 H) 4.45 - 4.79 (m, 2 H) 5.43 - 5.54 (m, 2 H) 6.93 - 7.39 (m, 6 H) 7.54 - 7.66 (m, 1 H) 8.22 - 8.31 (m, 1 H)。

[0584] 実施例２３（５）：メチル　６－（９′－ベンジル－８′，９′－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，５′－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン］－７′（６′Ｈ）－イル）－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.34（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 0.86 - 1.01 (m, 2 H) 1.28 - 1.45 (m, 2 H) 1.61 - 1.77 (m, 4 H) 2.05 - 2.48 (m, 4 H) 3.46 - 3.74 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 4.44 - 4.77 (m, 2 H) 5.43 - 5.55 (m, 2 H) 6.91 - 7.37 (m, 6 H) 7.52 - 7.66 (m, 1 H) 8.20 - 8.31 (m, 1 H)。

[0585] 実施例２３（６）：メチル　６－（９－ベンジル－６，６－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.52（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.41 - 1.65 (m, 4 H) 1.55 (s, 6 H) 2.00 (t, J=7.00 Hz, 2 H) 2.26 (t, J=7.00 Hz, 2 H) 2.83 (s, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 4.35 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 7.00 - 7.12 (m, 3 H) 7.19 - 7.34 (m, 3 H) 7.77 - 7.82 (m, 1 H) 8.27 - 8.34 (m, 1 H)。

[0586] 実施例２３（７）：メチル　６－（９－ベンジル－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサノアート

TLC:Rf 0.27（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.03 - 1.25 (m, 3 H) 1.61 - 1.78 (m, 4 H) 2.02 - 3.14 (m, 7 H) 3.66 (s, 3 H) 3.75 - 4.60 (m, 2 H) 5.32 - 5.74 (m, 2 H) 7.00 - 7.36 (m, 6 H) 7.73 - 7.86 (m, 1 H) 8.24 - 8.36 (m, 1 H)。

[0587] 実施例２３（８）：６－（９－ベンジル－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル）－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.33（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.06 - 1.22 (m, 3 H) 1.50 - 1.81 (m, 2 H) 2.23 - 3.15 (m, 5 H) 3.70 - 4.64 (m, 4 H) 5.24 - 5.74 (m, 4 H) 6.98 - 7.35 (m, 6 H) 7.73 - 7.86 (m, 1 H) 8.26 - 8.36 (m, 1 H)。

[0588] 実施例２３（９）：６－［９－（４－シアノベンジル）－５，５－ジメチ

ルー５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.45(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.92 - 1.15 (m, 6 H), 1.20 - 1.55 (m, 10 H), 2.25 - 2.50 (m, 2 H), 3.40 - 3.60 (m, 2 H), 4.45 - 4.65 (m, 2 H), 5.45 - 5.65 (m, 2 H), 7.08 (dd, J=4.8, 7.8 Hz ,1 H), 7.18 - 7.33 (m, 2 H), 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 8.08 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

[0589] 実施例２３（１０）：６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.35(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.95 - 1.15 (m, 6 H), 1.20 - 1.40 (m, 6 H), 1.40 - 1.60 (m, 4 H), 2.25 - 2.60 (m, 8 H), 3.35 - 3.55 (m, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 5.40 - 5.65 (m, 2 H), 7.07 (dd, J=7.8, 4.8 Hz ,1 H), 8.04 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H)。

[0590] 実施例２３（１１）：６－［９－（４－シアノベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=473 $(M + H)^+$。

[0591] 実施例２３（１２）：６－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=483 $(M + H)^+$。

[0592] 実施例２３（１３）：６－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.38(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=466 $(M + H)^+$。

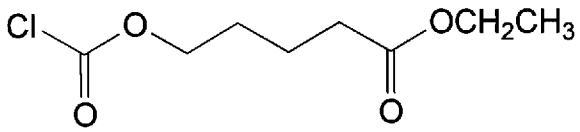
[0593] 実施例２３（１４）：６－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３，３－ジメチル－６－オキソヘキサン酸

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=483 $(M + H)^+$。

[0594] 実施例２４：エチル　５－（（クロロカルボニル）オキシ）ペンタノアート

[0595] [化70]



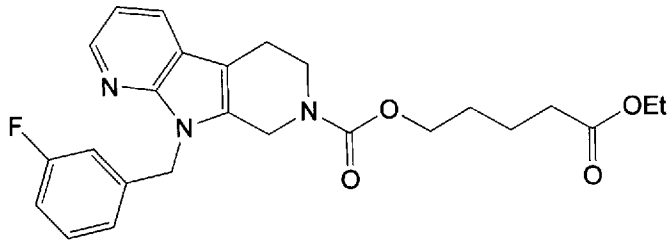
[0596] エチル　５－ヒドロキシペンタノアート（１．１２ｇ，７．６６ｍｍｏｌ）を塩化メチレン　２５ｍＬに溶解させ，零度で撹拌している中にトリホスゲン（７７２ｍｇ，０．３４当量）、ピリジン（０．７４３ｍＬ，１．２当量）を順に加えて、室温で１時間撹拌した。反応終了後、水を加えて抽出操作（塩化メチレン）を行った。分離した有機層を飽和食塩水を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去し、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ｎ－ヘキサン＝１：１０）により精製して下記物性値の標題化合物（９７２ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.29（酢酸エチル: ｎ－ヘキサン＝1:10）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.22 - 1.29 (m, 3 H) 1.65 - 1.84 (m, 4 H) 2.32 - 2.38 (m, 2 H) 4.10 - 4.18 (m, 2 H) 4.29 - 4.36 (m, 2 H)。

[0597] 実施例２５：５－エトキシ－５－オキシペンチル　９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－カルボキシラート

[0598] [化71]



[0599] 実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造した９－（３－フルオロベンジル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン　二塩酸塩（１００ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）を塩化メチレン２．８ｍＬに溶解させ、室温で撹拌している中にピリジン（０．１３６ｍＬ，６．０当量），実施例２４で製造された化合物（１７５ｍｇ，３．０当量）を順に加えて、室温で１時間撹拌した。反応終了後、水を加えて抽出操作（塩化メチレン）を行った。分離した有機層を飽和食塩水を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去し、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ｎ－ヘキサン；１２％→３３％→４５％）により精製し、下記物性値を有する標題化合物（１１１ｍｇ）を得た。

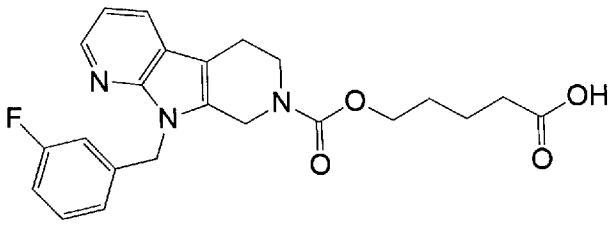
TLC:Rf 0.66(酢酸エチル: ｎ－ヘキサン＝1:1);

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.21 - 1.28 (m, 3 H) 1.60 - 1.78 (m, 4 H) 2.31 - 2.38 (m, 2 H) 2.77 - 2.86 (m, 2 H) 3.62 - 3.84 (m, 2 H) 4.06 - 4.18 (m, 4 H) 4.49 - 4.56 (m, 2 H) 5.41 - 5.46 (m, 2 H) 6.72 - 6.97 (m, 3 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 8.28 - 8

.31 (m, 1 H)。

[0600] 実施例２６：５－（｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝オキシ）ペンタン酸

[0601] [化72]



[0602] 実施例２５で製造した化合物を用いて、実施例３に準じた操作に付すことによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.46(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.37 - 1.66 (m, 4 H), 2.13 - 2.31 (m, 2 H), 2.66 - 2.80 (m, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 3.90 - 4.10 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 6.86 - 7.16 (m, 4 H), 7.27 - 7.40 (m, 1 H), 7.85 - 7.96 (m, 1 H), 8.15 - 8.26 (m, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

[0603] 実施例２６（１）～実施例２６（２）

エチル ５－（（クロロカルボニル）オキシ）ペンタノアートの代わりに相当するエステルを用いて、実施例２５→実施例２６に準じた操作に付すことによって、以下の化合物を得た。

[0604] 実施例２６（１）：５－（｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝オキシ）－２，２－ジメチルペンタン酸

TLC:Rf 0.51(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.07 - 1.36 (m, 6 H), 1.49 - 1.74 (m, 4 H), 2.73 - 2.88 (m, 2 H), 3.68 - 3.86 (m, 2 H), 3.99 - 4.18 (m, 2 H), 4.44 - 4.59 (m, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 6.70 - 7.00 (m, 3 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H),

7.16 - 7.31 (m, 1 H), 7.74 - 7.87 (m, 1 H), 8.25 - 8.35 (m, 1 H)。

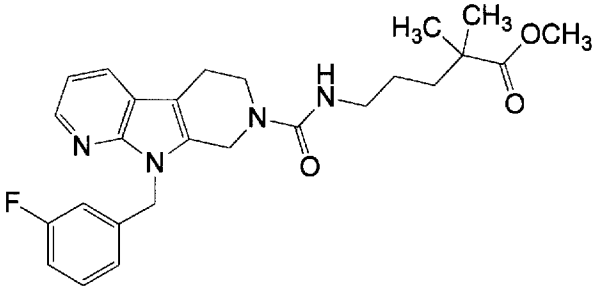
[0605] 実施例２６（２）：４－（｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝オキシ）－２，２－ジメチルブタン酸

TLC:Rf 0.50(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.08 - 1.36 (m, 6 H), 1.85 - 2.07 (m, 2 H), 2.60 - 2.81 (m, 2 H), 3.58 - 3.85 (m, 2 H), 4.17 - 4.32 (m, 2 H), 4.39 - 4.61 (m, 2 H), 5.26 - 5.61 (m, 2 H), 6.64 - 7.09 (m, 4 H), 7.14 - 7.28 (m, 1 H), 7.55 - 7.70 (m, 1 H), 8.04 - 8.40 (m, 1 H)。

[0606] 実施例２７：メチル　５－（｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝アミノ）－２，２－ジメチルペンタノアート

[0607] [化73]



[0608] 実施例１０で製造された化合物（２１１ｍｇ，１．１２ｍｍｏｌ）を１．２ｍＬトルエンに溶解させ、室温で撹拌している中にジフェニルホスホリルアジド（０．２４１ｍＬ，１．１２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１５６ｍＬ，１．１２ｍｍｏｌ）を順に加えて、１２０度で２時間撹拌して室温まで放冷した（これを溶液Ａとする。）。一方、実施例１に準じた操作によって製造した９－（３－フルオロベンジル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン　二塩酸塩（２００ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）およびピリジン（０．２

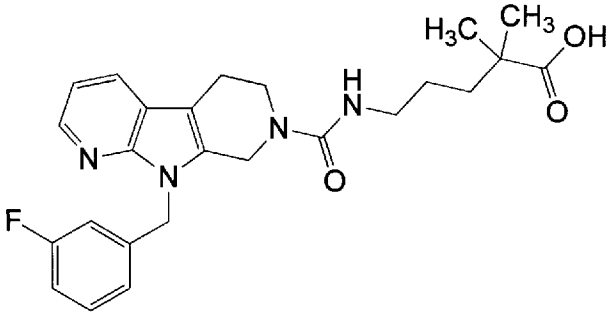
３４ｍＬ，１．６８ｍｍｏｌ）を２．８ｍＬ塩化メチレンに溶解させ室温で撹拌している中に、溶液Ａを加えて室温で１時間撹拌した。この反応溶液に飽和重曹水を加えて抽出操作（酢酸エチル）を行った。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ｎ－ヘキサン；５０％→７０％）により精製して、下記物性値を有する標題化合物（２５６ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.55(メタノール：クロロホルム＝1：10)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.18 (s, 6 H) 1.23 - 1.58 (m, 4 H) 2.79 - 2.90 (m, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 3.58 - 3.74 (m, 5 H) 4.51 (s, 2 H) 4.66 - 4.78 (m, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 6.74 - 6.84 (m, 1 H) 6.86 - 6.99 (m, 2 H) 7.04 - 7.13 (m, 1 H) 7.18 - 7.28 (m, 1 H) 7.75 - 7.85 (m, 1 H) 8.25 - 8.33 (m, 1 H)。

[0609] 実施例２８：５－（｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝アミノ）－２，２－ジメチルペンタン酸

[0610] [化74]



[0611] 実施例２７で製造した化合物を用いて、実施例３に準じた操作に付すことによって下記物性値を有する標題化合物（６８ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.29(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.05 (s, 6 H) 1.25 - 1.48 (m, 4 H) 2.64 - 2.76 (m, 2 H) 2.92 - 3.07 (m, 2 H) 3.57 - 3.72 (m, 2 H) 4.51 (s, 2 H) 5.44 (s,

2 H) 6.66 - 6.77 (m, 1 H) 6.87 - 7.16 (m, 4 H) 7.26 - 7.42 (m, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 8.14 - 8.26 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0612] 実施例２８（１）

実施例１０で製造された化合物の代わりに相当するエステルを用いて、実施例２７→実施例２８に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

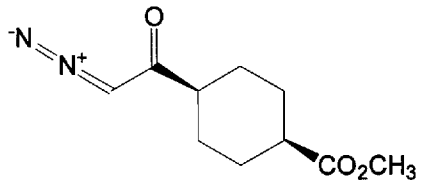
[0613] 実施例２８（１）：４－（｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝アミノ）－２，２－ジメチルブタン酸

TLC:Rf 0.48(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.10 (s, 6 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 2.95 - 3.10 (m, 2 H) 3.57 - 3.68 (m, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 5.43 (s, 2 H) 6.58 - 6.68 (m, 1 H) 6.88 - 7.15 (m, 4 H) 7.28 - 7.40 (m, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 1 H) 8.15 - 8.23 (m, 1 H) 12.13 (s, 1 H)。

[0614] 実施例２９：メチル　シス－４－（ジアゾアセチル）シクロヘキサンカルボキシラート

[0615] [化75]



[0616] シス－４－（メトキシカルボニル）シクロヘキサンカルボン酸（５．８９ｇ）の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ）に塩化チオニル（４．６ｍＬ）を加えて、６０℃で６時間撹拌した。室温へ冷却後濃縮し、トルエン共沸した。得られた油状物のＴＨＦ：アセトニトリル（１：１）溶液（２６ｍＬ）溶液を、２．０Ｍトリメチルシリルジアゾメタン（３２ｍＬ）のＴＨＦ：アセトニトリル（１：１）溶液（１００ｍＬ）に加えて室温で一晩撹拌した。酢酸（５ｍＬ）と水（２０ｍＬ）を加えたのちＴＨＦとアセトニトリルを留去し、

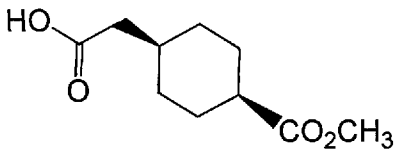
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出して有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０→６５：３５→５０：５０）で単離精製することにより、下記物性値を有する標題化合物（５．１６ｇ）を得た。

TLC : 0.33（酢酸エチル）;

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.52 - 1.79 (m, 6 H) 2.00 - 2.16 (m, 2 H) 2.26 - 2.42 (m, 1 H) 2.56 (quin, J=4.94 Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 5.30 (s, 1 H)。

[0617] 実施例３０：［シス－４－（メトキシカルボニル）シクロヘキシル］酢酸

[0618] [化76]



[0619] 実施例２９で製造された化合物（６．０６ｇ）のＴＨＦ：水（１０：１）溶液（４１ｍＬ）を、トリフルオロ酢酸銀（３１８ｍｇ）とトリエチルアミン（１２．１ｍＬ）のＴＨＦ：水（１０：１）溶液（８０ｍＬ）に室温において１時間かけて滴下したのち、室温で一晩撹拌した。ＴＨＦを留去後、ｔ－ブチルメチルエーテル（１２０ｍＬ）を加えてセライト濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３５０ｍＬ）で抽出した。水相を分離し、５Ｎ塩酸（６５ｍＬ）を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物（３．７５ｇ）を得た。

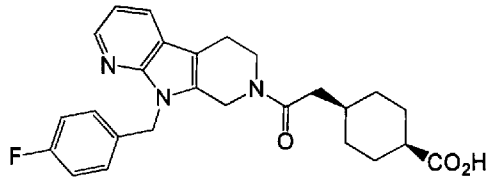
TLC:Rf 0.70(酢酸エチル);

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.25 - 1.40 (m, 2 H) 1.50 - 1.74 (m, 4 H) 1.87 - 2.07 (m, 3 H) 2.30 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 2.57 (quin, J=5.03 Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H)。

[0620] 実施例３１：シス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２

，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

[0621] [化77]



[0622] 実施例３０で製造した化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１および実施例３に準じた操作に付すことによって下記物性値を有する標題化合物（５３ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.34(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

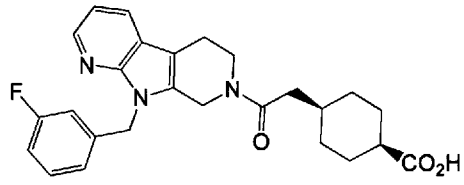
^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.04 - 1.29 (m, 2 H) 1.32 - 1.63 (m, 4 H) 1.65 - 1.96 (m, 3 H) 2.13 - 2.47 (m, 3 H) 2.62 - 2.85 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 5.39 - 5.54 (m, 2 H) 7.02 - 7.30 (m, 5 H) 7.81 - 7.94 (m, 1 H) 8.16 - 8.28 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0623] 実施例３１（１）～実施例３１（１９８）

シス－４－（メトキシカルボニル）シクロヘキサンカルボン酸の代わりに相当するエステルを用い、４－フルオロベンジルクロリドの代わりに相当するハライドを用いて、実施例２９→実施例３０→実施例３１に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

[0624] 実施例３１（１）：シス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

[0625] [化78]



[0626] TLC:Rf 0.49(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；
^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.10 - 1.31 (m, 2 H), 1.34 - 1.60 (m, 4 H), 1.63 - 1.96 (m, 3 H), 2.11 - 2.45 (m, 3 H), 2.61 - 2.84 (m, 2 H), 3.68 - 3.87 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.42 - 5.57 (m, 2 H), 6.85 - 7.15 (m, 4 H), 7.26 - 7.40 (m, 1 H), 7.84 - 7.96 (m, 1 H), 8.16 - 8.26 (m, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

[0627] 実施例３１（２）：トランス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸
TLC:Rf 0.45(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；
^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.73 - 1.37 (m, 4 H), 1.45 - 1.92 (m, 5 H), 1.94 - 2.36 (m, 3 H), 2.62 - 2.85 (m, 2 H), 3.69 - 3.85 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.43 - 5.56 (m, 2 H), 6.85 - 7.17 (m, 4 H), 7.27 - 7.41 (m, 1 H), 7.85 - 7.95 (m, 1 H), 8.16 - 8.26 (m, 1 H), 11.97 (s, 1 H)。

[0628] 実施例３１（３）：シス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸
TLC:Rf 0.39(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；
^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.08 - 1.31 (m, 2 H) 1.35 - 1.61 (m, 4 H) 1.69 - 1.96 (m, 3 H) 2.16 - 2.46 (m, 3 H) 2.62 - 2.86 (m, 2 H) 3.69 - 3.87 (m, 2 H) 4.60 - 4.73 (m, 2 H) 5.41 - 5.58 (m, 2 H) 6.86 - 7.04 (m, 2 H) 7.05 - 7.16 (m, 1 H) 7.21 - 7.36 (m, 1 H) 7.83 - 7.96 (m, 1 H) 8.16 - 8.26 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0629] 実施例３１（４）：シス－４－｛２－オキソ－２－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝

シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.37(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.08 - 1.29 (m, 2 H) 1.34 - 1.63 (m, 4 H) 1.70 - 1.96 (m, 3 H) 2.22 - 2.46 (m, 3 H) 2.63 - 2.83 (m, 2 H) 3.70 - 3.87 (m, 2 H) 4.61 - 4.75 (m, 2 H) 5.38 - 5.54 (m, 2 H) 6.95 - 7.20 (m, 3 H) 7.85 - 7.97 (m, 1 H) 8.17 - 8.27 (m, 1 H) 12.03 (br s, 1 H)。

[0630] 実施例３１（５）：シス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.34(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.05 - 1.29 (m, 2 H) 1.33 - 1.61 (m, 4 H) 1.68 - 1.94 (m, 3 H) 2.14 - 2.47 (m, 3 H) 2.63 - 2.84 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.58 - 4.68 (m, 2 H) 5.41 - 5.54 (m, 2 H) 7.05 - 7.23 (m, 3 H) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 7.85 - 7.95 (m, 1 H) 8.18 - 8.25 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0631] 実施例３１（６）：シス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.49(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.07 - 1.30 (m, 2 H) 1.35 - 1.62 (m, 4 H) 1.71 - 1.96 (m, 3 H) 2.21 - 2.47 (m, 3 H) 2.62 - 2.84 (m, 2 H) 3.71 - 3.86 (m, 2 H) 4.63 - 4.79 (m, 2 H) 5.37 - 5.57 (m, 2 H) 6.93 - 7.06 (m, 1 H) 7.07 - 7.17 (m, 1 H) 7.52 - 7.70 (m, 1 H) 7.86 - 7.96 (m, 1 H) 8.15 - 8.25 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0632] 実施例３１（７）：シス－４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：

４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.53(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.09 - 1.30 (m, 2 H) 1.37 - 1.61 (m, 4 H) 1.74 - 1.94 (m, 3 H) 2.18 - 2.47 (m, 3 H) 2.65 - 2.84 (m, 2 H) 3.72 - 3.86 (m, 2 H) 4.61 - 4.71 (m, 2 H) 5.44 - 5.56 (m, 2 H) 6.81 - 6.91 (m, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H) 8.17 - 8.23 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0633] 実施例３１（９）：シス－４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.47(酢酸エチル:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.10 - 1.30 (m, 2 H) 1.35 - 1.64 (m, 4 H) 1.68 - 1.95 (m, 3 H) 2.22 - 2.47 (m, 3 H) 2.63 - 2.83 (m, 2 H) 3.72 - 3.85 (m, 2 H) 4.58 - 4.72 (m, 2 H) 5.46 - 5.60 (m, 2 H) 6.84 - 6.99 (m, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 1 H) 7.16 - 7.28 (m, 1 H) 7.86 - 7.95 (m, 1 H) 8.16 - 8.24 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0634] 実施例３１（１０）：シス－４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.43(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=484 $(M + H)^+$。

[0635] 実施例３１（１３）：シス－４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.43(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=500 $(M + H)^+$。

[0636] 実施例３１（１４）：シス－４－｛２－［９－（４－シアノベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.48(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.05 - 1.31 (m, 2 H) 1.33 - 1.63 (m, 4 H) 1.66 - 1.96 (m, 3 H) 2.14 - 2.47 (m, 3 H) 2.64 - 2.85 (m, 2 H) 3.70 - 3.85 (m, 2 H) 4.57 - 4.67 (m, 2 H) 5.46 - 5.58 (m, 2 H) 6.98 - 7.22 (m, 4 H) 7.32 - 7.42 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 7.72 - 7.82 (m, 2 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0637] 実施例３１（１５）：シス－４－（２－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.44(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.07 - 1.30 (m, 2 H) 1.34 - 1.61 (m, 4 H) 1.72 - 1.95 (m, 3 H) 2.21 - 2.47 (m, 3 H) 2.62 - 2.84 (m, 2 H) 3.72 - 3.87 (m, 2 H) 4.63 - 4.75 (m, 2 H) 5.41 - 5.51 (m, 2 H) 6.98 - 7.16 (m, 2 H) 7.35 - 7.51 (m, 4 H) 8.14 - 8.28 (m, 1 H) 12.04 (br s, 1 H)。

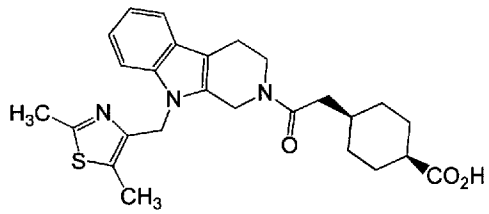
[0638] 実施例３１（１７）：シス－４－（２－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.31(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.09 - 1.31 (m, 2 H) 1.34 - 1.61 (m, 4 H) 1.70 - 1.93 (m, 3 H) 1.93 - 2.04 (m, 3 H) 2.18 - 2.47 (m, 3 H) 2.61 - 2.82 (m, 2 H) 3.61 - 3.84 (m, 5 H) 4.57 - 4.70 (m, 2 H) 5.26 - 5.48 (m, 3 H) 6.93 - 7.15 (m, 2 H) 7.35 - 7.49 (m, 2 H) 12.03 (br s, 1 H)。

[0639] 実施例３１（１８）：シス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

[0640] [化79]



[0641] TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.08 - 1.32 (m, 2 H) 1.36 - 1.64 (m, 4 H) 1.69 - 1.97 (m, 3 H) 2.21 - 2.47 (m, 9 H) 2.59 - 2.81 (m, 2 H) 3.66 - 3.83 (m, 2 H) 4.64 - 4.75 (m, 2 H) 5.41 - 5.56 (m, 2 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 1 H) 7.37 - 7.52 (m, 2 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0642] 実施例３１（２１）：シス－４－（２－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.38(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=472 $(M + H)^+$。

[0643] 実施例３１（２２）：シス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.40(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=466 $(M + H)^+$。

[0644] 実施例３１（２３）：トランス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピ

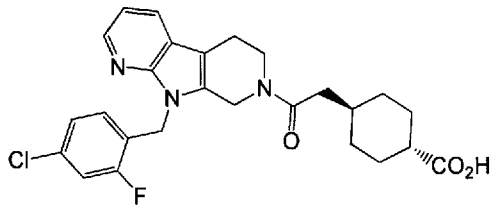
リド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.81 - 1.09 (m, 2 H) 1.20 - 1.38 (m, 2 H) 1.53 - 1.94 (m, 5 H) 2.02 - 2.16 (m, 1 H) 2.20 - 2.39 (m, 2 H) 2.64 - 2.84 (m, 2 H) 3.70 - 3.87 (m, 2 H) 4.65 - 4.74 (m, 2 H) 5.41 - 5.54 (m, 2 H) 7.01 (ddd, J=10.79, 8.87, 7.04 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=7.78, 4.67 Hz, 1 H) 7.54 - 7.69 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 8.21 (dd, J=4.67, 1.37 Hz, 1 H) 11.98 (s, 1 H)。

[0645] 実施例３１（２４）：トランス－４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

[0646] [化80]



[0647] TLC:Rf 0.38(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.77 - 1.10 (m, 2 H) 1.13 - 1.38 (m, 2 H) 1.48 - 1.94 (m, 5 H) 2.00 - 2.39 (m, 3 H) 2.62 - 2.86 (m, 2 H) 3.70 - 3.87 (m, 2 H) 4.61 - 4.72 (m, 2 H) 5.43 - 5.57 (m, 2 H) 6.78 - 6.91 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=7.68, 4.76 Hz, 1 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, 1 H) 7.86 - 7.96 (m, 1 H) 8.20 (dd, J=4.76, 1.46 Hz, 1 H) 11.98 (s, 1 H)。

[0648] 実施例３１（２６）：トランス－４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オ

キソエチル} シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.38(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.77 - 1.11 (m, 2 H) 1.12 - 1.42 (m, 2 H) 1.54 - 1.93 (m, 5 H) 2.01 - 2.18 (m, 1 H) 2.18 - 2.40 (m, 2 H) 2.61 - 2.88 (m, 2 H) 3.68 - 3.87 (m, 2 H) 4.60 - 4.74 (m, 2 H) 5.44 - 5.63 (m, 2 H) 6.84 - 7.01 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=7.87, 4.76 Hz, 1 H) 7.22 (td, J=8.83, 1.74 Hz, 1 H) 7.85 - 7.96 (m, 1 H) 8.15 - 8.25 (m, 1 H) 11.98 (s, 1 H)。

[0649] 実施例３１（２７）：トランス－４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.57(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=967 $(2M + H)^+$, 484 $(M + H)^+$。

[0650] 実施例３１（３０）：トランス－４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.57(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=500 $(M + H)^+$。

[0651] 実施例３１（３１）：トランス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

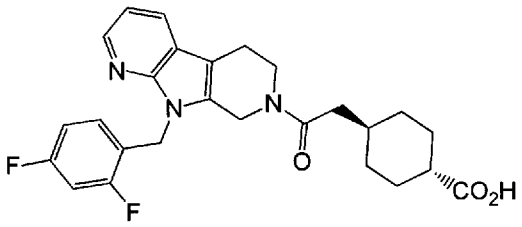
TLC:Rf 0.34(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=450 $(M + H)^+$。

[0652] 実施例３１（３２）：トランス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：

４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

[0653] [化81]



[0654] TLC:Rf 0.37(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.75 - 1.37 (m, 4 H), 1.45 - 1.92 (m, 5 H), 1.92 - 2.38 (m, 3 H), 2.62 - 2.84 (m, 2 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 5.38 - 5.56 (m, 2 H), 6.86 - 7.03 (m, 2 H), 7.10 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz), 7.21 - 7.36 (m, 1 H), 7.84 - 7.94 (m, 1 H), 8.20 (dd, J = 4.8, 1.2Hz, 1 H), 11.97 (s, 1 H)。

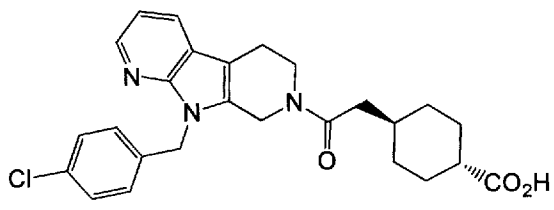
[0655] 実施例３１（３３）：トランス－４－｛２－オキソ－２－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.34(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=486 $(M + H)^+$。

[0656] 実施例３１（３４）：トランス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

[0657] [化82]



[0658] TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；
^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.75 - 1.38 (m, 4 H), 1.40 - 1.92 (m, 5 H), 1.96 - 2.40 (m, 3 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.65 - 3.84 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.39 - 5.54 (m, 2 H), 7.04 - 7.23 (m, 3 H), 7.30 - 7.43 (m, 2 H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.16 - 8.26 (m, 1 H), 11.96 (s, 1 H)。

[0659] 実施例３１（３６）：トランス－４－（２－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸
TLC:Rf 0.40（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；
^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.78 - 1.10 (m, 2 H) 1.12 - 1.39 (m, 2 H) 1.51 - 1.93 (m, 5 H) 2.00 - 2.18 (m, 1 H) 2.20 - 2.39 (m, 2 H) 2.60 - 2.83 (m, 2 H) 3.69 - 3.86 (m, 2 H) 4.70 - 4.82 (m, 2 H) 5.54 - 5.67 (m, 2 H) 7.02 - 7.18 (m, 2 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 8.19 - 8.28 (m, 1 H) 11.98 (s, 1 H)。

[0660] 実施例３１（３７）：トランス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸
TLC:Rf 0.41(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；
^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.80 - 1.10 (m, 2 H) 1.13 - 1.39 (m, 2 H) 1.53 - 1.95 (m, 5 H) 2.00 - 2.18 (m, 1 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.60 - 2.81 (m, 2 H) 3.69 - 3.85 (m, 2 H) 4.72 - 4.81 (m, 2 H) 5.50 - 5.63 (m, 2 H) 6.90 - 7.05 (m, 2 H) 7.07 - 7.15 (m, 1 H) 7.84 - 7.92 (m, 1 H) 8.20 - 8.28 (m, 1 H) 11.97 (br s, 1 H)。

[0661] 実施例３１（３８）：トランス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－

オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.44(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.75 - 1.09 (m, 2 H) 1.14 - 1.38 (m, 2 H) 1.47 - 1.93 (m, 5 H) 2.02 - 2.37 (m, 6 H) 2.38 - 2.46 (m, 3 H) 2.61 - 2.82 (m, 2 H) 3.68 - 3.83 (m, 2 H) 4.57 - 4.70 (m, 2 H) 5.21 - 5.34 (m, 2 H) 6.19 - 6.29 (m, 1 H) 7.04 - 7.15 (m, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 1 H) 8.19 - 8.28 (m, 1 H) 11.98 (s, 1 H)。

[0662] 実施例３１（３９）：シス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.09 - 1.31 (m, 2 H) 1.33 - 1.62 (m, 4 H) 1.65 - 1.96 (m, 3 H) 2.19 - 2.48 (m, 3 H) 2.61 - 2.81 (m, 2 H) 3.71 - 3.85 (m, 2 H) 4.66 - 4.75 (m, 2 H) 5.30 - 5.42 (m, 2 H) 6.89 - 6.96 (m, 1 H) 7.05 - 7.24 (m, 2 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H) 8.18 - 8.25 (m, 1 H) 12.04 (br s, 1 H)。

[0663] 実施例３１（４１）：シス－４－（２－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.19(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.08 - 1.65 (m, 9 H) 1.70 - 2.07 (m, 6 H) 2.28 - 2.47 (m, 3 H) 3.47 - 3.58 (m, 2 H) 3.72 - 3.79 (m, 3 H) 4.62 - 4.71 (m, 2 H) 5.40 - 5.55 (m, 2 H) 5.56 - 5.74 (m, 1 H) 7.04 - 7.13 (m, 1 H) 8.02 - 8.11 (m, 1 H) 8.16 - 8.25 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0664] 実施例３１（４２）：シス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，

９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.21(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.07 - 1.65 (m, 9 H) 1.69 - 2.02 (m, 3 H) 2.30 - 2.50 (m, 9 H) 3.45 - 3.57 (m, 2 H) 4.64 - 4.75 (m, 2 H) 5.47 - 5.62 (m, 2 H) 7.03 - 7.14 (m, 1 H) 8.01 - 8.09 (m, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 1 H) 12.04 (br s, 1 H)。

[0665] 実施例３１（４４）：トランス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=472 $(M + H)^+$。

[0666] 実施例３１（４６）：シス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=504 $(M + H)^+$。

[0667] 実施例３１（４７）：トランス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.41(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=504 $(M + H)^+$。

[0668] 実施例３１（４８）：シス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチ

ル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.37(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.09 - 1.32 (m, 2 H) 1.37 - 1.63 (m, 4 H) 1.71 - 1.95 (m, 3 H) 2.22 - 2.49 (m, 3 H) 2.59 - 2.82 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.68 - 4.83 (m, 2 H) 5.48 - 5.64 (m, 2 H) 6.90 - 7.05 (m, 2 H) 7.06 - 7.16 (m, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 1 H) 8.20 - 8.29 (m, 1 H) 12.04 (s, 1 H)。

[0669] 実施例３１（５０）：トランス－４－｛２－［９－（４－シアノベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC：Rf 0.43（クロロホルム:メタノール=10:1）；

MS（FAB, Pos.）：m/z=485 $(M + H)^+$。

[0670] 実施例３１（５１）：トランス－４－（２－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC：Rf 0.38（クロロホルム:メタノール=10:1）；

MS（FAB, Pos.）：m/z=495 $(M + H)^+$。

[0671] 実施例３１（５２）：トランス－４－（２－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC：Rf 0.35(クロロホルム:メタノール=10:1)；

MS（FAB, Pos.）：m/z=478 $(M + H)^+$。

[0672] 実施例３１（５３）：トランス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，

８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.35（クロロホルム:メタノール=10:1）；

MS (FAB, Pos.)： m/z=495 $(M + H)^+$。

[0673] 実施例３１（５４）：トランス－４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=468 $(M + H)^+$。

[0674] 実施例３１（５５）：トランス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=468 $(M + H)^+$。

[0675] 実施例３１（５６）：トランス－４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=967 $(2M + H)^+$, 484 $(M + H)^+$。

[0676] 実施例３１（５９）：シス－４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=935 $(2M + H)^+$, 468 $(M + H)^+$。

[0677] 実施例３１（６０）：シス－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，３，４－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=971 $(2M + H)^+$, 486 $(M + H)^+$。

[0678] 実施例３１（６１）：シス－４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=967 $(2M + H)^+$, 484 $(M + H)^+$。

[0679] 実施例３１（６２）：シス－４－｛２－［９－（３，４－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.54(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=999 $(2M + H)^+$,500 $(M + H)^+$。

[0680] 実施例３１（６３）：トランス－４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=468 $(M + H)^+$。

[0681] 実施例３１（６４）：トランス－４－｛２－［９－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエ

チル} シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=484 $(M + H)^+$。

[0682] 実施例３１（６５）：シス－４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=935 $(2M + H)^+$, 468 $(M + H)^+$。

[0683] 実施例３１（６６）：シス－４－｛２－［９－（３－クロロ－５－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=967 $(2M + H)^+$, 484 $(M + H)^+$。

[0684] 実施例３１（７５）：トランス－４－（２－｛９－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.34(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=456 $(M + H)^+$。

[0685] 実施例３１（７６）：シス－４－（２－｛９－［（５－フルオロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.35(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1);

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=456 $(M + H)^+$。

[0686] 実施例３１（７７）：トランス－４－（２－｛９－［（５－フルオロ－３

ーチエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.33(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=456 $(M + H)^+$。

[0687] 実施例３１（７８）：シス－４－（２－｛９－［（５－フルオロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.36(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=456 $(M + H)^+$。

[0688] 実施例３１（７９）：（シス－４－｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝シクロヘキシル）酢酸

TLC:Rf 0.45(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.16 - 1.69 (m, 9 H), 1.88 - 2.23 (m, 3 H), 2.59 - 2.89 (m, 2 H), 3.69 - 3.85 (m, 2 H), 4.55 - 4.70 (m, 2 H), 5.42 - 5.57 (m, 2 H), 6.87 - 7.00 (m, 2 H), 7.00 - 7.16 (m, 2 H), 7.27 - 7.40 (m, 1 H), 7.90 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 11.99 (s, 1 H)。

[0689] 実施例３１（８０）：（トランス－４－｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝シクロヘキシル）酢酸

TLC:Rf 0.45(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.77 - 1.15 (m, 2 H), 1.19 - 1.81 (m, 7 H), 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.58 - 2.86 (m, 3 H), 3.78 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 4.55 - 4.72 (m, 2 H), 5.40 - 5.58 (m, 2 H), 6.85 - 7.02 (m, 2 H), 7.02 - 7.1

6 (m, 2 H), 7.28 - 7.40 (m, 1 H), 7.90 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 8.16 - 8.28 (m, 1 H), 12.00 (s, 1 H)。

[0690] 実施例３１（８１）：３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.33（酢酸エチル）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.66 - 2.80 (m, 2 H) 3.75 - 3.98 (m, 4 H) 4.62 - 4.77 (m, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 6.87 - 7.01 (m, 2 H) 7.01 - 7.17 (m, 2 H) 7.23 - 7.56 (m, 3 H) 7.70 - 7.98 (m, 3 H) 8.17 - 8.28 (m, 1 H) 12.90 (br s, 1 H)。

[0691] 実施例３１（８２）：４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.19(酢酸エチル)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.62 - 2.80 (m, 2 H) 3.73 - 4.00 (m, 4 H) 4.61 - 4.77 (m, 2 H) 5.42 - 5.53 (m, 2 H) 6.85 - 7.00 (m, 2 H) 7.00 - 7.16 (m, 2 H) 7.21 - 7.43 (m, 3 H) 7.73 - 7.97 (m, 3 H) 8.16 - 8.26 (m, 1 H) 12.82 (br s, 1 H)。

[0692] 実施例３１（８３）：４－｛２－［９－（４－シアノベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.24(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos.)： m/z=451 $(M + H)^+$。

[0693] 実施例３１（８４）：４－（２－｛９－［（６－クロロ－３－ピリジニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）安息香酸

TLC:Rf 0.20(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos.)： m/z=461 (M + H)$^+$。

[0694] 実施例３１（８６）：４－（２－｛９－［（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）安息香酸

TLC:Rf 0.14(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos.)： m/z=444 (M + H)$^+$。

[0695] 実施例３１（８７）：４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）安息香酸

TLC:Rf 0.15(塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

MS (ESI, Pos.)： m/z=461 (M + H)$^+$。

[0696] 実施例３１（８８）：４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）安息香酸

TLC:Rf 0.36(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)： m/z=466 (M + H)$^+$。

[0697] 実施例３１（９０）：４－｛［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］カルボニル｝安息香酸

TLC:Rf 0.17(酢酸エチル)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.75 - 2.92 (m, 2 H) 3.50 - 4.08 (m, 2 H) 4.43 - 4.88 (m, 2 H) 5.20 - 5.64 (m, 2 H) 6.49 - 7.67 (m, 7 H) 7.79 - 8.09 (m, 3 H) 8.18 - 8.29 (m, 1 H) 13.17 (br s, 1 H)。

[0698] 実施例３１（９１）：（４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリ

ド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル］－2－オキソエチル｝－1－ピペリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.41(塩化メチレン:メタノール:28%アンモニア水=15:5:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=527 $(M + H)^+$。

[0699] 実施例31（93）：（4－｛［9－（3－フルオロベンジル）－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル］カルボニル｝－1－ピペリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.09(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.62 - 2.11 (m, 4 H) 2.63 - 3.63 (m, 7 H) 3.73 - 4.18 (m, 4 H) 4.55 - 4.82 (m, 2 H) 4.87 - 5.34 (m, 1 H) 5.47 - 5.67 (m, 2 H) 6.87 - 7.25 (m, 4 H) 7.27 - 7.42 (m, 1 H) 7.90 - 8.07 (m, 1 H) 8.20 - 8.32 (m, 1 H) 9.97 - 10.37 (m, 1 H)。

[0700] 実施例31（94）：4－｛2－［9－（2，4－ジフルオロベンジル）－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル］－2－オキソエチル｝－2－エトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.60（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=506 $(M + H)^+$。

[0701] 実施例31（95）：2－エトキシ－4－｛2－［9－（3－フルオロベンジル）－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル］－2－オキソエチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.60（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=975 $(2M + H)^+$, 488 $(M + H)^+$。

[0702] 実施例31（98）：4－｛2－［9－（2，4－ジフルオロベンジル）－5，6，8，9－テトラヒドロ－7H－ピリド［4′，3′：4，5］ピロロ［2，3－b］ピリジン－7－イル］－2－オキソエチル｝ビシクロ［

２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.20（ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=494 $(M + H)^+$。

[0703] 実施例３１（９９）：（３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸

TLC:Rf 0.65（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=915 $(2M + H)^+$, 458 $(M + H)^+$。

[0704] 実施例３１（１００）：（３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸

TLC:Rf 0.65（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=951 $(2M + H)^+$, 476 $(M + H)^+$。

[0705] 実施例３１（１０２）：シス－３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロブタンカルボン酸

TLC:Rf 0.52(酢酸エチル)；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=422 $(M + H)^+$。

[0706] 実施例３１（１０３）：４－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝安息香酸

TLC:Rf 0.40（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 2.60 - 2.98 (m, 6 H), 3.68 - 3.86 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 6.84 - 7.14 (m, 4 H), 7.22 - 7.42 (m, 3 H), 7.75 - 7.85 (m, 1 H), 7.89 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1 H), 12.8 (brs, 1 H)。

[0707] 実施例３１（１０４）：４－｛３－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝安息香酸

TLC:Rf 0.40（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.63 - 2.96 (m, 6 H), 3.66 - 3.84 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.78 - 7.03 (m, 2 H), 7.09 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.42 (m, 3 H), 7.67 - 7.86 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.15-8.22 (m, 1 H), 12.7 (brs, 1 H)。

[0708] 実施例３１（１０６）：３－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝安息香酸

TLC:Rf 0.38（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.60 - 2.92 (m, 6 H), 3.70 - 3.84 (m, 2 H), 4.58 - 4.68 (m, 2 H), 5.43 - 5.50 (m, 2 H), 6.84 - 7.14 (m, 4 H), 7.22 - 7.55 (m, 3 H), 7.63 - 7.92 (m, 3 H), 8.20 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1 H), 12.8 (brs, 1 H)。

[0709] 実施例３１（１０７）：３－｛３－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝安息香酸

TLC:Rf 0.38（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.60 - 2.96 (m, 6 H), 3.68 - 3.84 (m, 2 H), 4.60 - 4.72 (m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.80 - 7.02 (m, 2 H), 7.08 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1 H), 7.15 - 7.54 (m, 3 H), 7.63 - 7.91 (m, 3 H), 8.15 - 8.21 (m, 1 H), 12.8 (brs, 1 H)。

[0710] 実施例３１（１０９）：シス－３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４

，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロブタンカルボン酸

TLC:Rf 0.49（酢酸エチル）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=440 $(M + H)^+$。

[0711] 実施例３１（１１１）：トランス－３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロブタンカルボン酸

TLC:Rf 0.32（酢酸エチル）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=422 $(M + H)^+$。

[0712] 実施例３１（１１２）：トランス－３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロブタンカルボン酸

TLC:Rf 0.25（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=440 $(M + H)^+$。

[0713] 実施例３１（１１４）：２－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝安息香酸

TLC:Rf 0.38（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=458 $(M + H)^+$。

[0714] 実施例３１（１１５）：２－｛３－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝安息香酸

TLC:Rf 0.38（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=476 $(M + H)^+$。

[0715] 実施例３１（１２０）：５－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５

，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－チオフェンカルボン酸

TLC:Rf 0.13（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=464 $(M + H)^+$。

[0716] 実施例３１（１２１）：５－｛３－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－チオフェンカルボン酸

TLC:Rf 0.20（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=482 $(M + H)^+$。

[0717] 実施例３１（１２３）：４－｛２－［９－（２－シクロヘキシルエチル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.45（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=446 $(M + H)^+$。

[0718] 実施例３１（１２４）：（４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸

TLC:Rf 0.36（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=458 $(M + H)^+$。

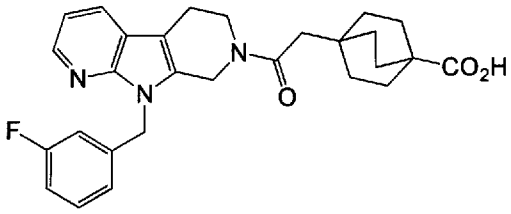
[0719] 実施例３１（１２５）：（４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸

TLC:Rf 0.36（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=476 $(M + H)^+$。

[0720] 実施例３１（１２７）：４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

[0721] [化83]

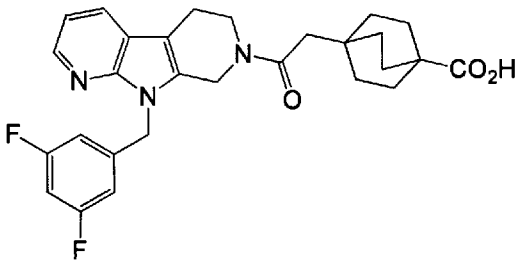


[0722] TLC:Rf 0.35（クロロホルム:メタノール=10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=476 $(M + H)^+$。

[0723] 実施例３１（１２８）：４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

[0724] [化84]



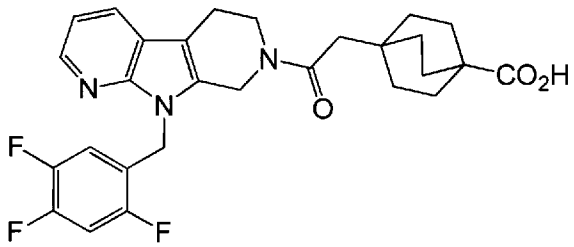
[0725] TLC:Rf 0.46（クロロホルム:メタノール=10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=494 $(M + H)^+$。

[0726] 実施例３１（１２９）：４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

[0727]

[化85]



[0728] TLC:Rf 0.46（クロロホルム:メタノール=10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=512 $(M + H)^+$。

[0729] 実施例３１（１３０）：４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.44（クロロホルム:メタノール=10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=498 $(M + H)^+$。

[0730] 実施例３１（１３１）：（２－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸

TLC:Rf 0.30（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=458 $(M + H)^+$。

[0731] 実施例３１（１３２）：（２－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）酢酸

TLC:Rf 0.30（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=476 $(M + H)^+$。

[0732] 実施例３１（１３４）：４－｛（１Ｅ）－３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソ－１－プロペ

ンー１ーイル｝安息香酸

TLC:Rf 0.15（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20 V): m/z=456 (M + H)$^+$。

[0733] 実施例３１（１３５）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.45（クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1）；

MS（FAB, Pos.): m/z=478 (M + H)$^+$。

[0734] 実施例３１（１３７）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.49（クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1）；

MS（FAB, Pos.): m/z=496 (M + H)$^+$。

[0735] 実施例３１（１３９）：４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

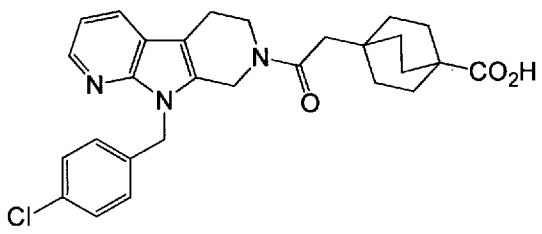
TLC:Rf 0.48（酢酸エチル）；

MS（FAB, Pos.): m/z=476 (M + H)$^+$。

[0736] 実施例３１（１４０）：４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

[0737]

[化86]



[0738] TLC:Rf 0.50（酢酸エチル）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=492 $(M + H)^+$。

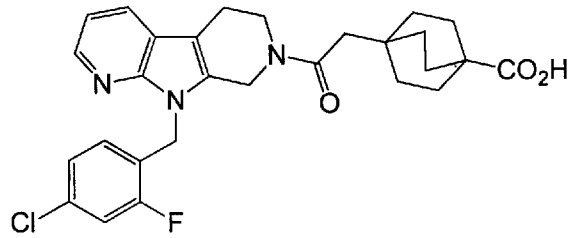
[0739] 実施例３１（１４１）：４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.50（酢酸エチル）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=492 $(M + H)^+$。

[0740] 実施例３１（１４２）：４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

[0741] [化87]



[0742] TLC:Rf 0.57（酢酸エチル）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=510 $(M + H)^+$。

[0743] 実施例３１（１４３）：４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.45（酢酸エチル）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=510 $(M + H)^+$。

[0744] 実施例３１（１４５）：４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.48（酢酸エチル）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=498 $(M + H)^+$。

[0745] 実施例３１（１４６）：（１Ｓ，３Ｓ）－３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.45（クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=478 $(M + H)^+$。

[0746] 実施例３１（１５１）：４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.71（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=510 $(M + H)^+$。

[0747] 実施例３１（１５６）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.43（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=496 $(M + H)^+$。

[0748] 実施例３１（１５８）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：

４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.34（クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=494 $(M + H)^+$, 460。

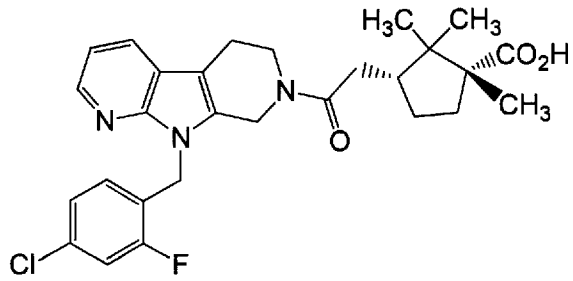
[0749] 実施例３１（１５９）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.34（クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=494 $(M + H)^+$, 460。

[0750] 実施例３１（１６０）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

[0751] [化88]



[0752] TLC:Rf 0.34（クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=512 $(M + H)^+$, 478。

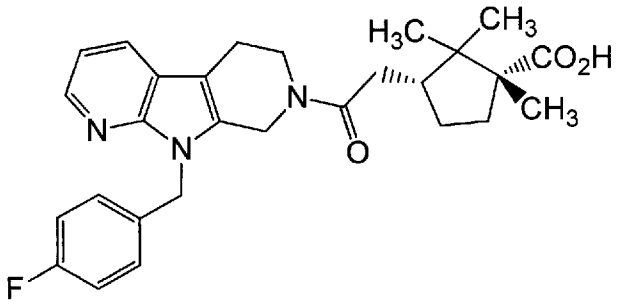
[0753] 実施例３１（１６１）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.34（クロロホルム:メタノール:水=10:1:0.1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=512 $(M + H)^+$, 478。

[0754] 実施例３１（１６２）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

[0755] [化89]



[0756] TLC:Rf 0.41（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=478 $(M + H)^+$。

[0757] 実施例３１（１６３）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.43（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=496 $(M + H)^+$。

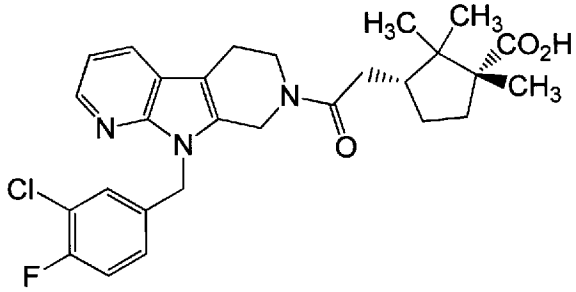
[0758] 実施例３１（１６６）：（１Ｒ，３Ｒ）－１，２，２－トリメチル－３－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.50（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=514 $(M + H)^+$。

[0759] 実施例３１（１６９）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

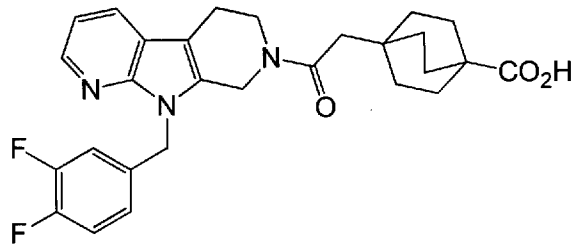
[0760] [化90]



[0761] TLC:Rf 0.33（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=512 $(M + H)^+$。

[0762] 実施例３１（１７０）：４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

[0763] [化91]



[0764] TLC:Rf 0.22（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=494 $(M + H)^+$。

[0765] 実施例３１（１７３）：（１Ｓ，３Ｓ）－３－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸
TLC:Rf 0.41（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；
MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=496 $(M + H)^+$。

[0766] 実施例３１（１７７）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリ

ド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.31（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=500 $(M + H)^+$。

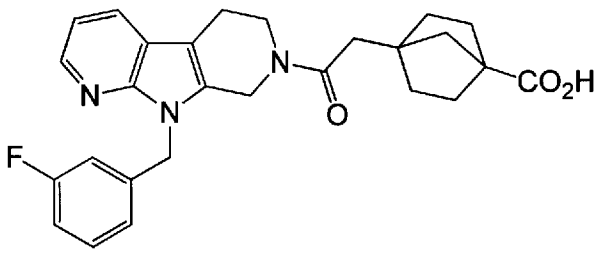
[0767] 実施例３１（１７８）：（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸

TLC:Rf 0.31（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=500 $(M + H)^+$。

[0768] 実施例３１（１８１）：４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

[0769] [化92]



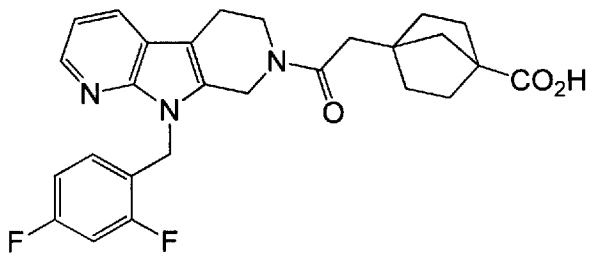
[0770] TLC:Rf 0.51（クロロホルム:メタノール=9:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=462 $(M + H)^+$。

[0771] 実施例３１（１８２）：４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

[0772]

[化93]



[0773] TLC:Rf 0.48（クロロホルム:メタノール=9:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=480 $(M + H)^+$。

[0774] 実施例３１（１８３）：４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.65（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=480 $(M + H)^+$。

[0775] 実施例３１（１８４）：４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

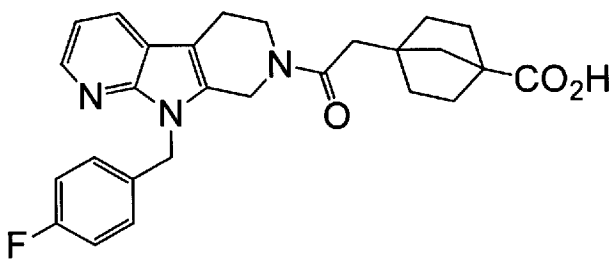
TLC:Rf 0.33（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (ESI, Pos. 20V): m/z=498 $(M + H)^+$。

[0776] 実施例３１（１８８）：４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

[0777]

[化94]

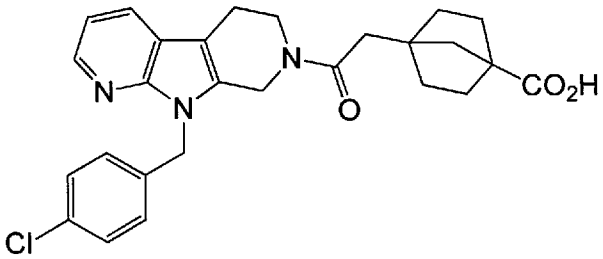


[0778] TLC:Rf 0.38（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=462 $(M + H)^+$。

[0779] 実施例３１（１８９）：４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

[0780] [化95]



[0781] TLC:Rf 0.48（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=478 (M + H)+。

[0782] 実施例３１（１９０）：４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.49（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 40 V）: m/z=478 $(M + H)^+$。

[0783] 実施例３１（１９１）：４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビ

シクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.50（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V):m/z=496 (M + H)+。

[0784] 実施例３１（１９２）：４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.54（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (APCI, Pos. 40 V): m/z=496 $(M + H)^+$。

[0785] 実施例３１（１９３）：４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.61（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=496 $(M + H)^+$。

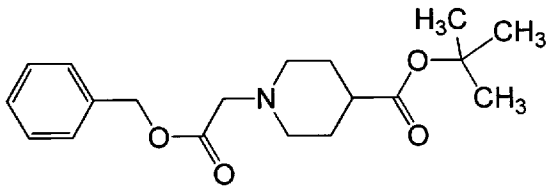
[0786] 実施例３１（１９５）：４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

TLC:Rf 0.61（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (ES, Pos.): m/z=480 $(M+H)^+$。

[0787] 実施例３２：ｔｅｒｔ－ブチル　１－［２－（ベンジルオキシ）－２－オキソエチル］ピペリジン－４－カルボキシラート

[0788] [化96]



[0789] ｔｅｒｔ－ブチル　ピペリジン－４－カルボキシラート（２．６ｇ）のア

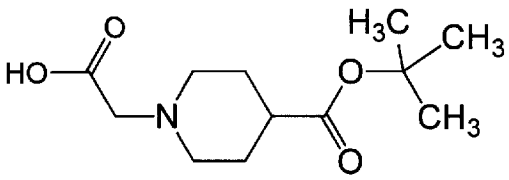
セトニトリル懸濁液（３９ｍＬ）に、ジイソプロピルエチルアミン（４．４ｍＬ）を加え、続いて、ベンジルブロモアセテート（２．０ｍＬ）を室温で少量ずつ加え、４時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：３→０：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（３．４ｇ）を得た。

TLC:Rf 0.66(ヘキサン：酢酸エチル＝2：1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.44 (s, 9 H) 1.68 - 1.92 (m, 4 H) 2.10 - 2.35 (m, 3 H) 2.83 - 2.96 (m, 2 H) 3.26 (s, 2 H) 5.16 (s, 2 H) 7.25 - 7.41 (m, 5 H)。

[0790] 実施例３３：［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル］酢酸

[0791] [化97]



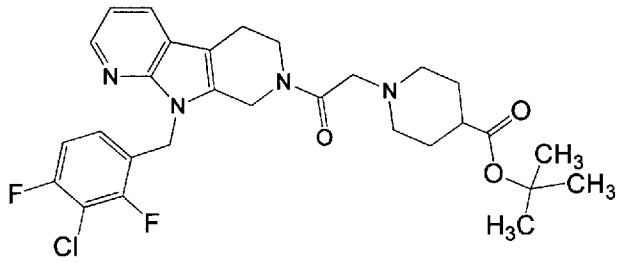
[0792] 実施例３２で製造した化合物（３．４ｇ）をエタノール（４１ｍＬ）に溶解し、アルゴン雰囲気下で、５％Ｐｄ／Ｃ（５０％含水品、３４０ｍｇ）を加え、室温で撹拌しながら２．５時間水素を液中に吹き込んだ。系内をアルゴン置換したのち、セライトを用いて触媒を濾去し、減圧濃縮することで下記物性値を有する標題化合物（２．５ｇ）を得た。

TLC:Rf 0.30(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.44 (s, 9 H) 1.97 - 2.25 (m, 4 H) 2.40 - 2.54 (m, 1 H) 2.95 - 3.45 (m, 4 H) 3.46 (s, 2 H) 7.43 - 7.96 (br.s, 1 H)。

[0793] 実施例３４：ｔｅｒｔ－ブチル　１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ピペリジン－４－カルボキシラート

[0794] [化98]



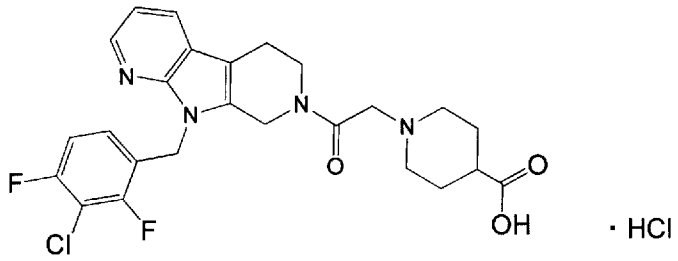
[0795] 実施例３３で製造した化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１に準じた操作に付すことによって下記物性値を有する標題化合物（５０ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.58(ジクロロメタン:酢酸エチル:メタノール＝8:4:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.42 - 1.44 (m, 9 H) 1.48 - 1.95 (m, 4 H) 2.00 - 2.28 (m, 3 H) 2.68 - 2.96 (m, 4 H) 3.13 - 3.30 (m, 2 H) 3.84 - 3.98 (m, 2 H) 4.65 - 4.88 (m, 2 H) 5.47 (s, 2 H) 6.70 - 7.16 (m, 3 H) 7.81 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H) 8.23 - 8.34 (m, 1 H)。

[0796] 実施例３５：１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸　塩酸塩

[0797] [化99]



[0798] 実施例３４で製造した化合物（３０ｍｇ）に室温で４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（４ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を順次加え、終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、ろ取および乾燥を行うことで、下記物性値を有する標題化合物（２５ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.23(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.71 - 2.31 (m, 4 H) 2.64 - 4.53 (m, 12 H) 4.63 - 4.80 (m, 2 H) 5.51 - 5.63 (m, 2 H) 6.91 - 7.04 (m, 1 H) 7.14 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1 H) 7.18 - 7.28 (m, 1 H) 7.87 - 8.02 (m, 1 H) 8.23 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1 H) 9.47 - 9.77 (m, 1 H)。

[0799] 実施例３５（１）～実施例３５（１２２）および参考例１

実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体ならびに［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル］酢酸の代わりに相当するエステルを用い、実施例１１→実施例３４→実施例３５に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

[0800] 実施例３５（１）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペリジンカルボン酸

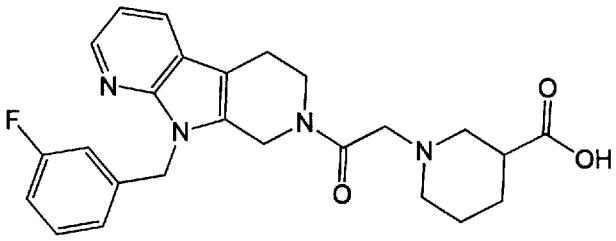
TLC:Rf 0.22(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.93 - 2.37 (m, 6 H), 2.60 - 4.20 (m, 9 H), 4.44 - 5.36 (m, 2 H), 5.39 - 5.61 (m, 2 H), 6.85 - 7.17 (m, 4 H), 7.23 - 7.44 (m, 1 H), 7.82 - 7.98 (m, 1 H), 8.13 - 8.26 (m, 1 H), 8.83 - 13.71 (m, 1 H)。

[0801] 実施例３５（２）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－ピペリジンカルボン酸

[0802]

[化100]



[0803] TLC:Rf 0.09(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.29 - 2.23 (m, 4 H), 2.64 - 4.29 (m, 11 H), 4.58 - 4.84 (m, 2 H), 5.34 - 5.67 (m, 2 H), 6.80 - 7.21 (m, 4 H), 7.26 - 7.43 (m, 1 H), 7.80 - 8.04 (m, 1 H), 8.15 - 8.30 (m, 1 H), 9.30 - 13.65 (m, 1 H)。

[0804] 実施例３５（３）：１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－３－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.11(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.56 - 2.09 (m, 4 H), 2.53 - 3.31 (m, 11 H), 3.70 - 3.94 (m, 2 H), 4.51 - 4.70 (m, 2 H), 5.36 - 5.57 (m, 2 H), 6.68 - 6.98 (m, 3 H), 7.01 - 7.13 (m, 1 H), 7.15 - 7.28 (m, 1 H), 7.74 - 7.85 (m, 1 H), 8.21 - 8.35 (m, 1 H)。

[0805] 実施例３５（４）：１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 2.27 - 3.42 (m, 12 H), 3.67 - 3.96 (m, 2 H), 4.47 - 4.71 (m, 2 H), 5.38 - 5.53 (m, 2 H), 6.52 - 6.66 (m, 1 H), 6.70 - 6.99 (m, 3 H), 7.03 - 7.15 (m, 1 H), 7.15 - 7.33 (m, 1 H), 7.73 - 7.86 (m, 1 H), 8.24 - 8.35 (m, 1 H)。

[0806] 実施例３５（５）：（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.78 - 2.18 (m, 9 H), 2.56 - 2.87 (m, 4 H), 3.00 - 3.26 (m, 2 H), 3.71 - 4.20 (m, 2 H), 4.54 - 4.85 (m, 2 H), 5.40 - 5.54 (m, 2 H), 6.85 - 7.16 (m, 4 H), 7.27 - 7.40 (m, 1 H), 7.84 - 7.97 (m, 1 H), 8.16 - 8.25 (m, 1 H)。

[0807] 実施例３５（６）：１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－４－ピペリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.05(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.70 - 2.43 (m, 4 H) 2.64 - 3.88 (m, 13 H) 4.08 - 4.79 (m, 3 H) 5.45 - 5.59 (m, 2 H) 6.85 - 7.19 (m, 4 H) 7.29 - 7.40 (m, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 1 H) 8.23 (dd, J=4.8, 1.3 Hz, 1 H) 10.26 (br. s., 1 H)。

[0808] 実施例３５（７）：１－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.53(塩化メチレン:メタノール:２８％アンモニア水＝15:5:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1. 25 - 1.55 (m, 6 H), 1.70 - 2.15 (m, 5 H), 2.90 - 3.22 (m, 2 H), 3.35 - 3.70 (m, 4 H), 4.25 - 4.52 (m, 2 H), 4.55 - 4.80 (m, 2 H), 5.40 - 5.60 (m, 2 H), 6.82 - 7.04 (m, 1 H), 7.10 (dd, J=7.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.16 - 8.26 (m, 1 H), 9.52 - 9.74 (br, 1H),

12.2 - 13.0 (br, 1 H)。

[0809] 実施例３５（９）：（１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－４－ピペリジニル）酢酸

TLC:Rf 0.06(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.98 - 1.73 (m, 5 H) 1.81 - 3.52 (m, 13 H) 3.72 - 3.82 (m, 2 H) 4.59 - 4.70 (m, 2 H) 5.44 - 5.54 (m, 2 H) 6.85 - 7.14 (m, 4 H) 7.27 - 7.38 (m, 1 H) 7.86 - 7.94 (m, 1 H) 8.18 - 8.23 (m, 1 H)。

[0810] 実施例３５（１０）：１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.16(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(CD_3OD):δ 0.82 - 2.33 (m, 6 H) 2.76 - 3.98 (m, 11 H) 4.58 - 4.74 (m, 2 H) 5.42 - 5.60 (m, 2 H) 6.69 - 7.36 (m, 5 H) 7.92 - 7.99 (m, 1 H) 8.19 - 8.25 (m, 1 H)。

[0811] 実施例３５（１１）：（１－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸

TLC:Rf 0.55(塩化メチレン:メタノール:２８％アンモニア水＝15:5:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V):m/z=527 $(M + H)^+$。

[0812] 実施例３５（１４）：１－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.23(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=484 $(M + H)^+$。

[0813] 実施例３５（１６）：１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.23(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (FAB, Pos.)：m/z=501 $(M + H)^+$。

[0814] 実施例３５（１９）：１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=502 $(M + H)^+$。

[0815] 実施例３５（２０）：１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=500 $(M + H)^+$。

[0816] 実施例３５（２３）：１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.27(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=531 $(M + H)^+$。

[0817] 実施例３５（２４）：１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.27(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=529 $(M + H)^+$。

[0818] 実施例３５（２６）：（１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.35(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=517$(M + H)^+$。

[0819] 実施例３５（２８）：（１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.40(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=515 $(M + H)^+$。

[0820] 実施例３５（３０）：（１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.40(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=516 $(M + H)^+$。

[0821] 実施例３５（３２）：（１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.42(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=514 $(M + H)^+$。

[0822] 実施例３５（３７）：（１－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.30(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=545 (M + H)$^+$。

[0823] 実施例３５（３８）：（１－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ピペリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.31(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=543 (M + H)$^+$。

[0824] 実施例３５（５５）：［１－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－４－ピペリジニル］酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.44(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=487 (M + H)$^+$。

[0825] 実施例３５（５６）：［１－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－４－ピペリジニル］酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.50(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V) : m/z=515 (M + H)$^+$。

[0826] 実施例３５（５７）：（４－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－１－ピペラジニル）酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.10(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.66 - 4.06 (m, 18 H), 4.32 - 4.94 (m, 4 H), 5.44 - 5.64 (m, 2 H), 6.84 - 7.19 (m, 4 H), 7.27 - 7.42 (m, 1 H), 7.89 - 8.02 (m, 1 H), 8.17 - 8.31 (m, 1 H), 9.47 - 11.85 (m, 1 H)。

[0827] 実施例３５（５８）：（４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５

，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.14(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.65 - 2.96 (m, 2 H), 3.34 - 5.33 (m, 18 H), 5.49 - 5.66 (m, 2 H), 6.85 - 7.23 (m, 4 H), 7.27 - 7.42 (m, 1 H), 7.92 - 8.06 (m, 1 H), 8.19 - 8.31 (m, 1 H)。

[0828] 実施例３５（５９）：（４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.09(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ ppm 2.66 - 2.96 (m, 2 H) 3.22 - 6.05 (m, 21 H) 6.94 - 7.09 (m, 1 H) 7.11 - 7.28 (m, 2 H) 7.92 - 8.02 (m, 1 H) 8.19 - 8.26 (m, 1 H)。

[0829] 実施例３５（６１）：（４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.05(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.68 - 3.00 (m, 2 H) 3.35 - 5.91 (m, 21 H) 7.10 - 7.34 (m, 3 H) 7.50 - 7.54 (m, 1 H) 7.92 - 8.04 (m, 1 H) 8.21 - 8.30 (m, 1 H)。

[0830] 実施例３５（６４）：（４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.50(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V):m/z=517 $(M + H)^+$。

[0831] 実施例３５（６６）：（４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.47(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=515 $(M + H)^+$。

[0832] 実施例３５（６９）：（４－｛２－［９－（３－クロロ－２，４－ジフルオロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.18(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=546 $(M + H)^+$。

[0833] 実施例３５（７１）：（４－｛２－［９－（３，５－ジクロロベンジル）－５，５－ジメチル－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－ピペラジニル）酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.18(クロロホルム:メタノール:水=50:10:1)；

MS (FAB Pos.)：m/z=544 $(M + H)^+$。

[0834] 実施例３５（７９）：（１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－３－ピロリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.13(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.40 - 2.31 (m, 2 H), 2.61 - 3.91 (m, 15 H), 4.33 - 5.16 (m, 3 H), 5.44 - 5.60 (m, 2 H), 6.83 - 7.22 (m, 4 H), 7.26 - 7.40 (m, 1 H), 7.91 - 8.02 (m, 1 H), 8.19 - 8.28 (m, 1 H), 10.27 - 10.94 (m, 1 H)。

[0835] 実施例３５（８０）：（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ

［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－ピロリジニル）酢酸

TLC:Rf 0.18(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.17 - 2.96 (m, 11 H), 3.23 - 4.20 (m, 4 H), 4.57 - 4.81 (m, 2 H), 5.36 - 5.58 (m, 2 H), 6.83 - 7.15 (m, 4 H), 7.26 - 7.41 (m, 1 H), 7.84 - 7.97 (m, 1 H), 8.08 - 8.25 (m, 1 H)。

[0836] 実施例３５（８１）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－ピロリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.13(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.74 - 2.03 (m, 2 H) 2.58 - 3.70 (m, 10 H) 3.73 - 3.86 (m, 2 H) 4.56 - 4.84 (m, 2 H) 5.37 - 5.57 (m, 2 H) 6.84 - 7.18 (m, 4 H) 7.27 - 7.40 (m, 1 H) 7.84 - 7.96 (m, 1 H) 8.16 - 8.27 (m, 1 H)。

[0837] 実施例３５（８２）：（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.11(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.58 - 2.36 (m, 4 H) 2.61 - 4.83 (m, 14 H) 5.41 - 5.65 (m, 2 H) 6.85 - 7.22 (m, 4 H) 7.28 - 7.44 (m, 1 H) 7.91 - 8.03 (m, 1 H) 8.19 - 8.31 (m, 1 H) 9.65 - 9.92 (m, 1 H)。

[0838] 実施例３５（８３）：（２Ｓ）－１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－ピロリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.18（クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.76 - 2.46 (m, 4 H) 2.65 - 4.48 (m, 11 H) 4.49 - 4.93 (m, 3 H) 5.48 - 5.57 (m, 2 H) 6.85 - 7.20 (m, 4 H) 7.28 - 7.40 (m, 1 H) 7.92 - 8.00 (m, 1 H) 8.19 - 8.28 (m, 1 H) 9.82 (br. s., 1 H)。

[0839] 実施例３５（８４）：（２Ｒ）－１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－ピロリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.19(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(CD_3OD):δ 0.79 - 2.50 (m, 6 H) 2.77 - 4.01 (m, 9 H) 4.55 - 4.76 (m, 2 H) 5.46 - 5.58 (m, 2 H) 6.69 - 7.04 (m, 3 H) 7.15 (dd, J=7.78, 4.85 Hz, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 1 H) 7.89 - 7.99 (m, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 1 H)。

[0840] 実施例３５（８５）：（１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－２－ピロリジニル）酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.09(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.56 - 2.05 (m, 4 H) 2.15 - 4.37 (m, 15 H) 4.61 - 4.77 (m, 2 H) 5.46 - 5.57 (m, 2 H) 6.84 - 7.21 (m, 4 H) 7.27 - 7.41 (m, 1 H) 7.90 - 7.99 (m, 1 H) 8.19 - 8.27 (m, 1 H)。

[0841] 実施例３５（８６）：１－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－３－ピロリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.05(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.95 - 4.42 (m, 17 H) 4.60 - 4.78 (m, 2 H) 5.46 - 5.76 (m, 2 H) 6.84 - 7.19 (m, 4 H) 7.27 - 7.41 (m, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 1 H) 8.19 - 8.26 (m, 1 H)。

[0842] 実施例３５（８７）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸

TLC:Rf 0.24(クロロホルム:メタノール＝10:1)；

MS (FAB, Pos)：m/z=434 $(M + H)^+$。

[0843] 実施例３５（８８）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸

TLC:Rf 0.27（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

MS (FAB, Pos)：m/z=496 $(M + H)^+$。

[0844] 実施例３５（８９）：（３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－オキソ－１－イミダゾリジニル）酢酸

TLC:Rf 0.10（クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.64 - 2.89 (m, 2 H), 3.27 - 3.41 (m, 4 H), 3.65 - 3.88 (m, 4 H), 3.98 - 4.19 (m, 2 H), 4.53 - 4.74 (m, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 6.84 - 7.16 (m, 4 H), 7.26 - 7.39 (m, 1 H), 7.85 - 7.95 (m, 1 H), 8.16 - 8.26 (m, 1 H), 12.66 (s, 1 H)。

[0845] 実施例３５（９０）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸

TLC:Rf 0.58(クロロホルム:メタノール:水＝5:2:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.70 - 2.97 (m, 2 H), 3.74 - 3.92 (m, 2 H), 4.59 - 4.89 (m, 2 H), 5.42 - 5.57 (m, 2 H), 5.60 - 5.74 (m, 2 H), 6.84 - 7.1

8 (m, 4 H), 7.25 - 7.40 (m, 1 H), 7.89 - 8.00 (m, 1 H), 8.19 - 8.27 (m, 1 H), 8.49 - 8.59 (m, 1 H), 13.07 (s, 1 H)。

[0846] 実施例３５（９１）：３－（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸

TLC:Rf 0.30(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 2.67 - 2.95 (m, 4 H), 3.75 - 3.88 (m, 2 H), 4.58 - 4.86 (m, 2 H), 5.42 - 5.60 (m, 4 H), 6.84 - 7.16 (m, 4 H), 7.25 - 7.40 (m, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 7.89 - 7.98 (m, 1 H), 8.18 - 8.27 (m, 1 H), 12.12 (s, 1 H)。

[0847] 実施例３５（９２）：（１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）酢酸

TLC:Rf 0.72（クロロホルム:メタノール:水＝5:2:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.68 - 2.96 (m, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 3.76 - 3.90 (m, 2 H), 4.60 - 4.85 (m, 2 H), 5.41 - 5.65 (m, 4 H), 6.85 - 7.17 (m, 4 H), 7.25 - 7.41 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.89 - 7.99 (m, 1 H), 8.18 - 8.27 (m, 1 H), 12.31 (s, 1 H)。

[0848] 実施例３５（９３）：（４－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロピル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）酢酸

TLC:Rf 0.25（クロロホルム:メタノール:水＝9:3:0.2）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.62 - 2.89 (m, 6 H), 3.70 - 3.87 (m, 2 H), 4.50 - 4.58 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 6.84 - 7.15 (m, 4 H), 7.24 - 7.39 (m, 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 1 H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H), 8.16

- 8.25 (m, 1 H)。

[0849] 実施例３５（９４）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－メチル－４－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.49（クロロホルム:メタノール=4:1）;

MS (FAB, Pos.): m/z=465 $(M + H)^+$。

[0850] 実施例３５（９５）：１－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－メチル－４－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.49（クロロホルム:メタノール=4:1）;

MS (FAB, Pos.): m/z=483 $(M + H)^+$。

[0851] 実施例３５（９７）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ヒドロキシ－４－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.26（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）;

MS (FAB, Pos.): m/z=467 $(M + H)^+$。

[0852] 実施例３５（９８）：１－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－ヒドロキシ－４－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.26（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）;

MS (FAB, Pos.): m/z=485 $(M + H)^+$。

[0853] 実施例３５（１００）：ｒｅｌ－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オ

キソエチル}－２，６－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.20（クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=494 $(M + H)^+$。

[0854] 実施例３５（１０１）：ｒｅｌ－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.19（クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=512 $(M + H)^+$。

[0855] 実施例３５（１０３）：ｒｅｌ－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３，５－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸

TLC:Rf 0.07（クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=494 $(M + H)^+$。

[0856] 実施例３５（１０４）：ｒｅｌ－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３，５－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸

TLC:Rf 0.09（クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=512 $(M + H)^+$。

[0857] 実施例３５（１０５）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－メトキシ－４－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.16（クロロホルム:メタノール:水=80:20:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=481 $(M + H)^+$。

[0858] 実施例３５（１０６）：１－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－４－メトキシ－４－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.17（クロロホルム:メタノール:水=80:20:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=499 $(M + H)^+$。

[0859] 実施例３５（１０９）：［１－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－４－ピペリジニル］酢酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.30（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=486 $(M + H)^+$。

[0860] 実施例３５（１１１）：１－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.28（クロロホルム:メタノール:水=90:10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=449 $(M + H)^+$。

[0861] 実施例３５（１１２）：１－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.27（クロロホルム:メタノール:水=90:10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=467 $(M + H)^+$。

[0862] 実施例３５（１１４）：１－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－４－ピペリジンカルボン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.15（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=472 $(M + H)^+$。

[0863] 実施例３５（１１６）：［４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－１－ピペラジニル］酢酸　二塩酸塩

TLC:Rf 0.09（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=487 $(M + H)^+$。

[0864] 実施例３５（１１８）：（２Ｓ）－２－アミノ－６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.13（クロロホルム:メタノール:水=80:20:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=425 $(M + H)^+$。

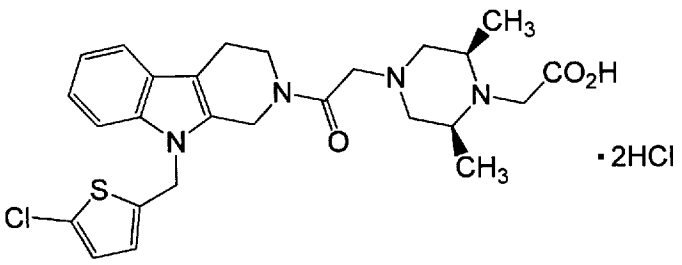
[0865] 実施例３５（１１９）：（２Ｓ）－２－アミノ－６－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソヘキサン酸　塩酸塩

TLC:Rf 0.17（クロロホルム:メタノール:水=80:20:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=443 $(M + H)^+$。

[0866] 実施例３５（１２２）：ｒｅｌ－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－２，６－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸　二塩酸塩

[0867] [化101]



[0868] TLC:Rf 0.51（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=515 $(M + H)^+$。

[0869] 実施例３５（１２５）：１－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－４－メチル－４－ピペリジンカルボン酸

TLC:Rf 0.30（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=486 $(M + H)^+$。

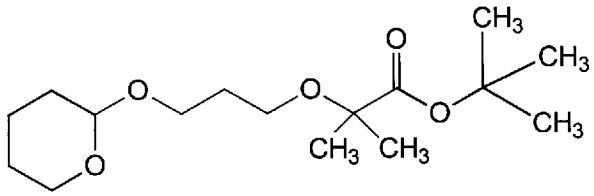
[0870] 参考例１：３－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエトキシ｝－１，２－オキサゾール－５－カルボン酸

TLC:Rf 0.19(クロロホルム:メタノール:水＝8:2:0.2)；

^{1}H-NMR(CD_3OD): δ 2.80 - 2.99 (m, 2 H), 3.76 - 3.98 (m, 2 H), 4.59 - 4.74 (m, 2 H), 4.92 - 5.17 (m, 2 H), 5.47 - 5.56 (m, 2 H), 6.35 - 6.42 (m, 1 H), 6.74 - 7.02 (m, 3 H), 7.15 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 1 H), 7.96 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H)。

[0871] 実施例３６：ｔｅｒｔ－ブチル　２－メチル－２－［３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロポキシ］プロパノアート

[0872] [化102]



[0873] ｔｅｒｔ－ブチル　２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノアート（１．０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２２ｍＬ）に、氷浴下で水素化ナトリウム（２５０ｍｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。その後、氷浴下で、２－（３－ブロモプロポキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．８８ｍＬ）を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応混合物に氷浴下で水および１Ｎ塩酸を加え、ｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素

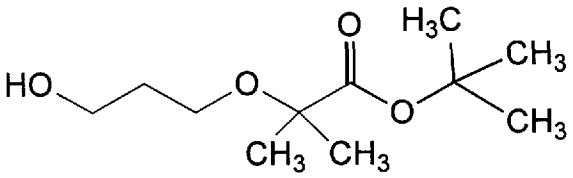
ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物をｔｅｒｔ－ブチル　２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノアートとの混合物（４００ｍｇ）として得た。

TLC:Rf 0.23(ヘキサン：酢酸エチル＝8：1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.37 (s, 6 H) 1.47 (s, 9 H) 1.31 - 1.93 (m, 8 H) 3.42 - 3.56 (m, 4 H) 3.77 - 3.91 (m, 2 H) 4.55 - 4.60 (m, 1 H)。

[0874] 実施例３７：ｔｅｒｔ－ブチル　２－（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチルプロパノアート

[0875] [化103]



[0876] 実施例３６で製造した化合物（４００ｍｇ：ｔｅｒｔ－ブチル　２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノアートとの混合物）のメタノール溶液（４．３ｍＬ）に、室温でｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２６ｍｇ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物にトリエチルアミン（１８Ｌ）を加え、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８：１→４：１→２：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（１３０ｍｇ）を得た。

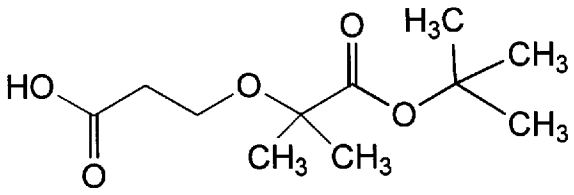
TLC:Rf 0.22(ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.37 (s, 6 H) 1.46 (s, 9 H) 1.64 - 1.84 (m, 2 H) 3.31 (br.s, 1 H) 3.51 - 3.60 (m, 2 H) 3.73 - 3.84 (m, 2 H)。

[0877] 実施例３８：３－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１，１－ジメチル－２－オキソエトキシ）プロパン酸

[0878]

[化104]



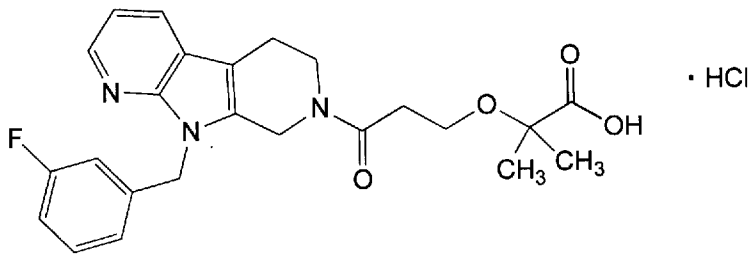
[0879] 実施例３７で製造した化合物（１１６ｍｇ）のアセトニトリル溶液に、リン酸二水素ナトリウムの緩衝溶液（２．７ｍＬ，ｐＨ：６．５８）、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン　１－オキシル（９ｍｇ）および亜塩素酸ナトリウム（９７ｍｇ）の水溶液（１．２ｍＬ）ならびに次亜塩素酸ナトリウム溶液（５０μＬ）を室温で順次加え、５０℃に昇温し、２．５時間撹拌した。反応混合物に氷浴下、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、無色透明になることを確認後、濃縮した。得られた残渣に５Ｎ塩酸を加え、酢酸エチルで２回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することで、下記物性値を有する標題化合物（１１８ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.23(ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.41 (s, 6 H) 1.48 (s, 9 H) 2.69 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.0 Hz, 2 H)。

[0880] 実施例３９：２－｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸　塩酸塩

[0881] [化105]



[0882] 実施例３８で製造した化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロ

ロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３５に準じた操作に付すことによって、下記物性値を有する標題化合物（５９ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.09(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.20 - 1.34 (m, 6 H) 2.23 - 2.87 (m, 4 H) 3.50 - 3.84 (m, 4 H) 4.21 - 5.05 (m, 4 H) 5.47 - 5.57 (m, 2 H) 6.87 - 7.17 (m, 4 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 7.90 - 7.98 (m, 1 H) 8.20 - 8.25 (m, 1 H)。

[0883] 実施例３９（１）～実施例３９（１６）

３－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１，１－ジメチル－２－オキソエトキシ）プロパン酸の代わりに相当するエステルを用い、実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例３９に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

[0884] 実施例３９（１）：｛３－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝酢酸

TLC:Rf 0.22(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 2.60 - 2.88 (m, 4 H) 3.60 - 3.85 (m, 4 H) 3.90 - 4.05 (m, 2 H) 4.56 - 4.75 (m, 2 H) 5.38 - 5.58 (m, 2 H) 6.84 - 7.15 (m, 4 H) 7.26 - 7.38 (m, 1 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 8.20 (dd, J=5.00, 1.50 Hz, 1 H) 12.56 (br. s., 1 H)。

[0885] 実施例３９（２）：｛４－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－４－オキソブトキシ｝酢酸

TLC:Rf 0.34(クロロホルム:メタノール:水＝10:2:0.2)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 1.61 - 1.83 (m, 2 H), 2.32 - 2.50 (m, 2 H), 2.63 - 2.86 (m, 2 H), 3.35 - 3.51 (m, 2 H), 3.69 - 3.84 (m, 2 H), 3.91 - 3.99 (m, 2 H), 4.59 - 4.70 (m, 2 H), 5.43 - 5.54 (m, 2 H), 6.85 - 7.15 (

m, 4 H), 7.27 - 7.40 (m, 1 H), 7.86 - 7.95 (m, 1 H), 8.21 (d, J=4.6 Hz, 1 H)。

[0886] 実施例３９（３）：２－｛３－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.20(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=440 $(M + H)^+$。

[0887] 実施例３９（４）：２－｛３－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.21(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=458 $(M + H)^+$。

[0888] 実施例３９（５）：２－メチル－２－｛３－オキソ－３－［９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］プロポキシ｝プロパン酸

TLC:Rf 0.19(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=476 $(M + H)^+$。

[0889] 実施例３９（６）：２－メチル－２－｛３－オキソ－３－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］プロポキシ｝プロパン酸

TLC:Rf 0.19(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=476 $(M + H)^+$。

[0890] 実施例３９（７）：２－メチル－２－｛３－オキソ－３－［９－（２，３，４，６－テトラフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７

Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］プロポキシ｝プロパン酸

TLC:Rf 0.19(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=494 $(M + H)^+$。

[0891] 実施例３９（８）：２－｛３－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.17(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=456 $(M + H)^+$。

[0892] 実施例３９（９）：２－｛３－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.19(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=474 $(M + H)^+$。

[0893] 実施例３９（１０）：２－｛３－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－オキソプロポキシ｝－２－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.17(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=474 $(M + H)^+$。

[0894] 実施例３９（１４）：２－（３－｛９－［（４－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３－オキソプロポキシ）－２－メチルプロパン酸

MS (ESI, Pos.)：m/z=462 $(M + H)^+$。

[0895] 実施例３９（１５）：２－（３－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）

メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３－オキソプロポキシ）－２－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.16(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos.)：m/z=462 $(M + H)^+$。

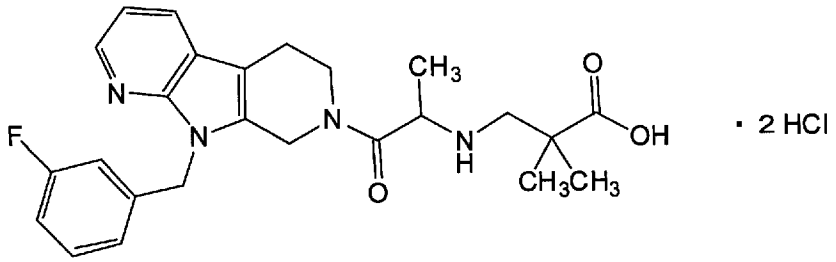
[0896] 実施例３９（１６）：２－（３－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－３－オキソプロポキシ）－２－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.16(クロロホルム:メタノール:２８％アンモニア水＝85:13:2)；

MS (ESI, Pos. 20 V)：m/z=462 $(M + H)^+$。

[0897] 実施例４０：３－（｛１－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－１－オキソ－２－プロパニル｝アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸　二塩酸塩

[0898] [化106]



[0899] 実施例１６でクロロアセチルクロライドの代わりに２－クロロプロピオニルクロライドを用いて，実施例１９および実施例２０に準じた操作に付すことによって以下の化合物を得た。

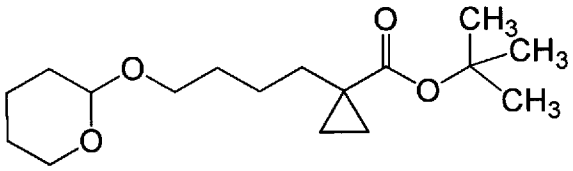
TLC:Rf 0.61(クロロホルム:メタノール:水＝50:10:1)；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6):δ 0.93 - 1.59 (m, 9 H), 2.65 - 3.22 (m, 4 H), 3.57 - 4.12 (m, 3 H), 4.47 - 5.00 (m, 2 H), 5.35 - 5.79 (m, 2 H), 6.86 - 7.43 (m, 5 H), 7.84 - 8.06 (m, 1 H), 8.17 - 8.37 (m, 1 H), 8.42 - 9.89 (

m, 3 H)。

[0900] 実施例４１：ｔｅｒｔ－ブチル　１－［４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）ブチル］シクロプロパンカルボキシラート

[0901] [化107]



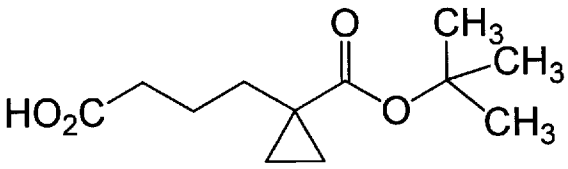
[0902] アルゴン雰囲気下、ｔｅｒｔ－ブチル　シクロプロピルカルボキシラート（３．７６ｇ）および２－（４－ブロモブトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（７．５２ｇ、を無水／ＴＨＦ（１０６ｍＬ）に溶解させ、内温－６５℃に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド溶液（２．０Ｍ、ＴＨＦ：ヘプタン：エチルベンゼン溶液）（１９．８ｍＬ）を１５分かけて滴下した。滴下終了後、室温で８時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、水、ヘキサン：酢酸エチル（１：１）を加えて抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、９８：２→９０：１０）にて精製し、下記物性値を有する標題化合物（３．８６ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.40 （ヘキサン：酢酸エチル＝９：１）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 0.60 (2 H), 1.10 (2 H), 1.42 (9 H), 1.45 - 1.90 (12 H), 3.34 - 3.43 (1 H), 3.45 - 3.54 (1 H), 3.68 - 3.78 (1 H), 3.82 - 3.91 (1 H), 4.54 - 4.60 (1 H)。

[0903] 実施例４２：４－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）シクロプロピル］ブタン酸

[0904] [化108]



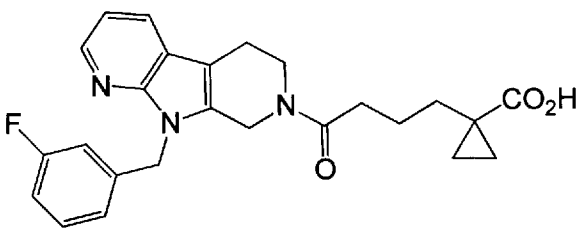
[0905] 実施例４１で製造した化合物を（４．３２ｇ）のメタノール（２９ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２８ｍｇ）を加えて室温で２４時間撹拌した。水、飽和飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてからメタノールを留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濃縮することによりｔｅｒｔ－ブチル　１－（４－ヒドロキシブチル）シクロプロパンカルボキシラート（３．２０ｇ）を得た。これをアセトニトリル（１１８ｍＬ）に溶解させ、リン酸緩衝液（ｐＨ６．６、７９ｍＬ）を加えて４０℃にて撹拌した。２，２，６，６－テトラメチルピペリジン１－オキシル　フリーラジカル（ＴＥＭＰＯ、２２７ｍｇ）、亜塩素酸ナトリウム水溶液（亜塩素酸ナトリウム２．６２ｇ、水１６ｍＬ）および次亜塩素酸ナトリウム水溶液（０．５％、１６ｍＬ）を加えて１５時間撹拌した。放冷後、亜硫酸ナトリウム水溶液および２規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で逆抽出し、２規定塩酸を加えて酸性にしてから酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、濃縮して下記物性値を有する標題化合物（３．０８ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.38 （ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）；

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 0.64 (2 H), 0.97 (2 H), 1.36 (s, 9 H), 1.36 - 1.46 (2 H), 1.54 - 1.70 (2 H), 2.16 (2 H), 12.0 (1 H)。

[0906] 実施例４３：１－｛４－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－４－オキソブチル｝シクロプロパンカルボン酸

[0907] [化109]



[0908] 実施例４２で製造した化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実

施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３５に準じた操作に付すことによって、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.46（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 0.56 - 0.72 (m, 2 H), 0.95 - 1.06 (m, 2 H), 1.32 - 1.72 (m, 4 H), 2.22 - 2.45 (m, 2 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.68 - 3.82 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.42 - 5.54 (m, 2 H), 6.85 - 7.05 (m, 4 H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H), 8.20 (dd, J = 4.8, 1.5Hz, 1 H), 11.97 (brs, 1 H)。

[0909] 実施例４３（１）：１－｛４－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－４－オキソブチル｝シクロプロパンカルボン酸

実施例４２で製造した化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３５に準じた操作に付すことによって以下の物性値を有する標題化合物を得た。

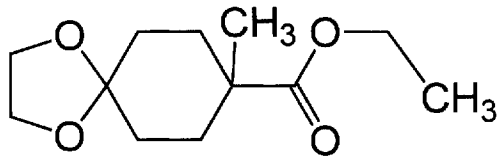
TLC:Rf 0.48（塩化メチレン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1）;

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 0.59 - 0.71 (m, 2 H), 0.96 - 1.05 (m, 2 H), 1.36 - 1.75 (m, 4 H), 2.26 - 2.48 (m, 2 H), 2.63 - 2.84 (m, 2 H), 3.66 - 3.82 (m, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 5.41 - 5.54 (m, 2 H), 6.86 - 7.02 (m, 2 H), 7.10 (dd, J = 7.8, 4.8Hz, 1H), 7.22 - 7.33 (m, 1 H), 7,85 - 7.92 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 4.8, 1.5Hz, 1 H), 12.00 (brs, 1 H)。

[0910] 実施例４４：エチル　８－メチル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－カルボキシラート

[0911]

[化110]



[0912] エチル－４－オキソシクロヘキサンカルボキシレート（２５．１ｇ）、エチレングリコール（３２．３ｇ）をトルエン８０ｍＬに溶解させ、室温で撹拌している中にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（５６３ｍｇ）を加え、その温度で終夜撹拌した。反応終了後、ヘキサン：酢酸エチル＝３：１溶液（１５０ｍＬ）を加えて希釈した後、水１００ｍＬを加え抽出操作を行った。得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去し粗生成物を得た。これをトルエン共沸してケタール中間体（３２．１ｇ）を得た。

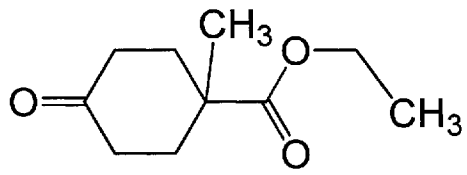
[0913] リチウムジイソプロピルアミド（３７．５ｍＬ）をＴＨＦ５０ｍＬに溶解させ、内温－３０℃で撹拌している中に、上記ケタール中間体（１０．７ｇ）のＴＨＦ１２ｍＬ溶液を５分かけて滴下した。この溶液を内温－３０℃で２０分撹拌した後、その温度でヨウ化メチル（１４．２ｇ）のＴＨＦ１２ｍＬ溶液を５分かけて滴下した。このときの内温は－５℃まで上昇した。この溶液を内温２３℃になるまで１時間撹拌し、水を加えて反応を停止させ、抽出操作（ＴＨＦ、１回）を行った後、水層を２規定塩酸水溶液で中和し、再抽出操作（酢酸エチル、２回）を行った。得られた有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物（１２．８ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.51（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.19 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.43-1.71 (m, 6 H), 2.09-2.17 (m, 2 H), 3.93 (s, 4 H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

[0914] 実施例４５：エチル　１－メチル－４－オキソシクロヘキサンカルボキシラート

[0915] [化111]



[0916] 実施例４４で製造した化合物（１２．８ｇ）をアセトン１００ｍＬに溶解させ、室温で撹拌している中に２規定塩酸水溶液５０ｍＬを加え、その温度で終夜撹拌した。反応終了後、減圧下、溶媒を留去して、テトラブチルメチルエーテル１００ｍＬを加え抽出操作を行った。得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して粗生成物９．７ｇを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝３％→２５％）により精製して下記物性値を有する標題化合物（８．３４ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.41（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.25-1.32 (m, 6 H), 1.58-1.73 (m, 2 H), 2.27-2.51 (m, 6 H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

[0917] 実施例４６：エチル　トランス－４－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－１，３－ジオキサン－５－イル）－１－メチルシクロヘキサンカルボキシラート

実施例４５で製造した化合物（３．６８ｇ）、メルドラム酸（３．１７ｇ）をジメチルホルムアミド４０ｍＬに溶解させ、室温で撹拌している中にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（５．０９ｇ）を加え、その温度で４時間撹拌した。反応終了後、水３００ｍＬを加え、抽出操作（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）を行った。得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去し粗生成物６．８ｇを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１８％→２９％）により精製してトランス：シス＝１０：１１の異性体混合物（３．３６ｇ）を得た。これを酢酸エチル４ｍＬに溶解させ、室温で一晩静置した。析出してきた結晶をろ過して、減圧乾燥す

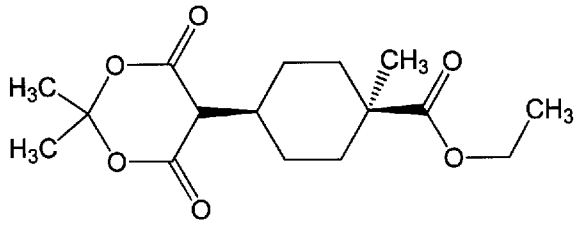
ることで以下の物性値を有する標題化合物（４３７ｍｇ）を得た。

TLC：Rf 0.48（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.12-1.29 (m, 8 H), 1.48-1.60 (m, 2 H), 1.67-1.87 (m, 8 H), 2.24-2.46 (m, 3 H), 3.33 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

[0918] 実施例４７：［トランス－４－（エトキシカルボニル）－４－メチルシクロヘキシル］酢酸

[0919] [化112]



[0920] 実施例４６で製造した化合物（３７０ｍｇ）をジメチルホルムアミド２．５ｍＬ、水０．２５ｍＬに溶解させ、１１５℃で２時間撹拌した。反応終了後、水３０ｍＬを加え、抽出操作（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）を行った。得られた有機層を飽和食塩水を用いて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して以下の物性値を有する標題化合物（２７４ｍｇ）を得た。

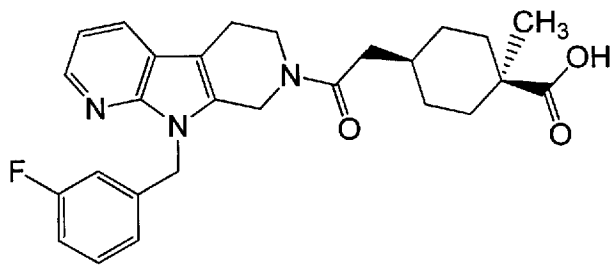
TLC：Rf 0.41（ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 0.98-1.29 (m, 10 H), 1.63-1.80 (m, 3 H), 2.15-2.27 (m, 4 H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

[0921] 実施例４８：シス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

[0922]

[化113]



[0923] 実施例４７で製造した化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.26（ｎ－ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=464 $(M + H)^+$。

[0924] 実施例４８（１）～実施例４８（４１）

実施例４７で製造した化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

[0925] 実施例４８（１）：シス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.35（ｎ－ヘキサン:酢酸エチル=1:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=482 $(M + H)^+$。

[0926] 実施例４８（３）：トランス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.46（ｎ－ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS (FAB, Pos.): m/z=464 $(M + H)^+$。

[0927] 実施例４８（４）：トランス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.54（ｎ－ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS (FAB, Pos.): m/z=482 $(M + H)^+$。

[0928] 実施例４８（６）：トランス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.47（酢酸エチル）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=486 $(M + H)^+$。

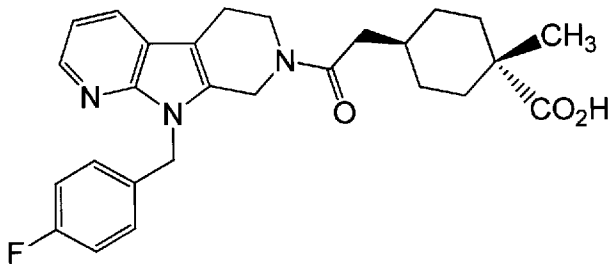
[0929] 実施例４８（７）：トランス－１－メチル－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.64（酢酸エチル）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=500 $(M + H)^+$。

[0930] 実施例４８（８）：トランス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

[0931] [化114]

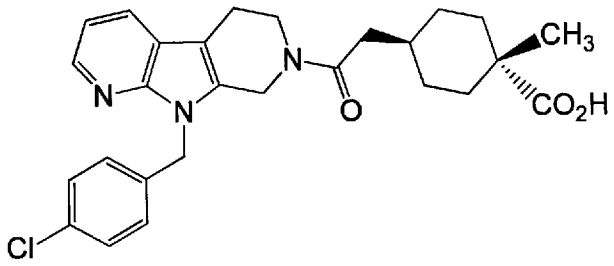


[0932] TLC:Rf 0.43（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=464 $(M + H)^+$。

[0933] 実施例４８（９）：トランス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

[0934] [化115]



[0935] TLC:Rf 0.43（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=480 $(M + H)^+$。

[0936] 実施例４８（１０）：トランス－４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.45（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=480 $(M + H)^+$。

[0937] 実施例４８（１２）：トランス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.30（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=486 $(M + H)^+$。

[0938] 実施例４８（１３）：トランス－４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：

４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.39（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=482 $(M + H)^+$。

[0939] 実施例４８（１４）：トランス－４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.36（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=498 $(M + H)^+$。

[0940] 実施例４８（１５）：トランス－４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.46（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=498 $(M + H)^+$。

[0941] 実施例４８（１６）：トランス－４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.33（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=498 $(M + H)^+$。

[0942] 実施例４８（１９）：シス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.30（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン=2:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=464 $(M + H)^+$。

[0943] 実施例４８（２０）：シス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.28（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン=2:1）

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=480（M + H, 35Cl）$^+$。

[0944] 実施例４８（２１）：シス－４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.33（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン=2:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=480（M + H, 35Cl）$^+$。

[0945] 実施例４８（２２）：シス－４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.42（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン=2:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=482（M + H）$^+$。

[0946] 実施例４８（２３）：シス－１－メチル－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝シクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.43（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=500（M + H）$^+$。

[0947] 実施例４８（２４）：シス－４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.43（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン=2:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=498（M + H, 35Cl）$^{+}$。

[0948] 実施例４８（２５）：シス－４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.32（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン=2:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=498（M + H, 35Cl）$^{+}$。

[0949] 実施例４８（２６）：シス－４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.32（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン=2:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=498（M + H, 35Cl）$^{+}$。

[0950] 実施例４８（２９）：シス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.25（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン=2:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=486（M + H, 35Cl）$^{+}$。

[0951] 実施例４８（３０）：シス－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.18（酢酸エチル:ｎ－ヘキサン=2:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=486（M + H, 35Cl）$^{+}$。

[0952] 実施例４８（３４）：シス－４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，

５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.59（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=482 $(M + H)^+$。

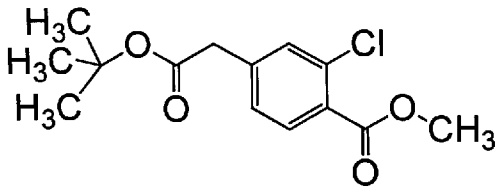
[0953] 実施例４８（４１）：トランス－４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸

TLC:Rf 0.31（ヘキサン:酢酸エチル=1:2）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=482 $(M + H)^+$。

[0954] 実施例４９：メチル　４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）－２－クロロベンゾアート

[0955] [化116]



[0956] 活性亜鉛（５３０ｍｇ）を含む無水ＴＨＦ（４．５ｍＬ）懸濁液にｔｅｒｔ－ブチル　ブロモ酢酸（８００μＬ）、１，２－ジブロモエタン（１５μＬ）を加え、Ｂｉｏｔａｇｅ社製マイクロウェーブ合成装置イニシエーターを用い、９０℃で３分間反応した。遠心分離を行い、上澄み液を得ることで２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチル亜鉛ブロミドのＴＨＦ溶液を調製した。

[0957] メチル　２－クロロ－４－ヨードベンゾアート（２９６ｍｇ）に２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチル亜鉛ブロミドのＴＨＦ溶液（４．５ｍＬ）を加え、次いでビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（５１ｍｇ）を加え、ＣＥＭ社製マイクロウェーブ合成装置を用い、５０Ｗ、８０℃で１０分間反応した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、

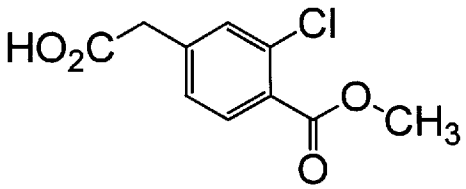
酢酸エチルを加えた。不溶物をセライトでろ去後、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣を中圧分取液体クロマトグラフW－ｐｒｅｐ　２ＸＹ（カラム：メインカラムM，インジェクトカラムＳ；自動条件設定：ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４：１，Ｒｆ＝０．６０）にて精製して、下記物性値を有する標題化合物（９４ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.58（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝4:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 7.80 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[0958] 実施例５０：メチル　４－（カルボキシメチル）－２－クロロベンゾアート

[0959] [化117]



[0960] 実施例４９で製造された化合物（８７ｍｇ）の塩化メチレン（１．０ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加えて室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下、濃縮乾固させ下記物性値を有する標題化合物を得た。

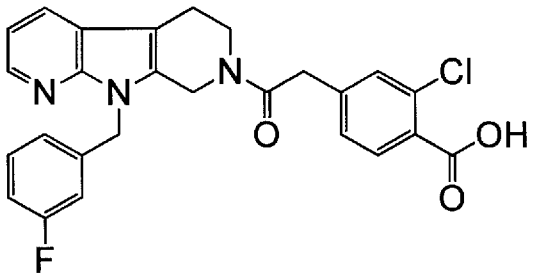
TLC : Rf 0.28（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 7.82 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (s, 2H)。

[0961] 実施例５１：２－クロロ－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸

[0962]

[化118]



[0963] 実施例５０で製造した化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.26（クロロホルム:メタノール=9:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=478 $(M + H)^+$。

[0964] 実施例５１（１）～実施例５１（８０）

実施例５０で製造した化合物の代わりに相当するエステルならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

[0965] 実施例５１（１）：３－フルオロ－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.43（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=462 $(M + H)^+$。

[0966] 実施例５１（２）：３－クロロ－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.36（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=478 $(M + H)^+$。

[0967] 実施例５１（３）：２－クロロ－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝カルボン酸

TLC:Rf 0.28（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=496 $(M + H)^+$。

[0968] 実施例５１（５）：２－フルオロ－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝カルボン酸

TLC:Rf 0.29（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=462 $(M + H)^+$。

[0969] 実施例５１（６）：４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－メチルカルボン酸

TLC:Rf 0.40（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=458 $(M + H)^+$。

[0970] 実施例５１（７）：４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.45（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (APCI, Pos. 20 V): m/z=474 $(M + H)^+$。

[0971] 実施例５１（８）：４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－メトキシ安息

香酸

TLC:Rf 0.40（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=474 $(M + H)^+$。

[0972] 実施例５１（９）：４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.52（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=458 $(M + H)^+$。

[0973] 実施例５１（１０）：４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－フルオロ安息香酸

TLC:Rf 0.28（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=480 $(M + H)^+$。

[0974] 実施例５１（１２）：５－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－チオフェンカルボン酸

TLC:Rf 0.10（酢酸エチル）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=450 $(M + H)^+$。

[0975] 実施例５１（１３）：４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.50（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=476 $(M + H)^+$。

[0976] 実施例５１（１５）：４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）

－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.54（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=492 $(M + H)^+$。

[0977] 実施例５１（１７）：４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－３－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.45（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=492 $(M + H)^+$。

[0978] 実施例５１（１９）：２－（４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）－２－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.55（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=486 $(M + H)^+$。

[0979] 実施例５１（２０）：２－（４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝フェニル）－２－メチルプロパン酸

TLC:Rf 0.49（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=504 $(M + H)^+$。

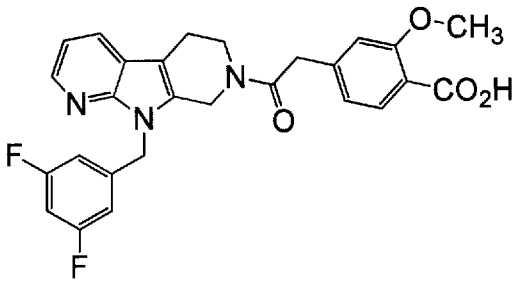
[0980] 実施例５１（２２）：２－（ベンジルオキシ）－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.56（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=568 $(M + H)^+$。

[0981] 実施例５１（２３）：４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

[0982] [化119]

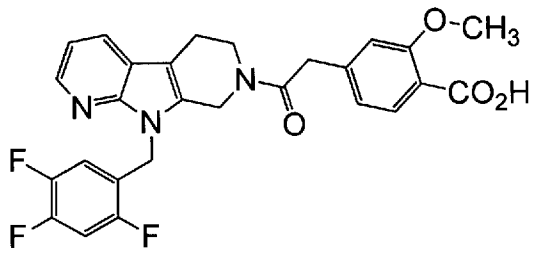


[0983] TLC:Rf 0.37（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (APCI, Pos. 20 V): m/z=492 $(M + H)^+$。

[0984] 実施例５１（２４）：２－メトキシ－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝安息香酸

[0985] [化120]



[0986] TLC:Rf 0.34（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS (APCI, Pos. 20 V): m/z=510 $(M + H)^+$。

[0987] 実施例５１（２５）：４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.38（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=496 $(M + H)^+$。

[0988] 実施例５１（２６）：４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.51（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=474 $(M + H)^+$。

[0989] 実施例５１（２７）：４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.52（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=490 $(M + H)^+$。

[0990] 実施例５１（２８）：４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.50（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=490 $(M + H)^+$。

[0991] 実施例５１（２９）：４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.51（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（APCI, Pos. 20 V）: m/z=508 $(M + H)^+$。

[0992] 実施例５１（３１）：４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，

５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.51（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=508 $(M + H)^+$。

[0993] 実施例５１（３２）：４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.48（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=508 $(M + H)^+$。

[0994] 実施例５１（３５）：４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.44（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=496 $(M + H)^+$。

[0995] 実施例５１（３８）：４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.40（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=474 $(M + H)^+$。

[0996] 実施例５１（３９）：４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.38（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=474 $(M + H)^+$。

[0997] 実施例５１（４０）：４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.38（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=476 $(M + H)^+$。

[0998] 実施例５１（４１）：２－メチル－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.38（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=494 $(M + H)^+$。

[0999] 実施例５１（４２）：４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.43（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=492 $(M + H)^+$。

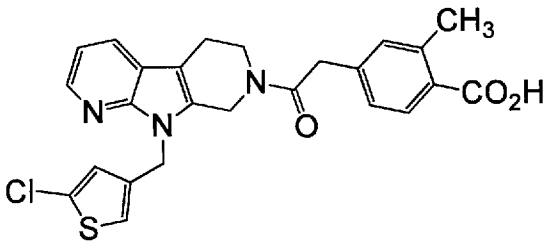
[1000] 実施例５１（４３）：４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.50（塩化メチレン:メタノール=9:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=492 $(M + H)^+$。

[1001] 実施例５１（４８）：４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メチル安息香酸

[1002] [化121]



[1003] TLC:Rf 0.41（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=480 $(M + H)^+$。

[1004] 実施例５１（４９）：４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.48（塩化メチレン:メタノール:水）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=480 $(M + H)^+$。

[1005] 実施例５１（５２）：４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.46（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=458 $(M + H)^+$。

[1006] 実施例５１（５３）：４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.35（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=492 $(M + H)^+$。

[1007] 実施例５１（５４）：４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２

ーメチル安息香酸

TLC:Rf 0.35（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=492 $(M + H)^+$。

[1008] 実施例５１（５５）：４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチル安息香酸

TLC:Rf 0.35（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=476 $(M + H)^+$。

[1009] 実施例５１（６１）：４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.50（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=504 $(M + H)^+$。

[1010] 実施例５１（６２）：４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.50（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS（ESI, Pos. 20 V）: m/z=520 $(M + H)^+$。

[1011] 実施例５１（６４）：４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.23（酢酸エチル:メタノール= 9:1）；

MS（ESI, Pos. 20V）: m/z=522 $(M + H)^+$。

[1012] 実施例５１（７０）：４－｛２－［９－（３－クロロベンジル）－５，６

，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.44（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=520 $(M + H)^+$。

[1013] 実施例５１（７１）：４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.40（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=522 $(M + H)^+$。

[1014] 実施例５１（７２）：２，６－ジメトキシ－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝安息香酸

TLC:Rf 0.42（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=540 $(M + H)^+$。

[1015] 実施例５１（７３）：４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.42（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS（FAB, Pos.）: m/z=538 $(M + H)^+$。

[1016] 実施例５１（７４）：４－｛２－［９－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.46（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=538 $(M + H)^+$。

[1017] 実施例５１（７５）：４－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.42（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=538 $(M + H)^+$。

[1018] 実施例５１（７７）：４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.48（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=522 $(M + H)^+$。

[1019] 実施例５１（７８）：４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.88（酢酸エチル:酢酸:水= 3:1:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=504 $(M + H)^+$。

[1020] 実施例５１（７９）：４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.88（酢酸エチル:酢酸:水= 3:1:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=526 $(M + H)^+$。

[1021] 実施例５１（８０）：４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－

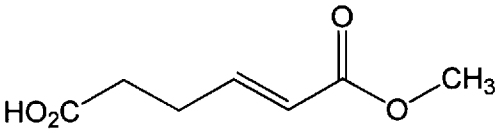
２，６－ジメトキシ安息香酸

TLC:Rf 0.88（酢酸エチル:酢酸:水= 3:1:1）；

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=526 $(M + H)^+$。

[1022] 実施例５２：（４Ｅ）－６－メトキシ－６－オキソ－４－ヘキセン酸

[1023] [化122]



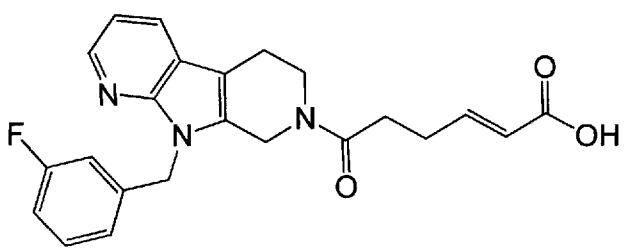
[1024] ４－オキソブタン酸（５．０ｍＬ、約１５％水溶液）、トリメチルホスホアセテート（７．８ｇ）を水１０ｍＬに溶解させ、０℃で撹拌している中に炭酸カリウム（４．０６ｇ）を加え、６０℃で終夜撹拌した。この溶液に飽和重曹水１００ｍＬを加え逆抽出操作（酢酸エチル、３回）した後、水層を１規定塩酸水溶液で酸性（ｐＨ４）にしてから抽出操作（酢酸エチル、３回）を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物（１．０１ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.45（ヘキサン：酢酸エチル=1:3）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.52-2.57 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 5.83-5.91 (m, 1 H), 6.89-7.02 (m, 1 H)。

[1025] 実施例５３：（２Ｅ）－６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキセン酸

[1026] [化123]



[1027] 実施例５２で製造された化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピ

ロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３に準じた操作に付して下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.29（ｎ－ヘキサン:酢酸エチル=1:3）；

MS (FAB, Pos.): m/z=408 $(M + H)^+$。

[1028] 実施例５３（１）：（２Ｅ）－６－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキセン酸

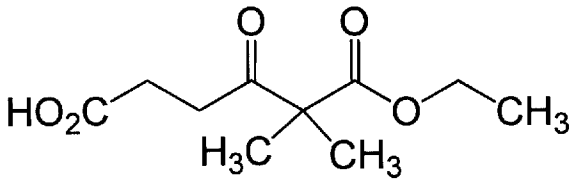
実施例５２で製造された化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３に準じた操作に付して以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.37（ｎ－ヘキサン:酢酸エチル=1:3）；

MS (FAB, Pos.): m/z=426 $(M + H)^+$。

[1029] 実施例５４：６－エトキシ－５，５－ジメチル－４，６－ジオキソヘキサン酸

[1030] [化124]



[1031] 脱水ＴＨＦ（２０ｍＬ）に２．０Ｍ　ＬＤＡ／ＴＨＦ－エチルベンゼン－ヘプタン溶液（７．８８ｍＬ）を加え、ドライアイス－メタノール浴で－７８℃付近に冷却し、エチル　２－メチルプロパノアート（１．７４ｇ）の脱水ＴＨＦ（５ｍＬ）溶液をゆっくり滴下した。－７８℃付近で１時間撹拌した後に、この溶液をコハク酸無水物（１．５０ｇ）の脱水ＴＨＦ（５ｍＬ）懸濁液に氷浴下５分かけて滴下した。同温度で４０分撹拌した後、室温で３時間撹拌した。反応液に氷浴下、水をゆっくり投入し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。得られた水相に１Ｎ塩酸水溶液を加えｐＨを３付近にし、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウ

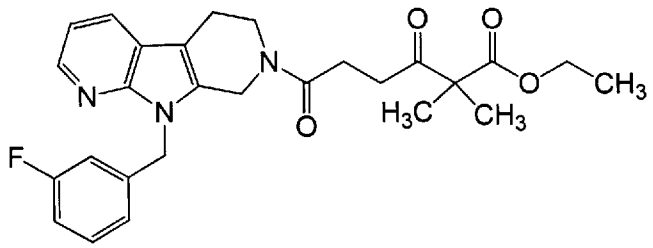
ムで乾燥、減圧濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタンで洗浄し、こはく酸無水物由来の化合物をろ取して除き、得られたろ液を減圧濃縮することで、下記物性値を有する標題化合物（２．２２ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.45（クロロホルム：酢酸エチル：メタノール＝6：3：1）；

^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 1.17（t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.29（s, 6 H) 2.39（t, J=6.3 Hz, 2 H) 2.72（t, J=6.3 Hz, 2 H) 4.10（q, J=7.2 Hz, 2 H) 12.12（s, 1 H)。

[1032] 実施例５５：エチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－３，６－ジオキソヘキサノアート

[1033] [化125]



[1034] 実施例１で製造された化合物（２５９ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）溶液に、実施例５４で製造された化合物（３５５ｍｇ）、トリエチルアミン（４３３μＬ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１９９ｍｇ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（２８８ｍｇ）を室温下で順次加え、１６時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１→１：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（３８１ｍｇ）を得た。

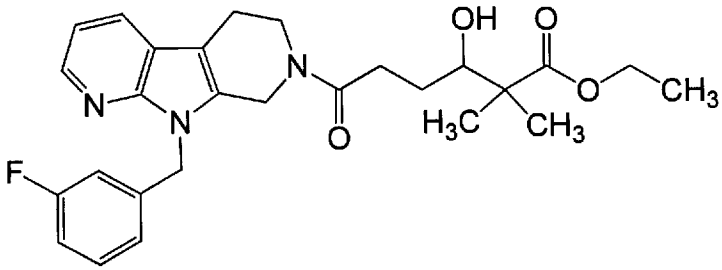
TLC：Rf 0.49（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 1.26（t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.41（s, 6 H) 2.48 - 2.96（m, 6 H) 3.75 - 3.97（m, 2 H) 4.19（q, J=7.2 Hz, 2 H) 4.49 - 4.68（m,

2 H) 5.43 - 5.52 (m, 2 H) 6.70 - 7.32 (m, 5 H) 7.76 - 7.87 (m, 1 H) 8.26 - 8.40 (m, 1 H)。

[1035] 実施例５６：エチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサノアート

[1036] [化126]



[1037] 実施例５５で製造された化合物（２２ｍｇ）のメタノール（１ｍＬ）溶液に氷浴下で水素化ホウ素ナトリウム（３．５ｍｇ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。その後、氷浴下で反応混合物に水および１Ｎ塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して下記物性値を有する標題化合物（２２ｍｇ）を得た。

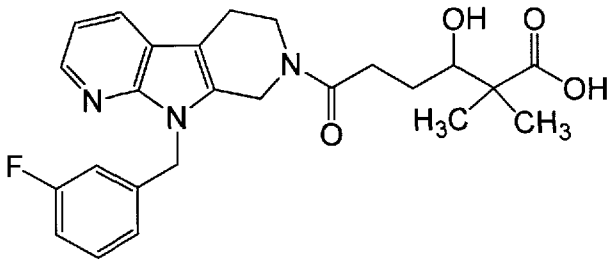
TLC：Rf 0.34（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 1.15 - 1.49 (m, 9 H) 1.50 - 3.74 (m, 8 H) 3.76 - 3.96 (m, 2 H) 4.14 (m, 2 H) 4.46 - 4.68 (m, 2 H) 5.42 - 5.50 (m, 2 H) 6.68 - 7.32 (m, 5 H) 7.77 - 7.92 (m, 1 H) 8.23 - 8.35 (m, 1 H)。

[1038] 実施例５７：６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－６－オキサヘキサン酸

[1039]

[化127]



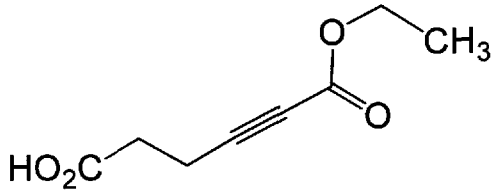
[1040] 実施例５６で製造された化合物（２０ｍｇ）を１，２－ジメトキシエタン（０．５ｍＬ）、メタノール（０．５ｍＬ）に溶解させ、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加え室温で３０分間撹拌した。反応溶液に水、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルを加えて抽出し、得られた水相に１Ｎ塩酸水溶液を加えｐＨを３付近にし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取薄相クロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（４ｍｇ）を得た。

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.16 - 1.39(s, 6 H) 1.45 - 2.98 (m, 7 H) 3.22 - 4.10 (m, 3 H) 4.46 - 4.72 (m, 2 H) 5.42 - 5.55 (m, 2 H) 6.70 - 7.35 (m, 5 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 8.28 - 8.36 (m, 1 H)。

[1041] 実施例５８：６－エトキシ－６－オキソ－４－ヘキシン酸

[1042] [化128]



[1043] ４－ペンチン酸（２．０１ｇ）、ヘキサメチルホスホアミド（６．９９ｍＬ）をＴＨＦ８０ｍＬに溶解させ、－７８℃で撹拌している中にＬＤＡ（２０．１ｍＬ）を２０分かけて滴下した。この溶液を－７８℃で１時間撹拌した後、エチルクロロフォーメート（２．１８ｇ）のＴＨＦ２０ｍＬ溶液を１５分かけて滴下し、その温度で３０分撹拌した。その後、酢酸（１．１５ｍ

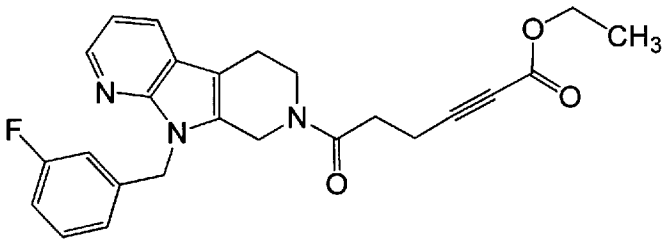
Ｌ）を加え室温まで昇温し、１０％リン酸二水素カリウム水溶液を加えて抽出操作（ＴＨＦ１回、テトラブチルメチルエーテル２回）を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去し粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ａ／Ｂ＝３０％→４５％、Ａ＝酢酸エチル：酢酸＝３０：１、Ｂ＝ｎ－ヘキサン）により精製して下記物性値を有する標題化合物（６４１ｍｇ）を得た。

TLC：Rf 0.50（ヘキサン：酢酸エチル：酢酸=5:5:0.1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.67 (s, 4 H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)。

[1044] 実施例５９：エチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキシン酸

[1045] [化129]



[1046] 実施例５８で製造された化合物（１７４ｍｇ）ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体（３００ｍｇ）をジメチルホルムアミド４．３ｍＬに溶解させ、室温で撹拌している中に１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（２４５ｍｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物（１９６ｍｇ）、トリエチルアミン（３５５μＬ）を順に加え、その温度で終夜撹拌した。反応終了後、水を加え抽出操作（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１、３回）を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝３３％→５４％）により精製して下記物性値を有する標題化合物（３４１ｍｇ

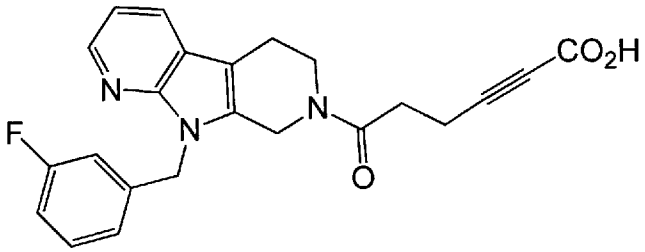
）を得た。

TLC：Rf 0.26（ヘキサン：酢酸エチル=2:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 1.25-1.34 (m, 3 H), 2.43-2.91 (m, 6 H), 3.73-3.96 (m, 2 H), 4.16-4.25 (m, 2 H), 4.42-4.67 (m, 2 H), 5.43-5.52 (m, 2 H), 6.73-7.34 (m, 5 H), 7.77-7.86 (m, 1 H), 8.27-8.32 (m, 1 H)。

[1047] 実施例６０：６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキシン酸

[1048] [化130]



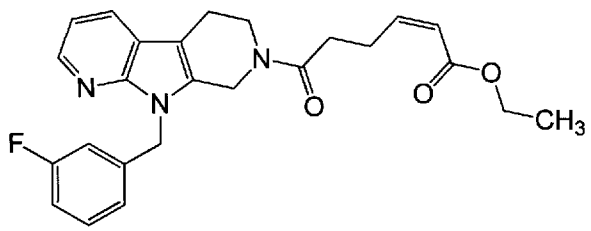
[1049] 実施例５９で製造された化合物を実施例３に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.32（クロロホルム:メタノール:水=50:10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=406 $(M + H)^+$。

[1050] 実施例６１：エチル　６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキセノアート

[1051] [化131]



[1052] 実施例５９で製造された化合物（１０９ｍｇ）を酢酸エチル１．５ｍＬ、ヘキサン１．５ｍＬに溶解させ、室温で撹拌している中にリンドラー触媒（

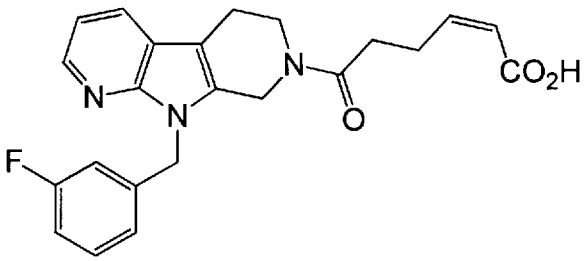
２０ｍｇ）を加え、水素雰囲気の室温下で４．５時間撹拌した。反応溶液をセライト（登録商標）ろ過後、溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝３５％→５６％）により精製し、下記物性値を有する標題化合物（１０１ｍｇ）を得た。

TLC：Rf 0.44（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.25-1.34 (m, 3 H), 2.39-2.67 (m, 2 H), 2.78-3.06 (m, 4 H),3.66-3.95 (m, 2 H), 4.16-4.23 (m, 2 H), 4.56-4.67 (m, 2 H), 5.43-5.56 (m, 2 H), 5.77-5.84 (m, 1 H), 6.28-6.40 (m, 1 H), 6.73-7.31 (m, 5 H), 7.77-7.85 (m, 1 H), 8.29-8.32 (m, 1 H)。

[1053] 実施例６２：（２Ｚ）－６－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－６－オキソ－２－ヘキセン酸

[1054] [化132]



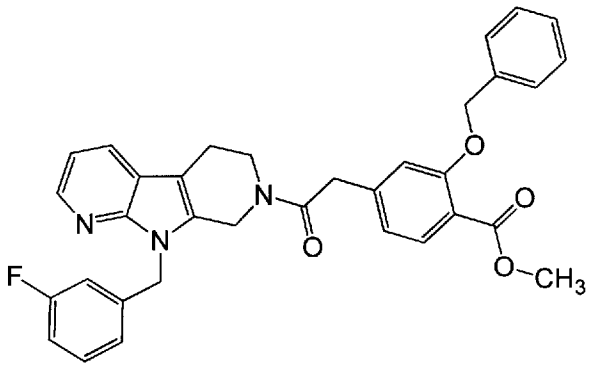
[1055] 実施例６１で製造された化合物を実施例３に準じた操作に付して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.52（クロロホルム:メタノール=10:1）；

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ 2.38-2.95 (m, 6 H),3.76-3.97 (m, 2 H), 4.47-4.50 (m, 2 H), 5.46-5.51 (m, 2 H), 5.88-6.15 (m, 2 H), 6.71-7.31 (m, 5 H), 7.77-7.87 (m, 1 H), 8.29-8.34 (m, 1 H)。

[1056] 実施例６３：メチル ２－（ベンジルオキシ）－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ベンゾアート

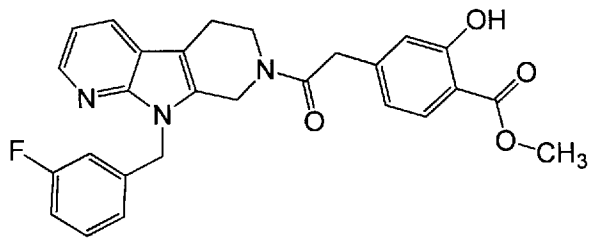
[1057] [化133]



[1058] メチル　２－クロロ－４－ヨードベンゾアートの代わりにメチル２－（ベンジルオキシ）－４－ブロモベンゾアートを用いて実施例４９に準じた操作によって製造された化合物を、さらに実施例５０に準じた操作に付した。得られた化合物ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、実施例１１に準じた操作に付して、標記化合物を得た。

[1059] 実施例６４：メチル　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－ヒドロキシベンゾアート

[1060] [化134]



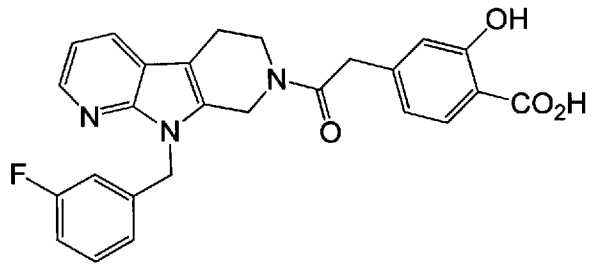
[1061] 実施例６３で製造された化合物（７０ｍｇ）のメタノール／ＴＨＦ（１：１）溶液１．２４ｍＬに５％パラジウム炭素（７ｍｇ，１０ｗｔ％）を加え、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応溶液をセライト濾過した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン／酢酸エチル＝７０：３０～４０：６０）により精製して下記物性値を有する標題化

合物（５５．２ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2.68, 2.83, 3.61, 3.72, 3.83, 3.94, 4.34, 4.69, 5.35, 5.36, 6.58-6.90, 6.90-7.00, 7.03-7.13, 7.20-7.29, 7.68-7.85, 8.28-8.31, 10.73, 10.77。

[1062] 実施例６５：４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－ヒドロキシ安息香酸

[1063] [化135]



[1064] 実施例６４で製造された化合物（５３．８ｍｇ）のジメチルエーテル／メタノール（１：１）溶液３．０ｍＬに１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ）を加え室温で２．５時間、５０℃で３時間撹拌した後、室温にて一晩静置した。翌日再度５０℃で５時間撹拌した後、反応溶液に水を加えた。ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで洗浄後、水層に１Ｎ塩酸水溶液を加え酸性（ｐＨ３）にし、酢酸エチルを用いて２回抽出を行った。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、フィルター濾過して得られた溶液を減圧濃縮し、下記物性値を有する標記化合物（４６．６ｍｇ）を得た。

TLC:Rf 0.16（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）;

MS (FAB, Pos.): m/z=460 $(M + H)^+$。

[1065] 実施例６５（１）

実施例６３において製造された［３－（ベンジルオキシ）－４－（メトキシカルボニル）フェニル］酢酸ならびに実施例４→実施例５→実施例６→実施例７→実施例１に準じた操作によって製造されたテトラヒドロピリドピロ

ロピリジン誘導体を用いて、実施例１１→実施例３に準じた操作に付して、以下の化合物を得た。

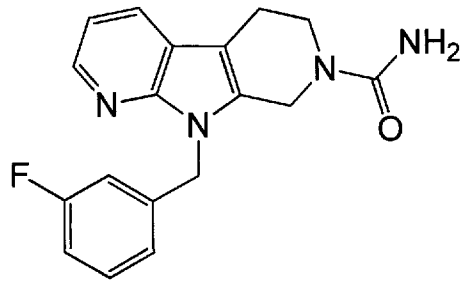
[1066] 実施例６５（１）：４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－ヒドロキシ安息香酸

TLC:Rf 0.16（塩化メチレン:メタノール:水=90:10:1）；

MS (FAB, Pos.): m/z=478 $(M + H)^+$。

[1067] 参考例２：９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－カルボキサミド

[1068] [化136]



[1069] 実施例１に準じた操作によって製造した９－（３－フルオロベンジル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１００ｍｇ）、トリエチルアミン（２６３μＬ）を塩化メチレン３ｍＬに溶解させ、室温撹拌している中にトリメチルシリルイソシアネート（３１１ｍｇ）を加え、室温で１０分撹拌した。この溶液に飽和重曹水を加え抽出操作（塩化メチレン、１回）を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去し粗生成物を得た。これを酢酸エチルで発汗洗浄後、減圧下、乾燥して下記物性値を有する標題化合物（７２ｍｇ）を得た。

TLC：Rf 0.28（クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 2.67-2.73 (m, 2 H), 3.58-3.67 (m, 2 H), 4.50 (s,

2 H), 5.43 (s, 2 H), 6.17 (s, 2 H), 6.90-7.37 (m, 5 H), 7.84-7.91 (m, 1 H), 8.17-8.21 (m, 1 H)。

[1070] 参考例２（１）～参考例２（２）

９－（３－フルオロベンジル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンに相当するテトラヒドロピリドピロロピリジン誘導体を用いて、参考例２に準じた操作に付して、以下の化合物を得た。

[1071] 参考例２（１）：９－｛［２－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－イル］メチル｝－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－カルボキサミド

TLC:Rf 0.36（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=382 $(M + H)^+$。

[1072] 参考例２（２）：９－｛［４－メチル－２－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－５－イル］メチル｝－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－カルボキサミド

TLC:Rf 0.37（クロロホルム:メタノール:水=100:10:1）;

MS (ESI, Pos. 20 V): m/z=396 $(M + H)^+$。

[1073] 実施例６６：ヒトＥＮＰＰ２阻害活性測定

各濃度の被験化合物溶液（１０％ジメチルスルホキシド）１０μＬと５μｇ／ｍＬのヒトＥＮＰＰ２溶液（緩衝液Ａ：１００ｍｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ９．０），５００ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮａＣｌ，５ｍｍｏｌ／Ｌ　$MgCl_2$，０．０５％　ＴｒｉｔｏｎＸ－１００）４０μＬを混合し、さらに２ｍｍｏｌ／Ｌの１６：０－リゾホスファチジルコリン（ＬＰＣ）溶液（緩衝液Ａ）５０μＬを添加し、３７℃下で２４時間反応させた。続いて、その反応溶液１０μＬに測定緩衝液（０．５ｍｍｏｌ／Ｌ　アミノアンチピリン，０．３ｍｍｏｌ／Ｌ　Ｎ－エチル－Ｎ－（２－ヒドロキシ－３－スル

ホプロピル）－３－メチルアニリン，１Ｕ／ｍＬ　ペルオキシダーゼ，３Ｕ／ｍＬ　コリンオキシダーゼ，１００ｍｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．５），５ｍｍｏｌ／Ｌ　$CaCl_2$）９０μＬを添加し、３７℃下で２０分間反応させ、５５５ｎｍで分光光度測定を行った。

[1074] 標準曲線を用いて、各被験化合物におけるコリン産生量（酵素活性）を算出し、被験化合物を添加しない陽性対照における酵素活性を０％阻害率、被験化合物およびヒトＥＮＰＰ２を添加しない陰性対照における酵素活性を１００％阻害として、各被験化合物の阻害活性百分率を計算した。さらに、表３に示される本発明化合物に付いては、各濃度の阻害活性百分率からIC_{50}値を算出した。

［結果］

表２より、本発明化合物は１μＭにおいても高いＥＮＰＰ２阻害率を有し、表３のIC_{50}値より、本発明化合物は有意なＥＮＰＰ２阻害活性を有することが確認された。

[1075] [表2]

実施例番号	ENPP2活性阻害率(%)(1μM)	実施例番号	ENPP2活性阻害率(%)(1μM)
2	67.70	31(170)	97.95
3(19)	95.09	31(188)	98.85
9(26)	59.32	31(189)	99.35
9(28)	76.57	31(128)	99.05
9(31)	82.37	31(129)	99.75
9(59)	69.26	31(142)	98.62
12(27)	91.89	31(160)	99.47
15	84.11	31(162)	99.54
18(1)	89.63	31(181)	98.69
23	96.25	31(182)	98.90
31(32)	98.15	51(23)	96.19
31(34)	98.61	51(24)	97.46

[1076]

[表3]

実施例番号	ENPP2阻害活性 IC_{50}(μM)	実施例番号	ENPP2阻害活性 IC_{50}(μM)
3	0.034	31(140)	0.011
9	0.091	31(169)	0.013
9(2)	0.016	35(2)	0.11
12(42)	0.0096	35(122)	0.035
12(97)	0.0067	48(8)	0.026
20	0.083	48(9)	0.025
31(24)	0.005	51(48)	0.0078
31(127)	0.011		

[1077] 実施例６７：麻酔下ラットでの尿道内圧測定

ＳＤ系雄性ラット（Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）、日本チャールス・リバー、７～１０週齢）を１．５ｇ／ｋｇウレタンの頸背部皮下投与にて麻酔した。頸部正中切開後、静脈内投与用の頸静脈カテーテルを挿入した。下腹部を正中切開し、恥骨付近で尿道を結紮した。先端に襟をつけ生理食塩液を満たした尿道内圧測定用の尿道カテーテルを切開した膀胱頂部から尿道内へ挿入し、膀胱頸部で結紮固定した。尿道カテーテルを圧トランスデューサー（日本光電製）に接続して、尿道内圧を測定した。尿道内圧については、はじめに尿道内に生理食塩液を注入して約２０ｍｍＨｇに合わせた後、尿道内圧が低下して安定するのを確認（１０分間の圧低下が０．７５ｍｍＨｇ以内）し、安定時の内圧が１０ｍｍＨｇ以上の個体を実験に使用した。実施例３記載の化合物（投与量：０．１、０．３、１．０ｍｇ／ｋｇ）及び実施例３１（２４）記載の化合物（投与量：０．０３、０．１、０．３ｍｇ／ｋｇ）を各々静脈内投与し、約３０分後にソムノペンチル１ｍＬを静脈内投与した。尿道内圧低下率（％）は、化合物投与前（０分）の尿道内圧高から死後基線値（ソムノペンチル投与後１０分間での尿道内圧の最低値）を引いた値を１００％とし、化合物投与後の尿道内圧をもとに算出した。

[結果]

実施例３記載の化合物（図１）および実施例３１（２４）記載の化合物（図２）は、尿道内圧を有意に低下させた。

[1078] 製剤例１

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に５ｍｇの活性成分を含有する錠剤１万錠を得た。

・６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサン酸・・・５０ｇ

・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）・・・２０ｇ

・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）・・・１０ｇ

・微結晶セルロース・・・９２０ｇ

製剤例２

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、５ｍＬずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、１アンプル中２０ｍｇの活性成分を含有するアンプル１万本を得た。

・６－オキソ－６－［９－（３－フェニルプロピル）－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル］ヘキサン酸・・・２００ｇ

・マンニトール・・・２０ｇ

・蒸留水・・・５０Ｌ

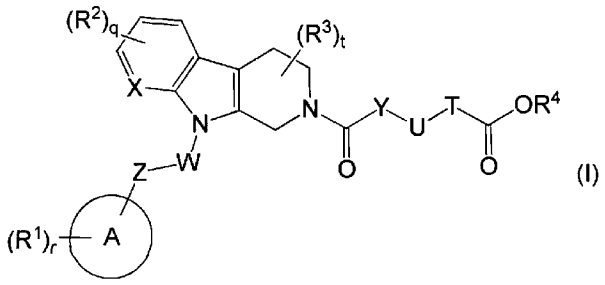
産業上の利用可能性

[1079] 本発明化合物はＥＮＰＰ２阻害活性を有し、尿排出障害の予防、治療および／または症状改善剤として有用である。

請求の範囲

［請求項1］ 一般式（Ｉ）

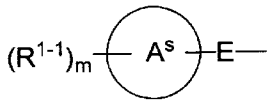
［化1］



@0142

［式中、Ｒ[1]はハロゲン原子、Ｃ１～４アルキル基、Ｃ１～４アルコキシ基、Ｃ１～４ハロアルキル基、Ｃ１～４ハロアルコキシ基、カルボキシル基、シアノ基、Ｃ１～３アルキルスルホニル基、カルバモイル基または

［化2］



@0143

（式中、環Ａ[s]は５～７員単環を表わし、Ｅは結合手、メチレン基または酸素原子を表わし、Ｒ[1-1]はハロゲン原子、Ｃ１～４アルキル基、Ｃ１～４アルコキシ基、Ｃ１～４ハロアルキル基またはＣ１～４ハロアルコキシ基を表わし、ｍは０～３の整数を表わす。但し、複数のＲ[1-1]が表わす基は各々同じでも異なっていてもよい。）を表わし、

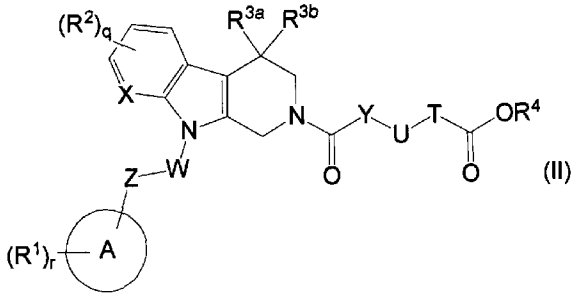
Ｒ[2]は水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１～４アルキル基、Ｃ１～４アルコキシ基またはＣ１～４ハロアルキル基を表わし、Ｒ[3]はＣ１～４アルキル基を表わし、Ｒ[4]は水素原子またはＣ１～４アルキル基を表わし、

環Ａは（ｉ）Ｃ３～７単環式炭素環、（ｉｉ）Ｃ８～１０二環式炭素

環、（ｉｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む４～７員単環式複素環または（ｉｖ）酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む８～１０員二環式複素環を表わし、Ｘは窒素原子または炭素原子を表わし、Ｔは結合手または１もしくは２個のＲ[5]で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～４アルキレン基、Ｃ２～４アルケニレン基もしくはＣ２～４アルキニレン基（基中、Ｒ[5]はＣ１～４アルキル基、水酸基またはアミノ基を表わす。）を表わし、Ｕは（ｉ）メチレン基、（ｉｉ）酸素原子、（ｉｉｉ）－ＮＲ[6]－（基中、Ｒ[6]は水素原子またはメチル基を表わす。）または（ｉｖ）１～５個のＲ[7]で置換されていてもよい３～７員単環、Ｃ５～１０の架橋炭素環もしくは５～１０員の架橋複素環（基中、Ｒ[7]はハロゲン原子、Ｃ１～４アルキル基、水酸基、オキソ基、Ｃ１～４アルコキシ基、Ｃ１～４ハロアルコキシ基、シアノ基またはベンジルオキシ基を表わす。）を表わし、Ｙは（ｉ）結合手または（ｉｉ）１もしくは２個のＲ[8]で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～３アルキレン基またはＣ２～３アルケニレン基（基中、Ｒ[8]はメチル基を表わす。）を表わし、Ｗは結合手または直鎖Ｃ１～３アルキレン基を表わし、Ｚはメチレン基、酸素原子また酸化されていてもよい硫黄原子を表わし、ｑは１～４の整数を表わし、ｒは各々０～５の整数を表わし、ｔは０～２の整数を表わす。但し、複数のＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[5]、Ｒ[7]およびＲ[8]が表わす基は各々同じでも異なっていてもよく、同一の炭素原子に結合する２個のＲ[3]およびＲ[5]は、各々結合する炭素原子と一緒になってＣ３～５シクロアルキルを形成してもよい。］で示される化合物、その塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

［請求項2］　一般式（ＩＩ）

[化3]



@0144

[式中、R^{3a}およびR^{3b}は各々独立して水素原子またはメチル基を表わし、その他の記号は請求項１記載と同じ意味を表わす。但し、R^{3a}およびR^{3b}は、結合する炭素原子と一緒になってシクロプロピルを形成してもよい。]で示される請求項１記載の化合物。

[請求項3] Ｙが１または２個のR^{8}で置換されていてもよい直鎖Ｃ１～３アルキレン基（基中、R^{8}は請求項１記載と同じ意味を表わす。）である請求項２記載の化合物。

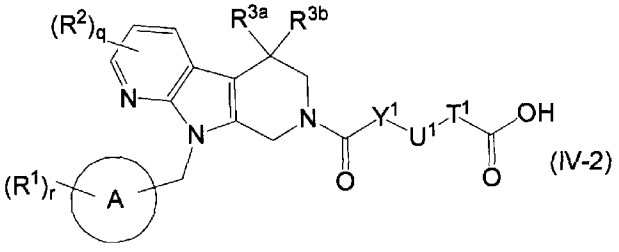
[請求項4] Ｘが窒素原子である請求項３記載の化合物。

[請求項5] Ｘが炭素原子である請求項３記載の化合物。

[請求項6] R^{4}が水素原子である請求項４または５記載の化合物。

[請求項7] 一般式（ＩＶ－２）

[化4]



@0145

（式中、U^{1}は１～５個のR^{7}で置換されていてもよい５～７員単環またはＣ５～１０の架橋炭素環（基中、R^{7}は請求項１と同じ意味を表わす。）を表わし、Y^{1}は１もしくは２個のR^{8}で置換されていて

もよいメチレン基またはエチレン基を表わし、T^1は結合手または１もしくは２個のR^5で置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基を表わし、その他の記号は請求項１および請求項２と同じ意味を表わす。）で示される請求項６記載の化合物。

[請求項8] Y^1が無置換のメチレン基であり、かつT^1が結合手または無置換のメチレン基である請求項７記載の化合物。

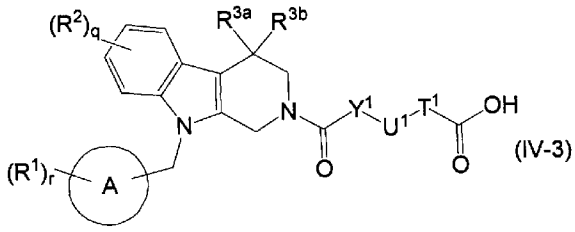
[請求項9] １～５個のR^7で置換されていてもよいＣ５～１０の架橋炭素環におけるＣ５～１０の架橋炭素環が、ビシクロ［２．２．１］ヘプタンまたはビシクロ［２．２．２］オクタンである請求項７または８記載の化合物。

[請求項10] １～５個のR^7で置換されていてもよい５～７員単環における５～７員単環が、（ｉ）Ｃ５～７単環式炭素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～７員単環式複素環である請求項７または８記載の化合物。

[請求項11] Ｃ５～７単環式炭素環がベンゼン、シクロペンタンまたシクロヘキサンである請求項１０記載の化合物。

[請求項12] 一般式（ＩＶ－３）

[化5]

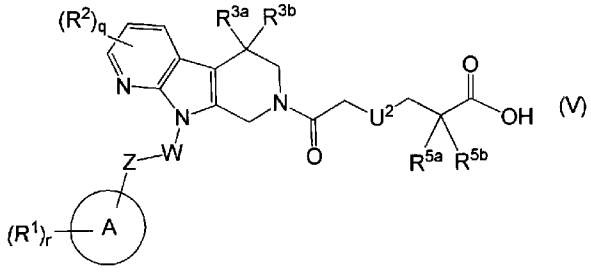


@0146

（式中、すべての記号は請求項１および請求項７と同じ意味を表わす。）で示される請求項６記載の化合物。

[請求項13] 一般式（Ｖ）

[化6]



@0147

（式中、U^2はメチレン基、酸素原子または－NR^6－を表わし、R^{5a}およびR^{5b}は各々独立して水素原子またはメチル基を表わし、その他の記号は請求項１と同じ意味を表わす。但し、R^{5a}およびR^{5b}は、結合する炭素原子と一緒になってシクロプロピルを形成してもよい。）で示される請求項６記載の化合物。

[請求項14] 環Ａが Ｃ５～６単環式炭素環または Ｃ９～１０二環式炭素環である請求項７～１３のいずれかに記載の化合物。

[請求項15] 環Ａが（ｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～６員単環式複素環または（ｉｉ）酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む９～１０員二環式複素環である請求項７～１３のいずれかに記載の化合物。

[請求項16] Ｃ５～６単環式炭素環が、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキセンまたはベンゼンであり、Ｃ９～１０二環式炭素環が、ナフタレンである請求項１４記載の化合物。

[請求項17] 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む５～６員単環式複素環が、チオフェン、フラン、ピラゾール、イソオキサゾール、チアゾールまたはピリジンであり、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される１～４個のヘテロ原子を含む９～１０員二環式複素環が、ベンゾチオフェン、インドールまたはイミダゾピリジンである請求項１５記載の化合物。

［請求項18］ 一般式（ＩＶ－２）で示される化合物が、

（１） シス－４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（２） トランス－４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（３） トランス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンカルボン酸、

（４） ４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（５） ４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（６） ４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（７） ４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．

２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（８）　４－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（９）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－クロロ－２－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１０）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１１）　（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛２－［９－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１，２，２－トリメチルシクロペンタンカルボン酸、

（１２）　４－｛２－［９－（３－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（１３）　４－｛２－［９－（２，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（１４）　トランス－４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－

５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１５）　トランス－４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－１－メチルシクロヘキサンカルボン酸、

（１６）　２－メトキシ－４－｛２－オキソ－２－［９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］エチル｝安息香酸、

（１７）　４－｛２－［９－（３，４－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸、

（１８）　４－｛２－［９－（４－フルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸、

（１９）　４－｛２－［９－（４－クロロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸または

（２０）　４－｛２－［９－（３，５－ジフルオロベンジル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２－オキソエチル｝－２－メトキシ安息香酸である請求項１６記載の化合物。

［請求項19］　一般式（Ｖ）で示される化合物が、６－［９－（３－フルオロベンジ

ル）－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル］－２，２－ジメチル－６－オキソヘキサン酸である請求項１６記載の化合物。

［請求項20］ 一般式（ＩＶ－２）で示される化合物が、４－（２－｛９－［（５－クロロ－３－チエニル）メチル］－５，６，８，９－テトラヒドロ－７Ｈ－ピリド［４′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－７－イル｝－２－オキソエチル）－２－メチル安息香酸である請求項１７記載の化合物。

［請求項21］ 一般式（ＩＶ－３）で示される化合物が、

（１） シス－４－（２－｛９－［（２，５－ジメチル－１，３－チアゾール－４－イル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸または

（２） ｒｅｌ－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－（２－｛９－［（５－クロロ－２－チエニル）メチル］－１，３，４，９－テトラヒドロ－２Ｈ－β－カルボリン－２－イル｝－２－オキソエチル）－２，６－ジメチル－１－ピペラジニル］酢酸である請求項１２記載の化合物。

［請求項22］ 請求項１記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

［請求項23］ 請求項１記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する尿排出障害の予防、治療および／または症状改善剤。

［請求項24］ 請求項１記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する癌、間質性肺炎もしくは肺線維症、強皮症、疼痛、線維筋痛症または関節炎リウマチの予防および／または治療剤。

［請求項25］ 前立腺肥大に伴う尿排出障害である請求項２３記載の剤。

［請求項26］ 尿道内圧を低下させることを特徴とする請求項２３記載の剤。

［請求項27］ 尿排出障害に伴う症状が、尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿および／または終末滴下である請求項２３記載の剤。

［請求項28］ 請求項１記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するＥＮＰＰ２阻害剤。

［請求項29］ 請求項１記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する尿道内圧低下剤。

［請求項30］ 請求項１記載の一般式（Ｉ）で示される化合物、その塩もしくはそれらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、α１遮断薬、５α－リダクターゼ阻害薬、抗アンドロゲン剤および／またはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とを組み合わせてなる医薬。