

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-515033

(P2013-515033A)

(43) 公表日 平成25年5月2日(2013.5.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/10</b> (2006.01)	C O 7 D 471/10 1 O 1	4 C O 6 5
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	C O 7 D 471/10 C S P	4 C O 7 2
<b>A61P 25/20</b> (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
<b>A61P 25/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
<b>A61P 25/18</b> (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 O 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 154 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-545277 (P2012-545277)  
 (86) (22) 出願日 平成22年12月20日 (2010.12.20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年8月15日 (2012.8.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/070263  
 (87) 国際公開番号 W02011/076747  
 (87) 国際公開日 平成23年6月30日 (2011.6.30)  
 (31) 優先権主張番号 2663/DEL/2009  
 (32) 優先日 平成21年12月21日 (2009.12.21)  
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

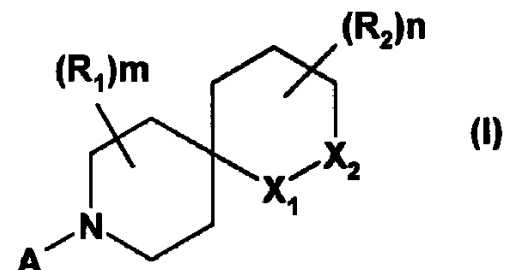
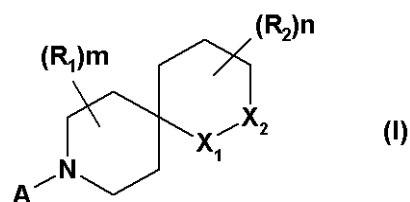
(71) 出願人 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ  
 35  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100156144  
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オレキシン受容体アンタゴニストとしてのジアザースピロ [5. 5] ウンデカン類

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)



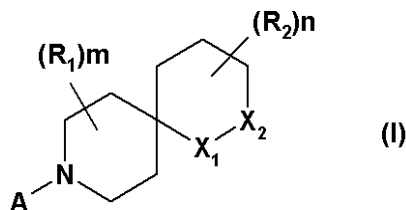
〔式中、置換基は明細書に定義した通りである。〕  
 の化合物；遊離形態または塩形態の；その製造、医薬と  
 してのその使用およびそれを含む医薬に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

遊離形態または塩形態の式 (I)

## 【化 1】



10

〔式中、

A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_3$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 3 ~ 7 員単環系であり、各環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は 1 個以上の  $R_4$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

20

各  $R_4$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは同じ環原子の  $R_4$  は一体となってオキソであるか；

または A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は  $A_1$  で置換されており、該環系はさらに 1 個以上の  $R_5$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

$A_1$  は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_6$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

30

各  $R_5$  または  $R_6$  は独立してハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-4}$  アルキル)、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは  $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシであり；

m は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各  $R_1$  または  $R_2$  は独立してハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-4}$  アルキル)、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは  $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシであり；

40

-  $X_1$  - は - C(O) - であり、かつ -  $X_2$  - は - N(L - B) - であるか；

または -  $X_1$  - は - N(L - B) - であり、かつ -  $X_2$  - は - C(O) - であり；

L は - C( $R_7$ )<sub>2</sub> - であり；

各  $R_7$  は独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-4}$  アルキル) であり；

B は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 10 員単環式または縮合多環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

50

各  $R_8$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アミノアルキル、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル、ジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  ハロゲンアルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{2-6}$  ハロゲンアルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノまたはアミノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1~4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3~7員単環系であり、各環系は直接環系Bに結合してよくまたは $C_{1-4}$  アルキレンを介してよく、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は1個以上の $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

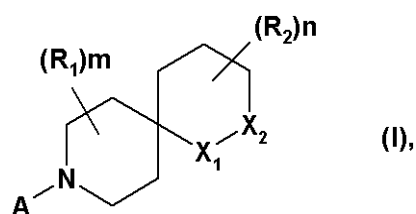
または隣接環原子の1個の員不飽和非芳香環系は該環原子と一体となって1~4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい縮合5~7員不飽和非芳香環系を形成し、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_9$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；ここで、各 $R_9$  は独立してハロゲンまたは $C_{1-6}$  アルキルであるかまたは同じ環原子の2個の $R_9$  はオキソである。]

の化合物。

【請求項2】

遊離形態または塩形態の式(I)

【化2】



〔式中、

Aは1~4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8~10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_3$  は独立して $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1~4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3~7員単環系であり、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は1個以上の $R_4$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_4$  は独立して $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは同じ環原子の $R_4$  は一体となってオキソであるか；

またはAは1~4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5~6員単環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系はA1で置換されており、該環系はさらに1個以上の $R_5$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

A1は1~4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5~6員単環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える

硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_6$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_5$ または $R_6$ は独立してハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル( $C_{1-4}$ アルキル)、 $C_{1-6}$ アルコキシまたは $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシであり；

$m$ は0、1、2、3、4、5または6であり；

$n$ は0、1、2、3、4、5または6であり；

各 $R_1$ または $R_2$ は独立してハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル( $C_{1-4}$ アルキル)、 $C_{1-6}$ アルコキシまたは $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシであり；

- $X_1$ -は-C(O)-であり、かつ- $X_2$ -は-N(L-B)-であるか；

または- $X_1$ -は-N(L-B)-であり、かつ- $X_2$ -は-C(O)-であり；

Lは-C( $R_7$ )<sub>2</sub>-であり；

各 $R_7$ は独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルまたは $C_{3-7}$ シクロアルキル( $C_{1-4}$ アルキル)であり；

Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～10員単環式または縮合多環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3～7員単環系であり、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は1個以上の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

または隣接する環原子の2個の $R_8$ は該環原子と一体となって1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい縮合5～7員不飽和非芳香環系を形成し、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_9$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；ここで、各 $R_9$ は独立してハロゲンまたは $C_{1-6}$ アルキルであるかまたは同じ環原子の2個の $R_9$ はオキソである。]

の化合物。

#### 【請求項3】

- $X_1$ -が-C(O)-であり、かつ- $X_2$ -が-N(L-B)-である、請求項1または2記載の式(I)の化合物。

#### 【請求項4】

Aが1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8～10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_3$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず； $m$ および $n$ が両方とも0である、請求項1～3のいずれか記載の式(I)の化合物。

#### 【請求項5】

Lが-CH<sub>2</sub>-であり；Bが1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8～10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない、請求項4記載の式(I)の化合物。

#### 【請求項6】

10

20

30

40

50

-  $X_1$  - が -  $N(L-B)$  - であり、かつ -  $X_2$  - が -  $C(O)$  - である、請求項 1 または 2 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

A が 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；m および n が両方とも 0 であり；L は -  $CH_2$  - であり；B が 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない、請求項 6 記載の式 (I) の化合物。

10

【請求項 8】

B が 1 個以上の  $R_{8a}$  で置換されていてよいインドール - 3 - イルであり、ここで、インドール - 3 - イルの窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；各  $R_{8a}$  が独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである、請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の式 (I) の化合物。

【請求項 9】

B が 1 ~ 2 個の窒素原子を含み得る 6 員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は 1 個の  $R_{8b}$  で置換されており、ここで、該環系はさらに 1 個以上の  $R_{8c}$  で置換されていてよく；

20

$R_{8b}$  が 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む 5 員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は 1 個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_{8c}$  が独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである、請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の式 (I) の化合物。

【請求項 10】

次のものから成る群から選択される、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の請求項 1 記載の式 (I) の化合物：

30

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - ((2,3 - ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシソール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

40

2 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ベンジル - 2,9 - ジアザスピロ[

50

- 5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2, 3 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2, 3 - ジメトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (キノリン - 8 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピフェニル - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ - 6 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3 - メチル - 5 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルキノリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (1 H - ピロール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -

- 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 2 - (2 - (3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 1 - (2,5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (2H - 1,2,3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 3 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (2H - 1,2,3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ベンジル - 9 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (イソキノリン - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - モルホリノピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリジン - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - モルホリノベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2

- , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピラジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール - 1 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 5 - m - トリルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - プロモピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (1 - (1H - インドール - 3 - イル)エチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 2H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (メトキシメチル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2,3 - ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 5 - イル)メチル) - 9 - (フロ[3,2-c]ピリジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2



- , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((6 - クロロ - 4 H - ベンゾ[d][1,3]ジオキシシン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - シクロブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3, 4 - ジメトキシピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 3 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 2 - (イソキノリン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - フルオロ - 5 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 2 - ((5 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 4 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)キノリン - 2 (1 H) - オン ;
- 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 4 - フルオロ - 3 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 5 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ピコリノニトリル
- 2 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((4, 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2

- イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - メチル - 2 - (チアゾール - 4 - イル)オキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - (フラン - 3 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - ((2, 2, 8 - トリメチル - 4 H - [1, 3]ジオキシノ[4, 5 - c]ピリジン - 5 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((4 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ[d][1, 3]ジオキシシン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 2 - (5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (インドリン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - メチル - 5 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 1 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;

- 1 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (6 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 1 - ((1 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 2 - ((4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチルインドリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[3, 2 - b]ピラジン - 7 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (オキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (フラン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (フロ[3, 2 - c]ピリジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メトキシ - 1 H - ベンゾ[d]イ

ミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジア  
 ザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジ  
 ン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イソキノリン - 1 - イル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミ  
 ダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルキノリン - 2 - イル) - 2  
 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - フェニルピリミジン - 4 - イル)  
 - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)ピリミジ  
 ン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[4,3-b]ピラジン - 7 - イ  
 ル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 6  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キナゾリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジ  
 アザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (3 - メチルキノキサリン - 2 - イル)  
 - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジア  
 ザール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾ  
 ール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール  
 - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン  
 および  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)  
 ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン。

10

20

30

40

50

#### 【請求項 1 1】

治療有効量の請求項 1 ~ 1 0 のいずれか記載の化合物および 1 個以上の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 1 2】

治療有効量の請求項 1 ~ 1 0 のいずれか記載の化合物および 1 種以上の治療活性剤を含む、組合せ。

#### 【請求項 1 3】

対象におけるオレキシン受容体が仲介する障害または疾患を処置する方法であって、該対象に治療有効量の請求項 1 ~ 1 0 のいずれか記載の化合物を投与することを含む、方法。

#### 【請求項 1 4】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか記載の化合物。

#### 【請求項 1 5】

対象におけるオレキシン受容体が仲介する障害または疾患の処置に使用するためであって、該障害または疾患が睡眠障害、摂食障害、物質関連障害、メンタルヘルス障害またはアルツハイマー病から選択される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか記載の化合物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

## 【 0 0 0 1 】

本発明は、ジアザ - スピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン類、その製造、医薬としてのその使用およびそれらを含む医薬に関する。

## 【 0 0 0 2 】

ヒポクレチン類としても知られるオレキシン類(オレキシン A / O X - A およびオレキシン B / O X - B )は、神経ペプチドである。オレキシン A は 3 3 アミノ酸ペプチドであり、オレキシン B は 2 8 アミノ酸ペプチド(Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585)。オレキシン類は視床下部外側野の独立した神経細胞で製造され、G タンパク質共役受容体であるオレキシン受容体(ヒポクレチン受容体としても知られる)に結合する：オレキシン - 1 受容体(O X 1 R)およびオレキシン - 2 受容体(O X 2 R)が知られている。オレキシン - 1 受容体は O X - A に幾分かの選択性を有し、一方でオレキシン - 2 受容体は O X - A および O X - B に同等の親和性で結合する。オレキシン類は睡眠および覚醒の状態を制御し、ナルコレプシーならびに不眠症および他の睡眠障害の新規治療法の可能性を開く(Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451)。さらに、オレキシン類はラットで食物消費を刺激することが判明し、摂食行動を制御する中枢フィードバック機構におけるこれらのペプチド類の生理学的役割が示唆される(Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585)。さらになお、オレキシン類は脳報酬機能 / 意欲に役割を有することが示され、物質関連障害の処置への有用性が示唆される(Harris A.C. et al, Nature, 2005, 437, 556-559)。なおさらに、齧歯類およびヒト(脳および / または C S F )においてアミロイドベータレベルが、オレキシンレベルと負に相関し、アルツハイマー病トランスジェニックマウスにおいてオレキシン受容体アンタゴニストがアミロイドベータレベルおよびアミロイド斑負荷を低下させることが示され、それ故に、アルツハイマー病の処置における有用性が示唆される(Kang J.E. et al, Science 2009, 326, 1005-1007)。

## 【 0 0 0 3 】

オレキシン受容体は、次のような障害において多くの関わり合いを有し得る：

- i) 睡眠障害、例えば睡眠時無呼吸、ナルコレプシー、不眠症、睡眠時随伴症、時差ぼけ症候群、生物学リズムおよびサーカディアンリズム障害；神経学障害、神経障害性疼痛および下肢静止不能症候群のような障害と関連する睡眠障害；
- ii) 摂食障害、例えば食欲および味覚障害；
- iii) 物質関連障害、例えば物質濫用、物質依存および物質離脱障害、例えばニコチン離脱または麻薬離脱；
- iv) アルツハイマー病；
- v) 精神、神経学および神経変性障害、例えば鬱病；不安；耽溺、強迫性障害；感情神経症；抑鬱性神経症；不安神経症；気分変調性障害；気分障害；性的機能不全；精神性的機能不全；性障害；統合失調症；躁鬱病；譫妄；認知症；ハンチントン病およびトゥレット症候群のような重篤な精神遅滞およびジスキネジア；パーキンソン病；虚血性または出血性卒中；偏頭痛；および脱抑制 - 認知症 - パーキンソニズム - 筋萎縮症複合のような疾病分類学的なものを含む神経変性障害；淡蒼球 - 橋脳 - 黒質退行変性癲癇；癲癇障害；
- vi) 心血管疾患、糖尿病；喘息；クッシング症候群 / 疾患；好塩基球腺腫；プロラクチノーマ；高プロラクチン血症；下垂体機能低下症；下垂体腫瘍 / 腺腫；視床下部疾患；フレリーヒ症候群；下垂体疾患、視床下部性腺機能低下症；カルマン症候群(嗅覚脱失、嗅覚鈍麻)；機能的または精神的無月経；下垂体機能低下症；視床下部甲状腺機能低下症；視床下部 - 副腎機能不全；特発性高プロラクチン血症；成長ホルモン不全の視床下部障害；特発性成長不全；低身長症；巨人症；先端巨大症；心臓および肺疾患、急性および鬱血性心不全；低血圧；高血圧；尿閉；骨粗鬆症；狭心症；心筋梗塞；くも膜下出血；潰瘍；アレルギー；良性前立腺肥大；慢性腎不全；腎臓疾患；耐糖能障害；嘔吐および悪心；炎症性腸疾患；胃ジスキネジア；胃潰瘍；膀胱失禁、例えば切迫性失禁；痛覚過敏；疼痛；疼痛に対する感覚亢進または過剰、例えば痛覚過敏、灼熱痛およびアロディニア；急性疼痛；熱傷疼痛；非定型顔面痛；神経障害性疼痛；背部疼痛；複合性局所疼痛症候群 I および II；関節炎疼痛；運動傷害疼痛；感染に関連する疼痛、例えば HIV、化学療法後疼痛

；卒中後疼痛；術後疼痛；神経痛；内臓痛と関連する状態、例えば過敏性腸症候群、偏頭痛およびアンギナ；および

vii) 一般的オレキシン系機能不全に関連する他の疾患。

【0004】

オレキシン受容体アンタゴニストは広範な障害、特に睡眠障害、摂食障害および物質関連障害の処置に有用であると見なされる。

【0005】

それ故、良好な薬物候補である新規オレキシン受容体アンタゴニストを提供する必要がある。特に、好ましい化合物はオレキシン受容体に強力に結合し(OX1RまたはOX2Rサブタイプ選択的アンタゴニストまたはデュアルOX1R/OX2Rアンタゴニストとして)、一方で他の受容体にほとんど親和性を示さないものでなければならない。それらは胃腸管から良好に吸収され、十分に代謝的に安定であり、好ましい薬物動態学的特性を有しなければならない。中枢神経系内の受容体を標的としたとき、自由に血液脳関門を通過し、末梢神経系の受容体を選択的に標的としたとき血液脳関門を通過してはならない。それらは非毒性であり、副作用を示さないものでなければならない。さらに、理想の薬物候補は安定で、非吸湿性で、容易に製剤される物理形態で存在できる。

10

【0006】

本発明の化合物はオレキシン受容体アンタゴニストであり、それ故に広範な障害、特に睡眠障害、摂食障害、物質関連障害およびアルツハイマー病の処置に有用である可能性がある。

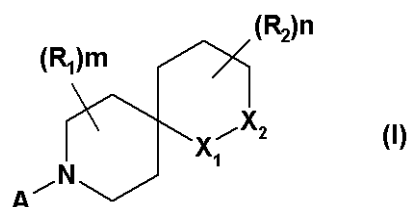
20

【発明の概要】

【0007】

第一の局面において、本発明は、遊離形態または塩形態の式(I)

【化1】



30

〔式中、

Aは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8～10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上のR<sub>3</sub>で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各R<sub>3</sub>は独立してC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>1</sub>～6ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3～7員単環系であり、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は1個以上のR<sub>4</sub>で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

40

各R<sub>4</sub>は独立してC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>1</sub>～6ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは同じ環原子のR<sub>4</sub>は一体となってオキソであるか；

またはAは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～6員単環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系はA1で置換されており、該環系はさらに1個以上のR<sub>5</sub>で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

A1は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～6員

50

単環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_6$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_5$ または $R_6$ は独立してハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル( $C_{1-4}$ アルキル)、 $C_{1-6}$ アルコキシまたは $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシであり；

$m$ は0、1、2、3、4、5または6であり；

$n$ は0、1、2、3、4、5または6であり；

各 $R_1$ または $R_2$ は独立してハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル( $C_{1-4}$ アルキル)、 $C_{1-6}$ アルコキシまたは $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシであり；

- $X_1$ -は-C(O)-であり、かつ- $X_2$ -は-N(L-B)-であるか；

または- $X_1$ -は-N(L-B)-であり、かつ- $X_2$ -は-C(O)-であり；

Lは-C( $R_7$ )<sub>2</sub>-であり；

各 $R_7$ は独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルまたは $C_{3-7}$ シクロアルキル( $C_{1-4}$ アルキル)であり；

Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～10員単環式または縮合多環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アミノアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル、ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ ハロゲンアルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{2-6}$ ハロゲンアルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノまたはアミノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3～7員単環系であり、各環系は直接環系Bに結合してよくまたは $C_{1-4}$ アルキレンを介してよく、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は1個以上の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

または隣接環原子の1個の員不飽和非芳香環系は該環原子と一体となって1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい縮合5～7員不飽和非芳香環系を形成し、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_9$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；ここで、各 $R_9$ は独立してハロゲンまたは $C_{1-6}$ アルキルであるかまたは同じ環原子の2個の $R_9$ はオキソである。]

の化合物に関する。

#### 【0008】

特記しない限り、本発明で使用する表現は次の意味を有する：

“アルキル”は直鎖または分枝鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、 $n$ -またはイソ-プロピル、 $n$ -、イソ-、*sec*-または*tert*-ブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -ヘキシル； $C_{1-6}$ アルキルを意味し、好ましくは直鎖または分枝鎖 $C_{1-4}$ アルキルを意味し、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソ-プロピルおよび*tert*-ブチルが特に好ましい。

#### 【0009】

“アルキレン”は、1～20個の炭素原子を有する上に定義した2価アルキル基を意味する。それは1～20個の炭素原子を含む。特にことわらない限り、アルキレンは、1～

10

20

30

40

50

16個の炭素原子、1～10個の炭素原子、1～7個の炭素原子または1～4個の炭素原子を有する。アルキレンの代表例は、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、イソ-プロピレン、*n*-ブチレン、*sec*-ブチレン、イソ-ブチレン、*tert*-ブチレン、*n*-ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレン、*n*-ヘキシレン、3-メチルヘキシレン、2,2-ジメチルペンチレン、2,3-ジメチルペンチレン、*n*-ヘプチレン、*n*-オクチレン、*n*-ノニレン、*n*-デシレンなどを含むが、これらに限定されない。

#### 【0010】

“アルコキシ”、“ハロゲンアルキル”等の各アルキル部分は、特に直線性および好ましいサイズについて、上に記載した“アルキル”の定義と同じ意味を有しなければならない。

10

#### 【0011】

“アルケニル”は1個以上の不飽和炭素-炭素結合を含む直鎖状または分枝鎖状炭化水素鎖、例えばエテニルおよびプロペニルを意味する。アルケニル基は $C_{2-6}$ アルケニルおよび $C_{2-4}$ アルケニル基(それぞれ2～6個または2～4個の炭素原子を有する)、例えばエテニル、アリルまたはイソプロペニルを含む。

#### 【0012】

“アルキニル”は1個以上の三重炭素-炭素結合を含む直鎖状または分枝鎖状炭化水素鎖を意味する。アルキニル基は $C_{2-6}$ アルキニルおよび $C_{2-4}$ アルキニル基(それぞれ2～6個または2～4個の炭素原子を有する)を含む。アルキニル基は、例えばエチニルおよびプロピニルのような基を含む。

20

#### 【0013】

“アルキルアミノ”は、一般構造-NH-アルキルまたは-N(アルキル)(アルキル)(ここで、各アルキルは同一でも異なってもよい)を有する2級または3級アミンを意味する。かかる基は、例えば、モノ-およびジ-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基(ここで各アルキルは同一でも異なってもよく、1～6個の炭素原子を含んでよい)、ならびにモノ-およびジ-( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ基を含む。

#### 【0014】

“ $C_{3-7}$ シクロアルキル”は3～7個の炭素原子を有する飽和脂環式基を意味する。この用語はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルのような基を意味する。

30

#### 【0015】

例えばAで定義されているように“1個以上”置換されていてよい置換基は、好ましくは1～3個の置換基で置換されている。

#### 【0016】

ハロゲンは一般的にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素；好ましくはフッ素、塩素または臭素を有する。ハロゲンアルキル基は、好ましくは1～4個の炭素原子の鎖長を有し、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロ-2,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、1,1,2,2-テトラフルオロエチル、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルまたは2,2,3,4,4,4-ヘキサフルオロブチル；好ましくは- $CF_3$ 、- $CHF_2$ 、- $CH_2F$ 、- $CHF-CH_3$ 、- $CF_2CH_3$ または- $CH_2CF_3$ である。

40

#### 【0017】

本発明の文脈において、AおよびA1の“1～4個のヘテロ原子を含んでよい5～6員単環式芳香環系”としての定義は、 $C_6$ -芳香族性炭化水素基または5～6員ヘテロ環式芳香環系を含む。

#### 【0018】

本発明の文脈において、Bの“1～10員単環式または縮合多環系芳香環系”としての定義は、 $C_6$ -または $C_{10}$ -芳香族性炭化水素基または1～10員ヘテロ環式芳香環系

50



を含む。“多環系”は、好ましくは二環式を意味する。

【0019】

用語“縮合多環系芳香環系”は、複数の例えば2個の互いに縮合した芳香環から成る芳香族性置換基を意味する。

【0020】

本発明の文脈において、Aの“8～10員縮合二環式芳香環系”としての定義は、C<sub>10</sub>-芳香族性炭化水素基または8～10員ヘテロ環式芳香環系を含む。

【0021】

本発明の文脈において、R<sub>3</sub>およびR<sub>8</sub>の“3～7員単環系”はC<sub>6</sub>-芳香族性炭化水素基、5～6員ヘテロ環式芳香環系および3～7員単環式脂肪族またはヘテロ環系を含む。

10

【0022】

本発明の文脈において、2個のR<sub>8</sub>の“縮合5～7員不飽和非芳香環系”は、縮合している芳香環系と共有の少なくとも1個の二重結合を含む5～7員炭化水素およびヘテロ環式基を含む。

【0023】

C<sub>6</sub>-またはC<sub>10</sub>-芳香族性炭化水素基は典型的にフェニルまたはナフチル、特にフェニルである。

【0024】

好ましくは、しかし定義する置換基によって、“1～10員ヘテロ環式芳香環系”は、5～10個の環原子から成り、そのうち1～3個の環原子がヘテロ原子である。かかるヘテロ環式芳香環系は、単芳香環系としてまたは多、例えば二個の縮合芳香環系として存在でき；好ましくは単環系またはベンズ縮環環系として存在できる。

20

【0025】

ヘテロ環系の例は：イミダゾ[2,1-b]チアゾール、ピロール、ピロリン、ピロリジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、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、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、フラザン(オキサジアゾール)、ジオキソラン、チオフエン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、オキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、イソオキサゾール、イソキサゾリン、イソキサゾリジン、チアゾール、チアゾリン、チアゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、チアジアゾール、チアジアゾリン、チアジアゾリジン、ピリジン、ペリジン、ピリダジン、ピラジン、ピベラジン、トリアジン、ピラン、テトラヒドロピラン、チオピラン、テトラヒドロチオピラン、オキサジン、チアジン、ジオキシン、モルホリン、プリン、プテリジンおよび対応するベンズ縮環ヘテロ環、例えばインドール、イソインドール、クマリン、イソキノリン、キノリン、キノキサリンなどである。ヘテロ環のさらなる例は：キノキサリン、インドール、ピリジン、1H-ベンゾ[d]イミダゾール、キノリン、ピリミジン、1,3,4-オキサジアゾール、イソオキサゾール、ピロールまたはベンゾ[d]イソオキサゾールである。

30

【0026】

置換基の定義によって、式(I)の化合物は光学活性形態または光学異性体混合物の形態、例えばラセミ混合物またはジアステレオマー混合物の形態を示し得る。特に、さらなる不斉炭素原子が式(I)の化合物およびそれらの塩類に存在し得る。全ての光学異性体およびラセミ混合物を含むそれらの混合物が本発明に包含される。

40

【0027】

ここで使用する用語“異性体”は、同じ分子式を有するが、原子の配列および配置が異なる、別の化合物を意味する。またここで使用する用語“光学異性体”または“立体異性体”は、ある本発明の化合物で存在し得、幾何異性体を含む多様な立体異性配置のいずれかを意味する。置換基がキラル中心の炭素原子に結合し得ることは当然である。それ故、本発明は、本化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。“エナ

50

ンチオマー”は、互いに重なり合わない鏡像である一対の立体異性体である。一対のエナンチオマーの1:1混合物は“ラセミ”混合物である。本用語は、適切であるならばラセミ混合物を指定するために使用する。“ジアステレオ異性体”は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対的立体化学は、カーン・インゴールド・プレローグR-Sシステムに従い特定する。化合物が純粋エナンチオマーであるとき、各キラル炭素での立体化学はRまたはSにより特定され得る。絶対配置が未知である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向(右旋性または左旋性)により(+)または(-)に指定できる。ここに記載する化合物のいくつかは、1個以上の不斉中心を有し、それ故に、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび絶対立体化学の点で、(R)-または(S)-と定義し得る他の立体異性形態を生じ得る。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間的な混合物を含む、全てのかかる可能な異性体を含むことを意図する。光学活性(R)-および(S)-異性体は、キラルシントンまたはキラル反応材を使用してまたは慣用法による分割により製造できる。化合物が二重結合を含むとき、置換基はEまたはZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含むとき、シクロアルキル置換基は*c i s*-または*t r a n s*-配置を有し得る。

10

20

30

40

50

#### 【0028】

本発明の化合物の任意の不斉原子(例えば、炭素など)は、ラセミ体またはエナンチオマー的に富化された、例えば(R)-、(S)-または(R,S)-配置で存在し得る。ある態様において、各不斉原子は(R)-または(S)-配置で少なくとも50%エナンチオマー過剰、少なくとも60%エナンチオマー過剰、少なくとも70%エナンチオマー過剰、少なくとも80%エナンチオマー過剰、少なくとも90%エナンチオマー過剰、少なくとも95%エナンチオマー過剰または少なくとも99%エナンチオマー過剰を有する。不飽和結合を有する原子での置換基は、可能であれば、*c i s*-(Z)-または*t r a n s*-(E)-形態で存在する。

#### 【0029】

従って、ここで使用する本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロブ異性体、互変異性体またはその混合物の一つの形態、例えば、実質的に純粋な幾何(*c i s*または*t r a n s*)異性体、ジアステレオマー、光学異性体(アンチボード)、ラセミ体またはその混合物の形態であり得る。

#### 【0030】

得られる何らかの異性体混合物は、その構成要素の物理化学的差異に基づき、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に、例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶により分割できる。

#### 【0031】

最終産物または中間体の得られる何らかのラセミ体は、既知方法により、例えば、光学活性酸または塩基と得たそのジアステレオマー塩類を分割し、光学活性酸性または塩基性化合物を遊離させることにより、光学アンチボードに分割できる。特に、特に、塩基性部分をこのように用いて、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O,O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー-10-スルホン酸と形成された塩の分別結晶により本発明の化合物をその光学アンチボードに分割し得る。ラセミ体生成物を、キラル吸着剤を使用したキラルクロマトグラフィー、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によっても分割できる。

#### 【0032】

置換基の定義によって、式(I)の化合物は種々の互変異性形態を生じ得る。式(I)の化合物の全ての互変異性形態が本発明により包含される。

#### 【0033】

式(I)の化合物は遊離形でまたは塩として存在し得る。本明細書において、特記しない限り、“式(I)の化合物”のような用語は、任意の形態、例えば遊離または酸付加塩形の化合物を包含すると解釈される。医薬使用には適さないが、例えば、遊離の式(I)の化合物の単離または精製に用いることができる塩類、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩も

包含される。治療使用のために、薬学的に許容される塩類または遊離化合物のみが用いられ(適用可能であれば医薬製剤の形で)、それ故に好ましい。塩類は、酸の付加により形成された好ましくは生理学的に許容される塩類である。

#### 【0034】

ここで使用する用語“薬学的に許容される塩類”は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的に生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩類を意味する。本発明の化合物は、アミノ基のような適当な基の存在により酸塩類を形成できる。

#### 【0035】

薬学的に許容される酸付加塩類は無機酸類および有機酸類と形成でき、例えば、酢酸塩、10  
、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、プロマイド/ヒドロプロマイド、ピカーボネート/カーボネート、ビスルフェート/スルフェート、カンファースルホン酸塩、クロライド/ヒドロクロライド、クロルテオフィロネート、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヒドロ15  
アイオダイド/アイオダイド、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ホスフェート/ハイドロジェン・ホスフェート/ジハイドロジェン・ホスフェート、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフル20  
オロ酢酸塩類である。塩類を生じ得る無機酸類は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。塩類を生じ得る有機酸類は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などを含む。

#### 【0036】

本発明の薬学的に許容される塩類は、慣用の化学法により親化合物から合成できる。一般的に、かかる塩類は、遊離塩基形態のこれらの化合物と化学量論量の適当な酸の反応により製造できる。かかる反応は典型的に水または有機溶媒中またはこれら2種の混合物中30  
で行う。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が、実際的であるとき好ましい。適当な塩類のさらなる一覧は、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見ることができる。

#### 【0037】

本発明は、全ての薬学的に許容される同位体標識した本発明の化合物、すなわち(1)1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が通常天然に見られる原子質量または質量数と異なる原子で置換されているおよび/または(2)1個以上の原子35  
の同位体比が天然で生じる比と異なる式(I)の化合物を含む。

#### 【0038】

本発明の化合物に適する同位体の例は、水素の同位体、例えば<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>H、炭素の同位体、例えば<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>Cおよび<sup>15</sup>C、塩素の同位体、例えば<sup>36</sup>Cl、フッ素の同位体、例えば<sup>18</sup>F、ヨウ素の同位体、例えば<sup>123</sup>Iおよび<sup>125</sup>I、窒素の同位体、例えば<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>N、酸素の同位体、例えば<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>Oおよび<sup>18</sup>O、リンの同位体、例えば<sup>32</sup>Pおよび硫黄の同位体、例えば<sup>35</sup>Sを含む。

#### 【0039】

ある種の同位体標識した式(I)の化合物、例えば、放射性同位体を含むものは、薬物および/または基質組織分布試験に有用である。放射活性同位体トリチウム、すなわち<sup>3</sup>Hおよび炭素-14、すなわち<sup>14</sup>Cは、その取り込みの容易さおよび検出手段の容易さの40  
50

点から、これらの目的に特に有用である。

【0040】

重い同位体、例えば重水素、すなわち<sup>2</sup>Hでの置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療利益、例えば、インビボ半減期延長、必要投与量減少を提供し、それ故ある状況下では好ましいことがある。

【0041】

陽電子放出同位体、例えば<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>Oおよび<sup>13</sup>Nでの置換は、基質受容体占拠を試験するためのポジトロン放出断層撮影(Positron Emission Tomography)(PET)試験に有用であり得る。

【0042】

同位体標識した式(I)の化合物は、一般に当業者に既知の慣用の方法を使用してまたは添付する実施例および製造に記載した方法に準じて、適当な同位体標識した反応材を先に用いた非標識反応材に代えて使用することにより製造できる。

【0043】

本発明に従う薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化溶媒が同位体置換されていてよい、例えばD<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-アセトン、d<sub>6</sub>-DMSOであるものを含む。

【0044】

水素結合のドナーおよび/またはアクセプターとして作用できる基を含む本発明の化合物、すなわち式(I)の化合物は、適当な共結晶形成剤と共結晶を形成できる。これらの共結晶は、式(I)の化合物から、既知共結晶形成法により製造できる。かかる方法は粉碎、加熱、共昇華、共融解または溶液中での式(I)の化合物と共結晶形成剤の結晶化条件下での接触とそれにより形成された共結晶の単離を含む。適当な共結晶形成剤はWO 2004/078163に開示されたものを含む。それ故に、本発明はさらに式(I)の化合物を含む共結晶を提供する。

【0045】

本発明の化合物は遊離形で、その塩としてまたはそのプロドラッグ誘導体として得られる。

【0046】

本発明はまたインビボで本発明の化合物に変換する本発明の化合物のプロドラッグも提供する。プロドラッグは、対象へのプロドラッグの投与後、インビボで生理学的作用、例えば加水分解、代謝などを介して、本発明の化合物への化学的に修飾される活性または不活性化化合物である。プロドラッグの適性および製造および使用に關与する方法は当業者に既知である。プロドラッグは、概念的に二つの非排他的カテゴリー、バイオプレカーサープロドラッグおよび担体プロドラッグに分けることができる。The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)参照。一般に、バイオプレカーサープロドラッグは、不活性であるか、対応する活性医薬化合物と比べて低活性であり、1個以上の保護基を含み、代謝または加溶媒分解により活性化化合物に変換される化合物である。活性医薬形態および全ての遊離された代謝性生成物は許容可能な低毒性を有しなければならない。

【0047】

担体プロドラッグは、例えば、作用部位への取り込みおよび/または局在化を改善する輸送部分を含む医薬化合物である。かかる担体プロドラッグに望ましいのは、医薬部分と輸送部分の間の架橋が共有結合であり、プロドラッグは、不活性であるか、医薬化合物と比べて低活性であり、全ての遊離される輸送部分は許容可能な非毒性である。輸送部分が取り込みを促進することが意図されるプロドラッグは、典型的に輸送部分の遊離が速くなければならない。他の場合において、遅い遊離を提供する部分、例えば、ある種のポリマー類または他の部分、例えばシクロデキストリン類の使用が望ましい。担体プロドラッグは、例えば、次の特性の1つ以上を改善するために使用できる：親油性増加、薬理学的作用時間延長、部位特異性増加、毒性および有害応答減少および/または医薬製剤の改善(例えば、安定性、水溶解性、望ましくない感覚受容性または生理化学的特性抑制)。例え

10

20

30

40

50

ば、親油性は、ヒドロキシル基の親油性カルボン酸類(例えば、少なくとも1個の親油性部分を有するカルボン酸)でのエステル化により増加できる。

【0048】

例示的プロドラッグは、例えば、アルコール類のO-アシル誘導体である。好ましいのは生理学的条件下で親カルボン酸に加溶媒分解される薬学的に許容されるエステル誘導体、例えば、低級アルキルエステル類、シクロアルキルエステル類、低級アルケニルエステル類、ベンジルエステル類、モノ-またはジ-置換低級アルキルエステル類、例えば - (アミノ、モノ-またはジ-低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル) - 低級アルキルエステル類、 - (低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ-低級アルキルアミノカルボニル) - 低級アルキルエステル類、例えばビバロイルオキシメチルエステルなど当分野で慣用的に使用されているものである。加えて、アミン類はアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされ、それはインビボでエステラーゼ類により開裂されて遊離薬物およびホルムアルデヒドを遊離する(Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989))。さらに、酸性NH基、例えばイミダゾール、イミド、インドールなどを含む薬物は、N-アシルオキシメチル基でマスクされている(Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基はエステル類およびエーテル類としてマスクされている。EP 039,051 (Sloan and Little)は、マンニッヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、それらの製造および使用を開示する。

10

【0049】

さらに、本発明の化合物は、その塩類を含み、その水和物の形で得ることもできるし、またそれらの結晶化に使用した他の溶媒を含み得る。

20

【0050】

好ましい置換基、数値の好ましい範囲または式(I)、(Ia)、(Ib)の化合物および対応する中間体化合物に存在する基の好ましい範囲を下に定義する。置換基の定義は最終産物ならびに対応する中間体に適用される。複数置換基、例えば好ましい置換基 $R^1$ および特に好ましい置換基 $R^2$ の定義を任意に組み合わせよう。

【0051】

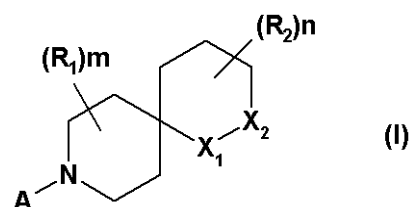
特に好ましい態様において、本発明は、下の実施例に記載する遊離形態または塩形態の式(I)の化合物の1個以上に関連する。

【0052】

第二の局面において、本発明は遊離形態または塩形態の式(I)

30

【化2】



〔式中、

Aは1~4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8~10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_3$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

40

各 $R_3$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1~4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3~7員単環系であり、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は1個以上の $R_4$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_4$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、

50

C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは同じ環原子の R<sub>4</sub> は一体となってオキソであるか；

または A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は A 1 で置換されており、該環系はさらに 1 個以上の R<sub>5</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

A 1 は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>6</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>5</sub> または R<sub>6</sub> は独立してハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシであり；

m は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各 R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> は独立してハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシであり；

- X<sub>1</sub> - は - C(O) - であり、かつ - X<sub>2</sub> - は - N(L - B) - であるか；

または - X<sub>1</sub> - は - N(L - B) - であり、かつ - X<sub>2</sub> - は - C(O) - であり；

L は - C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub> - であり；

各 R<sub>7</sub> は独立して水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルまたは C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)であり；

B は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 10 員単環式または縮合多環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>8</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>8</sub> は独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 3 ~ 7 員単環系であり、各環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は 1 個以上の C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

または隣接する環原子の 2 個の R<sub>8</sub> は該環原子と一体となって 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい縮合 5 ~ 7 員不飽和非芳香環系を形成し、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>9</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；ここで、各 R<sub>9</sub> は独立してハロゲンまたは C<sub>1</sub> - 6 アルキルであるかまたは同じ環原子の 2 個の R<sub>9</sub> はオキソである。]

の化合物に関する。

#### 【0053】

本発明の化合物の一群において、A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>3</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。該群の一つの態様において、各 R<sub>3</sub> は独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。該群の一つの態様において、A は非置換である。

## 【0054】

該群の一つの態様において、Aは1個以上の $R_3$ で置換されていてよいキノキサリニルである。該群の一つの態様において、Aは1個以上の $R_3$ で置換されていてよいキノキサリン-2-イルである。

## 【0055】

本発明の化合物の一群において、Aは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～6員単環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系はA1で置換されており、該環系はさらに1個以上の $R_5$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

10

## 【0056】

本発明の化合物の一群において、mは0、1、2または3である。該群の一つの態様において、mは0または1であり、例えばmは0である。

本発明の化合物の一群において、nは0、1、2または3である。該群の一つの態様において、nは0または1であり、例えばnは0である。

## 【0057】

本発明の化合物の一群において、各 $R_1$ または $R_2$ は独立してハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ ハロゲンアルキルである。

本発明の化合物の一群において、 $-X_1-$ は $-C(O)-$ であり、かつ $-X_2-$ は $-N(L-B)-$ である。

20

本発明の化合物の一群において、 $-X_1-$ は $-N(L-B)-$ であり、かつ $-X_2-$ は $-C(O)-$ である。

## 【0058】

本発明の化合物の一群において、各 $R_7$ は独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ ハロゲンアルキルである。該群の一つの態様において、各 $R_7$ は水素である。

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8～10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

30

## 【0059】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む9員縮合二環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

## 【0060】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む9員縮合二環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アミノアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル、ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ ハロゲンアルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{2-6}$ ハロゲンアルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノまたはアミノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3～7員単環系である。

40

## 【0061】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む9員縮合二環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の $R_8$ で置

50

換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；各  $R_8$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

【0062】

本発明の化合物の一群において、Bは1個以上の  $R_{8a}$  で置換されていてよいインドリルであり、ここで、インドリルの窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；各  $R_{8a}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

【0063】

本発明の化合物の一群において、Bは1個以上の  $R_{8a}$  で置換されていてよいインドール-3-イルであり、ここで、インドール-3-イルの窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；各  $R_{8a}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

10

【0064】

本発明の化合物の一群において、Bは1個以上の  $R_{8a}$  で置換されていてよいインドール-4-イルであり、ここで、インドール-4-イルの窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；各  $R_{8a}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

【0065】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～6員単環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

20

【0066】

本発明の化合物の一群において、Bは1～2個の窒素原子を含み得る6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個の  $R_{8b}$  で置換されており、ここで、該環系はさらに1個以上の  $R_{8c}$  で置換されていてよく；

$R_{8b}$  は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

30

各  $R_{8c}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0067】

本発明の化合物の一群において、Bは1～2個の窒素原子を含み得る6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個の  $R_{8b}$  で置換されており、ここで、該環系はさらに1個以上の  $R_{8c}$  で置換されていてよく；

$R_{8b}$  は1～2個の窒素原子を含み得る6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

40

各  $R_{8c}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0068】

本発明の化合物の一群において、Bは1～2個の窒素原子を含み得る6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個の  $R_{8b}$  で置換されており、ここで、該環系はさらに1個以上の  $R_{8c}$  で置換されていてよく；

$R_{8b}$  は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキ

50



ル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_{8c}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0069】

本発明の化合物の一群において、Bは1個の  $R_{8b}$  で置換されているフェニルであり、そしてそれはさらに1個以上の  $R_{8c}$  で置換されていてよく；

$R_{8b}$  は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_{8c}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0070】

本発明の化合物の一群において、BはL基に対してオルト位を  $R_{8b}$  で置換されたフェニルであり、ここで、該フェニルはさらに1個以上の  $R_{8c}$  で置換されていてよく；

$R_{8b}$  は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_{8c}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0071】

本発明の化合物の一群において、BはL基に対してオルト位を  $R_{8b}$  で置換されたフェニルであり； $R_{8b}$  は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

【0072】

本発明の化合物の一群において、BはL基に対してメタ位を  $R_{8b}$  で置換されたフェニルであり、ここで、該フェニルはさらに1個以上の  $R_{8c}$  で置換されていてよく；

$R_{8b}$  は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_{8c}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0073】

本発明の化合物の一群において、BはL基に対してメタ位を  $R_{8b}$  で置換されたフェニルであり； $R_{8b}$  は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

【0074】

本発明の化合物の一群において、Bは1～2個の窒素原子を含む6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個の  $R_{8b}$  で置換されており； $R_{8b}$  は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$

・<sub>6</sub> ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

【0075】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であって、該環系は1個以上のR<sub>8</sub>で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

【0076】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であって、ここで、該環系は1個のR<sub>8b</sub>で置換されており、ここで、該環系はさらに1個以上のR<sub>8c</sub>で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

10

R<sub>8b</sub>は1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上のC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく；

各R<sub>8c</sub>は独立してC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0077】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であって、ここで、該環系は1個のR<sub>8b</sub>で置換されており、ここで、該環系はさらに1個以上のR<sub>8c</sub>で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

20

R<sub>8b</sub>は1～2個の窒素原子を含み得る6員単環式芳香環系であって、ここで、該環系は1個以上のC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく；

各R<sub>8c</sub>は独立してC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0078】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であって、ここで、該環系は1個のR<sub>8b</sub>で置換されており、ここで、該環系はさらに1個以上のR<sub>8c</sub>で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

30

R<sub>8b</sub>は1個以上のC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよいフェニルであって；そして

各R<sub>8c</sub>は独立してC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0079】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であって、ここで、該環系は1個のフェニルで置換されており、それはさらに1個以上のC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよい。

40

【0080】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上のR<sub>8</sub>で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各R<sub>8</sub>は独立してC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロゲンアルコキシ、ハロゲン、シアノまたは飽和または不飽和非芳香族性であってよく、1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3～

50

7員単環系であり、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は1個以上の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

または隣接環原子の1個の員不飽和非芳香環系は該環原子と一体となって1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい縮合5～7員不飽和非芳香環系を形成し、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_9$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；ここで、各 $R_9$ は独立してハロゲンまたは $C_{1-6}$ アルキルであるかまたは同じ環原子の2個の $R_9$ はオキソである。

10

【0081】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲン、またはシアノである。

【0082】

本発明の化合物の一群において、Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む5員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲン、またはシアノである。

20

【0083】

本発明の化合物の一群において、Bは1個または2個の窒素原子を含む6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく；各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲン、またはシアノである。

【0084】

本発明の化合物の一群において、Bは1個以上の $R_8$ で置換されていてよいフェニルであり；各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲン、またはシアノである。

30

【0085】

本発明の化合物の一群において、各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、ハロゲンまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3～7員単環系であり、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、ここで、各環系はさらに1個以上の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキルまたはハロゲンで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

【0086】

40

本発明の化合物の一群において、各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アミノアルキル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル、ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ ハロゲンアルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{2-6}$ ハロゲンアルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノまたはアミノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3～7員単環系であり、各環系は直接環系Bに結合してよくまたは $C_{1-4}$ アルキレンを介してよく、各環系は2個を超える酸素原子を含ん

50

ではなく、2個を超える硫黄原子を含んではなく、各環系は1個以上の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない。

#### 【0087】

本発明の化合物の一群において、

Aは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8～10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではなく、2個を超える硫黄原子を含んではなく(例えばキノキサリニルまたはキノキサリン-2-イル)、該環系は1個以上の $R_3$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_3$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキルまたはハロゲンであり；  
mおよびnは両方とも0であり；

- $X_1$ -は-C(O)-であり、かつ- $X_2$ -は-N(L-B)-であり；

Lは-CH<sub>2</sub>-であり；

Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8～10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではなく、2個を超える硫黄原子を含んではなく、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

#### 【0088】

本発明の化合物の一群において、

Aは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8～10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではなく、2個を超える硫黄原子を含んではなく(例えばキノキサリニルまたはキノキサリン-2-イル)、該環系は1個以上の $R_3$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_3$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキルまたはハロゲンであり；  
mおよびnは両方とも0であり；

- $X_1$ -は-C(O)-であり、かつ- $X_2$ -は-N(L-B)-であり；

Lは-CH<sub>2</sub>-であり；

Bは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい5～6員単環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではなく、2個を超える硫黄原子を含んではなく、該環系は1個以上の $R_8$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_8$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

#### 【0089】

本発明の化合物の一群において、

Aは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8～10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではなく、2個を超える硫黄原子を含んではなく(例えばキノキサリニルまたはキノキサリン-2-イル)、該環系は1個以上の $R_3$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_3$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキルまたはハロゲンであり；  
mおよびnは両方とも0であり；

- $X_1$ -は-C(O)-であり、かつ- $X_2$ -は-N(L-B)-であり；

Lは-CH<sub>2</sub>-であり；

Bは1～2個の窒素原子を含み得る6員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は1個の $R_{8b}$ で置換されており、ここで、該環系はさらに1個以上の $R_{8c}$ で置換されていてよく；

10

20

30

40

50

$R_{8b}$  は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む 5 員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は 1 個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_{8c}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0090】

本発明の化合物の一群において、

A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず(例えばキノキサリニルまたはキノキサリン - 2 - イル)、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_3$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンであり；  
m および n は両方とも 0 であり；

-  $X_1$  - は -  $C(O)$  - であり、かつ -  $X_2$  - は -  $N(L-B)$  - であり；

L は -  $CH_2$  - であり；

B は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む 5 員単環式芳香環系であって、ここで、該環系は 1 個の  $R_{8b}$  で置換されており、ここで、該環系はさらに 1 個以上の  $R_{8c}$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

$R_{8b}$  は 1 ~ 2 個の窒素原子を含み得る 6 員単環式芳香環系であって、ここで、該環系は 1 個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく；

各  $R_{8c}$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである。

【0091】

本発明の化合物の一群において、

A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず(例えばキノキサリニルまたはキノキサリニル - 2 - イル)、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_3$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンであり；  
m および n は両方とも 0 であり；

-  $X_1$  - は -  $N(L-B)$  - であり、かつ -  $X_2$  - は -  $C(O)$  - であり；

L は -  $CH_2$  - であり；

B は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず(例えばインドリル、インドール - 2 - イル、インドール - 3 - イルまたはインドール - 4 - イル)該環系は 1 個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_8$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

【0092】

本発明の化合物の一群において、

A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず(例えばキノキサリニルまたはキノキサリニル - 2 - イル)、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

10

20

30

40

50

各  $R_3$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンであり；  
 $m$  および  $n$  は両方とも 0 であり；

-  $X_1$  - は -  $N(L-B)$  - であり、かつ -  $X_2$  - は -  $C(O)$  - であり；

$L$  は -  $CH_2$  - であり；

$B$  は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_8$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

【0093】

10

本発明の化合物の一群において、

$A$  は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 9 員または 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず(例えばキノキサリニル、キノキサリニル - 2 - イル、ベンゾ[ $d$ ]オキサゾリルまたはベンゾ[ $d$ ]オキサゾール - 2 - イル)、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_3$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンであり；  
 $m$  および  $n$  は両方とも 0 であり；

-  $X_1$  - は -  $N(L-B)$  - であり、かつ -  $X_2$  - は -  $C(O)$  - であり；

20

$L$  は -  $CH_2$  - であり；

$B$  は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_8$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

【0094】

本発明の化合物の一群において、

$A$  は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 9 員または 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず(例えばキノキサリニル、キノキサリニル - 2 - イル、ベンゾ[ $d$ ]オキサゾリルまたはベンゾ[ $d$ ]オキサゾール - 2 - イル)、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

30

各  $R_3$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンであり；  
 $m$  および  $n$  は両方とも 0 であり；

-  $X_1$  - は -  $N(L-B)$  - であり、かつ -  $X_2$  - は -  $C(O)$  - であり；

$L$  は -  $CH_2$  - であり；

$B$  は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

40

各  $R_8$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである。

【0095】

一つの態様において、本発明は次のものから選択される化合物を提供する

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 -

50

- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ベンジル - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2, 3 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2, 3 - ジメトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (キノリン - 8 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ピフェニル - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
**【0096】**  
 2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 6 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロベンジル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザ  
 スピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサ  
 リン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((5 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル) -  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((3 - メチル - 5 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリ  
 ン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((2 - メチルキノリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9  
 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリ  
 ン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (3 - (1 H - ピロール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,  
 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2  
 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イ  
 ル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;  
 2 - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)  
 - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 1 - (2, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ  
 [5.5]ウンデカン - 2 - オン;  
 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)  
 - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;  
 1 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;  
 1 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イ  
 ル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;  
 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,  
 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (3 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 3 - イル) - 2, 9 - ジア  
 ザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

【0097】

2 - (2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ベンジル - 9 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) -

10

20

30

40

50



- 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (イソキノリン - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - モルホリノピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリジン - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - モルホリノベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピラジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 5 - m - トリルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - プロモピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 【0098】**
- 2 - ((5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (1 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

- 2 - (ベンゾ[ c ][ 1, 2, 5 ]オキサジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (( 6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピラゾロ[ 1, 5 - a ]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ( 3 - (メトキシメチル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ( 4 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (( 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ b ][ 1, 4 ]ジオキシン - 5 - イル)メチル) - 9 - (フロ[ 3, 2 - c ]ピリジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (( 6 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (( 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ( 2 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (( 1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (( 6 - クロロ - 4 H - ベンゾ[ d ][ 1, 3 ]ジオキシン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (( 5 - シクロブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (( 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (( 3, 4 - ジメトキシピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 3 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 2 - (イソキノリン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - フルオロ - 5 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 2 - (( 5 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 4 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)キノリン - 2 ( 1 H ) - オン ;
- 2 - (( 6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 【 0 0 9 9 】
- 2 - ( 3 - ( 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;
- 4 - フルオロ - 3 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 5 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ピコリノニトリル
- 2 - ( 4 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -

- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) -  
 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((4, 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 10  
 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 -  
 イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 -  
 イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 20  
 2 - ((1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((5 - メチル - 2 - (チアゾール - 4 - イル)オキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 -  
 (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリ  
 ン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - (フラン - 3 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 30  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - ((2, 2, 8 - トリメチル - 4 H - [1, 3]ジオキシ  
 ノ[4, 5 - c]ピリジン - 5 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン -  
 1 - オン ;  
 2 - ((1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((4 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン  
 - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
**【0100】**  
 2 - ((6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ[d][1, 3]ジオキシ - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 40  
 2 - ((1 H - インドール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデ  
 カン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル  
 2 - (5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノ  
 50

- ノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (インドリン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - メチル - 5 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 1 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (6 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
**【0101】**  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 1 - ((1 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 2 - ((4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチルインドリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[3, 2 - b]ピラジン - 7 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - (オキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9

- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (フラン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (フロ[3,2-c]ピリジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 【0102】
- 9 - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メトキシ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イソキノリン - 1 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルキノリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[4,3-b]ピラジン - 7 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 6 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キナゾリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (3 - メチルキノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

および

2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン。

【0103】

好ましくは、本発明は、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オンである式(I)の化合物に関する。

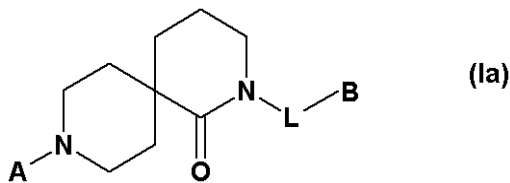
【0104】

さらなる局面において、本発明はまた式(I)の化合物の製造方法も提供する。

式(I a)

10

【化3】



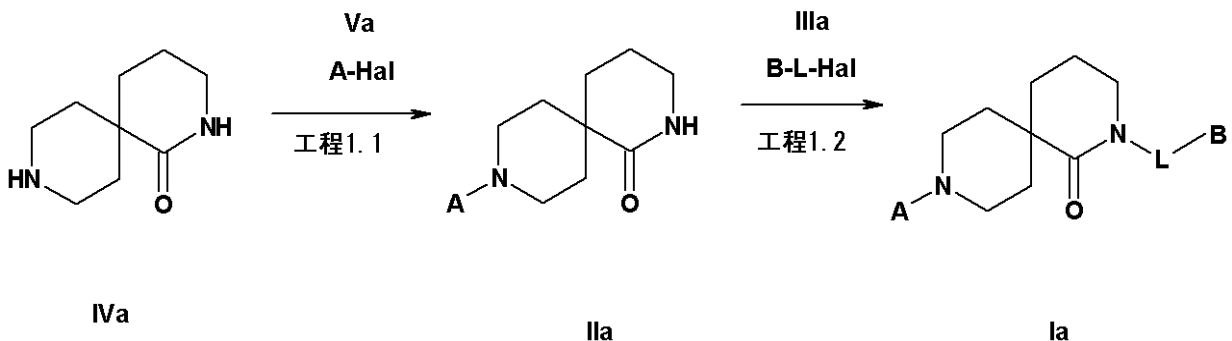
〔式中、A、LおよびBは式(I)の下に定義した通りである。〕

の化合物は、スキーム1に記載する下の方法に従い得られる：

【化4】

20

スキーム1：



30

【0105】

各工程を次のように詳細に記載する

工程1.1：式II aの化合物(式中、Aは式(I)の下に定義した通りである)を、式IV aの化合物 - 2, 9 - ジアザ - スピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オンである - と式V aの化合物(式中、Aは式(I)の下に定義した通りであり、H a lはハロゲン原子、例えばクロロまたはブロモである)を、塩基、例えば $K_2CO_3$ の存在下および適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミドの存在下に反応させることにより得ることができる。

【0106】

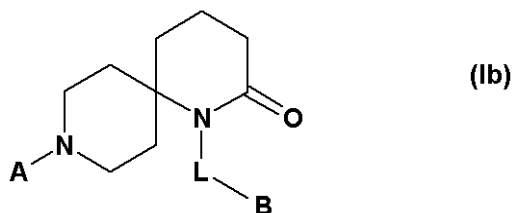
工程1.2：式(I a)の化合物(式中、A、LおよびBは式(I)の下に定義した通りである)を、式II aの化合物と式III aの化合物(式中、BおよびLは式(I)の下に定義した通りであり、H a lはハロゲン原子、例えばクロロまたはブロモである)を、強塩基、例えばNaHの存在下および適当な溶媒、例えばテトラヒドロフランの存在下に反応させることにより得ることができる。

40

【0107】

式(I b)

## 【化 5】

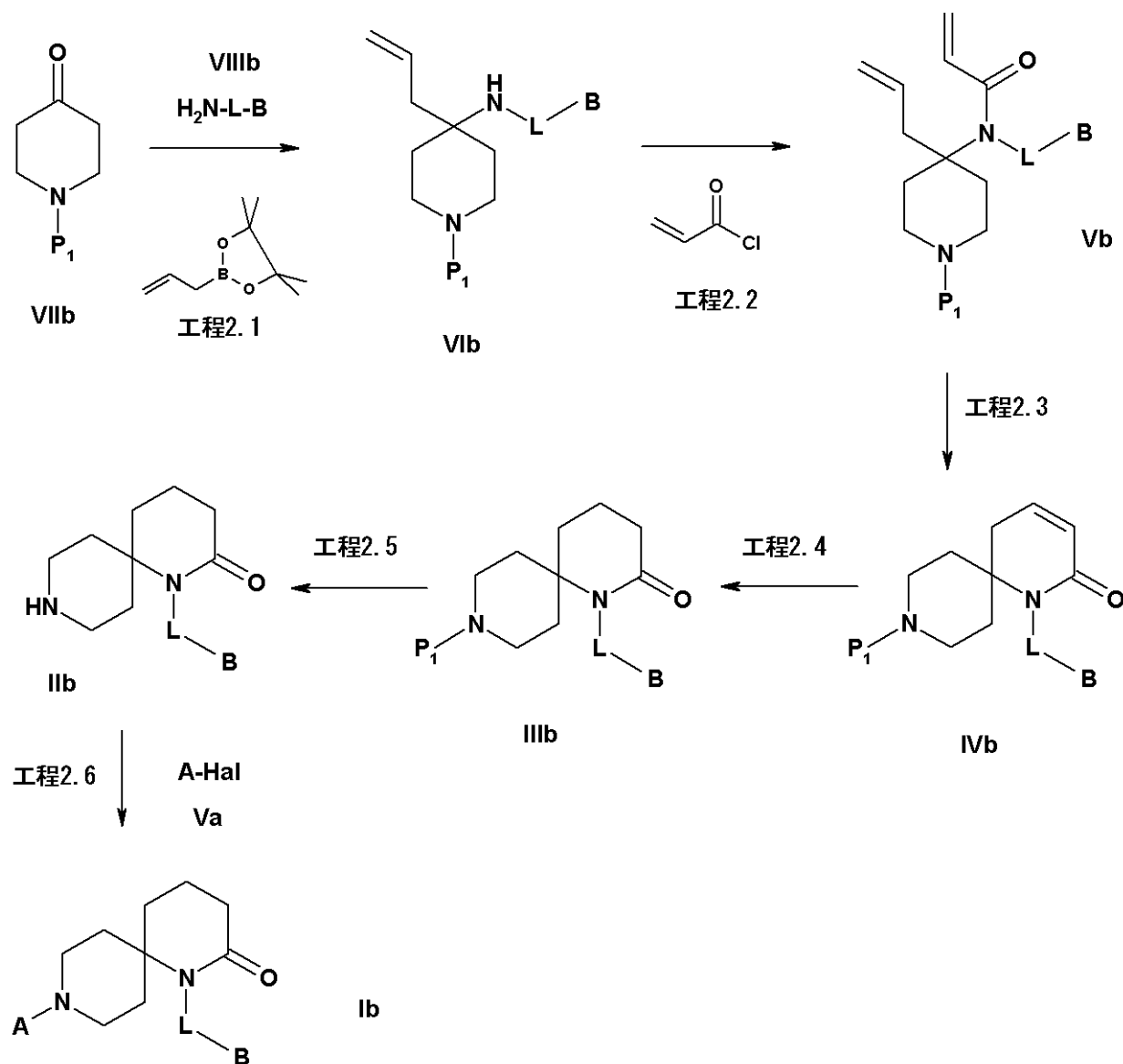


〔式中、A、LおよびBは式(I)の下に定義した通りである。〕

の化合物は、スキーム2に記載する下の方法に従い得られる：

## 【化 6】

スキーム2：



## 【0108】

方法の工程を下により詳細に記載する

工程2.1：式VIbの化合物(式中、LおよびBは式(I)の下に定義した通りであり、P<sub>1</sub>は保護基、例えば第3級ブチル-オキシ-カルボニルである)を、式VIIbの化合物(式中、P<sub>1</sub>は式VIbの下に定義した保護基である)と式VIIIbの化合物(式中、LおよびBは式(I)の下に定義した通りである)およびアリルポロン酸ピナコールエステル(スキーム2に

記載)を、水 - 結合剤、例えば 4 (4 オングストローム)分子篩の存在下および適当な溶媒、例えばトルエンの存在下に反応させることにより得ることができる。

【0109】

工程 2.2 : 式 V b の化合物(式中、L および B は式 (I) の下に定義した通りであり、P<sub>1</sub> は式 VI b の下に定義した保護基である)を、式 VI b の化合物と塩化アクリル(スキーム 2 に記載)を、塩基、例えばヒューニツヒ塩基(D I P E A)および適当な溶媒、例えばジクロロメタンの存在下に反応させることにより得ることができる。

【0110】

工程 2.3 : 式 IV b の化合物(式中、L および B は式 (I) の下に定義した通りであり、P<sub>1</sub> は式 VI b の下に定義した保護基である)は、式 V b の化合物の、適当な触媒、例えばグラブス第二世代触媒を使用し、適当な溶媒、例えばジクロロメタンの存在下、不活性ガス雰囲気下、例えばアルゴン雰囲気下の閉環メタセシスによる変換により得ることができる。

10

【0111】

工程 2.4 : 式 III b の化合物(式中、L および B は式 (I) の下に定義した通りであり、P<sub>1</sub> は式 VI b の下に定義した保護基である)は、適当な水素化剤、例えば水素および Pd / C - 触媒を使用し、適当な溶媒、例えばメタノールの存在下の式 IV b の化合物の水素化により得ることができる。

【0112】

工程 2.5 : 式 II b の化合物(式中、L および B は式 (I) の下に定義した通りである)は、式 III b の化合物を強酸、例えばトリフルオロ酢酸で、適当な溶媒、例えばジクロロメタンの存在下に脱保護させることにより得ることができる。

20

【0113】

工程 2.6 : 式 (I b) の化合物(式中、A、L および B は式 (I) の下に定義した通りである)は、式 II b の化合物と式 V a の化合物(該化合物は上のスキーム 1 に記載)を、塩基、例えば K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の存在下および適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミドの存在下に反応させることにより得ることができる。

【0114】

さらなる式 (I) の化合物は、式 (I a) または (I b) の化合物 - スキーム 1 またはスキーム 2 に記載の通りに製造 - から、得られた化合物の還元、酸化および / または他の官能化および / または場合により存在しているい何らかの保護基の開裂、そしてそのようにして得られる式 (I) の化合物の回収により得ることができる。

30

【0115】

反応は、慣用法に従い、例えば、実施例に記載の通りに行い得る。

反応混合物の後処理およびそのようにして得られる化合物の精製は、既知方法に従い実施してよい。

【0116】

酸付加塩類は遊離塩基から既知方法で製造でき、逆も可能である。

式 (I) の化合物はまた例えば実施例に記載するとおりのさらなる慣用法によっても製造でき、これらの方法は本発明のさらなる局面である。

【0117】

式 III a、IV a、V a、VII b および VIII b の出発物質は既知であるかまたは例えば、実施例に記載する通り既知化合物から出発して慣用法に従い製造し得る。ある場合には、スキーム 1 またはスキーム 2 の中間体は知られているかもしれない。かかる状況下では、該中間体はスキーム 1 またはスキーム 2 に従う方法の代替的出発点として使用してよい。

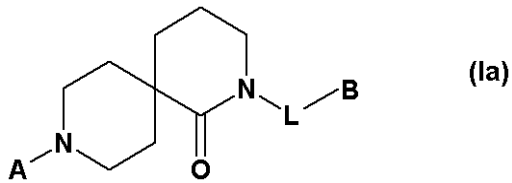
40

【0118】

さらなる局面において、本発明はまた式 (I a)

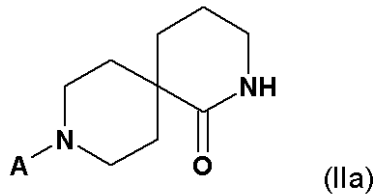


【化 7】



〔式中、A、BおよびLは式(I)の下に定義した通りである。〕  
 の化合物の製造方法であって、式IIa

【化 8】



〔式中、Aは式(I)の下に定義した通りである。〕  
 の化合物と、式IIIa

B - L - Hal (IIIa)

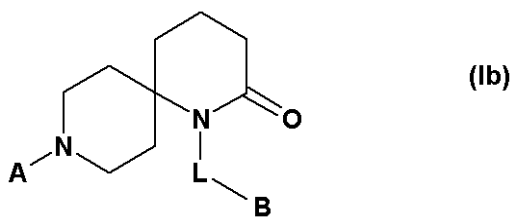
〔式中、BおよびLは式(I)の下に定義した通りであり、Halはクロロまたはブロモである。〕

の化合物を、強塩基の存在下および適当な溶媒の存在下に反応させることを含む、方法も提供する。

【0119】

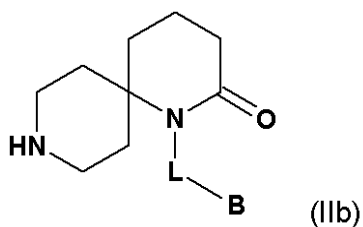
さらなる局面において、本発明はまた式(Ib)

【化 9】



〔式中、A、BおよびLは式(I)の下に定義した通りである。〕  
 の化合物と、式IIb

【化 10】



〔式中、BおよびLは式(I)の下に定義した通りである。〕  
 の化合物を、式Va

A - Hal (Va)

〔式中、Aは式(I)の下に定義した通りであり、Halはクロロまたはブロモである。〕  
 の化合物と、塩基の存在下および適当な溶媒の存在下に反応させることを含む、方法も提供する。

【0120】

10

20

30

40

50

他の局面において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、特定の投与経路、例えば経口投与、非経腸投与および直腸投与などのために製剤できる。加えて、本発明の医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤または坐薬を含む固体形態または溶液、懸濁液またはエマルジョンを含む液体形態に製剤できる。医薬組成物は慣用の製薬操作、例えば滅菌に付してよくおよび/または慣用の不活性希釈剤、平滑剤または緩衝剤、ならびにアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などを含んでよい。

#### 【0121】

典型的に、医薬組成物は、有効成分を

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；
  - b) 平滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまた
  - c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン；所望により
  - d) 崩壊剤、例えば、デンプン類、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩または起沸性混合物；および/または
  - e) 吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤
- と共に含む錠剤およびゼラチンカプセル剤である。

10

20

#### 【0122】

錠剤は当分野で既知の方法に従いフィルムコーティングされていても、腸溶性コーティングされていてもよい。

#### 【0123】

経口投与に適する組成物は、錠剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁液、分散性粉末剤または顆粒、エマルジョン、硬または軟カプセルまたはシロップ剤またはエリキシル剤の形で有効量の本発明の化合物を含む。経口使用を意図する組成物は、医薬組成物の製造について当分野で既知の任意の方法に従い製造し、かかる組成物は薬学的に洗練され、のみやすい製剤を提供するために甘味剤、風味剤、着色剤および防腐剤から成る群から選択される1種以上の薬剤を含んでよい。錠剤は有効成分を錠剤の製造に適する非毒性の薬学的に許容される添加物と混合して含む。これらの添加物は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒および崩壊剤、例えば、コーンデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；および平滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤はコーティングされていないかまたは胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、それにより長時間にわたる作用の持続を提供するための既知の方法でコーティングされている。例えば、時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを用いることができる。経口使用のための製剤は、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルとして、また有効成分が水または油性媒体、例えば、ピーナツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセルとして提示できる。

30

40

#### 【0124】

ある種の注射用組成物は、水性等張溶液または懸濁液であり、坐薬は有利には脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造される。該組成物は滅菌してよくおよび/またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩類および/または緩衝剤を含んでよい。加えて、それらは他の治療的に価値のある物質も含んでよい。該組成物は、それぞれ慣用の混合、造粒またはコーティング法に従い製造し、約0.1~75%または約1~50%の有効成分を含む。

#### 【0125】

50

経皮適用のために適当な組成物は有効量の本発明の化合物と担体を含む。担体は、宿主の皮膚の通過を助けるための吸収性の薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、場合により化合物を宿主皮膚に制御され、かつ予定された速度で長期間にわたり送達するための速度制御バリアおよび該デバイスを皮膚に固定するための手段を含む、バンデージの形態である。

【0126】

例えば、皮膚および眼への局所適用のために適当な組成物は、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲルまたは例えばエアロゾルなどに送達のための噴霧可能製剤などを含む。かかる局所送達系は、例えば、皮膚癌の処置のために、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防的使用のために、皮膚適用に特に適する。それらは、それ故に、当分野で既知の化粧用を含む局所製剤における使用に特に適する。それらは可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝剤および防腐剤を含み得る。

10

【0127】

ここで使用する局所適用はまた吸入または鼻腔内適用にも関し得る。それらは、好都合には、乾燥粉末の形で(単独で、混合物として、例えばラクトースとの乾燥混合物でまたは例えばリン脂質との混合成分粒子として)乾燥粉末吸入器からまたは適当な噴射剤を含みまたは含まずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形で送達される。

【0128】

本発明は、水がある種の化合物の分解を促進し得るため、本発明はさらに有効成分として本発明の化合物を含む無水医薬組成物および投与形態を提供する。

20

【0129】

本発明の無水医薬組成物および投与形態は無水または低水分含有成分および低湿度または低湿気条件下で製造できる。無水医薬組成物は、その無水特性が維持されるように製造および貯蔵し得る。従って、無水組成物は、好ましくは適当な製剤キットに包含できるように、水への暴露を防止することが既知の物質を使用して包装する。適当なパッケージングは密封ホイル、プラスチック、単位投与量容器(例えばバイアル)、プリスターパックおよびストリップパックを含むが、これらに限定されない。

【0130】

本発明は、さらに、有効成分としての本発明の化合物が分解される速度を減じる1種以上の薬物を含む医薬組成物および投与形態を提供する。かかる薬物は、ここでは“安定化剤”と呼ばれ、アスコルビン酸のような抗酸化剤、pH緩衝剤または塩緩衝剤などを含むが、これらに限定されない。

30

【0131】

ここで使用する用語“薬学的に許容される担体”は、当業者に既知のとおり、任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤(例えば、抗細菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩類、防腐剤、薬物、薬物安定化剤、結合剤、添加物、崩壊剤、平滑剤、甘味剤、風味剤、色素、そのような物質を含む(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289 - 1329参照)。何らかの慣用の担体が有効成分と不適合ではない限り、治療組成物または医薬組成物におけるその使用が意図される。

40

【0132】

遊離形態または薬学的に許容される塩形態の式(I)の化合物は、価値ある薬理学的特性、例えば、次章に記載するインビトロおよびインビボ試験で示される、例えばオレキシン受容体調節特性を示し、それ故に治療に適応される。

【0133】

好ましい式(I)の化合物は、 $hO \times 1R$ または $hO \times 2R$ の少なくとも一方を発現する組み換え細胞において、 $10 \mu M$ の試験化合物で、少なくとも10%のカルシウム蓄積阻害を示す。本発明の一つの態様において、表2に $hO \times 1R$ または $hO \times 2R$ の少なくとも一方を発現する組み換え細胞において、 $10 \mu M$ の試験化合物の試験濃度でカルシウム

50

蓄積を10%未満しか阻害しないとして記載されている式(I)の化合物は除外する。

【0134】

さらに、好ましい式(I)の化合物は、 $hO \times 1R$ または $hO \times 2R$ の少なくとも一方を発現する組み換え細胞の該カルシウム蓄積について少なくとも1  $\mu M$ の $K_i$ 値を示す

さらに、好ましい式(I)の化合物は、 $hO \times 1R$ または $hO \times 2R$ の少なくとも一方を発現する組み換え細胞の該カルシウム蓄積について少なくとも500 nMの $K_i$ 値を示す。

【0135】

さらに、好ましい式(I)の化合物は、 $hO \times 1R$ または $hO \times 2R$ の少なくとも一方を発現する組み換え細胞の該カルシウム蓄積について少なくとも100 nMの $K_i$ 値を示す。

さらに、好ましい式(I)の化合物は、 $hO \times 1R$ または $hO \times 2R$ の少なくとも一方を発現する組み換え細胞の該カルシウム蓄積について少なくとも50 nMの $K_i$ 値を示す。

10

【0136】

一つの態様において、本発明は、対象におけるオレキシン受容体活性を阻害する方法であって、該対象に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

一つの態様において、本発明は、対象におけるオレキシン受容体が仲介する障害または疾患の処置のための本発明の化合物の使用に関する。

他の態様において、本発明は、対象におけるオレキシン受容体の異常活性により特徴付けられる障害または疾患の処置のための本発明の化合物の使用に関する。

【0137】

本発明の化合物は、次のものから選択される適応症の処置に有用であり得る：

20

i) 睡眠障害；

ii) 摂食障害；

iii) 物質関連障害；

iv) アルツハイマー病；

v) 精神、神経学および神経変性障害、例えば鬱病；不安；耽溺、強迫性障害；感情神経症；抑鬱性神経症；不安神経症；気分変調性障害；気分障害；性的機能不全；精神性的機能不全；性障害；統合失調症；躁鬱病；譫妄；認知症；ハンチントン病およびトゥレット症候群のような重篤な精神遅滞およびジスキネジア；パーキンソン病；虚血性または出血性卒中；偏頭痛；および脱抑制 - 認知症 - パーキンソニズム - 筋萎縮症複合のような疾病分類学的なものを含む神経変性障害；淡蒼球-橋脳-黒質退行変性癱瘓；癱瘓障害；

30

vi) 心血管疾患、糖尿病；喘息；クッシング症候群/疾患；好塩基球腺腫；プロラクチノーマ；高プロラクチン血症；下垂体機能低下症；下垂体腫瘍/腺腫；視床下部疾患；フレリーヒ症候群；下垂体疾患、視床下部性腺機能低下症；カルマン症候群(嗅覚脱失、嗅覚鈍麻)；機能的または精神的無月経；下垂体機能低下症；視床下部甲状腺機能低下症；視床下部 - 副腎機能不全；特発性高プロラクチン血症；成長ホルモン不全の視床下部障害；特発性成長不全；低身長症；巨人症；先端巨大症；心臓および肺疾患、急性および鬱血性心不全；低血圧；高血圧；尿閉；骨粗鬆症；狭心症；心筋梗塞；くも膜下出血；潰瘍；アレルギー；良性前立腺肥大；慢性腎不全；腎臓疾患；耐糖能障害；嘔吐および悪心；炎症性腸疾患；胃ジスキネジア；胃潰瘍；膀胱失禁、例えば切迫性失禁；痛覚過敏；疼痛；疼痛に対する感覚亢進または過剰、例えば痛覚過敏、灼熱痛およびアロディニア；急性疼痛；熱傷疼痛；非定型顔面痛；神経障害性疼痛；背部疼痛；複合性局所疼痛症候群IおよびII；関節炎疼痛；運動傷害疼痛；感染に関連する疼痛、例えばHIV、化学療法後疼痛；卒中後疼痛；術後疼痛；神経痛；内臓痛と関連する状態、例えば過敏性腸症候群、偏頭痛およびアンギナ；および

40

vii) 一般的オレキシン系機能不全に関連する他の疾患。

【0138】

本発明の化合物は、特に、睡眠障害、摂食障害、物質関連障害およびアルツハイマー病から選択される適応症の処置に有用であり得る。

【0139】

“摂食障害”；強迫的肥満症(compulsive obesities)；過食嘔吐(emeto-bulimia)また

50

は神経性食欲不振症として定義される。この病的に修飾された摂食は食欲障害(食べ物に対する誘引または嫌悪); エネルギーバランス改変(摂取対消費); 食物品質の認知障害(高脂肪または炭水化物、高嗜好性); 食物利用能異常(未制御の食事療法または欠乏)または水バランス異常に起因し得る。

【0140】

“睡眠障害”は、不眠症、ナルコレプシーおよび過剰睡眠の他の障害、睡眠関連ジストニア; 下肢静止不能症候群; 睡眠時無呼吸; 時差ボケ症候群; 交代勤務症候群、遅延または進行睡眠相症候群を含む。不眠症は、加齢; 慢性不眠症の間欠的処置; 状況性の一過性不眠症(新環境、騒音)またはストレスによる短期不眠症; 悲嘆; 疼痛または病気と関連する睡眠障害を含む。

10

【0141】

“物質関連障害”は、物質濫用、物質依存および物質離脱障害、例えばニコチン離脱または麻薬離脱を含む。

【0142】

それ故に、さらなる態様として、本発明は、医薬としての遊離形態または薬学的に許容される塩形態の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0143】

さらなる態様として、本発明は、治療における遊離形態または薬学的に許容される塩形態の式(I)の化合物の使用を提供する。

20

【0144】

さらなる態様において、治療はオレキシン受容体の調節、好ましくは拮抗により改善する疾患から選択される。他の態様において、疾患は上の一覧から選択され、好適には睡眠障害、摂食障害、物質関連障害またはアルツハイマー病である。

【0145】

他の態様において、本発明は、オレキシン受容体の調節、好ましくは拮抗により改善される疾患の処置方法であって、治療的に許容される量の遊離形態または薬学的に許容される塩形態の式(I)の化合物を投与することを含む方法を提供する。さらなる態様において、疾患は上の一覧から選択され、好適には睡眠障害、摂食障害またはアルツハイマー病である。

30

【0146】

用語“治療有効量”の本発明の化合物は、対象に生物学的または医学的応答、例えば、酵素またはタンパク質活性の低下または阻害または症状の改善、状態の軽減、疾患進行減速または遅延または疾患予防などを惹起させる本発明の化合物の量を意味する。一つの非限定的態様において、用語“治療有効量”は、対象に投与したとき、(i)オレキシン受容体が仲介するまたは(ii)オレキシン受容体活性と関連するまたは(iii)オレキシン受容体の異常活性により特徴付けられる状態または障害または疾患の少なくとも部分的軽減、阻止、予防および/または改善; または(2)オレキシン受容体の活性の低下または阻害; または(3)オレキシン受容体の発現の低下または阻害をする、本発明の化合物の量を意味する。他の非限定的態様において、用語“治療有効量”は、細胞または組織または非細胞性生物学的材料または媒体に投与したとき、オレキシン受容体の活性の少なくとも部分的低下または阻害; またはオレキシン受容体の発現の少なくとも部分的低下または阻害をする、本発明の化合物の量を意味する。

40

【0147】

ここで使用する用語“対象”は動物を意味する。好ましくは、動物は哺乳動物である。対象はまた例えば、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類なども意味する。好ましい態様において、対象はヒトである。

【0148】

ここで使用する用語“阻害”または“阻害する”は、ある状態、症状または障害または疾患の軽減または抑制または生物学的活性または過程のベースライン活性の顕著な減少を

50

意味する。

【 0 1 4 9 】

ここで使用する任意の疾患または障害を“処置”または“処置する”なる用語は、一つの態様において、疾患または障害の改善(すなわち、疾患またはその症状の少なくとも一つの進行の遅延または停止または減少)を意味する。他の態様において、“処置”または“処置する”は、患者が自覚できない可能性のあるものを含む身体パラメータの少なくとも一つの軽減または改善を意味する。さらに他の態様において、“処置”または“処置する”は、疾患または障害を身体的に(例えば、自覚症状の安定化)、生理学的に(例えば、身体パラメータの安定化)またはその両方で調節することを意味する。さらに他の態様において、“処置”または“処置する”は、疾患または障害の予防または発病または発症または進行の遅延を意味する。

10

【 0 1 5 0 】

本発明の医薬組成物または組合せは、約 5 0 ~ 7 0 kg の対象のための約 1 ~ 1 0 0 0 mg の有効成分(複数も可)または約 1 ~ 5 0 0 mg または約 1 ~ 2 5 0 mg または約 1 ~ 1 5 0 mg または約 0 . 5 ~ 1 0 0 mg または約 1 ~ 5 0 mg の有効成分の単位投与量であり得る。化合物、医薬組成物またはそれらの組合せの治療有効投与量は対象の種、体重、年齢および個々の状態、処置する障害または疾患またはその重症度による。通常の技術の医師、臨床医または獣医は、障害または疾患の予防、処置または進行の阻止に必要な各有効成分の有効量を容易に決定できる。

【 0 1 5 1 】

20

上記投与量特性は、有利には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サルまたは単離臓器、組織およびその調製物を使用してインビトロおよびインビボ試験で証明できる。本発明の化合物は、インビトロで、溶液、例えば、好ましくは水溶液の形で、そしてインビボで、経腸的に、非経腸的に、有利には静脈内に、例えば、懸濁液または水溶液として適用する。インビトロでの投与量は約  $10^{-3}$  ~  $10^{-9}$  モル濃度の範囲であり得る。インビボでの治療有効量は投与経路により、約 0 . 1 ~ 5 0 0 mg / kg または約 1 ~ 1 0 0 mg / kg の範囲であり得る。

【 0 1 5 2 】

本発明の化合物の活性は、次のインビトロおよびインビボ方法で評価できる。

本発明の化合物は少なくとも 1 種の他の治療剤と同時にまたはその前にまたは後に投与してよい。それ故に、治療有効量の本発明の化合物および 1 種以上の治療活性剤を含む組合せが本発明に包含される。本発明の化合物は別々に、同じまたは異なる投与経路でまたは一緒に同じ医薬組成物で投与してよい。

30

【 0 1 5 3 】

次の実施例は本発明を説明するが、それに限定されない。

## 【表 1】

## 略語：

A c O H	酢酸	
B o c	t e r t -ブトキシカルボニル	
d	日	
D B U	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン	
1,2-D C E	1,2-ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D I C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D I P E A	N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(ジイソプロピルエチルアミン)	10
D M A P	N,N-ジメチルピリジン-4-アミン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド	
E S I M S	エレクトロスプレーイオン化質量分析	
E t O A c	酢酸エチル	
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
h	時間	20
H e x	ヘキサン	
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール三水和物	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
分間	分	
N M P	N-メチル-2-ピロリドン(1-メチル-2-ピロリドン)	
N M R	核磁気共鳴分光分析	
quant.	定量的	
R t	保持時間	30
r t	室温	
T B A I	ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
T B M E	t e r t -ブチルメチルエーテル	
T H F	テトラヒドロフラン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
T s	トシル	
U P L C	超高速液体クロマトグラフィー	

40

## 【0154】

## H P L C 条件(実施例 1 ~ 38)：

方法 A (R t<sub>A</sub> = 保持時間 A)

Agilent 1100 & 1200 シリーズ；カラム - Zorbax XDB - C18 5 $\mu$ 、150 × 4.6 mm；勾配：A - 0.01% TFA の水溶液 / B - アセトニトリル：メタノール(1：1)；0 - 1 分間 70 A - 30 B；1 - 6 分間 30 A - 100 B；6 - 10 分間 0 A - 30 B；10 - 12 分間 70 A - 30 B；カラム温度 40。

## 【0155】

方法 B (R t<sub>B</sub> = 保持時間 B)

Agilent 1100 & 1200 シリーズ；カラム - Zorbax XDB - C18 5 $\mu$ 、150 × 4.6 mm；勾配

50

: A - 0.01% TFA の水溶液 / B - アセトニトリル : メタノール (1 : 1) ; 0 - 1 分  
間 95 A - 05 B ; 1 - 6 分間 95 A - 100 B ; 6 - 10 分間 0 A - 05 B ; 10 - 1  
2 分間 95 A - 05 B ; 流速 1.0 ml / 分 ; カラム温度 40 。

方法 C (  $R t_C$  = 保持時間 C )

【 0 1 5 6 】

Agilent 1100 & 1200 シリーズ ; カラム - Zorbax XDB - C18 5  $\mu$ 、150  $\times$  4.6 mm ; 勾配  
: A - 5 mM 酢酸アンモニウムの水溶液 / B - アセトニトリル ; 0 - 1 分間 70 A - 30 B  
; 1 - 6 分間 30 A - 100 B ; 6 - 10 分間 0 A - 30 B ; 10 - 12 分間 70 A - 30 B ; 流速 1.0 ml / 分 ; カラム温度 40 。

【 0 1 5 7 】

方法 D (  $R t_D$  = 保持時間 D )

Agilent 1100 & 1200 シリーズ ; カラム - Zorbax XDB - C18 5  $\mu$ 、150  $\times$  4.6 mm ; 勾配  
: A - 5 mM 酢酸アンモニウムの水溶液 / B - アセトニトリル ; 0 - 1 分間 95 A - 05 B  
; 1 - 6 分間 95 A - 100 B ; 6 - 10 分間 0 A - 05 B ; 10 - 12 分間 95 A - 05 B ; 流速 1.0 ml / 分 ; カラム温度 40 。

【 0 1 5 8 】

方法 E (  $R t_E$  = 保持時間 E )

Agilent 1100 シリーズ ; カラム - Chiralpak AD-H 5  $\mu$ 、250  $\times$  4.6 mm ; 定組成 : A -  
n - ヘプタン / B - エタノール、80 : 20 ; 流速 0.8 ml / 分 ; カラム温度 40 。

【 0 1 5 9 】

L C M S 条件 ( % = 体積パーセント ) ( 実施例 1 ~ 38 ) :

方法 A (  $R t_A$  = 保持時間 A )

Agilent 1100 シリーズ ; L C - M S D ; カラム Mercury MS Synergi 2  $\mu$ 、20  $\times$  4.0 mm  
; A - 0.1% ギ酸の水溶液 / B - アセトニトリル ; 0 - 0.5 分間 70 A - 30 B ; 1.  
5 - 2.4 分間 5 A - 95 B ; 2.5 - 3.0 分間 70 A - 30 B ; 流速 2.0 ml / 分 ; カラ  
ム温度 30 。

【 0 1 6 0 】

方法 B (  $R t_B$  = 保持時間 B )

Agilent 1100 シリーズ ; L C - M S D ; カラム Mercury MS Synergi 2  $\mu$ 、20  $\times$  4.0 mm  
; A - 0.1% ギ酸の水溶液 / B - アセトニトリル ; 0 - 0.5 分間 30 A - 70 B ; 1.  
5 - 2.4 分間 100 A - 0 B ; 2.5 - 3.0 分間 30 A - 70 B ; 流速 2.0 ml / 分 ; カ  
ラム温度 30 。

【 0 1 6 1 】

方法 C (  $R t_C$  = 保持時間 C )

Agilent 1100 シリーズ ; L C - M S D ; カラム Mercury MS Synergi 2  $\mu$ 、20  $\times$  4.0 mm  
; A - 0.1% ギ酸の水溶液 / B - アセトニトリル ; 0 - 0.5 分間 30 A - 70 B ; 1.  
5 - 2.4 分間 10 A - 90 B ; 2.5 - 3.0 分間 30 A - 70 B ; 流速 2.0 ml / 分 ; カ  
ラム温度 30 。

【 0 1 6 2 】

方法 D (  $R t_D$  = 保持時間 D )

Agilent 1100 シリーズ ; L C - M S ; カラム Zorbax SB-C18 1.8  $\mu$ 、30  $\times$  3.0 mm ; A -  
0.05% トリフルオロ酢酸の水溶液 / B - 0.05% トリフルオロ酢酸のアセトニトリル  
溶液 ; 30 A - 100 B を 3.25 分間 100 B を 0.75 分間 100 A - 30 B を 0.2  
5 分間 ; 流速 0.7 ml / 分 ; カラム温度 35 。

【 0 1 6 3 】

方法 E (  $R t_E$  = 保持時間 E )

Acquity UPLC/MS Waters、カラム Acquity 1.8  $\mu$ 、2.1  $\times$  50 mm ; A - 0.05% ギ酸の  
水溶液 / B - アセトニトリル ; 98 A - 2 B を 1.2 分間、98 B を 0.95 分間 ; 98 A  
- 2 B を 0.04 分間 ; 流速 0.4 ml / 分 ; カラム温度 50 。

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

50



方法 F (  $R t_F$  = 保持時間 F )

6110 MSDを備えたAgilent 1200 HPLC( U V 215 nm、 E S I イオン源を使用する陽モード) ; カラムAgilent TC C18、 5  $\mu$ m、 2.1  $\times$  50 mm ; A : 0.1 % T F A の水溶液、 B : 0.05 % T F A のアセトニトリル溶液 ; 0.0 分間 90 A - 10 B、 3.4 分間 0 A - 100 B、 3.9 分間 0 A - 100 B、 3.91 分間 90 A - 10 B、 4.5 分間 90 A - 10 B ; 流速 0.8 ml / 分 ; カラム温度 50 。

【 0 1 6 5 】

L C M S 条件 ( % = 体積パーセント ) ( 実施例 3 9 ~ 1 7 6 ) :

方法 A (  $R t_A$  = 保持時間 A )

Acquity UPLC/MS Waters、 カラムWaters Acquity HSS T3 1.8  $\mu$ m、 2.1  $\times$  50 mm ; A : 水 + 0.05 % ギ酸 + 0.05 % 酢酸アンモニウム / B : アセトニトリル + 0.04 % ギ酸 ; 98 % A から 98 % B を 1.4 分間、 98 % B 0.75 分間 ; 98 % A まで 0.05 分間 ; 流速 1.2 ml / 分 ; カラム温度 50 。

10

【 0 1 6 6 】

方法 B (  $R t_B$  = 保持時間 B )

HP-1100 LC/MS Agilent technology、 カラムZorbax SB-C18 1.8  $\mu$ m、 3  $\times$  30 mm ; A : 水 + 0.05 % トリフルオロ酢酸 / B : アセトニトリル + 0.05 % トリフルオロ酢酸 ; 30 % A から 100 % B を 3.25 分間、 100 % B 0.75 分間 ; 30 % A まで 0.02 分間 ; 流速 0.7 ml / 分 ; カラム温度 35 。

20

【 0 1 6 7 】

方法 C (  $R t_C$  = 保持時間 C )

Agilent 1100 シリーズ ; L C - M S ; カラムZorbax SB-C18 1.8  $\mu$ m、 3.0  $\times$  30 mm ; A : 水 + 0.05 % トリフルオロ酢酸 / B : アセトニトリル + 0.05 % トリフルオロ酢酸 ; 90 % A から 100 % B を 3.25 分間、 100 % B 0.75 分間、 90 % A まで 0.25 分間 ; 流速 0.7 ml / 分 ; カラム温度 35 。

【 0 1 6 8 】

方法 D (  $R t_D$  = 保持時間 D )

Agilent 1100 シリーズ ; L C - M S ; カラムZorbax SB-C18 1.8  $\mu$ m、 3.0  $\times$  30 mm ; A : 水 + 0.05 % トリフルオロ酢酸 / B : アセトニトリル + 0.05 % トリフルオロ酢酸 ; 70 % A から 100 % B を 3.25 分間、 100 % B 0.75 分間、 70 % A まで 0.25 分間 ; 流速 0.7 ml / 分 ; カラム温度 35 。

30

【 0 1 6 9 】

方法 E (  $R t_E$  = 保持時間 E )

Agilent 1100 シリーズ ; Agilent MSD vsI Single quad 質量分光計 ; カラムMercury MS Synergi 2  $\mu$ 、 2.0  $\times$  4.0 mm ; A : 水 + 0.1 % ギ酸 / B - アセトニトリル ; 0 - 0.5 分間 70 A - 30 B ; 1.5 - 2.4 分間 5 A - 95 B ; 2.5 - 3.0 分間 70 A - 30 B ; 流速 2.0 ml / 分 ; カラム温度 30 。

【 0 1 7 0 】

方法 F (  $R t_F$  = 保持時間 F )

Agilent 1100 シリーズ ; Applied Biosystem MDS SCIEX API 2000 Triple quad 質量分光計 ; カラムMercury MS Synergi 2  $\mu$ 、 2.0  $\times$  4.0 mm ; A : 水 + 0.1 % ギ酸 / B - アセトニトリル ; 0 - 0.5 分間 70 A - 30 B ; 1.5 - 2.4 分間 5 A - 95 B ; 2.5 - 3.0 分間 70 A - 30 B ; 流速 2.0 ml / 分 ; カラム温度 30 。

40

【 0 1 7 1 】

方法 G (  $R t_G$  = 保持時間 G )

Agilent 1100 シリーズ ; L C - M S ; カラムAscentis Express FusedCore 2.1  $\times$  30 mm 2, 7  $\mu$ m C18 ; A : 水 + 0.05 % トリフルオロ酢酸 / B : アセトニトリル + 0.04 % トリフルオロ酢酸 ; 90 % A から 95 % B を 1.7 分間、 95 % B 0.7 分間、 90 % A まで 0.05 分間 ; 流速 1.4 ml / 分 ; カラム温度 50 。

【 0 1 7 2 】

50

方法 H (  $R t_H$  = 保持時間 H )

Agilent 1100 series ; L C - M S ; カラム - Ascentis Express FusedCore - C18 2.1 × 30 mm 2,7 μm ; 勾配 : A : 水 + 0.05 % T F A / B : アセトニトリル + 0.04 % T F A ; 98 % A から 98 % B を 1.4 分間、98 % B 0.75 分間、98 % A まで 0.04 分間 ; 流速 1.2 ml / 分 ; カラム温度 50 。

【 0 1 7 3 】

方法 I (  $R t_I$  = 保持時間 I )

Agilent 1100 series ; L C - M S ; カラム - Ascentis Express FusedCore - C18 2.1 × 30 mm 2,7 μm ; 勾配 : A : 水 + 0.05 % T F A / B : アセトニトリル + 0.04 % T F A ; 90 % A から 95 % B を 1.7 分間、95 % B 0.7 分間、90 % A まで 0.05 分間 ; 流速 1.4 ml / 分 ; カラム温度 50 。

10

【 0 1 7 4 】

<sup>1</sup> H N M R 装置 : Varian Mercury (300MHz), Bruker BioSpin (600MHz), Bruker (400M Hz), Varian (400 MHz)

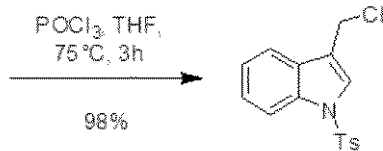
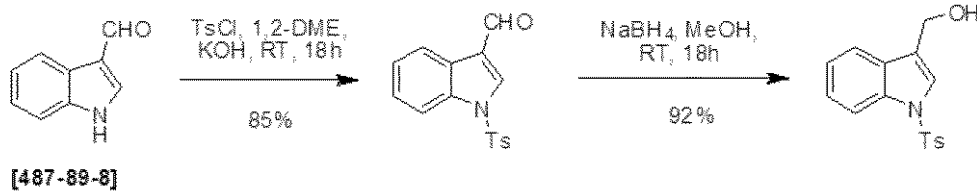
【 実施例 】

【 0 1 7 5 】

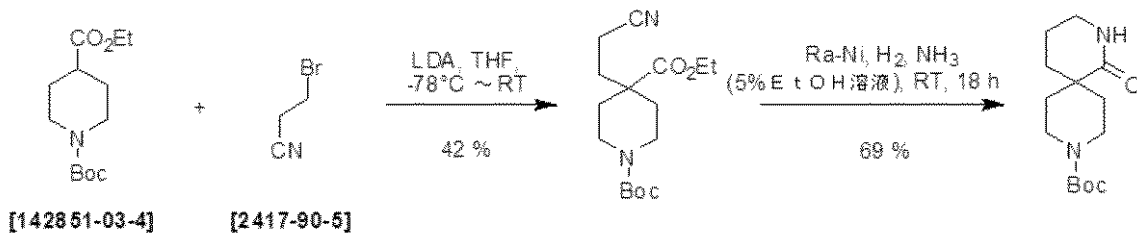
方法 A :

実施例 1 : 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

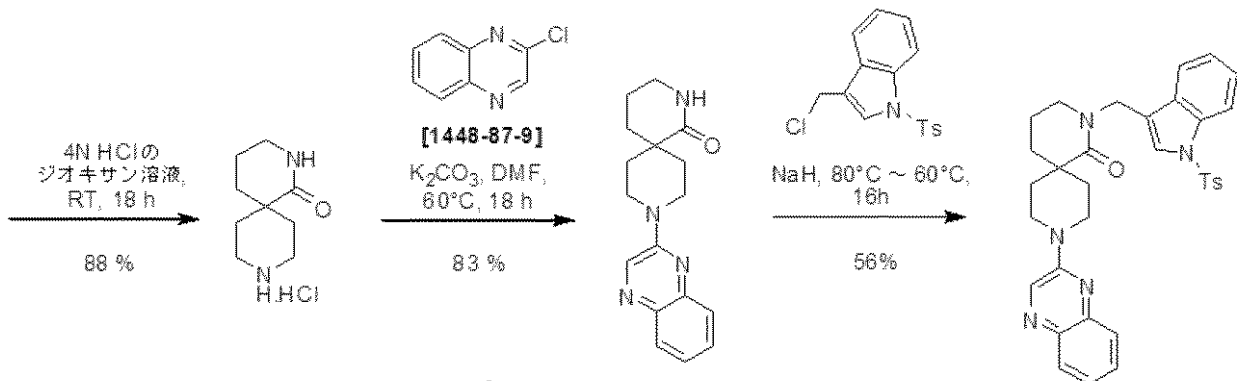
## 【化 1 1】



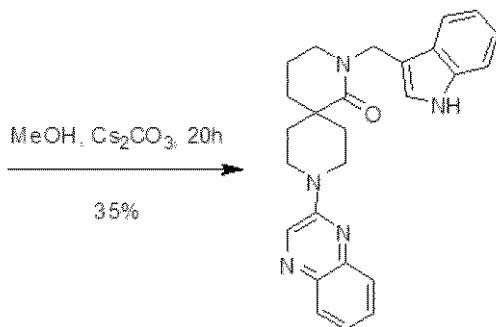
10



20



30

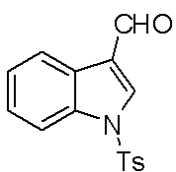


## 【 0 1 7 6】

a) 1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド

40

## 【化 1 2】



インドール - 3 - カルボアルデヒド (4.0 g、27.586 mmol) の 1,2 - ジメトキシエタン (40 mL) 溶液に、KOH (4.63 g、82.758 mmol) を r t で添加し、10 分間撹拌した。p - トルエンホルムクロライド (5.785 g、30.345 mmol) を溶液に r t で添加し、18 時間撹拌した。溶媒を減圧下、45 で除去した。酢酸エチルを粗反

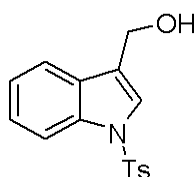
50

応混合物に添加し、有機層を水および塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、白色固体を得た(7.0 g、85%)。[<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 10.12 (s, 1H), 8.31-8.19 (m, 2H), 8.03-7.80 (m, 3H), 7.25-7.48 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)]。

【0177】

b) (1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - イル)メタノール

【化13】



10

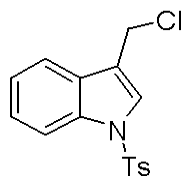
1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド(7 g、23.385 mmol)のMeOH(70 mL)溶液に、NaBH<sub>4</sub>(1.77 g、46.769 mmol)を0℃で添加し、混合物を10分間撹拌した。反応混合物を室温に温め、撹拌を18時間続けた。溶媒を減圧下、45℃で除去し、粗反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させた。酢酸エチルを添加し、有機層を水および塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下濃縮して、固体(6.5 g、92%)を得た。[<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8.02-7.95 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.40-7.19 (m, 4H)]。

20

【0178】

c) 3 - (クロロメチル) - 1 - トシル - 1 H - インドール

【化14】



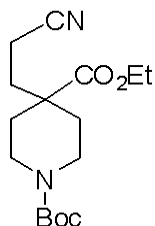
(1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - イル)メタノール(1.0 g、3.318 mmol)の乾燥THF(10 mL)溶液に、POCl<sub>3</sub>(0.661 g、4.314 mmol)を0℃で添加し、混合物を10分間撹拌した。反応混合物を環境温度に温め、3時間還流した。溶媒を減圧下、45℃で除去し、粗反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で反応停止させ、DCMで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物を固体として得た(1.04 g、98%)。

30

【0179】

d) 4 - (2 - シアノエチル)ピペリジン - 1,4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 4 - エチル

【化15】



40

N - Boc - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル(10.0 g、38.86 mmol)のTHF(200 mL)溶液に、LDA(ヘキサン中2 M溶液、38.86 mL、77.72 mmol)を-78℃で添加し、30分間撹拌した。3 - プロモプロピオニトリル(6.25 g、46.63 mmol)を-78℃で添加した。得られた反応混合物を-60℃で4時間撹拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で反応停止させた。酢酸エチルを添加し、有機層を水および塩水で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を10%酢酸エチルのヘキサ

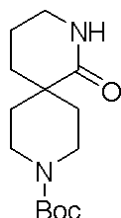
50

ン溶液を使用するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を薄黄色液体として得た(5.0 g、40%)。[<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 4.15 (q, 2H), 3.78-3.54 (m, 2H), 2.93-2.72 (m, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.02-1.78 (m, 4H), 1.45-1.29 (m, 11H), 1.22 (t, 3H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 4.703分(93%); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.881, [M+H-Boc]<sup>+</sup> = 211.1]。

【0180】

e) 1 - オキソ - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル

【化16】



10

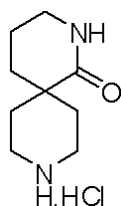
ラネイNi(5.0 g)を含むエタノール性アンモニア(～20% v/v)および4-(2-シアノエチル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 4-エチル(8.5 g、27.42 mmol)の均質混合物をオートクレーブ中、100 psiで48時間、rtで水素化した。反応完了後、触媒を濾別し、エタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下濃縮し、n-ペンタンで摩砕して、固体を得て、それをカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = 6%メタノールのクロロホルム溶液)で精製して、表題化合物を白色固体として得た(3.0 g、41%)。[<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 7.38 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.18-2.95 (m, 4H), 1.89-1.58 (m, 4H), 1.45-1.22 (m, 13H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 3.835分(96%); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.630, [M+H-Boc]<sup>+</sup> = 169.1]。

20

【0181】

f) 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン塩酸塩

【化17】



30

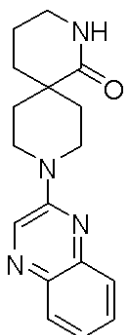
攪拌中の1-オキソ-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボン酸 tert-ブチル(3.0 g、11.19 mmol)のDCM(60 mL)溶液に4N HClのジオキサン溶液(20 mL)を添加し、混合物をrtで18時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、ジエチルエーテル(2 × 5 mL)で摩砕して、表題化合物を固体として得た(2.2 g、96%)。注：生成物は感湿性である。[<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9.25-8.68 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20-6.25 (m, 2H), 3.61-2.90 (m, 5H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.76-1.49 (m, 5H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 0.326, [M+H]<sup>+</sup> = 169.0]。

【0182】

40

g) 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 1 8】



10

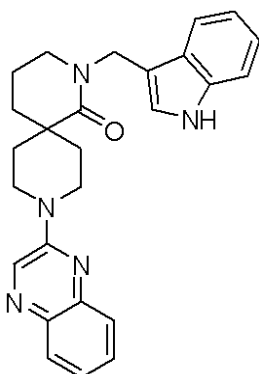
攪拌中の 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン塩酸塩 (2.2 g、10.78 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に  $K_2CO_3$  (4.45 g、32.24 mmol) および 2 - クロロキノキサリン (1.94 g、11.82 mmol) を添加した。混合物を 60 で 18 時間加熱した。反応混合物を r t に冷却し、減圧下に濃縮した。粗混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色固体を得て、それを n - ペンタンで摩砕して、黄色固体を得た (2.5 g、78%)。[ $^1H$  NMR (DM SO- $d_6$ , 300 MHz): 8.91 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.33-4.19 (m, 2H), 3.52-3.33 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.95-1.64 (m, 4H), 1.59-1.48 (m, 2H); HPLC  $R_{tA}$  = 3.665 分 (97%); LCMS  $R_{tA}$  = 0.377,  $[M+H]^+$  = 297.1]。

20

## 【0 1 8 3】

h) 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 1 9】



30

NaH (1.42 g、5.938 mmol) を攪拌中の 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン (0.8 g、2.699 mmol) の THF (20 mL) に添加し、得られた混合物を 10 分間加熱還流した。反応混合物を r t に降温させた。3 - (クロロメチル) - 1 - トシル - 1 H - インドール (1.035 g、3.239 mmol) を添加し、混合物を 60 で 16 時間加熱した。混合物を r t に冷却し、飽和  $NH_4Cl$  水溶液を添加し、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下に濃縮した。生成物の精製をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: ~ 1 % メタノールのクロロホルム溶液) で行い、固体を得た (0.43 g)。[HPLC  $R_{tA}$  = 6.77 分 (56%); LCMS  $R_{tA}$  = 0.377,  $[M+H]^+$  = 580.3]。この生成物を直接次工程に使用して脱トシル化して、次の通り表題化合物を得た:

40

攪拌中の 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン (0.43 g、0.742 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に  $CS_2CO_3$  (1.446 g、4.45 mmol) を添加し、混合物を還流下に 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下、45 で除去し、粗反応混合物を酢酸エチルに溶解させた。酢酸エチル層を水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下に濃縮して、薄黄色固体を得た。中性条件下の分取 HPLC で粗生

50

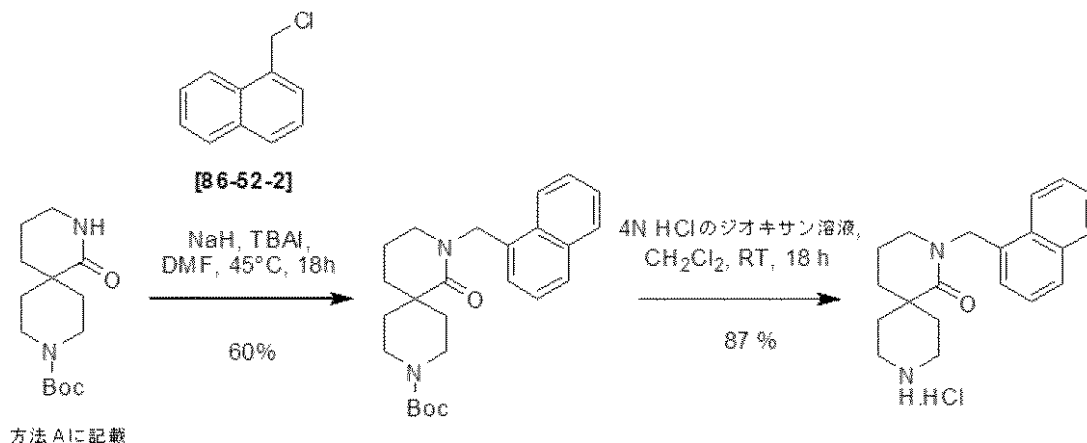
成物を精製して、表題化合物を薄黄色固体として得た(0.112 g、35%) ; M.P:109-111 ; [ $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8.6 (s, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.28-7.11 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 3.67-3.51 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 2H); HPLC  $\text{Rt}_A = 5.170$ 分(98%); LCMS  $\text{Rt}_C = 0.41$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426.2$ 。

【0184】

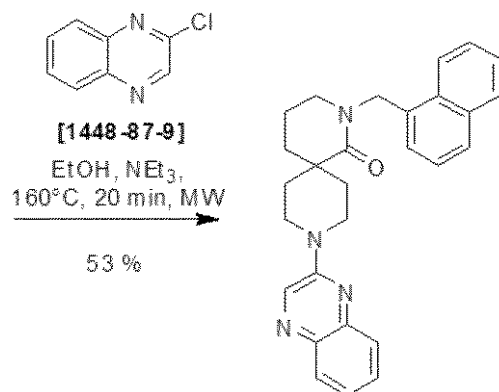
方法 B :

実施例 2 : 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン  
【化 20】

10



20



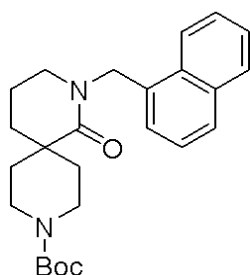
30

【0185】

a) 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 - オキソ - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 21】

40



1 - オキソ - 2,9 - ジアザ - スピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル(400 mg、1.5 mmol)の DMF (2 ml) 溶液を、rt で水素化ナトリウム 95 % (54 mg、2.24 mmol) の THF (6 ml) 懸濁液にゆっくり添加した。反応混合物を 20 分間、r

50

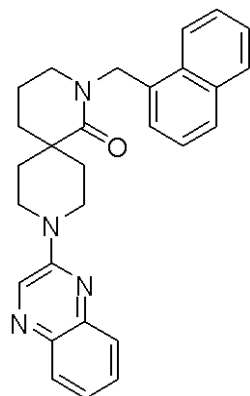
tで撹拌した。1-(クロロメチル)ナフタレン(0.33 ml、2.24 mmol)のTHF(2 ml)溶液を滴下し、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(55 mg、0.15 mmol)を添加した。混合物を45℃で18時間撹拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O(50 ml)で反応停止させ、EtOAc(50 ml)で2回抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 2:1)で精製して、377 mg(61%)の表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) 8.01 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 4H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)]。

【0186】

10

b) 2-(ナフタレン-1-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン

【化22】



20

HCl(ジオキサン注4 M、5 ml)を、2-(ナフタレン-1-イルメチル)-1-オキシ-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボン酸tert-ブチル(377 mg、0.9 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 ml)に添加し、混合物をrtで18時間撹拌した。揮発物を蒸発させて、270 mg(87%)の粗2-(ナフタレン-1-イルメチル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン塩酸塩を得て、それをさらに精製せずに使用した。粗2-ナフタレン-1-イル-メチル-2,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン塩酸塩(100 mg、0.29 mmol)、2-クロロ-キノキサリン(81 mg、0.49 mmol)およびトリエチルアミン(0.12 ml、0.87 mmol)を、マイクロ波管中EtOH(1 ml)に溶解した。管を密閉し、懸濁液を160℃で20分間にわたりマイクロ波条件下に加熱した。溶媒を減圧下に除去し、得られた粗生成物を分取逆相クロマトグラフィー(Sun Fire C18カラム、16分間直線勾配：溶出20-60%(CH<sub>3</sub>CNのH<sub>2</sub>O溶液(0.1% TFA))；流速50 ml/分)で精製して、87 mg(53%)の表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 600 MHz) 8.86 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, J=8.28 Hz), 7.82 (d, 1H, J=8.02 Hz), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.34 (d, 1H, J=7.06 Hz), 4.98 (s, 2H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), LCMS Rt<sub>D</sub> = 3.10分, [M+H]<sup>+</sup> = 437.2]。

30

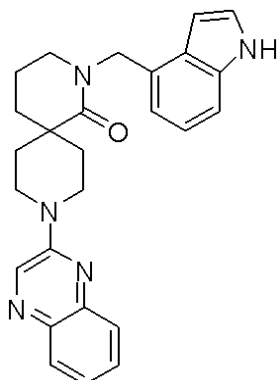
40

【0187】

実施例3：2-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン



## 【化 2 3】



10

実施例 3 の化合物を、方法 A に従い、4-(プロモメチル)-1-トシル-1H-インドール[78118-62-4]をアミドアルキル化工程に使用して合成した。

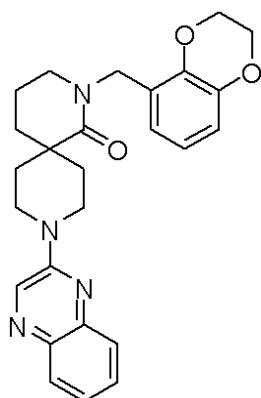
9-キノキサリン-2-イル-2,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン(100mg、0.34mmol)のTHF(5ml)溶液に、水素化ナトリウム95%(18mg、0.74mmol)を添加し、混合物を10分間、rtで撹拌した。4-プロモメチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-インドール(147mg、0.4mmol)を添加し、反応混合物を50℃で18時間加熱した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50ml)を添加し、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン4:6)で精製して、80mg(55%)の表題化合物を得た。[<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 600 MHz) 11.14 (br.s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J=8.28 Hz), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.82 (d, 1H, J=7.06 Hz), 6.43 (br.s., 1H), 4.76 (s, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.48-3.38 (2H, m), 3.13 (t, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), LCMS Rt<sub>E</sub> = 2.70分, [M+H]<sup>+</sup> = 426.4]。

20

## 【0188】

実施例 4 : 2-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン

## 【化 2 4】



30

実施例 4 の化合物を、方法 A に従い、5-(プロモメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン[214894-89-0]をアミドアルキル化工程に使用して合成した。

9-キノキサリン-2-イル-2,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン(50mg、0.169mmol)のTHF(2ml)溶液に、水素化ナトリウム95%(6.07mg、0.253mmol)を添加し、混合物を20分間撹拌した。5-プロモメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン(77mg、0.337mmol)を添加し、反応混合物を50℃で18時間加熱した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50ml)を添加し、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン70:30)で精製して、

40

50

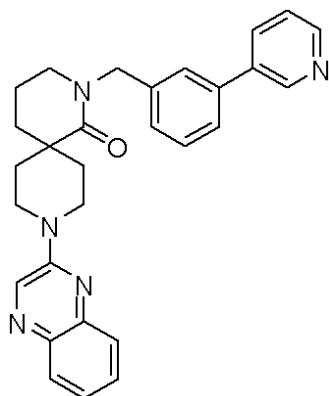
60 mg (79%) の表題化合物を得た。[<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.54 - 1.66 (2 H, m) 1.76 - 1.84 (2 H, m) 1.87 - 1.93 (2 H, m) 2.02 - 2.12 (2 H, m) 3.23 (2 H, t) 3.39 - 3.47 (2 H, m) 4.20 - 4.23 (2 H, m) 4.24 - 4.27 (3 H, m) 4.27 - 4.30 (1 H, m) 4.41 (2 H, s) 6.54 (1 H, m) 6.72 - 6.75 (1 H, m) 6.75 - 6.79 (1 H, m) 7.32 - 7.41 (1 H, m) 7.49 - 7.63 (2 H, m) 7.80 (1 H, d, J=8.07 Hz), 8.82 (1 H, s), LCMS Rt<sub>D</sub> = 3.27分, [M+H]<sup>+</sup> = 445.2]。

【0189】

実施例 5 : 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

【化25】

10



20

実施例 5 の化合物を、方法 A に従い、3 - (3 - (クロロメチル)フェニル)ピリジン[1092656 - 83 - 1]をアミドアルキル化工程に使用して合成した。

攪拌中の 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン(0.035 g、0.12 mmol)の乾燥 THF (4.0 mL)溶液に、NaH (0.014 g、0.36 mmol)を r t で添加し、混合物を 10 分間攪拌した。3 - (3 - クロロメチル - フェニル) - ピリジン(0.05 g、0.24 mmol)を添加し、反応混合物を 60 で 6 時間加熱した。混合物を 1 ml 飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液で反応停止させ、50 ml 水で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。分取 HPLC 精製により、表題化合物を薄黄色粘性固体として得た(0.025 g、46%)。[<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8.84-8.81 (m, 1H), 8.66-8.58 (m, 2H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.35-7.61 (m, 6H), 4.68 (s, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.75-1.63 (dt, 2H); HPLC Rt<sub>A</sub> = 4.635分(96%); LCMS Rt<sub>C</sub> = 0.395, [M+H]<sup>+</sup> = 464.0]。

30

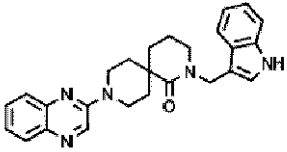
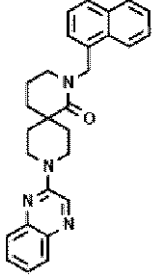
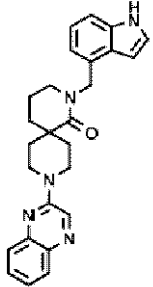
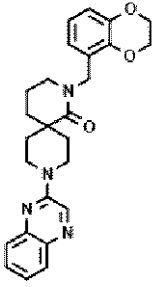
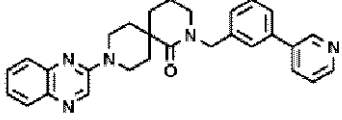
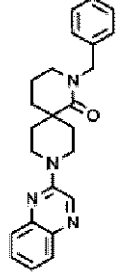
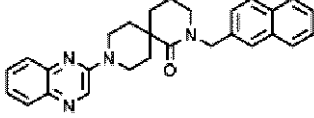
【0190】

表 1 a : 式 (I) の化合物

実施例 6 ~ 26 および 30 ~ 37 の化合物を、合成方法 A または B に従い合成した。実施例 27 ~ 29 を合成方法 B に従い合成した。

40

【表 2】

番号	構造	名称	LCMS Rt [分] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
1		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	0.41 (C)	426.2
2		2-(ナフタレン-1-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.10 (D)	437.3
3		2-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	2.70 (E)	426.4
4		2-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサシンの5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.27 (D)	445.2
5		2-(3-(ピリジン-3-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	0.39 (C)	464.0
6		2-ベンジル-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.29 (D)	387.2
7		2-(ナフタレン-2-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.08 (D)	437.3

10

20

30

40

【表 3】

番号	構造	名称	LCMS Rt [分] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
8		2-(ベンゾ <sup>®</sup> [d][1,3]オキソール -5-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イ ル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデ カン-1-オン	2.38 (D)	431.2
9		2-(ベンゾ <sup>®</sup> [d][1,3]オキソール -4-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イ ル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデ カン-1-オン	2.87 (E)	431.4
10		9-(1H-ベンゾ <sup>®</sup> [d]イミダゾール -2-イル)-2-ベンジル-2,9-ジアザ スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	2.90 (D)	375.2
11		9-(1H-ベンゾ <sup>®</sup> [d]イミダゾール -2-イル)-2-(ナフタレン-1-イルメチ ル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデ カン-1-オン	2.35 (D)	426.2
12		9-(1-メチル-1H-ベンゾ <sup>®</sup> [d]イミダ ゾール-2-イル)-2-(ナフタレン-1-イルメ チル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウン デカン-1-オン	3.28 (D)	439.2
13		2-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	2.85 (E)	440.4
14		9-(キノキサリン-2-イル)-2-(3-(トリフル オロメチル)ベンジル)-2,9-ジアザス ピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.02 (D)	455.2

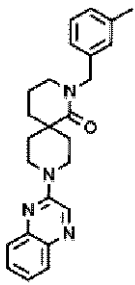
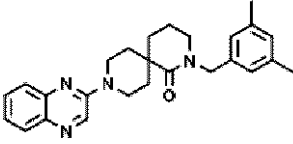
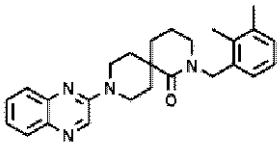
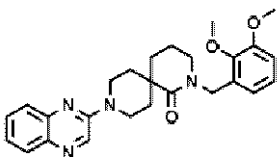
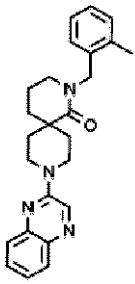
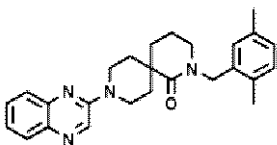
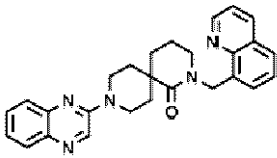
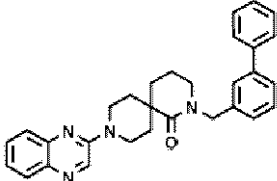
10

20

30

40

【表 4】

番号	構造	名称	LCMS Rt [分] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
15		2-(3-メチルベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.43 (D)	401.2
16		2-(3,5-ジメチルベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	2.19 (E)	415.4
17		2-(2,3-ジメチルベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.29 (E)	415.4
18		2-(2,3-ジメトキシベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	2.89 (E)	447.3
19		2-(2-メチルベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.41 (D)	401.2
20		2-(2,5-ジメチルベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.31 (E)	415.4
21		2-(キノリン-8-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	2.73 (E)	438.3
22		2-(ビフェニル-3-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	3.49 (E)	463.4

10

20

30

40

【表 5】

番号	構造	名称	LCMS Rt [分] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
23		9-(キノキサリン-2-イル)-2-(2-(トリフル オロメチル)フェニル)-2,9-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> ス ビ <sup>o</sup> ロ[5.5]ウンテ <sup>o</sup> カン-1-オン	3.02 (D)	455.2
24		9-(キノキサリン-2-イル)-2-(4-(トリフル オロメチル)フェニル)-2,9-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> ス ビ <sup>o</sup> ロ[5.5]ウンテ <sup>o</sup> カン-1-オン	3.02 (D)	455.2
25		2-((2,3-ジ <sup>o</sup> ヒト <sup>o</sup> ロベンゾ <sup>o</sup> [b][1,4]ジ <sup>o</sup> オキシソ-6-イル)メチ ル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジ <sup>o</sup> ア サ <sup>o</sup> スビ <sup>o</sup> ロ[5.5]ウンテ <sup>o</sup> カン-1-オン	2.39 (D)	445.2
26		2-((1-メチル-1H-インドール-4-イル) メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9- ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> スビ <sup>o</sup> ロ[5.5]ウンテ <sup>o</sup> カン-1-オン	3.06 (E)	440.4
27		2-(3-クロロフェニル)-9-(キノキサリン -2-イル)-2,9-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> スビ <sup>o</sup> ロ[5.5] ウンテ <sup>o</sup> カン-1-オン	2.94 (F)	421.1
28		9-(1H-ベンゾ <sup>o</sup> [d]イミダゾール -2-イル)-2-(3-クロロフェニル)- 2,9-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> スビ <sup>o</sup> ロ[5.5]ウンテ <sup>o</sup> カン-1-オン	2.43 (F)	409.1
29		2-(3-クロロフェニル)-9-(4-フェニル ピリミジン-2-イル)-2,9-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> ス ビ <sup>o</sup> ロ[5.5]ウンテ <sup>o</sup> カン-1-オン	3.14 (F)	447.2
30		2-((1-メチル-1H-ベンゾ <sup>o</sup> [d]イミダ ゾール-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン -2-イル)-2,9-ジ <sup>o</sup> アサ <sup>o</sup> スビ <sup>o</sup> ロ[5.5] ウンテ <sup>o</sup> カン-1-オン	0.31 (C)	441.1

10

20

30

40

【表 6】

番号	構造	名称	LCMS Rt [分] (方法)	[M+H] <sup>+</sup>
31		2-((5-(4-メトキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	0.39 (C)	485.3
32		2-((3-メチル-5-フェニルイソキサゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	0.46 (C)	468.4
33		2-((2-メチルキノリン-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	0.28 (A)	452.1
34		2-((5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	1.67 (A)	468.2
35		2-(3-(1H-ピロール-1-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	1.78 (A)	452.1
36		2-(ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	0.47 (C)	428.2
37		2-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	1.31 (A)	406.1

10

20

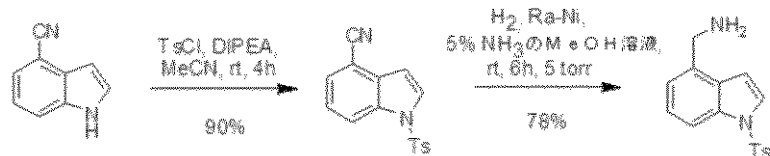
30

## 【0193】

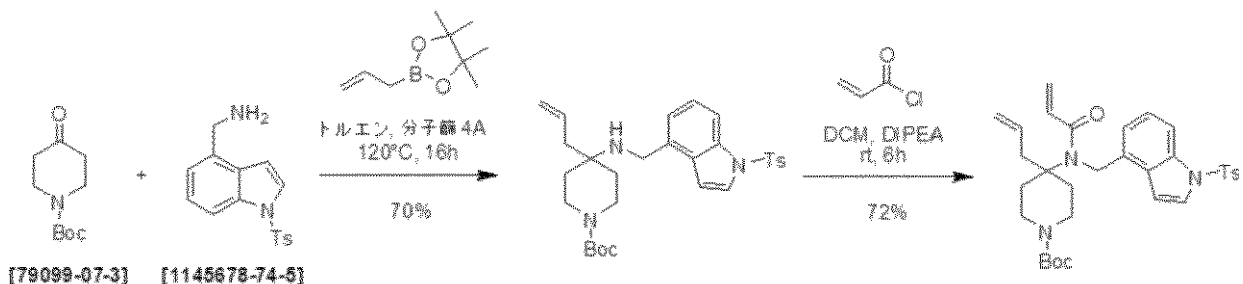
## 方法 C :

実施例 38 : 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン

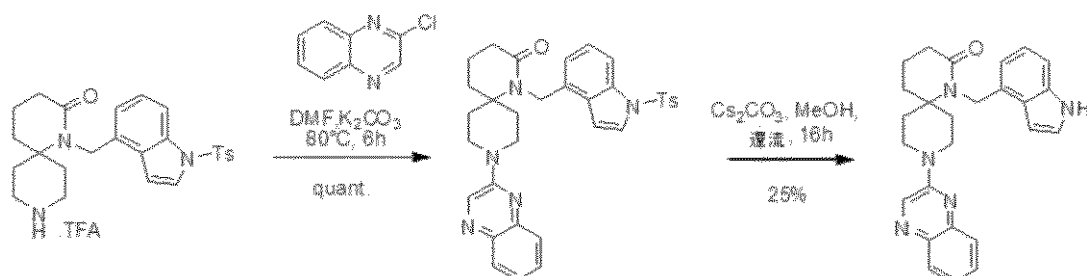
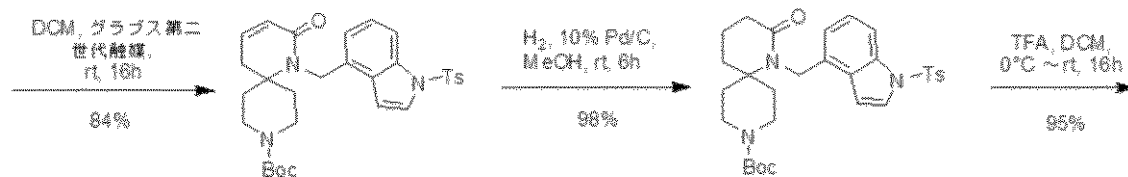
## 【化 2 6】



[16136-52-0]



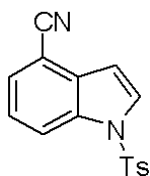
[79099-07-3] [1145678-74-5]



## 【 0 1 9 4】

a) 1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - カルボニトリル

## 【化 2 7】



攪拌中の 4 - シアノインドール (0.5 g、3.5 mmol) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.8 mL、10.5 mmol) のアセトニトリル溶液 (5.0 mL)、p - トルエンスルホニルクロライド (0.8 g、4.22 mmol) を添加し、混合物を rt で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を褐色固体として得た (0.95 g、90%)。[<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8.22 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 2.39 (s, 3H)]。

## 【 0 1 9 5】

b) (1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メタンアミン

10

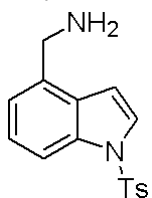
20

30

40



## 【化 28】

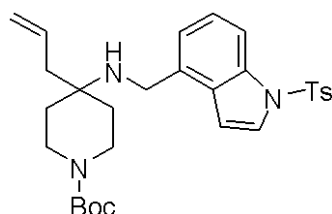


1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - カルボニトリル (0.5 g、1.69 mmol)、5 % メタノール性  $\text{NH}_3$  (5.0 mL) および ラネイニッケル (0.2 g) のメタノール (15.0 mL) 中の混合物を、5 torr で 6 時間、rt で水素化した。反応完了後、ラネイニッケルを真空下セライトパッドで濾過し、メタノール (5 × 2 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に蒸発乾固した。残留物を 10 % ジエチルエーテルのペンタン溶液で洗浄して、表題化合物を白色固体として得た (0.45 g、78 %)。[ $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 7.72-7.59 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.33-6.72 (m, 5 H), 4.12-4.01 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)]。

## 【0196】

c) 4 - アリル - 4 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチルアミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 29】

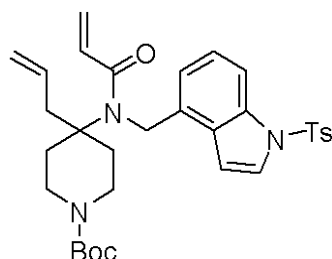


撹拌している 1 - Boc - ピペリジン - 4 - オン (0.25 g、1.256 mmol)、4 分子篩 (0.25 g)、アリルボロン酸ピナコールエステル (0.255 g、1.507 mmol) のトルエン (10.0 mL) 中の混合物に、1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メタンアミン (0.45 g、1.507 mmol) を添加し、反応混合物を 16 時間加熱還流した。混合物をセライトのパッドで濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、表題化合物を白色固体として得た (0.2 g、70 %)。LCMS  $R_{tA}$  = 0.341,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 524.0

## 【0197】

d) 4 - アリル - 4 - (N - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル)アクリルアミド)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

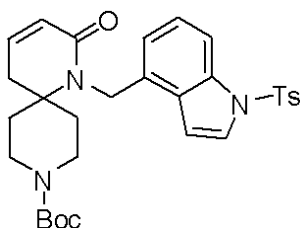
## 【化 30】



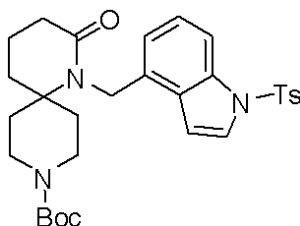
塩化アクリロイル (0.360 g、0.401 mmol) を、0 で、撹拌中の 4 - アリル - 4 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチルアミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.2 g、0.382 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.32 mL、1.91 mmol) の DCM (5.0 mL) 溶液に添加した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、rt に温め、4 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、表題化合物を白色固体として得た (0.16 g、72 %)。LCMS  $R_{tA}$  = 0.774,  $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$  = 477.9

## 【0198】

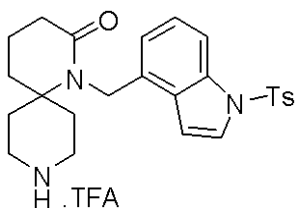
e) 2 - オキソ - 1 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 1,9 - ジア

ザスピロ[5.5]ウンデク-3-エン-9-カルボン酸tert-ブチル【化31】

4-アリル-4-(N-((1-トシル-1H-インドール-4-イル)メチル)アクリルアミド)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.075 g、0.13 mmol)のDCM(5.0 mL)溶液に、グラブス第二世代触媒(0.006 g、0.006 mmol)をアルゴン下に添加し、反応混合物をrtで一晩撹拌した。暗褐色溶液を減圧下濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤：25%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を固体として得た(0.060 g、84%)。LCMS  $R_{tA} = 0.523$ ,  $[M+H]^+ = 549.8$

【0199】f) 2-オキソ-1-((1-トシル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボン酸tert-ブチル【化32】

2-オキソ-1-((1-トシル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデク-3-エン-9-カルボン酸tert-ブチル(0.12 g、0.218 mmol)のメタノール(6.0 mL)溶液に、10%Pd/Cを添加し、反応混合物を6時間、水素(1気圧)下にrtで撹拌した。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、生成物を白色固体として得た(0.120 g、99%)。LCMS  $R_{tA} = 0.511$ ,  $[M+H]^+ = 551.9$

【0200】g) 1-((1-トシル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン(TFA塩)【化33】

撹拌中の2-オキソ-1-((1-トシル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボン酸tert-ブチル(0.12 g、0.21 mmol)のDCM(5.0 mL)溶液に、TFA(0.5 mL)を0℃で添加し、反応混合物を16時間、rtで、窒素雰囲気下に撹拌した。反応混合物を濃縮して、表題化合物を無色油状物として得て(0.11 g、95%)、それを次工程に使用した

【0201】h) 9-(キノキサリン-2-イル)-1-((1-トシル-1H-インドール-4-イル)メチル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン

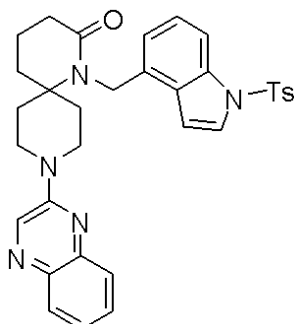
10

20

30

40

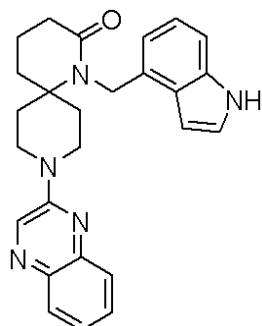
## 10



20

i) 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9  
- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン

## 30

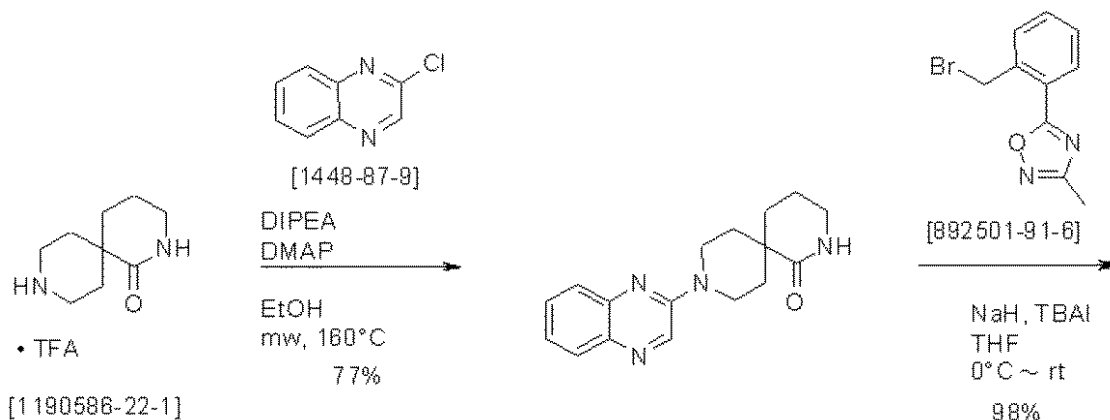


40

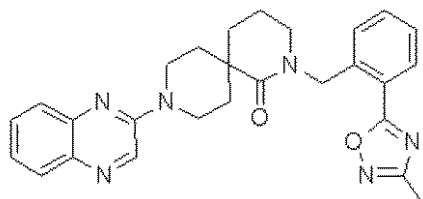
方法 D：

実施例 39 : 2 - ( 2 - ( 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ベンジル )  
- 9 - ( キノキサリン - 2 - イル ) - 2, 9 - ジアザスピロ [ 5.5 ] ウンデカン - 1 - オン

## 【化 3 6】



10

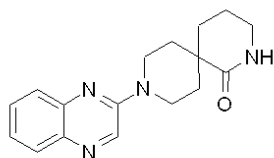


20

## 【 0 2 0 4】

a) 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 3 7】



30

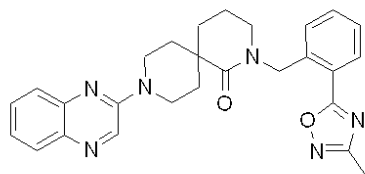
2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン T F A 塩 ([1190586-22-1]、1.0 g、3.5 mmol)、2 - クロロキノキサリン ([1448-87-9]、0.77 g、4.6 mmol)、D I P E A (3.7 ml、21 mmol) および D M A P (22 mg、0.18 mmol) のエタノール (10 ml) 中の混合物をマイクロ波管に仕込んだ。管を密閉し、懸濁液を 160 で 2 時間、マイクロ波条件下に加熱した。混合物を濾過し、残留物をエタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、沈殿を濾過し、エタノールで洗浄した。合わせた固体物質を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄しおよび無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、0.81 g (77%) の表題化合物を薄黄色固体として得て、それをさらには精製しなかった。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.79 (s, 1 H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 2 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 4.22 (dt, J=13.5, 4.4 Hz, 2 H), 3.37 - 3.49 (m, 2 H), 3.06 - 3.15 (m, 2 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 1.75 - 1.83 (m, 2 H), 1.65 - 1.75 (m, 2 H), 1.44 - 1.55 (m, 2 H); LCMS R<sub>t</sub><sub>B</sub> = 2.80 分, [M+H]<sup>+</sup> = 297.2]。

40

## 【 0 2 0 5】

b) 2 - (2 - (3 - メチル - 1,2,4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 3 8】



9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン (41 mg、0.14 mmol) および TBAI (2.6 mg、6.9  $\mu$ mol) の THF (0.6 ml) 懸濁液に、水素化ナトリウム (7.0 mg、95%、2.8 mmol) を 0 で添加した。黄色懸濁液を 20 分間、0 でアルゴン下に撹拌した。5 - (2 - (プロモメチル)フェニル) - 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾールの乾燥 THF (0.4 ml) 溶液を添加し、撹拌を、2 時間、rt で続けた。反応混合物に水および酢酸エチルを添加した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を水および塩水で洗浄し、合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、64 mg (98%) の薄褐色油状物を得た。[<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.84 (s, 1 H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.68 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.27 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 4.23 - 4.34 (m, 2 H), 3.46 (t, J=11.1 Hz, 2 H), 3.26 - 3.32 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.04 - 2.12 (m, 2 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 1.83 - 1.92 (m, 2 H), 1.66 (d, J=13.5 Hz, 2 H); LCMS Rt<sub>D</sub> = 2.63 分, [M+H]<sup>+</sup> = 469.2]。

10

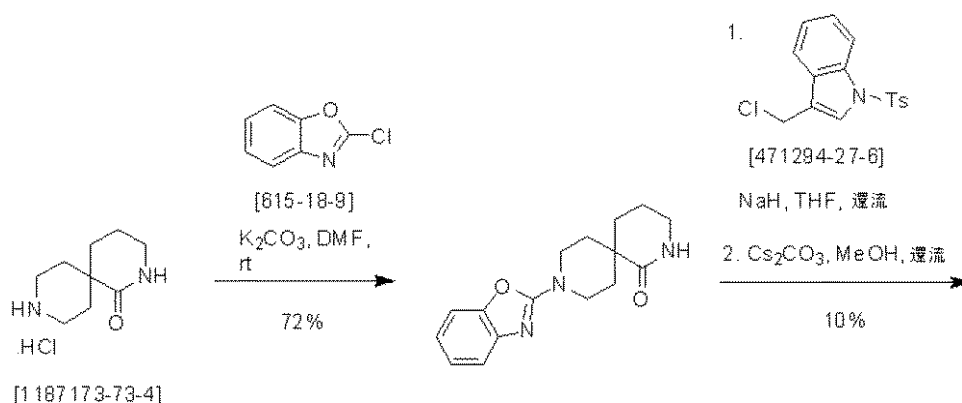
20

## 【0206】

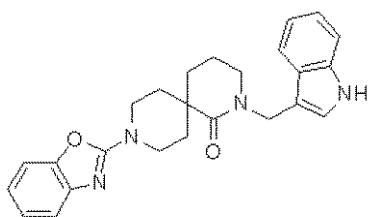
方法 E:

実施例 40: 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 3 9】



30

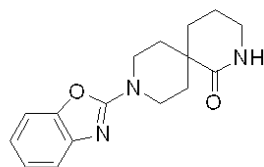


40

## 【0207】

a) 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 4 0】



攪拌中の 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン塩酸塩[1187173-73-4](100 mg、0.49 mmol)の DMF (3 mL) 溶液に、 $K_2CO_3$  (203 mg、1.47 mmol) および 2 - クロロベンゾオキサゾール[615-18-9](82.8 mg、0.54 mmol)を添加した。混合物を 60 で 18 時間加熱した。反応混合物を r t に冷却し、減圧下に濃縮した。粗混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色固体を得て、それをジエチルエーテルおよび n - ペンタンで洗浄して、表題化合物を固体として得た(100 mg、72%)。[LCMS  $R_{t_F}$  = 0.36分,  $[M+H]^+$  = 286.1]

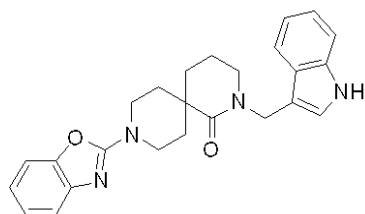
10

## 【0208】

b) 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 4 1】

20



NaH (28 mg、1.16 mmol)を攪拌中の 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン(150 mg、0.53 mmol)の THF (5 mL) 溶液に添加し、得られた混合物を 30 分間加熱還流した。反応混合物を r t に温めた。3 - (クロロメチル) - 1 - トシル - 1H - インドール[471294-27-6](201 mg、0.63 mmol)を添加し、混合物を 60 で 18 時間加熱した。混合物を r t に冷却し、飽和  $NH_4Cl$  水溶液を添加し、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下濃縮して、薄黄色固体を得た。この工程を直接次工程に使用して脱トシル化して、次の通り表題化合物を得た：

30

攪拌中の得られた固体のメタノール / THF (v / v 2 : 1、3 mL) 溶液に  $CS_2CO_3$  (855 mg、2.63 mmol)を添加し、混合物を還流下に 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下、45 で除去し、粗反応混合物を酢酸エチルに溶解させた。酢酸エチル層を水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下に濃縮して、薄黄色固体を得た。粗生成物を中性条件下分取 HPLC で精製して、表題化合物を薄黄色固体として得た(22 mg、10%)。[ $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz): 8.14 (br s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.28-7.15 (m, 5H), 7.06-6.98 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.71-1.52 (m, 2H); LCMS  $R_{t_F}$  = 0.41分,  $[M+H]^+$  = 415.0]。

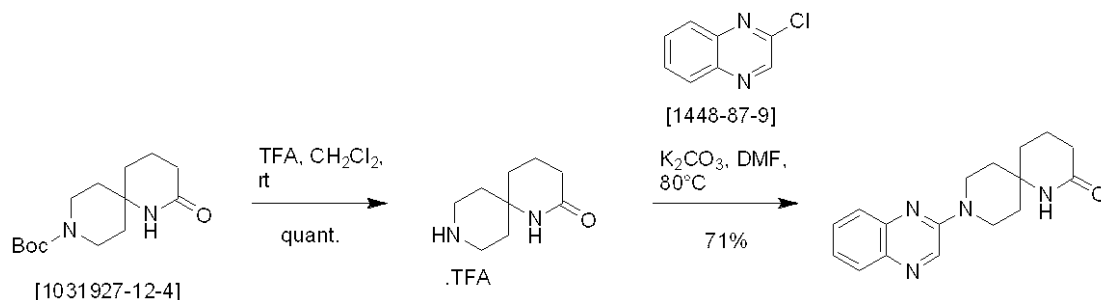
40

## 【0209】

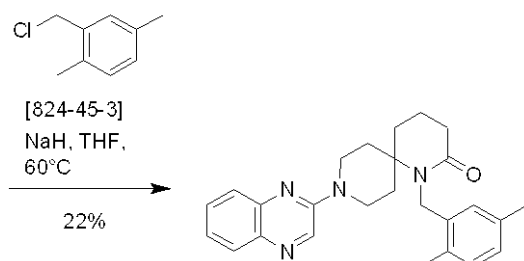
方法 F：

実施例 41：1 - (2,5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン

## 【化 4 2】



10

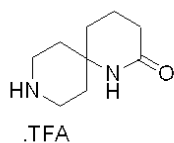


20

## 【 0 2 1 0 】

## a) 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン(T F A 塩)

## 【化 4 3】



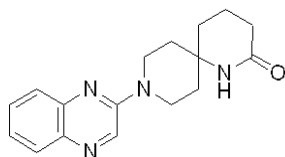
30

2 - オキシ - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボン酸 t e r t - ブチル[1031927-12-4](920 mg、3.26 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液に T F A (2.53 mL、32.6 mmol)を添加した。溶液を40分間、r t で撹拌した。反応完了後、混合物を減圧下蒸発させ、高真空中で乾燥させた(1.90 g、100%)。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.59-8.35 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 3.27-3.14 (m, 2 H), 3.12-2.98 (m, 2 H), 2.17-2.04 (m, 2 H), 1.80-1.57 (m, 8 H); LCMS R<sub>tA</sub> = 0.20分, [M+H]<sup>+</sup> = 169.2]。

## 【 0 2 1 1 】

## b) 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン

## 【化 4 4】



40

撹拌中の1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン(T F A 塩)(800 mg、4.76 mmol)の10 mL D M F 溶液に、2 - クロロキノキサリン(937 mg、5.71 mmol)および K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> (3.3 g、23.8 mmol)を添加し、反応混合物を18時間、80 で、窒素雰囲気下に撹拌した。反応混合物を氷冷水で反応停止させ、酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。粗混合物をフラッシュ

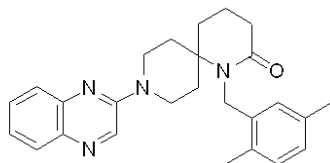
50

ュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：3%メタノールのクロロホルム溶液)で精製して、表題化合物を得た(1.0 g、71%)。[LCMS  $R_{t_F}$  = 0.37分,  $[M+H]^+$  = 297.2]

【0212】

c) 1-(2,5-ジメチルベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン

【化45】



10

9-(キノキサリン-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン(80 mg、0.27 mmol)のTHF(5 mL)溶液に、水素化ナトリウム95%(32 mg、0.81 mmol)を添加し、混合物を10分間、rtで撹拌した。2,5-ジメチルベンジルクロライド(70 mg、0.35 mmol)を添加し、反応混合物を60℃で18時間加熱した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(40 mL)を添加し、反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗生成物を逆相分取HPLC(カラムZorbax eclipseXDB C18、流速20 mL/分、移動相0.1% TFAの水溶液(A)：アセトニトリル(B)勾配)で精製して、表題化合物を得た(49 mg、22%)。[<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.55 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.48-7.35 (t, 1H), 7.05-6.85 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.55-4.39 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 6H), 1.85-1.63 (m, 2H); LCMS  $R_{t_E}$  = 1.64分,  $[M+H]^+$  = 415.2]。

20

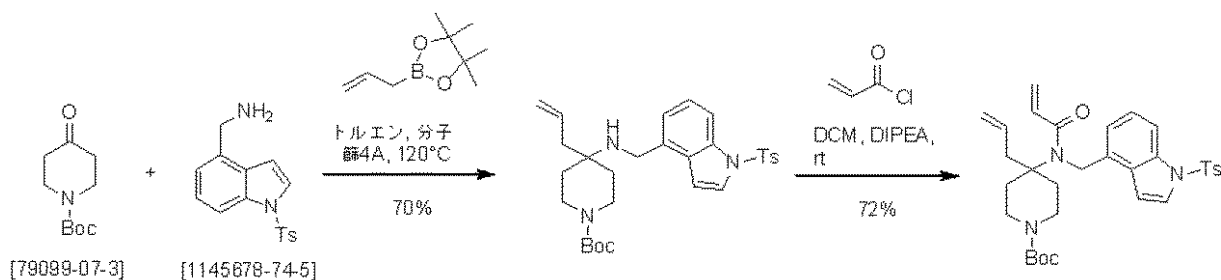
【0213】

方法G：

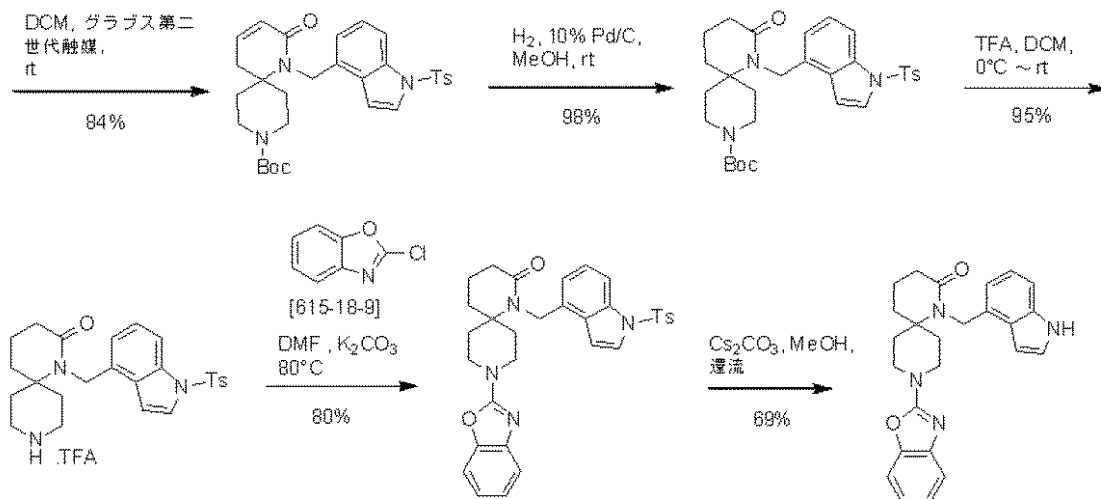
実施例42：1-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン



## 【化 4 6】



10

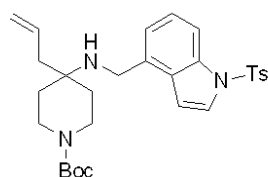


20

## 【 0 2 1 4】

a) 4 - アリル - 4 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチルアミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 4 7】



30

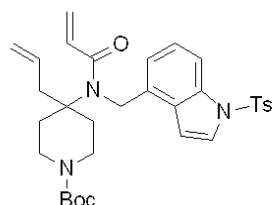
撪拌している 1 - Boc - ピペリジン - 4 - オン[79099-07-3](0.25 g、1.256 mmol)、4 分子篩(0.25 g)、アリルボロン酸ピナコールエステル(0.255 g、1.507 mmol)のトルエン(10.0 mL)中の混合物に、1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メタンアミン[1145678-74-5](0.45 g、1.507 mmol)を添加し、反応混合物を 16 時間加熱還流した。混合物をセライトのパッドで濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤：10%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を白色固体として得た(0.2 g、70%)。[LCMS  $R_{tE}$  = 0.341 分、 $[M+H]^+$  = 524.0]

40

## 【 0 2 1 5】

b) 4 - アリル - 4 - (N - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル)アクリルアミド)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 4 8】



塩化アクリロイル(0.360 g、0.401 mmol)を、0 で、攪拌中の4 - アリル - 4 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチルアミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル(0.2 g、0.382 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.32 mL、1.91 mmol)のジクロロメタン(5.0 mL)溶液に添加した。反応混合物を0 で30分間攪拌し、rtに温め、4時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤：5%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を白色固体として得た(0.16 g、72%)。[LCMS  $R_{tE}$  = 0.774分,  $[M+H-Boc]^+$  = 477.9]

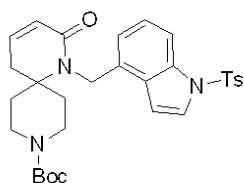
10

## 【0216】

c) 2 - オキソ - 1 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 1,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデク - 3 - エン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 4 9】

20



4 - アリル - 4 - (N - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル)アクリルアミド)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル(0.075 g、0.13 mmol)のジクロロメタン(5.0 mL)溶液に、グラブス第二世代触媒(0.006 g、0.006 mmol)をアルゴン下に添加し、反応混合物をrtで一晩攪拌した。暗褐色溶液を減圧下濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤：25%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を固体として得た(0.060 g、84%)。[LCMS  $R_{tE}$  = 0.523分,  $[M+H]^+$  = 549.8]

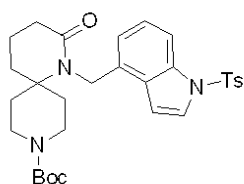
30

## 【0217】

d) 2 - オキソ - 1 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 1,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 5 0】

40



2 - オキソ - 1 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 1,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデク - 3 - エン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル(0.12 g、0.218 mmol)のメタノール(6.0 mL)溶液に10%Pd/Cを添加し、反応混合物を6時間、水素(1気圧)下にrtで攪拌した。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、生成物を白色固体として得た(0.120 g、99%)。[LC

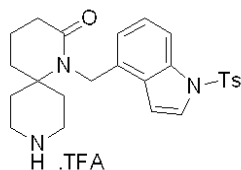
50

MS  $R_{tE} = 0.511$ 分,  $[M+H]^+ = 551.9$

【0218】

e) 1 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン(TFA塩)

【化51】



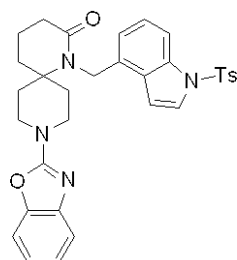
10

撹拌中の2 - オキソ - 1 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボン酸 *tert* - ブチル(0.12 g、0.21 mmol)のジクロロメタン(5.0 mL)溶液に、TFA(0.5 mL)を0 で添加し、反応混合物を16時間、*rt*で、窒素雰囲気下に撹拌した。反応混合物を濃縮して、表題化合物を無色油状物として得て(0.11 g、95%)、それを次工程に使用した

【0219】

f) 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン

【化52】



20

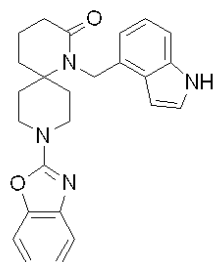
撹拌中の1 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン(TFA塩)(300 mg、0.55 mmol)のDMF(6 mL)溶液に $K_2CO_3$ (380 mg、2.75 mmol)および2 - クロロベンゾオキサゾール(101 mg、0.66 mmol)を添加した。混合物を80 で18時間加熱した。反応混合物を*rt*に冷却し、減圧下に濃縮した。粗混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、固体を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：3%メタノールのクロロホルム溶液)で精製して、表題化合物を得た(250 mg、80%)。[LCMS  $R_{tE} = 1.75$ 分,  $[M+H]^+ = 569.1$ ]。

30

【0220】

g) 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン

【化53】



40

50

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (430 mg、1.32 mmol) を、攪拌中の 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン (250 mg、0.44 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に添加し、攪拌を 18 時間、78 で続けた。反応混合物を濃縮し、水を残留物に添加し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC (カラム Zorbax eclipseXDB C18 21.2 × 150 mm 5  $\mu\text{m}$ 、流速 20 mL / 分、溶離剤：勾配水 / アセトニトリル) で精製して、表題化合物を得た (126 mg、69%)。[ $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.30 (br s, 1H), 7.36-6.96 (m, 7H), 6.78 (d, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.16 (dd, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H); LCMS  $\text{Rt}_E$  = 1.32 分,  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 415.1$ ]

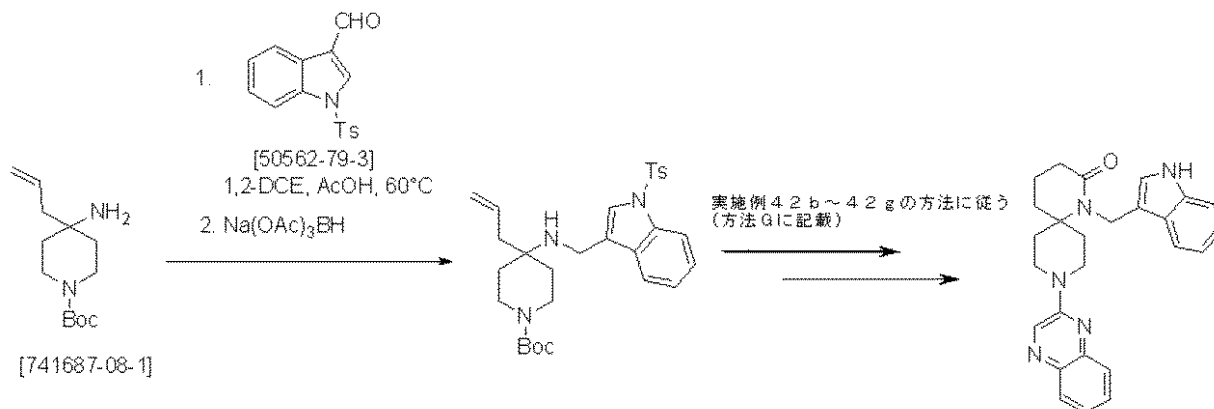
10

【0221】

方法 H :

実施例 43 : 1 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン

【化 5 4】



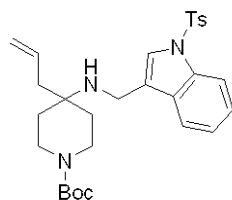
20

【0222】

a) 4 - アリル - 4 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチルアミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

30

【化 5 5】



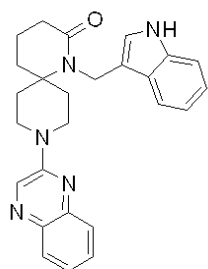
1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - カルボアルデヒド [50562-79-3] (1.90 g、6.35 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (30 mL) 溶液に、4 - アリル - 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル [741687-08-1] (1.52 g、6.35 mmol) および酢酸 (381 mg、6.35 mmol) を添加した。得られた溶液を 60 で 3 時間加熱した。NaBH(OAc)<sub>3</sub> を添加し、反応混合物を 60 で 38 時間加熱した。混合物を rt に冷却し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (30 mL) を添加し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。粗混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤：20% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、表題化合物を得た (2.0 g、60%)。[LCMS  $\text{Rt}_E$  = 0.34 分,  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 524.0$ ]

40

【0223】

b) 1 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9

50

- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン【化56】

10

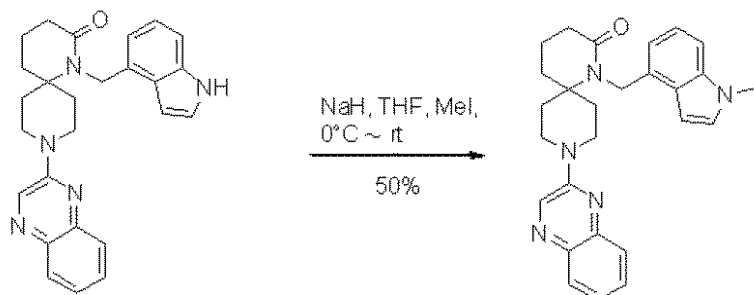
表題化合物を4-アрил-4-((1-トシル-1H-インドール-3-イル)メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(実施例5a)から、実施例4b~4gの方法に従って製造した(方法Dに記載)。

[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.55 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H); LCMS Rt<sub>F</sub> = 1.44分, [M+H]<sup>+</sup> = 426.0]。

20

【0224】方法I:

実施例44: 1-((1-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン

【化57】

30

合成方法Gに従い合成

表題化合物を1-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン(方法Gに従い製造)から次のとおりのメチル化を介して製造した:

NaH (7 mg, 0.18 mmol、鉱油中60%)を、氷冷している1-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン(方法Gに従い合成) (25 mg, 0.06 mmol)のTHF (5 mL)溶液に添加した。得られた混合物をrtで10分間攪拌した。混合物を0 に冷却し、ヨウ化メチル (26 mg, 0.18 mmol)を0 で添加し、攪拌を0 で1時間続けた。混合物をrtに1時間かけて温めた。混合物を水に注ぎ、溶液を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下に濃縮した。生成物を分取逆相HPLC (カラムZorbax eclipseXDB C18 21.2 × 150 mm 5 μm、流速20 mL/分、溶離剤: 勾配水/アセトニトリル)で精製して、表題化合物を得た (13 mg, 50%)。 [<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.49 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.68-7.50 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.25-2.05 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H); LCMS Rt<sub>F</sub> = 1.50分, [M+H]<sup>+</sup> = 440.0]。

40

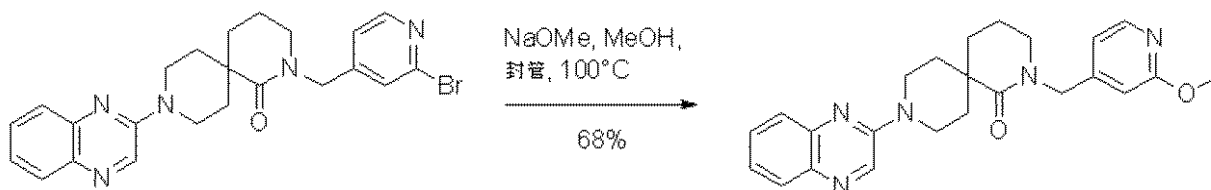
50

## 【 0 2 2 5 】

方法 K :

実施例 4 5 : 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 5 8】



方法 D に従い合成

10

表題化合物を 2 - ((2 - プロモピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン(方法 D に従い製造)から次の通り製造した :

攪拌中の 2 - ((2 - プロモピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン(方法 D に従い合成)(70 mg、0.15 mmol)および NaOMe (40.6 mg、0.75 mmol)の MeOH (2 mL) 溶液を 100 で 18 時間加熱した。反応混合物を rt に冷却し、溶媒を減圧下に蒸発させた。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をヘキサンで洗浄して、表題化合物を得た(55 mg、68%)。[<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.60 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.31-4.13 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.78-1.50 (m, 2H); LCMS Rt<sub>F</sub> = 1.30 分, [M+H]<sup>+</sup> = 418.0]。

20

## 【 0 2 2 6 】

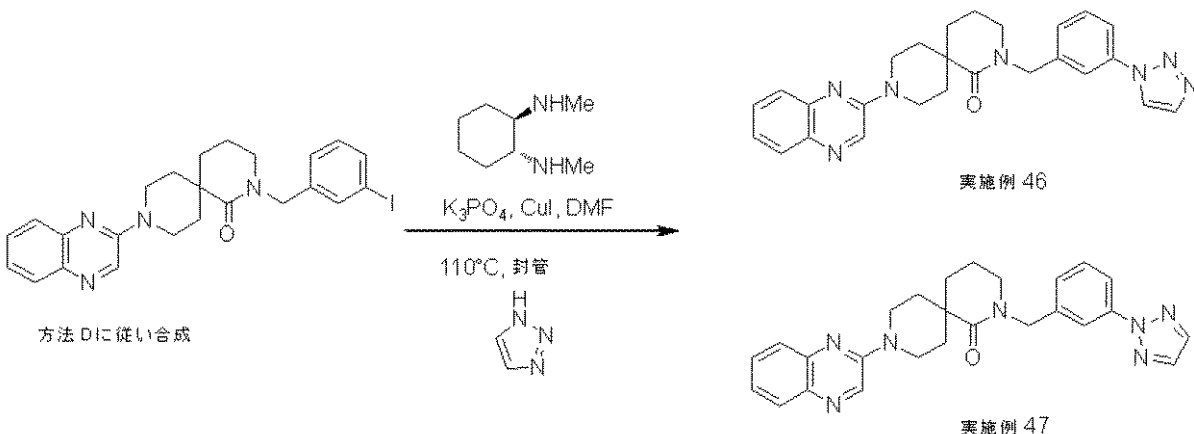
方法 L :

実施例 4 6 : 2 - (3 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

30

実施例 4 7 : 2 - (3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 5 9】



方法 D に従い合成

実施例 46

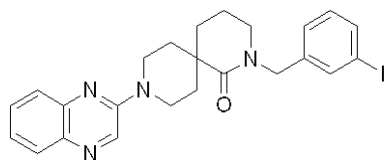
実施例 47

40

## 【 0 2 2 7 】

a) 2 - (3 - ヨードベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 6 0】



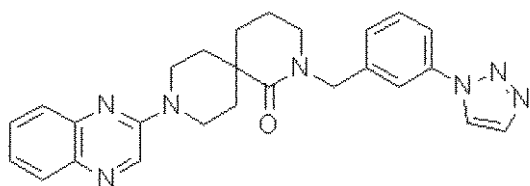
表題化合物を方法 A に準じて 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン(T F A 塩)[1190586-22-1]、3 - ヨード臭化ベンジル[49617-83-6]および 2 - クロロキノキサリン[1448-87-9]から合成した。[LCMS Rt<sub>F</sub> = 1.99分, [M+H]<sup>+</sup> = 513.0]。

10

## 【0228】

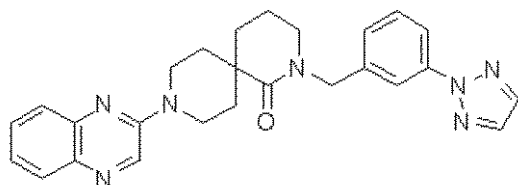
b) 2 - (3 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オンおよび 2 - (3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 6 1】



実施例 46

20



実施例47

30

2 - (3 - ヨードベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン(104 mg、0.20 mmol)、1H - 1, 2, 3 - トリアゾール(28 mg、0.40 mmol)、trans - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン[68737-65-5](6 mg、0.04 mmol)および K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(127 mg、0.60 mmol)の DMF (2 mL)中の混合物に、CuI(15 mg、0.08 mmol)を添加し、反応混合物を 110 で 24 時間撹拌した。反応混合物を r t に冷却し、濾過して、固体を除去した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC (カラム AG / PP / C - 18 - 15 / 025、流速 20 mL / 分、移動相水(A) : アセトニトリル(B) 勾配)で精製して、位置異性体表題化合物(実施例 46 : 28 mg、31 % および 実施例 47 : 54 mg、60 %)を得た。

40

## 【0229】

実施例 46 : [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 2H); LCMS Rt<sub>F</sub> = 1.65分, [M+H]<sup>+</sup> = 454.1]。

実施例 47 : [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 2H); LCM S Rt<sub>F</sub> = 1.90分, [M+H]<sup>+</sup> = 454.1]。

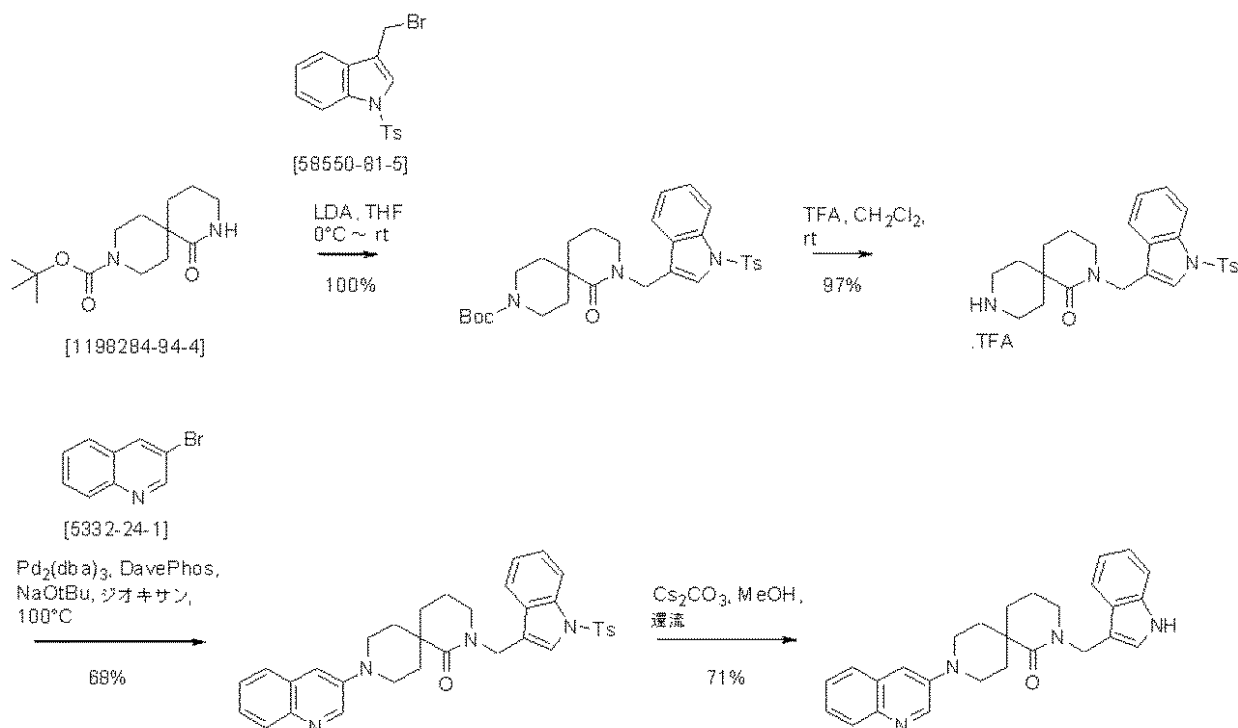
50

## 【 0 2 3 0 】

方法 M :

実施例 48 : 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 3 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 6 2】



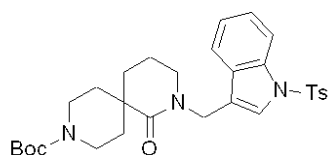
10

20

## 【 0 2 3 1 】

a) 1 - オキソ - 2 - ((1 - トシル - 1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【化 6 3】



30

40

ジイソプロピルアミン (1.238 mL、8.60 mmol) の THF (40 mL) 溶液に n - ブチルリチウム (6.01 mL、9.61 mmol) を 0 で添加し、混合物を 30 分間、0 で撹拌した。1 - オキソ - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル [1198284-94-4] (2.57 g、9.28 mmol) の THF (10 mL) 溶液を 3 分間以内に添加し、混合物を 30 分間、0 で撹拌した。3 - (プロモメチル) - 1 - トシル - 1H - インドール [58550-81-5] (3.2 g、8.43 mmol) の THF (10 mL) 溶液を反応混合物に 15 分間以内に滴下した。混合物を 0 で 1 時間撹拌し、室温に一夜温めた。反応混合物を氷冷水で反応停止させ、TBME (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を 5 % クエン酸水溶液および塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した (5.3 g、100%)。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.88 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.55 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.32 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 7.25-7.21 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.75-3.63 (m, 2 H), 3.09 (t, J=5.77 Hz, 2 H), 2.99 (br. s., 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.90-1.80 (m, 2 H), 1.72-1.57 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.36-1.28 (m, 2 H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.37 分, [M + H]<sup>+</sup> = 552.3]。

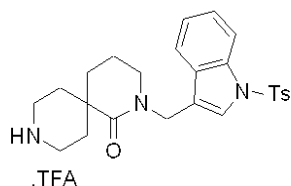
50



## 【 0 2 3 2 】

b) 2 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[ 5 . 5 ]ウンデカン - 1 - オン( T F A 塩)

## 【 化 6 4 】



10

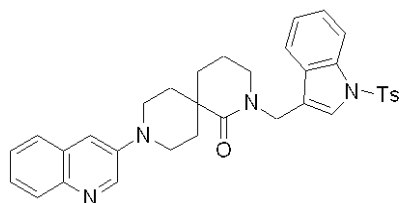
1 - オキソ - 2 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[ 5 . 5 ]ウンデカン - 9 - カルボン酸 t e r t - ブチル( 5 . 3 g 、 8 . 4 5 mmol ) のジクロロメタン( 3 0 mL ) 溶液に、 T F A ( 4 . 9 3 mL 、 6 3 . 4 mmol ) を添加した。溶液を 7 0 分間、 r t で撹拌した。反応完了後、混合物を蒸発乾固した。残留物を T H F / ヘプタン 3 : 1 で結晶化して、表題化合物を白色結晶として得た( 5 . 5 g 、 quant. )。 [<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> ) ppm 8.43 (br. s, 2 H), 7.89 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.56 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H), 7.38-7.31 (m, 3 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.29-3.19 (m, 2 H), 3.12 (t, *J*=5.77 Hz, 2 H), 3.07-2.95 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.10 (ddd, *J*=14.24, 10.35, 4.02 Hz, 2 H), 1.75-1.59 (m, 4 H), 1.58-1.48 (m, 2 H); LCMS *R*<sub>tA</sub> = 0.88分, [M+H]<sup>+</sup> = 452.3]。

20

## 【 0 2 3 3 】

c) 9 - (キノリン - 3 - イル) - 2 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[ 5 . 5 ]ウンデカン - 1 - オン

## 【 化 6 5 】



30

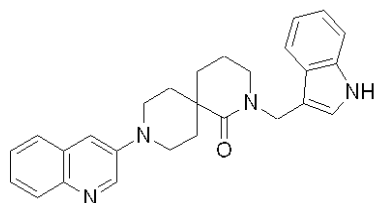
2 - ((1 - トシル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[ 5 . 5 ]ウンデカン - 1 - オン( 1 0 0 mg 、 0 . 1 5 mmol 、 1 . 7 モル当量( moleq ) T F A 含有 ) 、 3 - プロモキノリン( 4 9 mg 、 0 . 2 3 mmol ) 、 P d <sub>2</sub> d b a <sub>3</sub> ( 7 mg 、 7 . 7 μmol ) 、 ナトリウム t - ブタノレート( 4 5 mg 、 0 . 4 6 mmol ) 、 2 - ( 2 - ジシクロヘキシルホスファニルフェニル ) - N , N - ジメチルアニリン( DavePhos 、 6 . 1 mg 、 0 . 0 1 5 mmol ) および乾燥ジオキサン( 2 mL ) をマイクロ波管に仕込み、アルゴンを通気した。管を密閉し、懸濁液を 1 0 0 °C で 1 時間、マイクロ波条件下に加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた褐色油状物をフラッシュクロマトグラフィー( E t O A c / ヘプタン 3 : 1 ) で精製して、表題化合物を得た( 6 3 mg 、 6 8 % )。 [LCMS *R*<sub>tA</sub> = 1.31分, [M+H]<sup>+</sup> = 579.2]。

40

## 【 0 2 3 4 】

d) 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 3 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[ 5 . 5 ]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 6 6】



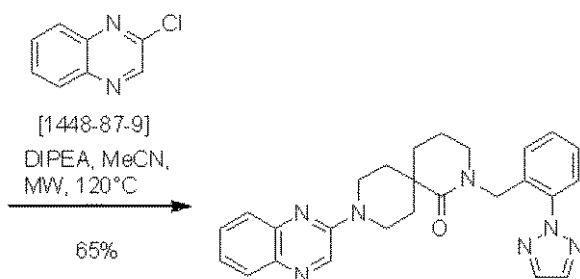
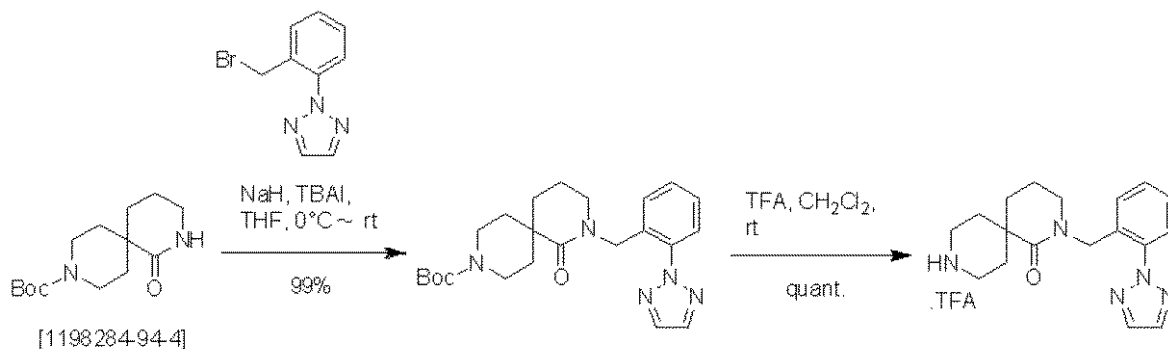
9-(キノリン-3-イル)-2-(((1-トシル-1H-インドール-3-イル)メチル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン(60 mg、0.1 mmol)および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (150 mg、0.46 mmol) のメタノール(2 mL)中の混合物を、18時間還流下に加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、表題化合物を得た(31 mg、71%)。[ $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 10.94 (br. s., 1 H), 8.86 (d, 1 H), 7.86-7.83 (m, 1 H), 7.77-7.75 (m, 1 H), 7.56-7.52 (m, 2 H), 7.48-7.43 (m, 2 H), 7.34 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.77-3.68 (m, 2 H), 3.19-3.13 (m, 2 H), 3.06 (t, 2 H), 2.30-2.19 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H), 1.72-1.63 (m, 2 H), 1.60-1.50 (m, 2 H); LCMS  $\text{Rt}_A = 1.05$ 分,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425.3$ ]。

## 【0235】

方法 N :

実施例 49 : 2-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン

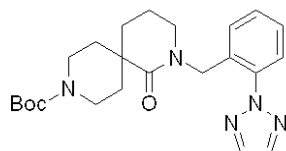
## 【化 6 7】



## 【0236】

a) 2-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンジル)-1-オキソ-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボン酸 tert-ブチル

## 【化 6 8】



NaH (308 mg、7.69 mmol、鉱油中 60%) を、氷冷した 1 - オキソ - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル[1198284-94-4] (1.127 g、4.08 mmol)、2 - (2 - (ブロモメチル)フェニル) - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール (構成要素として別に記載) (1.0 g、4.16 mmol) および TBAI (78 mg、0.208 mmol) の THF (30 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応混合物を rt に温め、4 時間撹拌した。混合物に水を添加し、溶液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、濾過し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下に濃縮した。生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 勾配 5% - 65% 酢酸エチル / ヘプタン) で精製して、表題化合物を得た (1.77 g、99%)。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.11 (s, 2 H), 7.61-7.59 (m, 1 H), 7.52-7.46 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 3.69-3.65 (m, 2 H), 3.11-3.07 (m, 2 H), 3.03 (br s, 2 H), 1.86-1.72 (m, 6 H), 1.45-1.40 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.17, [M+H]<sup>+</sup> = 426.4]。

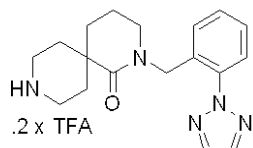
10

20

## 【0 2 3 7】

b) 2 - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン (TFA 塩)

## 【化 6 9】



30

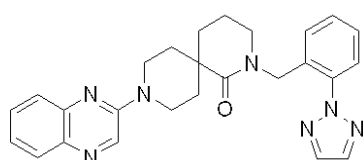
2 - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 1 - オキソ - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5] - ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチル (1.76 g、4.09 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、TFA (3.15 mL、40.9 mmol) を添加した。溶液を 25 分間、rt で撹拌した。反応完了後、混合物を蒸発乾固した。残留物を高真空で乾燥させて、表題化合物を固体として得た (2.79 g、quant.)。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.42 (br s, 2 H), 8.11 (s, 2 H), 7.64-7.60 (m, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.24-3.18 (m, 2 H), 3.13-3.11 (m, 2 H), 3.09-2.97 (m, 2 H), 2.13-2.04 (m, 2 H), 1.82-1.70 (m, 4 H), 1.65-1.55 (m, 2 H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 0.60, [M+H]<sup>+</sup> = 326.3]。

40

## 【0 2 3 8】

c) 2 - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

## 【化 7 0】



撹拌中の 2 - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 2, 9 - ジ

50

アザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン(TFA塩)(200mg、0.354mmol、2.0モル当量(moleq).TFA含有)およびジイソプロピルエチルアミン(0.64mL、3.61mmol)のアセトニトリル溶液(1mL)に、2-クロロキノキサリン[1448-87-9](121mg、0.72mmol)を添加した。混合物を120℃で40分間、マイクロ波条件下に加熱した。反応混合物をr.t.に冷却し、減圧下に濃縮した。粗混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：勾配10%-100%酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、表題化合物を得た(106mg、65%)。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.81 (s, 1 H), 8.11 (s, 2 H), 7.80 (d, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.56 - 7.59 (m, 2 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 4.54 (br. s, 2 H), 4.19 - 4.29 (m, 2 H), 3.39 - 3.49 (m, 2 H), 3.13 (t, 2 H), 1.99 - 2.10 (m, 2 H), 1.84 - 1.92 (m, 2 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 2 H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.16, [M+H]<sup>+</sup> = 454.4]。

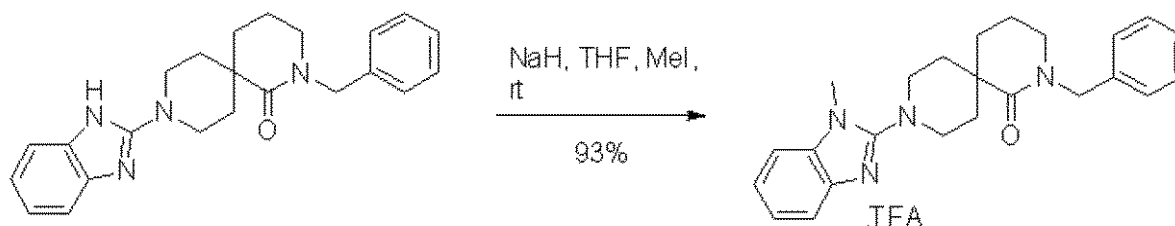
10

【0239】

方法O:

実施例50: 2-ベンジル-9-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン(TFA塩)

【化71】



20

表題化合物を9-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-ベンジル-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン(方法Nに従い製造)から、次のとおりのメチル化を介して製造した:

NaH(5.3mg、0.22mmol、95%)を、氷冷した9-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-ベンジル-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン(方法Nに従い製造)(50mg、0.1mmol)のTHF(2mL)溶液に添加した。得られた混合物を0℃で20分間撹拌した。ヨウ化メチル(0.014mL、0.22mmol)を0℃で添加し、反応混合物を18時間かけてr.t.に温めた。2N HCl(1mL)で反応を停止させ、溶液混合物を真空下に蒸発させた。生成物を分取逆相LC SunFire C18 OBD 5mm 30×100mmで流速50ml/分の16分間直線勾配(移動相0.1%TFAの水溶液(A):アセトニトリル(B)勾配)で精製して、表題化合物をTFA塩として得た(48mg、93%)。[<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.63 - 1.73 (m, 2 H) 1.74 - 1.82 (m, 2 H) 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 2.14 - 2.28 (m, 2 H) 3.15 - 3.31 (m, 2 H) 3.46 - 3.62 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.76 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 7.20 (d, J=7.27 Hz, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 7.33 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 7.35 - 7.39 (m, 2 H) 7.43 - 7.52 (m, 1 H) 7.55 - 7.69 (m, 1 H); LCMS Rt<sub>B</sub> = 1.65, [M+H]<sup>+</sup> = 389.2]。

30

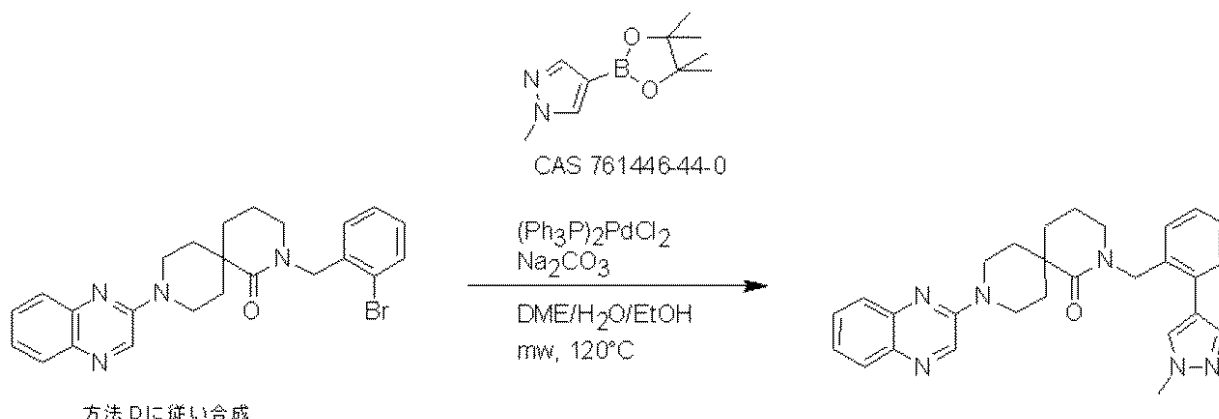
40

【0240】

方法P:

実施例51: 2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン

## 【化 7 2】

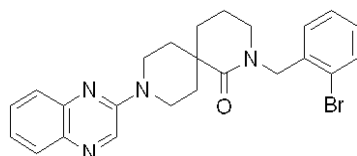


10

## 【 0 2 4 1】

a) 2 - ( 2 - ブロモベンジル ) - 9 - ( キノキサリン - 2 - イル ) - 2 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 1 - オン

## 【化 7 3】



20

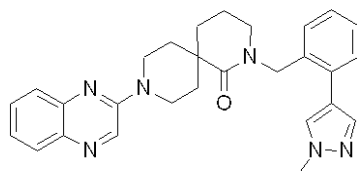
2 - ( 2 - ブロモベンジル ) - 9 - ( キノキサリン - 2 - イル ) - 2 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 1 - オンを方法 D に従い合成した。[ $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 8.81 (s, 1 H), 7.79 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.61 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.21 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.19 - 4.31 (m, 2 H), 3.45 (br. t,  $J=10.6$ , 10.6 Hz, 2 H), 3.25 (t,  $J=5.9$  Hz, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 1.89 - 1.97 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 1.58 - 1.68 (m, 2 H); LCMS  $R_{\text{tD}}$  = 2.88 分,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465.0/467.0$ 。

30

## 【 0 2 4 2】

b) 2 - ( 2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンジル ) - 9 - ( キノキサリン - 2 - イル ) - 2 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 1 - オン

## 【化 7 4】



40

2 - ( 2 - ブロモベンジル ) - 9 - ( キノキサリン - 2 - イル ) - 2 , 9 - ジアザスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン - 1 - オン ( 58 mg、0.11 mmol )、1 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール [ 761446 - 44 - 0 ] ( 34 mg、0.16 mmol )、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  および炭酸ナトリウム ( 39 mg、0.37 mmol ) の溶媒混合物 DME /  $\text{H}_2\text{O}$  / EtOH ( 2 ml、7 : 3 : 2 ) 中の混合物をマイクロ波管に仕込んだ。管を密閉し、懸濁液を 120 で 1 時間、マイクロ波条件下に加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮した。メタノールを添加し、混合物を PL-THIOL MP SPE カートリッジ ( 予め MeOH で洗浄 ) で濾過し、蒸発させて、100 mg の黄色油状物を得て、それを分取 HPLC ( カラム Waters Sunfire C18、5  $\mu\text{m}$ 、4.6  $\times$  50 mm、流速 5 mL / 分、溶媒 A : 水 + 0.1 % TFA ; 溶媒 B : アセトニトリル + 0.1 % TFA / 勾

50

配 5 - 1 0 0 % B を 2 . 5 分 間 ) で 精 製 し た 。 生 成 物 含 有 フ ラ ク シ ョ ン を 重 炭 酸 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 で p H 7 に 合 わ せ 、 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し て 、 表 題 化 合 物 を 得 た ( 3 5 m g 、 6 6 % ) 。  
 $^1\text{H}$  NMR ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  ) ppm 8.84 ( s , 1 H ) , 7.92 ( s , 1 H ) , 7.81 ( d , J=8.1 Hz , 1 H ) , 7.54 - 7.64 ( m , 3 H ) , 7.32 - 7.42 ( m , 2 H ) , 7.22 - 7.31 ( m , 2 H ) , 7.02 - 7.11 ( m , 1 H ) , 4.59 ( s , 2 H ) , 4.22 - 4.34 ( m , 2 H ) , 3.44 ( t , J=11.1 Hz , 2 H ) , 3.13 ( t , J=5.9 Hz , 2 H ) , 2.02 - 2.13 ( m , 2 H ) , 1.86 - 1.95 ( m , 2 H ) , 1.75 - 1.85 ( m , 2 H ) , 1.61 ( d , J=13.5 Hz , 2 H ) ; LCMS  $R_{tC} = 3.11$  分 ,  $[M+H]^+ = 467.2$  ] 。

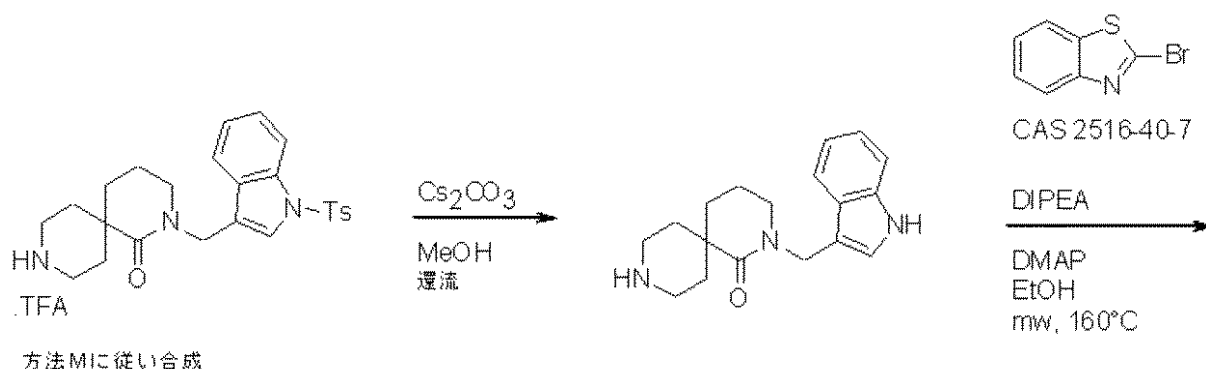
【 0 2 4 3 】

方 法 Q :

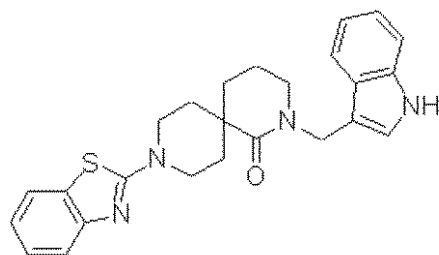
実 施 例 5 2 : 2 - ( ( 1 H - イ ン ド ー ル - 3 - イ ル ) メ チ ル ) - 9 - ( ベ ン ゾ [ d ] チ ア ザ ー ル - 2 - イ ル ) - 2 , 9 - ジ ア ザ ス ピ ロ [ 5 . 5 ] ウ ン デ カ ン - 1 - オ ン

10

【 化 7 5 】



20

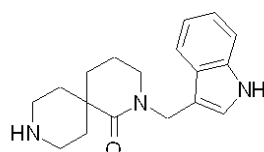


30

【 0 2 4 4 】

a) 2 - ( ( 1 H - イ ン ド ー ル - 3 - イ ル ) メ チ ル ) - 2 , 9 - ジ ア ザ ス ピ ロ [ 5 . 5 ] ウ ン デ カ ン - 1 - オ ン

【 化 7 6 】



40

2 - ( ( 1 - ト シ ル - 1 H - イ ン ド ー ル - 3 - イ ル ) メ チ ル ) - 2 , 9 - ジ ア ザ ス ピ ロ [ 5 . 5 ] ウ ン デ カ ン - 1 - オ ン ( 1 5 g 、 2 3 m m o l ) お よ び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 4 5 g 、 1 3 9 m m o l ) の メ タ ノ ー ル ( 1 7 0 m l ) 中 の 混 合 物 を 、 還 流 下 に 2 . 5 時 間 加 熱 し た 。 溶 液 を 水 で 希 釈 し 、 飽 和 炭 酸 カ リ ウ ム 水 溶 液 で p H を 7 に 合 わ せ 、 水 相 を ジ ク ロ ロ メ タ ン で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 塩 水 で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 下 に 濃 縮 し て 、 6 . 6 9 g ( 9 9 % ) の 表 題 化 合 物 を ベ ー ジ ュ 色 泡 状 物 と し て 得 て 、 そ れ を さ ら に 精 製 し な っ た 。  
 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) ppm 10.91 ( br. s. , 1 H ) , 7.48 - 7.55 ( m , 1 H ) , 7 . 32 ( d , J=8.2 Hz , 1 H ) , 7.24 ( d , J=2.0 Hz , 1 H ) , 7.04 ( t , J=7.6 Hz , 1 H ) , 6.88 -

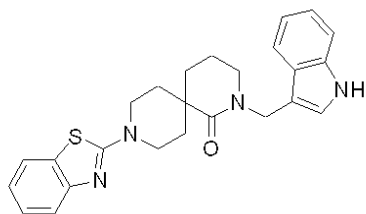
50

6.96 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.10 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 2.71 - 2.89 (m, 2 H), 2.51 - 2.69 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.54 - 1.73 (m, 4 H), 1.25 - 1.38 (m, 2 H); LCMS  $R_{tC} = 2.44$ 分,  $[M+H]^+ = 298.2$ 。

【0245】

b) 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン

【化77】



10

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン (60 mg、0.20 mmol) および 2 - プロモベンゾ[d]チアゾール[2516 - 40 - 7] (56 mg、0.26 mmol) のエタノール (0.7 ml) 溶液に、DIEA (176  $\mu$ l、1.0 mmol) および DMAPI (1.2 mg、0.01 mmol) を添加した。混合物を 160 で 1.25 時間、マイクロ波条件下に加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 2 : 3) で精製して、51 mg (56 %) の表題化合物を薄黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.96 (br. s., 1 H), 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.01 - 7.11 (m, 2 H), 6.96 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.82 - 3.96 (m, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.17 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 2 H), 1.61 - 1.74 (m, 2 H), 1.53 (d, J=13.7 Hz, 2 H); LCMS  $R_{tC} = 2.37$ 分,  $[M+H]^+ = 431.2$ 。

20

【0246】

表 1 b : 式 (I) の化合物

実施例 53 ~ 176 の化合物を、各合成方法 (SM) D ~ Q に従い合成した。LCMS : LCMS  $R_{tC}$ 、[分]、(方法)。

30

【表 7】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
53		2-(ベンゾ <sup>®</sup> [c][1,2,5]オキサジマゾール-5-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.45 (F)	429.4
54		2-(3-(ピリジン-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.41 (F)	464.3
55		2-(イソキノリン-5-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.36 (F)	437.9
56		2-((2-モルホリノピリジン-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.35 (F)	473.1
57		2-((1H-ピロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.37 (F)	427.2
58		2-(3-(ピリジン-4-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.37 (F)	464.4
59		2-(3-モルホリノベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.49 (E)	472.2
60		2-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.69 (F)	453.1
61		2-(3-(ピリミジン-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.55 (F)	464.7
62		2-(ピリジン-2-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.28 (E)	388.1
63		2-((2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサ <sup>®</sup> スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.49 (F)	454.1

10

20

30

40

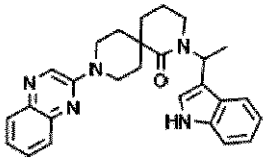
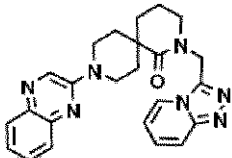
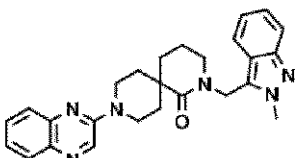
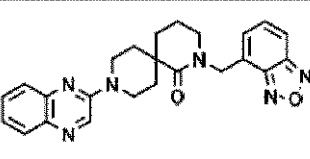
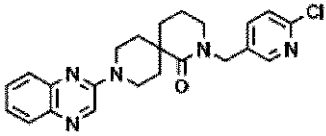
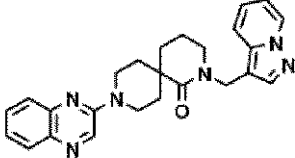
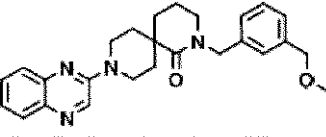
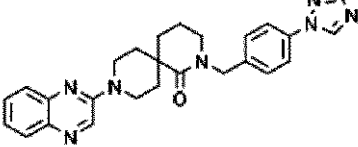
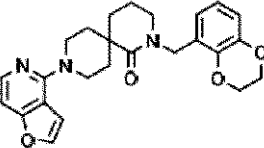
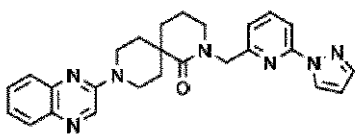


【表 8】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
64		2-(ピリジン-3-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	0.25 (F)	388.1
65		2-(3-(ピリジン-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	1.49 (E)	465.2
66		2-((1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	1.48 (E)	428.2
67		2-(ピリジン-4-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	0.12 (E)	388.1
68		2-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	0.12 (E)	402.1
69		2-((2-メチル-5-m-トリルチアゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	1.80 (F)	497.9
70		2-(イミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	0.26 (F)	426.9
71		2-((2-メチルイミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	0.22 (E)	441.2
72		2-((2-ブロモピリジン-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	1.40 (F)	466.0/ 468.0
73		2-((5-(3-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	0.41 (F)	見られ ず

【 0 2 4 7 】

【表 9】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
74		2-(1-(1H-インドール-3-イル)エチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	1.60 (F)	439.9
75		2-((1,2,4)トリアゾピ[4,3-a]ピリジン-3-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	0.54 (F)	428.0
76		2-((2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	E <sup>1</sup>	1.44 (E)	440.8
77		2-(ベンゾ <sup>c</sup> [1,2,5]オキサスピロ[4.5]ウンデカン-1-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	1.59 (E)	428.8
78		2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	1.42 (F)	421.8
79		2-(ピラゾピ[1,5-a]ピリジン-3-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	1.34 (F)	426.9
80		2-(3-(メキシメチル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	2.33 (D)	431.2
81		2-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	2.90 (C)	454.2
82		2-((2,3-ジヒドロベンゾ <sup>b</sup> [1,4]シオキサジン-5-イル)メチル)-9-(7-[3,2-c]ピリジン-4-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	0.22 (E)	434.1
83		2-((6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンテカン-1-オン	D	1.56 (E)	454.2

10

20

30

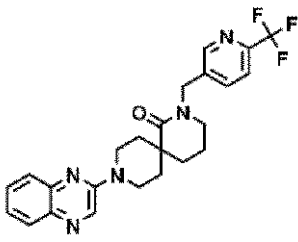
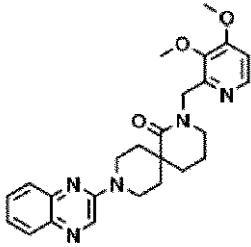
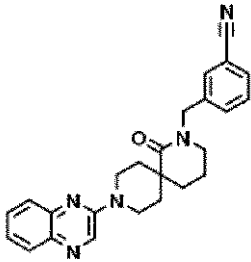
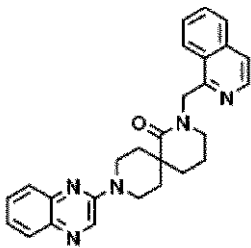
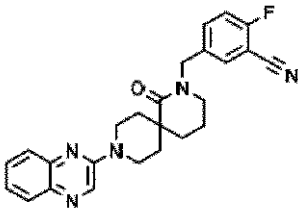
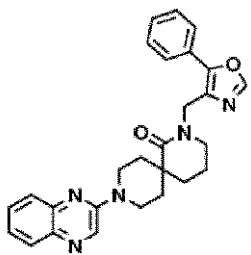
40

【表 10】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
84		2-((1,5-ジメチル-1H-イミダゾール-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	2.78 (C)	405.2
85		2-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.98 (H)	453.6
86		2-((1-ベンゾル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.85 (H)	467.6
87		2-((6-クロロ-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-8-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.08 (H)	478.0
88		2-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.90 (H)	392.5
89		2-((5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.98 (H)	433.5

【 0 2 4 8 】

【表 1 1】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
90		9-(キノキサリン-2-イル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.00 (H)	456.5
91		2-((3,4-ジメトキシフェニル)-9-(キノキサリン-2-イル)メチル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.89 (H)	448.5
92		3-((1-オキソ-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)メチル)ベンゾニトリル	D	0.98 (H)	412.5
93		2-(イソキサリン-1-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.83 (H)	438.6
94		2-フルオロ-5-((1-オキソ-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)メチル)ベンゾニトリル	D	1.01 (H)	430.5
95		2-((5-フェニルオキサゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	2.50 (D)	454.2

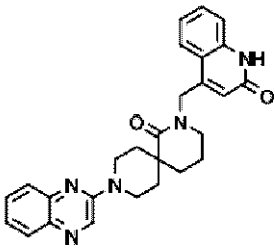
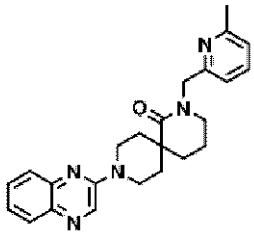
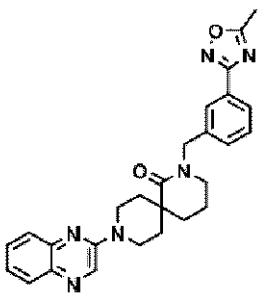
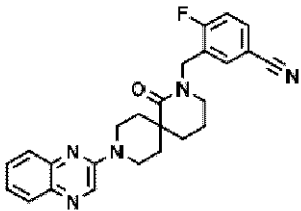
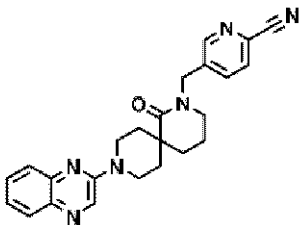
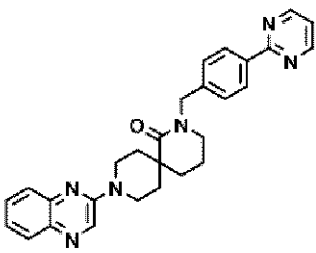
10

20

30

40

【表 1 2】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
96		4-((1-オキソ-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)メチル)キノリン-2(1H)-オン	D	0.87 (H)	454.6
97		2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.75 (H)	402.5
98		2-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.02 (H)	469.6
99		4-フルオロ-3-((1-オキソ-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)メチル)ベンゾニトリル	D	1.00 (H)	430.5
100		5-((1-オキソ-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)メチル)ピコリノニトリル	D	0.90 (H)	413.5
101		2-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.98 (H)	465.6

10

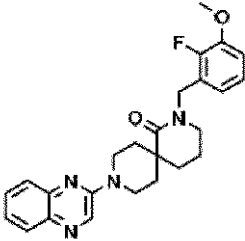
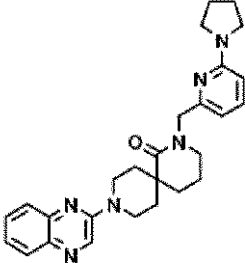
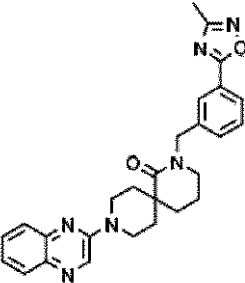
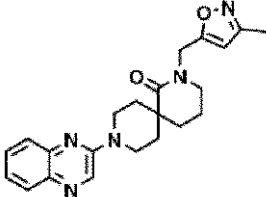
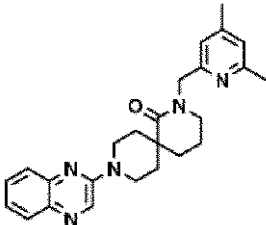
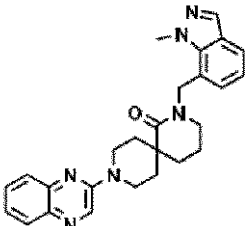
20

30

40

【 0 2 4 9 】

【表 13】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
102		2-(2-(2-フルオロ-3-メトキシベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.02 (H)	435.5
103		2-(((6-(ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.84 (H)	457.6
104		2-(3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.02 (H)	469.6
105		2-(((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.89 (H)	392.5
106		2-(((4,6-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.77 (H)	416.5
107		2-(((1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.98 (H)	441.6

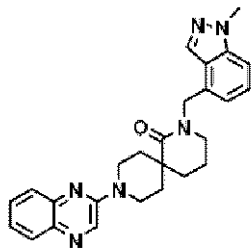
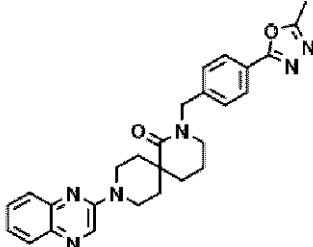
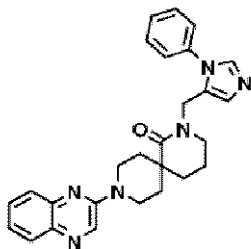
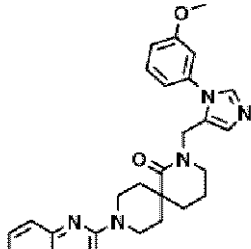
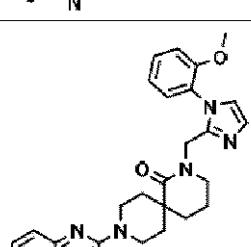
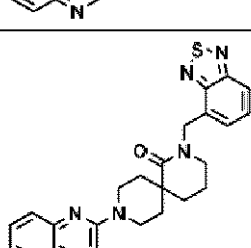
10

20

30

40

【表 1 4】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
108		2-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.97 (H)	441.6
109		2-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.93 (H)	469.6
110		2-((1-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.80 (H)	453.6
111		2-((1-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.82 (H)	483.6
112		2-((1-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.83 (H)	483.6
113		2-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-4-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.02 (H)	445.6

10

20

30

40

【表 15】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
114		2-((5-メチル-2-(チアゾール-4-イル)オキサゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.90 (H)	475.6
115		2-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.00 (H)	481.6
116		2-((2-(フラン-3-イル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	2.36 (D)	458.2
117		9-(キノキサリン-2-イル)-2-((2,2,8-トリメチル-4H-[1,3]シオキシン[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	2.71 (C)	488.2
118		2-((1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	2.72 (C)	467.2
119		2-((4-メチル-2-フェニルオキサゾール-5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	3.30 (C)	468.2
120		2-((6-フルオロ-4H-ベンゾ[d][1,3]シオキシン-8-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	3.20 (C)	463.2
121		2-((1H-インドール-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	2.71 (D)	426.2
122		2-((1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	3.00 (C)	455.2

10

20

30

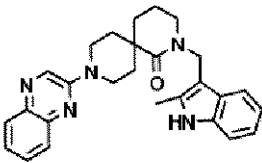
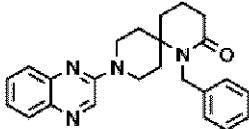
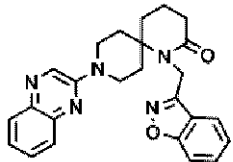
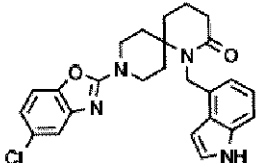
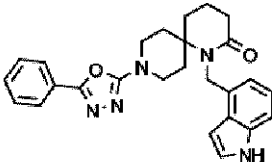
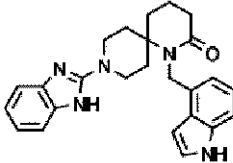
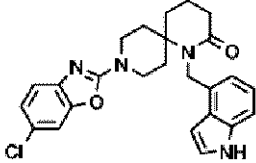
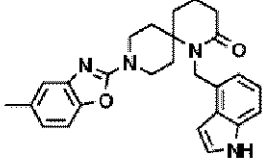
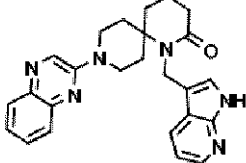
40



【表 16】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
123		2-((1H-インドール-5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	2.31 (D)	426.2
124		2-((1-オキソ-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)メチル)ベンゾトリアゾール	D	3.13 (C)	412.2
125		2-(5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.65 (E)	468.2
126		2-(インドリン-4-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D <sup>2</sup>	0.21 (F)	428.2
127		2-((4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.36 (F)	454.1
128		2-(2-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.95 (F)	468.1
129		2-((1H-インダゾール-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.38 (E)	427.2
130		2-((1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q <sup>1</sup>	2.80 (D)	440.2
131		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	E	1.73 (E)	449.1
132		2-((3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサシオン-8-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	E <sup>3</sup>	1.32 (E)	444.2

【表 17】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
133		2-((2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	E	1.61 (F)	440.0
134		1-ベンジル-9-(キノキサリン-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン	F	1.59 (E)	387.3
135		1-(ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イルメチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン	F	1.46 (E)	428.1
136		1-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン	G	1.57 (E)	449.1
137		1-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン	G	1.29 (F)	442.2
138		1-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン	G	0.12 (E)	414.1
139		1-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン	G	1.54 (F)	449.0
140		1-((1H-インドール-4-イル)メチル)-9-(5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン	G	1.43 (F)	429.0
141		1-((1H-ビス[2,3-b]トリジジン-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-1,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン	H	0.28 (E)	427.2

10

20

30

40

【表 18】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
142		2-((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D <sup>1</sup>	1.82 (F)	441.0
143		1-((1-メチル-1H-ピロリジン-3-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-1,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン	H <sup>4</sup>	0.83 (F)	441.2
144		2-((4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジソン-8-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	E <sup>5</sup>	1.66 (E)	458.2
145		2-((1-メチルインドリン-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D <sup>6</sup>	1.79 (F)	442.1
146		2-((1H-イントール-3-イル)メチル)-9-(ピリト[3,2-b]ピラジソン-7-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	M	0.87 (A)	427.0
147		2-(3-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	N	1.22 (A)	468.5
148		2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	P	3.11 (C)	467.2
149		2-(2-(オキサゾール-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	P	3.21 (C)	454.2
150		2-(2-(フラン-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	P	2.96 (D)	453.2
151		2-(2-(ピリジソン-2-イル)ベンジル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアサスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	P	2.97 (C)	465.2

【0252】

【表 19】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
152		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9- (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イ ル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン -1-オン	Q	0.75 (A)	414.1
153		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(6- メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	2.54 (D)	445.2
154		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(4- フェニルピリミジン-2-イル)-2,9-ジアザ スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	1.13 (I)	452.6
155		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9- (7H-ビクロ[2,3-d]ピリミジン-4-イ ル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン -1-オン	Q	0.85 (A)	415.8
156		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(7 [3,2-c]ピリミジン-4-イル)-2,9-ジアザ スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	2.84 (C)	415.2
157		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(4- メチルピラジン-1-イル)-2,9-ジアザ スピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.81 (I)	440.6

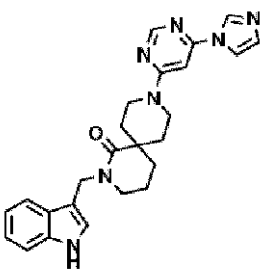
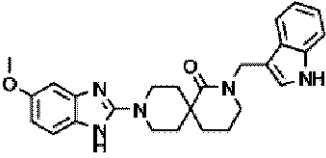
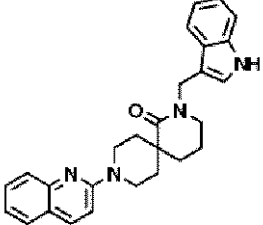
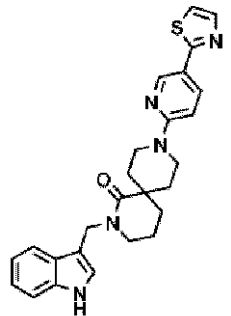
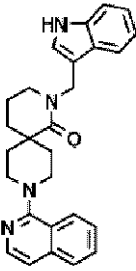
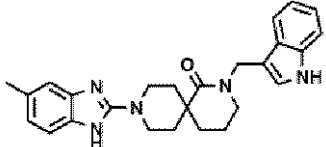
10

20

30

40

【表 20】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
158		9-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.81 (I)	442.5
159		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.82 (I)	444.6
160		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(キノリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.84 (I)	425.6
161		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(5-(チアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.89 (I)	458.6
162		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(1-キノリン-1-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.85 (I)	425.6
163		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.84 (I)	428.6

10

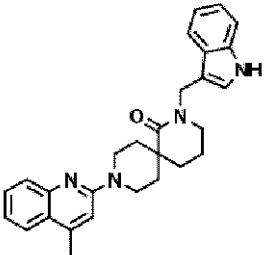
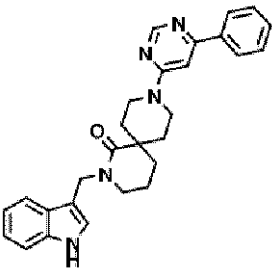
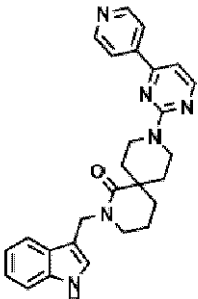
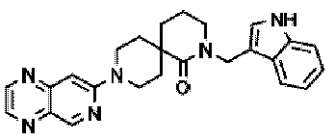
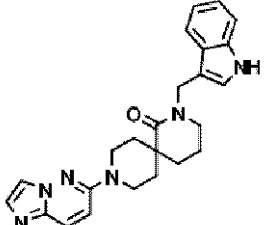
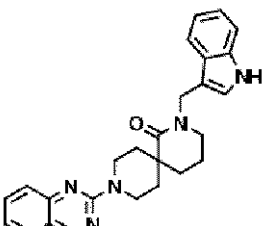
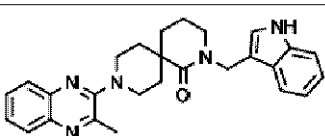
20

30

40

【 0 2 5 3 】

【表 2 1】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
164		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(4-メチルピリジン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.88 (I)	439.6
165		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(6-フェニルピリミジン-4-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.93 (A)	452.8
166		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(4-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.87 (I)	453.6
167		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(ピリト[4,3-b]ピリジン-7-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	1.05 (A)	427.8
168		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(イミダゾ[1,2-b]ピリジン-6-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.79 (I)	415.5
169		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(キナゾリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	0.90 (I)	426.5
170		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(3-メチルキノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	1.19 (I)	440.6

10

20

30

40

【表 2 2】

実施例	構造	名称	SM	LCMS	[M+H] <sup>+</sup>
171		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(5-フェニル-1,3,4-チアゾール-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	1.18 (I)	458.6
172		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	1.32 (I)	475.6
173		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	1.24 (A)	456.4
174		2-((1H-インドール-3-イル)メチル)-9-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	Q	1.15 (A)	442.4
175		2-((5-メチル-2-フェニル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	1.80 (E)	468.1
176		2-((2-イソプロポキシ-4-オキソ-4H-ピリミジン-5-イル)メチル)-9-(キノキサリン-2-イル)-2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン	D	0.95 (H)	420.5

10

20

30

40

<sup>1</sup> 記載の方法と続く最終工程でのヨウ化メチルによるアルキル化により合成

<sup>2</sup> 構成要素 A 1 2 6 を使用する合成方法 D と続く最終工程における T F A での脱保護により合成

<sup>3</sup> N - トシル保護構成要素を使用する方法 E と、続く最終工程における N a O M e の T H F : M e O H 溶液で、 1 1 0 の脱保護により合成

<sup>4</sup> 実施例 1 4 1 からヨウ化メチルでのアルキル化により合成

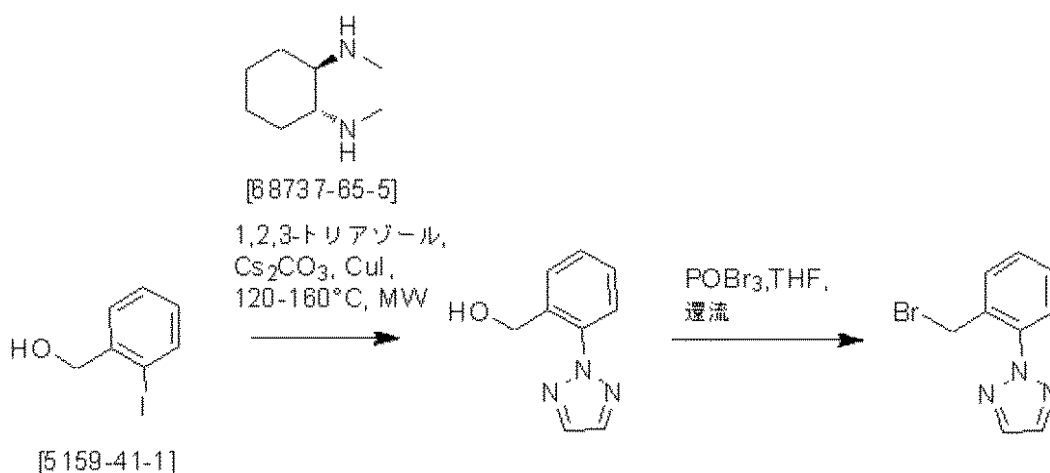
<sup>5</sup> 実施例 1 3 2 からヨウ化メチルでのアルキル化により合成

<sup>6</sup> 実施例 1 2 6 からヨウ化メチルでのアルキル化により合成

【 0 2 5 4 】

50

構成要素 K 4 9 : 2 - ( 2 - ( ブロモメチル ) フェニル ) - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール  
【化 7 8】



10

## 【 0 2 5 5】

## a) ( 2 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) フェニル ) メタノール

( 2 - ヨードフェニル ) メタノール [ 5 1 5 9 - 4 1 - 1 ] ( 1 . 5 0 g 、 6 . 4 1 mmol ) 、 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール ( 0 . 7 9 7 g 、 1 1 . 5 4 mmol ) 、 *trans* - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン [ 6 8 7 3 7 - 6 5 - 5 ] ( 0 . 0 9 1 g 、 0 . 6 4 1 mmol ) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 3 . 7 6 g 、 1 1 . 5 4 mmol ) の DMF ( 1 5 mL ) 中の混合物に、 $\text{CuI}$  ( 0 . 6 1 g 、 3 . 2 0 mmol ) を添加し、反応混合物をマイクロ波で、20 分間、120 および 15 分間、160 で撹拌した。反応混合物を *rt* に冷却し、濾過して、固体を除去した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 溶離剤 : 勾配 1 0 % - 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘプタン ) で精製して、表題化合物を得た ( 1 . 4 6 g 、 6 4 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) ppm 8.10 ( s , 2 H ) , 7.74 ( d ,  $J=7.53$  Hz , 1 H ) , 7.61 ( dd ,  $J=8.03$  , 1.25 Hz , 1 H ) , 7.52 ( td ,  $J=7.53$  , 1.25 Hz , 1 H ) , 7.44 ( m , 1 H ) , 5.26 ( t ,  $J=5.40$  Hz , 1 H ) , 4.59 ( d ,  $J=5.02$  Hz , 2 H ) ; LCMS  $\text{Rt}_A = 0.68$  ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176.1$  ]。

20

## 【 0 2 5 6】

## b) 2 - ( 2 - ( ブロモメチル ) フェニル ) - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

撹拌中の ( 2 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) フェニル ) メタノール ( 3 7 mg 、 0 . 2 0 9 mmol ) の THF ( 1 mL ) 溶液に、 $\text{PBr}_3$  ( 0 . 0 2 4 mL 、 0 . 2 5 1 mmol ) を添加し、混合物を 70 で 20 分間加熱した。混合物を *rt* に冷却し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液に注ぎ、ジクロロメタン ( 2  $\times$  ) で抽出した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 溶離剤 : 勾配 1 0 % - 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘプタン ) で精製して、表題化合物を得た ( 2 8 mg 、 5 4 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) ppm 8.17 ( s , 2 H ) , 7.69 ( ddd ,  $J=7.5$  9 , 3.58 , 1.63 Hz , 2 H ) , 7.53 ( dqd ,  $J=14.74$  , 7.51 , 7.51 , 7.51 , 1.63 Hz , 2 H ) , 4.9 6 ( s , 2 H ) ; LCMS  $\text{Rt}_A = 1.02$  ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238.2/240.2$  ]。

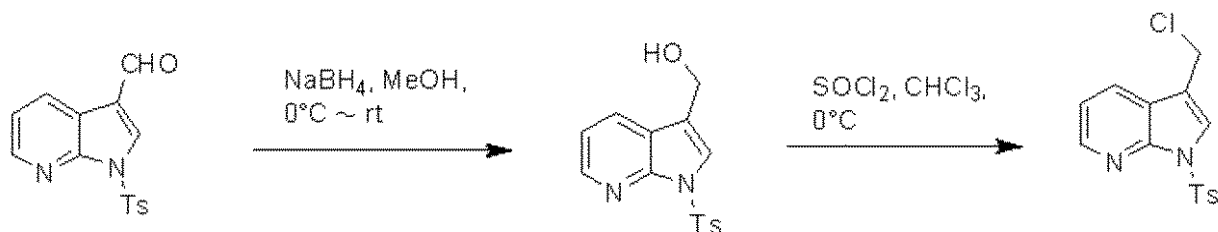
40

## 【 0 2 5 7】

## 構成要素 A 5 7 : 3 - ( クロロメチル ) - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン



## 10

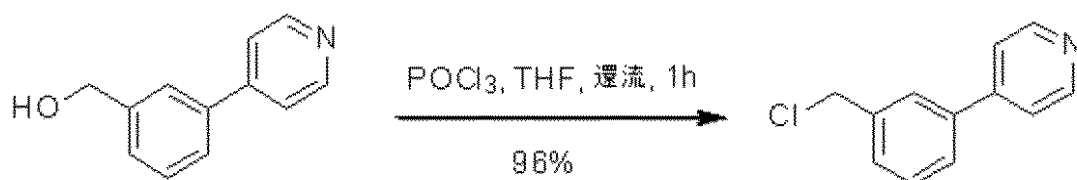


20

## 30

## 40

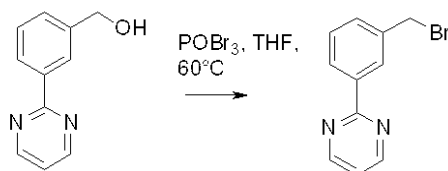
【化 8 0】



[85553-55-5]

構成要素 A 6 1 : 2 - ( 3 - ( ブロモメチル ) フェニル ) ピリミジン

## 【化 8 1】



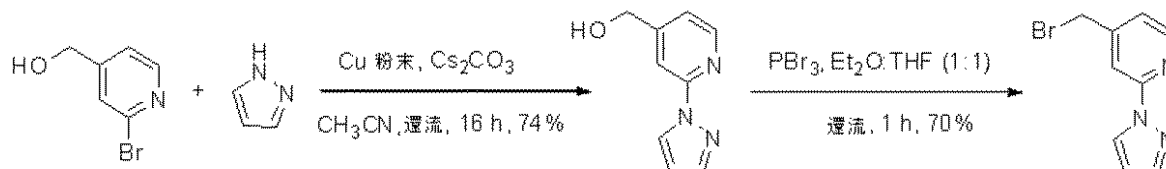
[892502-12-4]

10 攪拌中の(3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノール[892502-12-4] (2.48 g、12.92 mmol)のTHF(25 mL)溶液に、POBr<sub>3</sub>(4.81 g、16.79 mmol)を添加し、混合物を60℃で90分間加熱した。混合物をrtに冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注ぎ、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：勾配5% - 40%酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、表題化合物を得た(2.59 g、80%)。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.92 (d, J=5.0 Hz, 2 H), 8.48 (t, J=1.6 Hz, 1 H), 8.32 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.47 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.04, [M+H]<sup>+</sup> = 249.2/251.2]。

## 【0262】

構成要素 A 6 3 : 4-(プロモメチル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン

## 【化 8 2】



[118289-16-0]

## 【0263】

a) (2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)メタノール

(2-ブロモピリジン-4-イル)メタノール[118289-16-0](370 mg、2.00 mmol)、1H-ピラゾール(204 mg、3.00 mmol)、Cu粉末(26 mg、0.40 mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.30 g、4.00 mmol)のアセトニトリル溶液(4 mL)混合物を、還流下に16時間加熱した。反応混合物をrtに冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解させ、水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、有機層を減圧下蒸発させた。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：50%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を得た(260 mg、74%)。[LCMS Rt<sub>F</sub> = 0.31分, [M+H]<sup>+</sup> = 176.1]。

## 【0264】

b) 4-(プロモメチル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン

攪拌中の(2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)メタノール(175 mg、1.00 mmol)のジエチルエーテル(5 mL)溶液に、PBr<sub>3</sub>(0.11 mL、1.00 mmol)を0℃で滴下した。THF(5 mL)を得られた白色沈殿に添加し、混合物を65℃で1時間加熱した。混合物をrtに冷却し、酢酸エチル(5 mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 mL)に注いだ。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物を得た(165 mg、70%)。[LCMS Rt<sub>E</sub> = 1.33分, [M+H]<sup>+</sup> = 237.9/239.9]。

## 【0265】

構成要素 A 6 5 : 2-(3-(プロモメチル)フェニル)ピラジン

10

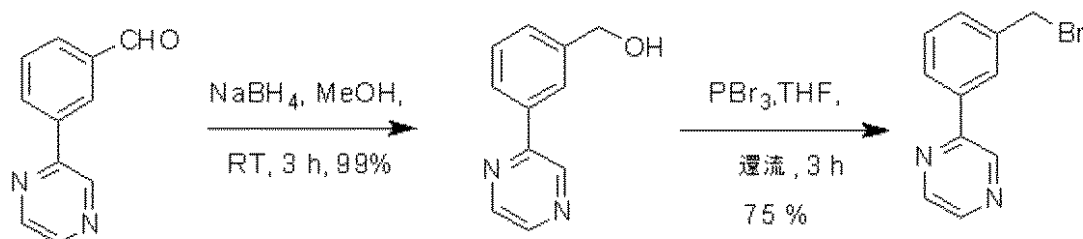
20

30

40

50

## 【化 8 3】



[376637-85-3]

10

## 【 0 2 6 6】

## a) (3 - (ピラジン - 2 - イル)フェニル)メタノール

攪拌中の 3 - (ピラジン - 2 - イル)ベンズアルデヒド [376637-85-3] (200 mg、1.09 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (82 mg、2.17 mmol) を 0 で添加し、10 分間攪拌した。混合物を r t に温め、3 時間攪拌した。混合物を減圧下に 45 で濃縮した、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を添加し、酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物を液体として得た (200 mg、99%)。[LCMS  $R_{\text{t}} = 0.20$  分,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 187.0$ ; TLC  $R_{\text{f}} = 0.26$  (酢酸エチル / ヘキサン 50 : 50)]。

20

## 【 0 2 6 7】

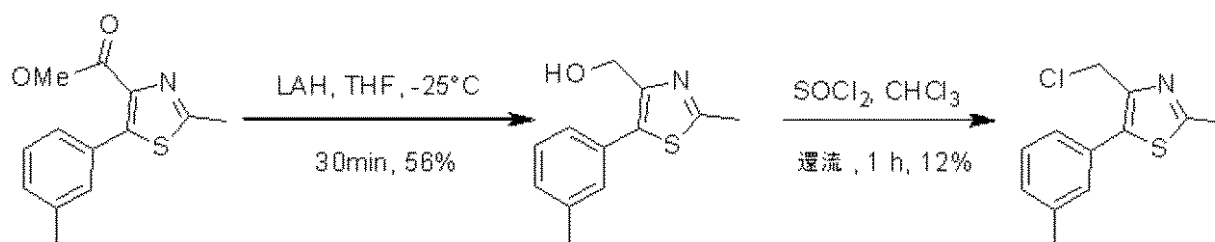
## b) 2 - (3 - (ブロモメチル)フェニル)ピラジン

攪拌中の (3 - (ピラジン - 2 - イル)フェニル)メタノール (200 mg、1.08 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、 $\text{PBr}_3$  (349 mg、1.29 mmol) を 0 で滴下し、10 分間攪拌した。反応混合物を 3 時間還流したを添加した。混合物を r t に冷却し、氷冷飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × ) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物を得た (200 mg、75%)。[TLC  $R_{\text{f}} = 0.54$  (酢酸エチル / ヘキサン 50 : 50)]。

## 【 0 2 6 8】

## 構成要素 A 6 9 : 4 - (クロロメチル) - 2 - メチル - 5 - m - トリルチアゾール

## 【化 8 4】



30

## 【 0 2 6 9】

## a) (2 - メチル - 5 - m - トリルチアゾール - 4 - イル)メタノール

攪拌中のリチウムアルミニウムヒドライド (139 mg、3.64 mmol) の THF (5 mL) 懸濁液に、2 - メチル - 5 - m - トリルチアゾール - 4 - カルボン酸メチル [1007873-98-4] (600 mg、2.43 mmol) の THF (5 mL) を -25 で添加し、30 分間攪拌した。水 (5 mL) を滴下し、混合物を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : 50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液) で精製して、表題化合物を得た (300 mg、56%)。[LCMS  $R_{\text{t}} = 0.32$  分,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 219.9$ ; TLC  $R_{\text{f}} = 0.20$  (メタノール / クロロホルム 10 : 90)]。

40

## 【 0 2 7 0】

## b) 4 - (クロロメチル) - 2 - メチル - 5 - m - トリルチアゾール

50

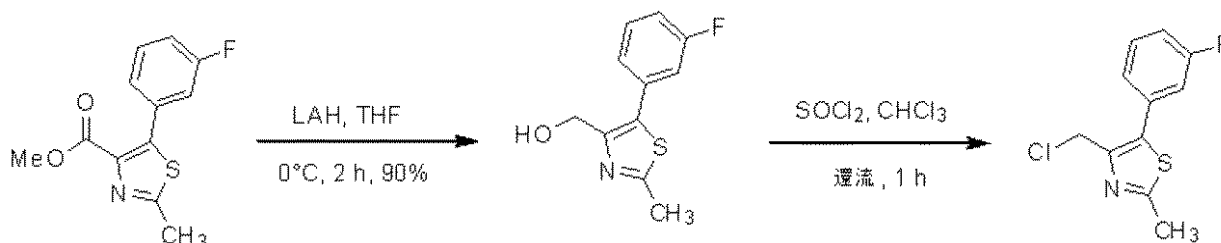
撈拌中の(2-メチル-5-m-トリルチアゾール-4-イル)メタノール(300mg、1.37mmol)のクロロホルム(10mL)溶液に、塩化チオニル(162mg、1.37mmol)をrtで滴下し、30分間撈拌し、1時間還流した。反応混合物をrtに冷却し、シリカゲル(10g)に直接吸着させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：7%酢酸エチルのヘキサン溶液)により、表題化合物を得た(40mg、12%)。[LCMS  $R_{t_F}$  = 1.70分,  $[M+H]^+$  = 238.0; TLC  $R_f$  = 0.54(メタノール/クロロホルム10:90)]。

【0271】

構成要素A73：4-(クロロメチル)-5-(3-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール

【化85】

10



表題化合物を構成要素A32に準じて、2工程で、5-(3-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸メチル[1007874-04-5]から合成した。

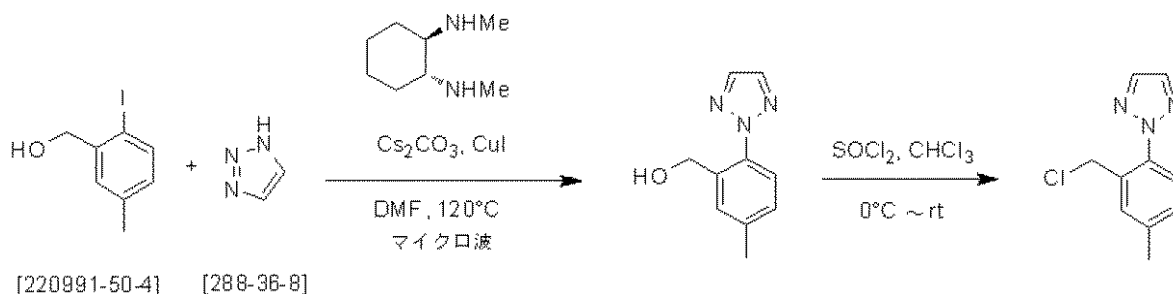
[TLC  $R_f$  = 0.57(メタノール/クロロホルム10:90)]。

20

【0272】

構成要素A125：2-(2-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール

【化86】



30

【0273】

a) (5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノール

表題化合物を構成要素K11について記載の方法に準じて、(2-ヨード-5-メチルフェニル)メタノール[220991-50-4]および1H-1,2,3-トリアゾールから合成した。[LCMS  $R_{t_E}$  = 0.47分,  $[M-H_2O+H]^+$  = 172.1; TLC  $R_f$  = 0.27(酢酸エチル/ヘキサン30:70)]。

【0274】

40

b) 2-(2-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール

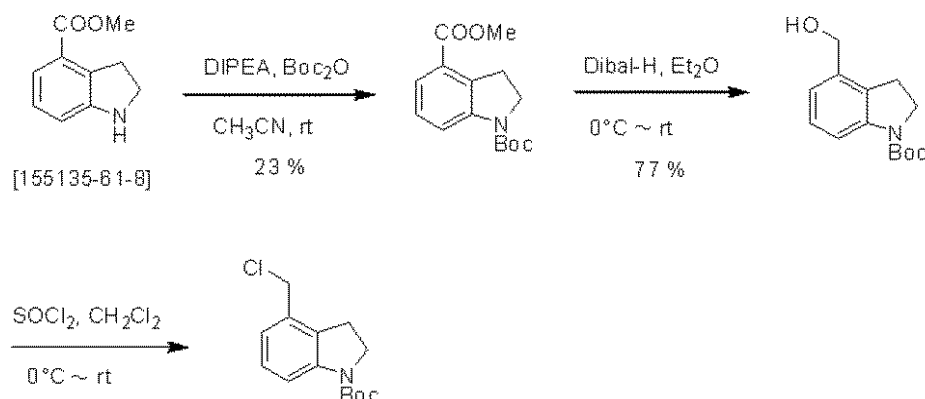
撈拌中の(5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノール(100mg、0.53mmol)のクロロホルム(3mL)溶液に、塩化チオニル(76mg、0.63mmol)を0で滴下し、1時間撈拌した。混合物をrtに温め、一夜撈拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL)を添加し、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下蒸発させて、表題化合物を得た(100mg、91%)。[TLC  $R_f$  = 0.59(酢酸エチル/ヘキサン30:70)]。

【0275】

構成要素A126：4-(クロロメチル)インドリン-1-カルボン酸tert-ブチル

50

## 【化 8 7】



10

## 【0 2 7 6】

## a) インドリン - 1, 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 4 - メチル

撹拌中のインドリン - 4 - カルボン酸メチル[155135-61-8](1.2 g、6.78 mmol)のアセトニトリル溶液(60 mL)に、 $\text{Boc}_2\text{O}$ (1.87 mL、8.14 mmol)およびDMA P(166 mg、1.36 mmol)を添加し、rtで16時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。水(30 mL)を添加し、酢酸エチル(2 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：2%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を得た(430 mg、23%)。[LCMS  $R_{\text{tE}}$  = 1.86分,  $[\text{M-Boc+H}]^+ = 178.1$ ; TLC  $R_{\text{f}}$  = 0.64(酢酸エチル/ヘキサン20:80)]。

20

## 【0 2 7 7】

## b) 4 - (ヒドロキシメチル)インドリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

撹拌中のメチルインドリン - 1, 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 4 - メチル(330 mg、1.19 mmol)のジエチルエーテル(5 mL)溶液に、ジイソブチルアルミニウムハイドライド(2.97 mL、2.97 mmol、トルエン中1 M)を添加し、rtで16時間撹拌した。反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液で反応停止させ、酢酸エチル(2 × )で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：15%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を得た(230 mg、77%)。[LCMS  $R_{\text{tE}}$  = 1.32分,  $[\text{M-Boc+H}]^+ = 150.1$ ; TLC  $R_{\text{f}}$  = 0.21(酢酸エチル/ヘキサン30:70)]。

30

## 【0 2 7 8】

## c) 4 - (クロロメチル)インドリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

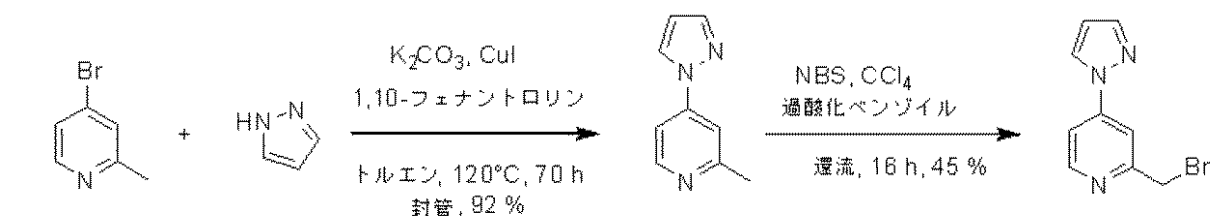
撹拌中の4 - (ヒドロキシメチル)インドリン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル(230 mg、0.92 mmol)のジクロロメタン(3 mL)溶液に、塩化チオニル(0.123 mL、1.02 mmol)を0 で滴下し、1時間撹拌した。混合物をrtに温め、一夜撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、高真空で乾燥させて、表題化合物を得た(217 mg、粗)。化合物を次工程に直接使用した。[TLC  $R_{\text{f}}$  = 0.86(酢酸エチル/ヘキサン20:80)]。

40

## 【0 2 7 9】

構成要素 A 1 2 7 : 2 - (プロモメチル) - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン

## 【化 8 8】



[22282-99-1]

[288-13-1]

50

## 【 0 2 8 0 】

## a) 2 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン

4 - ブロモ - 2 - メチルピリジン[22282-99-1]( 3 5 0 mg、 2 . 0 5 mmol)、 1 H - ピラゾール( 1 4 0 mg、 2 . 0 5 mmol)、 1 , 1 0 - フェナントリン( 7 4 mg、 0 . 4 1 mmol)および  $K_2CO_3$ ( 5 6 7 mg、 4 . 1 mmol)のトルエン( 2 mL)中の混合物に、  $CuI$ ( 1 9 mg、 0 . 1 mmol)を添加し、反応混合物を 1 2 0 で 7 0 時間、封管中で加熱した。反応混合物を r t に冷却し、水( 5 0 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン( 1 5 0 mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤： 3 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を得た( 3 0 0 mg、 9 2 % )。[ $^1H$  NMR ( 300 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 8.53 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.44-7.40 (m, 1 H), 6.52 (t, 1 H), 2.62 (s, 3 H); TLC  $R_f$  = 0.28(酢酸エチル / ヘキサン 3 0 : 7 0 )]。

10

## 【 0 2 8 1 】

## b) 2 - ( プロモメチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン

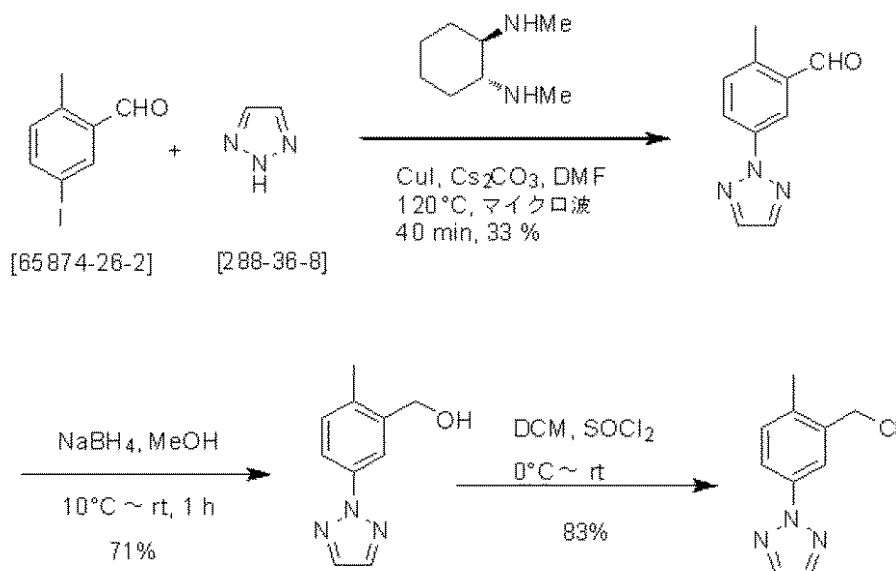
攪拌中の 2 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン( 3 0 0 mg、 1 . 9 mmol)の  $CCl_4$ ( 2 5 mL)溶液に、 N - プロモスクシンイミド( 3 0 4 mg、 1 . 7 1 mmol)および過酸化ベンゾイル( 2 3 mg、 0 . 0 9 mmol)を添加し、 1 6 時間加熱還流した。反応混合物を r t に冷却し、沈殿したスクシンイミドを濾過した。濾液をシリカゲルに吸着させ、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤： 5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を得た( 1 0 0 mg、 4 5 % )。[TLC  $R_f$  = 0.34(酢酸エチル / ヘキサン 3 0 : 7 0 )]。

20

## 【 0 2 8 2 】

構成要素 A 1 2 8 : 2 - ( 3 - ( クロロメチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

## 【 化 8 9 】



30

40

## 【 0 2 8 3 】

## a) 2 - メチル - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ベンズアルデヒド

表題化合物を構成要素 K 4 9 に記載の方法に準じて 5 - ヨード - 2 - メチルベンズアルデヒド[65874-26-2]および 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾールから製造した。[TLC  $R_f$  = 0.34(酢酸エチル / ヘキサン 5 : 9 5 )]。

## 【 0 2 8 4 】

## b) ( 2 - メチル - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) フェニル ) メタノール

攪拌中の 2 - メチル - 5 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル ) ベンズアルデヒド( 1 4 0 mg、 0 . 7 5 mmol)のメタノール( 1 0 mL)溶液に、  $NaBH_4$ ( 4 2 mg、 1 . 1 mmol)

50

l)を10 で添加し、10分間撹拌した。混合物をrtに温め、1時間撹拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(0.3mL)で反応停止させ、hyflowで濾過した。濾液を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤:30%酢酸エチル/ヘキサン溶液)で精製して、表題化合物を得た(100mg, 71%)。[TLC R<sub>f</sub> = 0.18(酢酸エチル/ヘキサン30:70)]。

【0285】

c) 2-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール

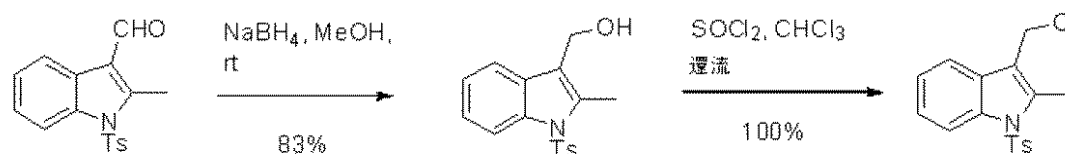
撹拌中の(2-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノール(100mg、0.53mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に、塩化チオニル(155mg、1.3mmol)を0 で滴下し、1時間撹拌した。混合物をrtに温め、一夜撹拌した。反応混合物を減圧下rtで濃縮し、高真空で乾燥させて、表題化合物を得た(90mg、83%)。化合物をさらに精製せずに直接次工程に使用した。[TLC R<sub>f</sub> = 0.66(酢酸エチル/ヘキサン30:70)]。

10

【0286】

構成要素B133:3-(クロロメチル)-2-メチル-1-トシル-1H-インドール

【化90】



20

[104142-15-6]

【0287】

a) (2-メチル-1-トシル-1H-インドール-3-イル)メタノール

撹拌中の2-メチル-1-トシル-1H-インドール-3-カルボアルデヒド[104142-15-6](1.2g、3.83mmol)のメタノール(40mL)溶液に、NaBH<sub>4</sub>(145mg、3.83mmol)を0 で添加し、10分間撹拌した。混合物をrtに温め、4時間撹拌した。混合物を減圧下に45 で濃縮した、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を添加し、酢酸エチル(2x)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、塩水および無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物を薄黄色液体として得た(1.0g、83%)。[TLC R<sub>f</sub> = 0.16(酢酸エチル/ヘキサン30:70)]。

30

【0288】

b) 3-(クロロメチル)-2-メチル-1-トシル-1H-インドール

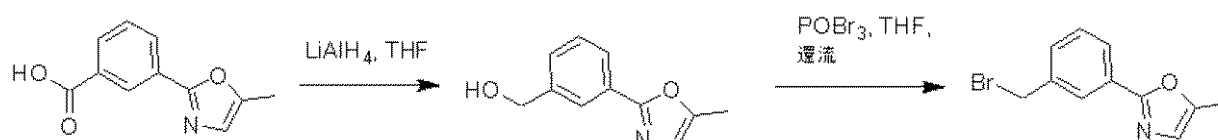
撹拌中の(2-メチル-1-トシル-1H-インドール-3-イル)メタノール(500mg、1.59mmol)のクロロホルム(20mL)溶液に、塩化チオニル(0.23mL、3.18mmol)を0 で滴下し、10分間撹拌した。混合物を3.5時間還流下に加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、減圧下に蒸発乾固して、表題化合物を得た(550mg、quant.)。化合物をさらに精製せずに直接次工程に使用した。[TLC R<sub>f</sub> = 0.58(酢酸エチル/ヘキサン20:80)]。

40

【0289】

構成要素K147:2-(3-(ブロモメチル)フェニル)-5-メチルオキサゾール

【化91】



[628297-39-2]

50

## 【0290】

a) (3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)フェニル)メタノール

攪拌中のLiAlH<sub>4</sub> (0.29 g、7.41 mmol)のTHF (12 mL)懸濁液に、3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)安息香酸[628297 - 39 - 2] (1.21 g、5.84 mmol)のTHF (3 mL)溶液を25 (発熱)で滴下し、混合物を35 で30分間攪拌した。混合物を1N HCl水溶液に注ぎ、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：勾配10% - 100%酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、表題化合物を得た(0.88 g、80%)。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.00 (s, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H), 7.42 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 4.75 (br. s., 2 H), 2.39 (s, 3 H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 0.75, [M+H]<sup>+</sup> = 190.1]。

10

## 【0291】

b) 2 - (3 - (プロモメチル)フェニル) - 5 - メチルオキサゾール

攪拌中の(3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)フェニル)メタノール(0.79 g、4.13 mmol)のTHF (15 mL)溶液に、POBr<sub>3</sub> (1.93 g、6.61 mmol)を5 で少しずつ添加した。反応混合物をrtに温め、60 で4時間加熱した。混合物をrtに冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注ぎ、TBME (2×)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤：勾配5% - 40%酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、表題化合物を得た(0.88 g、84%)。[<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.01 - 8.07 (m, 1 H), 7.93 (ddd, J=6.7, 2.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 6.85 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 2.41 (d, J=1.3 Hz, 3 H); LCMS Rt<sub>A</sub> = 1.10, [M+H]<sup>+</sup> = 252.1/254.1]。

20

## 【0292】

放射性リガンド結合アッセイ(実施例1~38)

粗細胞膜調製のために、ヒトオレキシン1またはヒトオレキシン2受容体を発現する細胞(CHO、チャイニーズハムスター卵巣またはHEK、ヒト胚腎臓)をHEPES (10 mM、pH 7.5)で洗浄し、培養プレートを同緩衝液を用いてこすり取り、4 で5分間、2500×gで遠心分離した。細胞ペレットを-80 で貯蔵するか、直接使用した。実験前に、細胞膜を、Polytronホモゲナイザーで50 Hz、20秒の均質化により結合アッセイ緩衝液(10 mM HEPES、0.5% (w/v)ウシ血清アルブミン、pH 7.5)に再懸濁した。細胞膜はまた商業的供給源から入手可能なものとしても使用した。

30

## 【0293】

最初の飽和実験(Bmax計算のため)において、細胞ホモゲネート(150 μl)を、非特異的結合を規定するためのオレキシンA (1 μM、50 μl)の存在下または非存在下に、8濃度でトリプリケートの25~300 pMの放射性リガンド([<sup>125</sup>I]オレキシンA、50 μl)とインキュベートした。結合した放射活性を測定し、データをプログラムXLFITまたはGraphpad Prismで解析した。タンパク質濃度を、Bradford/BioRadタンパク質アッセイキットに従い決定した。

40

## 【0294】

比較実験において、細胞ホモゲネート(150 μl)を、アッセイ緩衝液(10 mM HEPES、pH 7.5、0.5% (w/v)ウシ血清アルブミン、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM CaCl<sub>2</sub>およびTween 0.05%)中、1時間、室温で、約100 pMの放射性リガンド([<sup>125</sup>I]オレキシンA、2100 Ci/mmol、50 μl)および種々の濃度の本発明の化合物(50 μl)とトリプリケートでインキュベートした；非特異的結合をオレキシンA (1 μM)の存在下に決定した。反応を真空濾過、氷冷洗浄緩衝液(Tris - HCl pH 7.4 / 10 mMとNaCl 154 mM)での3回の洗浄により停止させた。競合データを表2にKd [μM]として示す。

## 【0295】

50



### 放射性リガンド結合アッセイ(実施例 39 ~ 176)

粗細胞膜調製のために、ヒトオレキシン 1 またはヒトオレキシン 2 受容体を発現する細胞 (CHO、チャイニーズハムスター卵巣または HEK、ヒト胚腎臓) を HEPES (10 mM、pH 7.5) で洗浄し、培養プレートを同緩衝液を用いてこすり取り、4℃ で 5 分間、2500 × g で遠心分離した。細胞ペレットを -80℃ で貯蔵するか、直接使用した。実験前に、細胞膜を、Polytron ホモゲナイザーで 50 Hz、20 秒の均質化により結合アッセイ緩衝液 (10 mM HEPES、0.5 % (w/v) ウシ血清アルブミン、pH 7.5) に再懸濁した。細胞膜はまた商業的供給源から入手可能なものとしても使用した。

#### 【0296】

当初の飽和実験 (Kd および Bmax 計算のため) において、細胞ホモゲネート (150 μl) を、非特異的結合を規定するためのアルモレキサント (10 μM、50 μl) の存在下または非存在下に、8 濃度でトリプリケートの 0.1 ~ 15 nM の放射性リガンド ([<sup>3</sup>H] - SB649868、50 μl) とインキュベートした。結合した放射活性を測定し、データをプログラム XLFIT または Graphpad Prism で解析した。タンパク質濃度を、Bradford/BioRad タンパク質アッセイキットに従い決定した。

10

#### 【0297】

比較実験において、細胞ホモゲネート (150 μl) を、アッセイ緩衝液 (10 mM HEPES、pH 7.5、0.5 % (w/v) ウシ血清アルブミン、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM CaCl<sub>2</sub> および tween 0.05 %) 中、1 時間、室温で、約 1 nM の放射性リガンド [<sup>3</sup>H] - SB649868、66 Ci/mmole、50 μl) および種々の濃度の本発明の化合物 (50 μl) とトリプリケートでインキュベートした；非特異的結合をアルモレキサント (10 μM) の存在下に決定した。反応を真空濾過、氷冷洗浄緩衝液 (Tris - HCl pH 7.4 / 10 mM と NaCl 154 mM) での 3 回の洗浄により停止させた。競合データを表 2 に Kd [μM] として示す。

20

#### 【0298】

### 細胞におけるカルシウム蓄積 (FLIPR) :

ヒトオレキシン 1 またはヒトオレキシン 2 受容体を発現する細胞を、8,000 細胞 / ウェルで 384 ウェル黒色壁透明底、ポリ-D-リシン被覆プレートに播種した。24 時間後、培地を除去し、細胞をリン酸緩衝食塩水で洗浄し、一夜、ウシ血清アルブミン (1 % w/v) 含有アッセイ緩衝液 (130 mM NaCl、5.4 mM KCl、1.8 mM CaCl<sub>2</sub>、0.8 mM MgSO<sub>4</sub>、0.9 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、25 mM グルコース、20 mM HEPES、pH 7.4) 中で血清欠乏させた。

30

#### 【0299】

実験の日に、黒色プレートに播種した細胞を細胞を Ca<sup>2+</sup> 感受性蛍光色素 Fluo4-AM (2 μM) およびプロベネシド (0.1 mM) 含有アッセイ緩衝液で処理した。1 時間後、プロベネシド (0.1 mM) 含有アッセイ緩衝液で、マルチプレート洗浄機を使用してプレートを 2 回洗浄し、それに再懸濁させた。プレートを FLIPR II (蛍光測定イメージングプレート読取装置、Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) に入れ、ベースライン蛍光 (蛍光光単位、FLU) を、緩衝液のみ (規定) または試験化合物 (式 (I) の化合物のみ、アゴニストのみまたは種々の濃度の式 (I) の化合物存在下のアゴニスト) 含有緩衝液の添加前に測定した (5 測定、各 2 S；レーザー励起 0.6 ~ 1 W で 488 nm、CCD カメラ露出 0.4 s)。蛍光測定を 120 S、1 S 毎に、その後 240 S、4 S 毎に続けた。

40

#### 【0300】

測定を典型的に二連で行った：

最初の回には、式 (I) の化合物を単独で試験し、それらが何らかの / 何らかの顕著なアゴニスト活性を示さないことを確認した。式 (I) の化合物を 10<sup>-9</sup> M ~ 10<sup>-5</sup> M の範囲で試験した。

#### 【0301】

1 時間後に行った (平衡化を可能にするため) 二回目には、オレキシン A を、式 (I) の化合物の非存在下 (校正曲線、オレキシン A アゴニスト対照) または存在下に試験した。

50

チェン - ブルソフ補正 ( $K_d = I C_{50} / 1 + (L / E C_{50})$ ) により変換した阻害データを表 2 に  $K_d$  [ $\mu M$ ] として示し、式中、 $I C_{50}$  は濃度反応阻害曲線で決定した 50 % 阻害値であり、 $E C_{50}$  は濃度反応曲線でオレキシシン A について決定した最大活性化濃度の半分であり、 $L$  は、最大 8 漸増濃度の式 (I) の化合物の存在下にオレキシシン A の最大下濃度で行った阻害実験で使したオレキシシン A の濃度である。

【0302】

阻害データをまた 10  $\mu M$  の式 (I) の化合物の濃度で測定した % 阻害値として表 2 に示す。

【表 23】

表 2 :

実施例	FLIPR hOx1RK i [ $\mu M$ ]	FLIPR hOx2R_ Ki [ $\mu M$ ]	hOx1R結合kd [ $\mu M$ ]	Ox2R結合kd [ $\mu M$ ]
1	0.314	0.030	0.374	0.042
2	0.482	0.030	0.360	0.034
3	0.474	0.063	0.630	0.130
4	1.360	0.046	2.061	0.121
5	0.083	0.022	0.426	0.098
6	1.481	0.371	1.306	0.300
7	n.d.	n.d.	>10	9.870
8	1.222	0.399	2.326	0.585
9	0.904	0.035	2.350	0.413
10	0 <sup>a</sup>	1.067	3.355	0.439
11	2.455	0.126	>10	0.755
12	n.d.	n.d.	>10	6.101
13	0.365	0.035	0.776	0.062
14	0.948	0.112	1.378	0.211
15	1.381	0.155	1.395	0.288
16	1.193	0.113	n.d.	n.d.
17	1.723	0.247	n.d.	n.d.
18	3 <sup>a</sup>	0.782	n.d.	n.d.
19	12 <sup>a</sup>	0.495	n.d.	n.d.
20	0.945	0.205	n.d.	n.d.
21	1.760	0.213	3.279	0.211
22	0.518	0.051	1.318	0.059
23	2.739	0.280	4.481	1.094
24	n.d.	n.d.	>10	5.240
25	n.d.	n.d.	5.250	3.210

10

20

30

40

【表 2 4】

26	0.614	0.168	n.d.	n.d.
27	0.740	0.084	0.702	0.169
28	33 <sup>a</sup>	0.160	n.d.	n.d.
29	1.696	0.614	n.d.	n.d.
30	17 <sup>a</sup>	33 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
31	3.691	1.176	n.d.	n.d.
32	1.281	0.138	n.d.	n.d.
33	2.361	0.282	n.d.	n.d.
34	1.563	0.088	4.318	0.181
35	26 <sup>a</sup>	0.272	n.d.	n.d.
36	0.591	0.197	n.d.	n.d.
37	8 <sup>a</sup>	22 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
38	0.013	0.001	0.017	0.007
39	1.424	0.025	2.771	0.243
40	1.020	0.098	n.d.	n.d.
41	0.077	0.016	0.100 <sup>b</sup>	0.036 <sup>b</sup>
42	0.020	0.003	0.036 <sup>b</sup>	0.012 <sup>b</sup>
43	0.236	0.047	0.205	0.196
44	0.064	0.048	0.056	0.125
45	19 <sup>a</sup>	43 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
46	1.095	0.247	1.286	0.473
47	0.159	0.013	0.318	0.034
48	1.036	0.032	1.839	0.147
49	2.113	0.039	3.255	0.115
50	n.d.	n.d.	>10 <sup>b</sup>	>10 <sup>b</sup>
51	57 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
52	1.362	0.178	n.d.	n.d.
53	37 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
54	0.420	0.047	0.634 <sup>b</sup>	0.175 <sup>b</sup>
55	0.932	0.151	n.d.	n.d.
56	2.038	0.483	n.d.	n.d.
57	1.034	0.092	0.959 <sup>b</sup>	0.159 <sup>b</sup>
58	0.570	0.217	n.d.	n.d.
59	12 <sup>a</sup>	31 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
60	0.391	0.049	0.728	0.191
61	0.373	0.062	2.046	0.395
62	29 <sup>a</sup>	0.833	n.d.	n.d.
63	0.900	0.083	3.819	0.903

10

20

30

40

【表 2 5】

64	32 <sup>a</sup>	0.718	n.d.	n.d.
65	0.357	0.023	1.859	0.623
66	1.714	0.302	n.d.	n.d.
67	11 <sup>a</sup>	27 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
68	29 <sup>a</sup>	0.830	n.d.	n.d.
69	1.109	0.163	n.d.	n.d.
70	3.425	0.258	n.d.	n.d.
71	2.156	0.466	n.d.	n.d.
72	3.100	0.452	n.d.	n.d.
73	0.438	0.055	1.148	0.219
74	0.675	0.185	n.d.	n.d.
75	22 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
76	44 <sup>a</sup>	0.559	n.d.	n.d.
77	1.152	0.098	2.326	1.465
78	15 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
79	2.150	0.232	n.d.	n.d.
80	2.986	0.096	n.d.	n.d.
81	13 <sup>a</sup>	1.579	n.d.	n.d.
82	33 <sup>a</sup>	0.081	5.086	0.624
83	1.730	0.080	2.756	0.364
84	40 <sup>a</sup>	46 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
85	15 <sup>a</sup>	0.822	n.d.	n.d.
86	47 <sup>a</sup>	0.372	n.d.	n.d.
87	1.544	0.739	n.d.	n.d.
88	11 <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
89	29 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
90	17 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
91	2.867	38 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
92	3.056	0.649	n.d.	n.d.
93	1.308	0.158	n.d.	n.d.
94	1.701	0.282	n.d.	n.d.
95	0.223	0.008	0.429	0.036

10

20

30

【表 2 6】

96	2.395	0.631	n.d.	n.d.
97	14 <sup>a</sup>	33 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
98	0.425	0.050	0.980	0.223
99	1.103	0.142	n.d.	n.d.
100	29 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
101	2.794	1.382	n.d.	n.d.
102	2.430	0.225	n.d.	n.d.
103	2.488	1.188	n.d.	n.d.
104	1.007	0.106	4.579	1.369
105	47 <sup>a</sup>	1.382	n.d.	n.d.
106	35 <sup>a</sup>	1.358	n.d.	n.d.
107	0.728	0.115	n.d.	n.d.
108	1.397	0.196	n.d.	n.d.
109	3.138	1.236	n.d.	n.d.
110	4.210	0.945	n.d.	n.d.
111	1.286	0.085	3.824	0.559
112	3.521	1.600	n.d.	n.d.
113	1.362	0.082	3.505	0.630
114	3.789	0.831	n.d.	n.d.
115	57 <sup>a</sup>	1.203	n.d.	n.d.
116	3.789	53 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
117	2.382	0.249	n.d.	n.d.
118	1.838	0.197	n.d.	n.d.
119	1.896	0.291	n.d.	n.d.
120	0.700	0.125	n.d.	n.d.
121	2.526	1.663	n.d.	n.d.
122	31 <sup>a</sup>	0.725	n.d.	n.d.
123	11 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
124	0.932	0.140	n.d.	n.d.
125	2.288	0.137	4.993	0.324
126	1.250	0.267	n.d.	n.d.
127	2.344	0.299	n.d.	n.d.
128	0.967	0.073	>10	0.160
129	0.126	0.009	0.105	0.025

10

20

30

40

【表 2 7】

130	0.422	0.029	1.279	0.134
131	48 <sup>a</sup>	0.524	n.d.	n.d.
132	3.178	0.555	n.d.	n.d.
133	1.152	0.244	n.d.	n.d.
134	1.443	0.161	n.d.	n.d.
135	0.242	0.185	n.d.	n.d.
136	0.657	0.011	1.414 <sup>b</sup>	0.096 <sup>b</sup>
137	0.509	0.656	n.d.	n.d.
138	3.789	1.969	n.d.	n.d.
139	0.541	0.105	n.d.	n.d.
140	0.662	0.081	1.578	0.379
141	1.985	0.404	n.d.	n.d.
142	0.925	0.212	n.d.	n.d.
143	0.747	0.039	0.307	0.050
144	3.250	0.596	n.d.	n.d.
145	4.012	0.636	n.d.	n.d.
146	29 <sup>a</sup>	0.621	n.d.	n.d.
147	0.094	0.007	0.228	0.063
148	30 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
149	0.981	0.019	3.449	0.268
150	0.744	0.045	2.100	0.185
151	14 <sup>a</sup>	0.675	n.d.	n.d.
152	1.563	0.069	0.939	0.084
153	22 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
154	0.646	0.115	n.d.	n.d.
155	1.526	0.239	n.d.	n.d.

10

20

30

【表 2 8】

156	0.623	0.023	1.024	0.139
157	1.695	0.320	n.d.	n.d.
158	21 <sup>a</sup>	0.545	n.d.	n.d.
159	24 <sup>a</sup>	0.745	n.d.	n.d.
160	0.571	0.068	0.806	0.111
161	40 <sup>a</sup>	0.713	n.d.	n.d.
162	1.245	0.564	n.d.	n.d.
163	23 <sup>a</sup>	0.483	n.d.	n.d.
164	0.115	0.014	0.090	0.012
165	0.468	0.115	n.d.	n.d.
166	1.164	0.156	n.d.	n.d.
167	0.665	0.081	1.672	0.152
168	2.382	0.184	n.d.	n.d.
169	0.966	0.070	0.926	0.123
170	1.807	0.535	n.d.	n.d.
171	2.481	0.786	n.d.	n.d.
172	14 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
173	1.391	0.343	n.d.	n.d.
174	0.259	0.032	0.143	0.041
175	<10 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
176	<10 <sup>a</sup>	<10 <sup>a</sup>	n.d.	n.d.

10

20

30

40

n . d . = 測定せず

<sup>a</sup> 10 μM の式 ( I ) の化合物の濃度で測定した % 阻害値。<sup>b</sup> 放射性リガンド ( [ <sup>125</sup>I ] オレキシン A を結合アッセイにおいて [ <sup>3</sup>H ] - SB649868 の代わりに使用した :

## 【 0 3 0 3 】

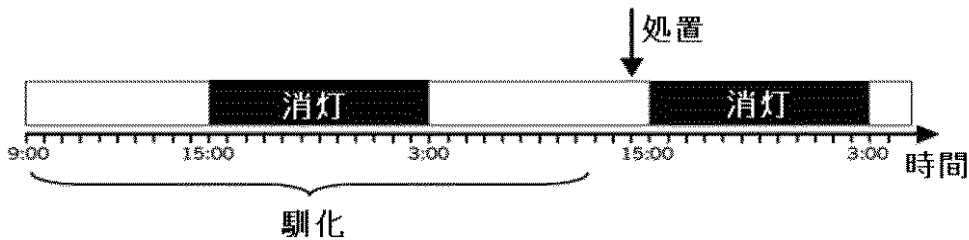
比較実験において、細胞ホモゲネート ( 1 5 0 μ l ) を、アッセイ緩衝液 ( 1 0 mM H E P E S 、 p H 7 . 5 、 0 . 5 % ( w / v ) ウシ血清アルブミン、 5 mM g C l <sub>2</sub> 、 1 mM C a C l <sub>2</sub> および t w e e n 0 . 0 5 % ) 中、 1 時間、室温で、約 1 0 0 p M の放射性リガンド ( [ <sup>125</sup>I ] オレキシン A 、 2 1 0 0 C i / m m o l e 、 5 0 μ l ) および種々の濃度の本発明の化合物 ( 5 0 μ l ) とトリプリケートでインキュベートした ; 非特異的結合をオレキシン A ( 1 μ M ) の存在下に決定した。反応を真空濾過、氷冷洗浄緩衝液 ( T r i s - H C l p H 7 . 4 / 1 0 mM と N a C l 1 5 4 mM ) での 3 回の洗浄により停止させた。競合データを表 2 に K d [ μ M ] として示す。

## 【 0 3 0 4 】

## ビーム破壊運動活動性行動 ( B B M )

実験日 1 の朝 ( 9 : 0 0 時 ) に動物 ( C 7 5 / B 1 6 マウス ; Janvier , France ) を個々にホームケージに入れる ( タイプ 3 、 おがくずのみ含む、そして餌と水は自由 ) 。 ケージを赤外線ビームを備えた枠内に入れ、マウスの活動 / 不活動を記録する ( Moti 4.25, TSE Systems , Germany ) 。最初の 1 . 5 日間を馴化に使用した ( 図参照 ) 。二日目の消灯 5 分前に、動物 ( n = 6 / 群 ) を媒体、化合物または陽性対照 ( 例えばアルモレキサント 1 0 0 mg / kg ) で経口処置した。その後、動物を下の消灯期間設定で留まらせ、活動をモニターする。

【表 29】



## 【0305】

データ解析：生データをExcelに入れ、各動物について、時間あたりの不活動で過ごした分間(この分の間はビーム破壊がない)を計算する。この指標を各動物について「標準化」し、すなわち馴化で不活動で過ごした分間の数/媒体日を、処置日の不活動の対応する時間の分間から各時間について引く。データを、各時間のこれらの異なる時間ならびに睡眠促進性物質の作用に最も感受性である期間である投与後の最初の4時間の平均±SEM(標準誤差)として示す。データの統計学的解析をSystat 11ソフトウェアで行う。データは通常分散しているため、対象間因子としての処置の分散分析(ANOVA)およびpost-hoc一対比較のためのDunnett検定を使用した。さらに、Student t検定を一対比較のために使用する。

## 【0306】

睡眠EEG記録法(睡眠EEG)：

慢性的に皮層EEG電極およびEMG電極(首筋肉)を埋め込んだ繫いだマウス(C75/B16マウス; Janvier, France)の睡眠パターンを、Somnologicaソフトウェアの齧歯類採点モジュールを使用して採点する。活動をケージの上に置いた赤外線センサーでモニターし、ビデオ記録を日/夜カメラおよび暗相(12時間、15:00に消灯)中の赤外線集める。マウスを繰り返し、最低各実験の前3日間、記録状態に馴らす。全ての処置を消灯5~10分前に行う。1日目にマウスを扱い、投与物なしで胃ゾンデを入れ、2日目に媒体を適用し、3日目に化合物を適用し、4日目に媒体を適用する。22時間記録を10秒単位で採点し、時間あたりの有活動覚醒(覚醒し、移動)、静かな覚醒および睡眠の合計分を決定する。処置または処置と時間の間の相互作用が $p < 0.05$ であるとき、有意差( $p < 0.05$ )を媒体および化合物でSystat 12で、Restricted Maximum Likelihood検定と、フィッシャーの最小有意差検定を使用したpost-hoc解析を使用して試験した。

## 【0307】

インビボ結果：

BBMにおいて、実施例1の化合物を100mg/kg p.o.で適用した。実施例1の化合物は最大6~7時間(対照に対して最初の3時間に15~22分間/時間まで)；典型的にアルモレキサント100mg/kg p.o.は最初の5~7時間(最初の3時間に18~21分間/時間まで)にわたり不活動を誘導する。

## 【0308】

睡眠EEGにおいて、実施例1の化合物(100mg/kg p.o.)は活動性覚醒を減らし、睡眠を最大7時間(対照に対して7~16分間/時間まで)増やし、一方本化合物は静かな覚醒にほとんど影響しない。典型的に、アルモレキサント100mg/kg p.o.は活動性覚醒を減らし、睡眠を最初の5~6時間(9~16分間/時間まで)増やし、静かな覚醒には顕著な作用はない。

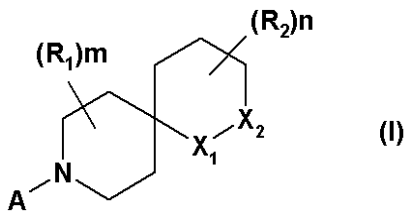
## 【0309】

以下は本発明のさらなる態様である：

態様1：遊離形態または塩形態の式(I)



## 【化 9 2】



〔式中、

A は 1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ～ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>3</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>3</sub> は独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 3 ～ 7 員単環系であり、各環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は 1 個以上の R<sub>4</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>4</sub> は独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは同じ環原子の R<sub>4</sub> は一体となってオキソであるか；

または A は 1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ～ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は A 1 で置換されており、該環系はさらに 1 個以上の R<sub>5</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

A 1 は 1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ～ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>6</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>5</sub> または R<sub>6</sub> は独立してハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシであり；

m は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各 R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> は独立してハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシであり；

- X<sub>1</sub> - は - C(O) - であり、かつ - X<sub>2</sub> - は - N(L - B) - であるか；

または - X<sub>1</sub> - は - N(L - B) - であり、かつ - X<sub>2</sub> - は - C(O) - であり；

L は - C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub> - であり；

各 R<sub>7</sub> は独立して水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルまたは C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)であり；

B は 1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ～ 10 員単環式または縮合多環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>8</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>8</sub> は独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アミノアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)アミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C

10

20

30

40

50

$C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  ハロゲンアルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{2-6}$  ハロゲンアルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノまたはアミノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 3 ~ 7 員単環系であり、各環系は直接環系 B に結合してよくまたは  $C_{1-4}$  アルキレンを介してよく、各環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は 1 個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

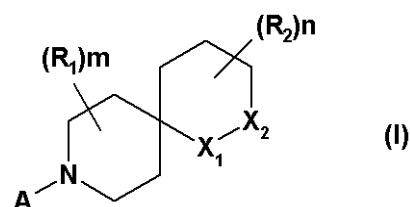
または隣接環原子の 1 個の員不飽和非芳香環系は該環原子と一体となって 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい縮合 5 ~ 7 員不飽和非芳香環系を形成し、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_9$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；ここで、各  $R_9$  は独立してハロゲンまたは  $C_{1-6}$  アルキルであるかまたは同じ環原子の 2 個の  $R_9$  はオキソである。]

の化合物。

【0310】

態様 2：遊離形態または塩形態の式 (I)

【化 93】



〔式中、

A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_3$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 3 ~ 7 員単環系であり、各環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は 1 個以上の  $R_4$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_4$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは同じ環原子の  $R_4$  は一体となってオキソであるか；

または A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は A 1 で置換されており、該環系はさらに 1 個以上の  $R_5$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

A 1 は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_6$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_5$  または  $R_6$  は独立してハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、

$C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル( $C_{1-4}$  アルキル)、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは  $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシであり；

m は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各  $R_1$  または  $R_2$  は独立してハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル( $C_{1-4}$  アルキル)、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは  $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシであり；

-  $X_1$  - は -  $C(O)$  - であり、かつ -  $X_2$  - は -  $N(L-B)$  - であるか；

または -  $X_1$  - は -  $N(L-B)$  - であり、かつ -  $X_2$  - は -  $C(O)$  - であり；

L は -  $C(R_7)_2$  - であり；

各  $R_7$  は独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキル( $C_{1-4}$  アルキル)であり；

B は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 10 員単環式または縮合多環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各  $R_8$  は独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 3 ~ 7 員単環系であり、各環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は 1 個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

または隣接する環原子の 2 個の  $R_8$  は該環原子と一体となって 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい縮合 5 ~ 7 員不飽和非芳香環系を形成し、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_9$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；ここで、各  $R_9$  は独立してハロゲンまたは  $C_{1-6}$  アルキルであるかまたは同じ環原子の 2 個の  $R_9$  はオキソである。]

の化合物。

【0311】

態様 3：-  $X_1$  - が -  $C(O)$  - であり、かつ -  $X_2$  - が -  $N(L-B)$  - である、態様 1 または 2 の式(I)の化合物。

【0312】

態様 4：A が 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；m および n が両方とも 0 である、態様 1 ~ 3 のいずれかの式(I)の化合物。

【0313】

態様 5：L が -  $CH_2$  - であり；B が 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない、態様 1 ~ 4 のいずれかの式(I)の化合物。

【0314】

態様 6：-  $X_1$  - が -  $N(L-B)$  - であり、かつ -  $X_2$  - が -  $C(O)$  - である、態様 1 の式(I)の化合物。

【0315】

10

20

30

40

50

態様 7 : A が 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_3$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；m および n が両方とも 0 であり；L が  $-CH_2-$  であり；B が 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の  $R_8$  で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならない、態様 6 の式 (I) の化合物。

【0316】

10

態様 8 : B が 1 個以上の  $R_{8a}$  で置換されていてよいインドール - 3 - イルであり、ここで、インドール - 3 - イルの窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；各  $R_{8a}$  が独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキルまたはハロゲンである、態様 1 ~ 7 のいずれかの式 (I) の化合物。

【0317】

態様 9 : B は 1 ~ 2 個の窒素原子を含み得る 6 員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は 1 個の  $R_{8b}$  で置換されており、ここで、該環系はさらに 1 個以上の  $R_{8c}$  で置換されていてよく；

$R_{8b}$  が 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む 5 員単環式芳香環系であり、ここで、該環系は 1 個以上の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノでさらに置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

20

各  $R_{8c}$  が独立して  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノである、

態様 1 ~ 7 の式 (I) の化合物。

【0318】

態様 10 : 次のものから成る群から選択される、態様 1 または 2 の式 (I) の化合物：

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

30

2 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

40

2 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

2 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ベンジル - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン；

9 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 -

50

- イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2, 3 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2, 3 - ジメトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (キノリン - 8 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ピフェニル - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
**【0319】**  
 2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 6 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((5 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((3 - メチル - 5 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチルキノリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - (1 H - ピロール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

2 - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

1 - (2, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - ((1 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (3 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

【0320】

2 - (3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 3 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ベンジル - 9 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (イソキノリン - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((2 - モルホリノピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (3 - (ピリジン - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (3 - モルホリノベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (3 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -

10

20

30

40

50

ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピ  
 ロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサ  
 リン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピ  
 ロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 【0321】  
 2 - (3 - (ピラジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジ  
 アザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール - 1 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリ  
 ン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピ  
 ロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9  
 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチル - 5 - m - トリルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン  
 - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル)  
 - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン  
 - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - プロモピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9  
 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (  
 キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (1 - (1H - インドール - 3 - イル)エチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2,  
 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン  
 - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチル - 2H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 -  
 イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9  
 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル)  
 - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - (メトキシメチル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザ  
 スピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2,3 - ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシ - 5 - イル)メチル) - 9 - (フロ[3  
 ,2-c]ピリジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサ  
 リン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2  
 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

10

20

30

40

50

## 【 0 3 2 2 】

- 2 - ((1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((6 - クロロ - 4 H - ベンゾ[d][1,3]ジオキシ - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - シクロブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 10
- 2 - ((3, 4 - ジメトキシピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 3 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 2 - (イソキノリン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - フルオロ - 5 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 2 - ((5 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 20
- 4 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)キノリン - 2 (1 H) - オン ;
- 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 4 - フルオロ - 3 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 5 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ピコリノニトリル 30
- 2 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 40

## 【 0 3 2 3 】

- 2 - ((4, 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 50



- 2 - ((1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]チアアジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - メチル - 2 - (チアゾール - 4 - イル)オキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 10
- 2 - (2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - (フラン - 3 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - ((2, 2, 8 - トリメチル - 4 H - [1, 3]ジオキシノ[4, 5 - c]ピリジン - 5 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((4 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 20
- 2 - ((6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ[d][1, 3]ジオキシシン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル 30
- 2 - (5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (インドリン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 【0324】
- 2 - ((4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - メチル - 5 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 40
- 2 - ((1 H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 50

1 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (6 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

1 - ((1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

2 - ((1 - メチル - 1H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

1 - ((1 - メチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン;

2 - ((4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1 - メチルインドリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[3,2-b]ピラジン - 7 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (2 - (オキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - (2 - (フラン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

【0325】

2 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (フロ[3,2-c]ピリジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

10

20

30

40

50

9 - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メトキシ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イソキノリン - 1 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルキノリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[4,3-b]ピラジン - 7 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 6 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キナゾリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (3 - メチルキノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 : および  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン。

10

20

30

40

50

# 【0326】

態様 11 : 治療有効量の態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物および 1 個以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

# 【0327】

態様 12 : 治療有効量の態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物および 1 種以上の治療活性剤を含む、組合せ。

# 【0328】

態様 13 : 医薬組合せである、態様 12 の組合せ。

# 【0329】

態様 14 : 対象におけるオレキシン受容体活性を阻害する方法であって、該対象に治療有効量の式(I)の態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物を投与することを含む、方法。

# 【0330】

態様 15 : 対象におけるオレキシン受容体が仲介する障害または疾患を処置する方法であって、該対象に治療有効量の態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物を投与することを含む、方法。

## 【 0 3 3 1 】

態様 1 6 : 化合物が次のものから選択される、態様 1 4 または 1 5 の方法 :

- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシン - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[*d*][1, 3]ジオキソール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[*d*][1, 3]ジオキソール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (1 H - ベンゾ[*d*]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ベンジル - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (1 H - ベンゾ[*d*]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ[*d*]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2, 3 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2, 3 - ジメトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (キノリン - 8 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

10

20

30

40

50

2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[ b ][ 1, 4 ]ジオキシン - 6 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

9 - (1 H - ベンゾ[ d ]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

【 0 3 3 2 】

2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ[ d ]イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((5 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((3 - メチル - 5 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((2 - メチルキノリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (3 - (1 H - ピロール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (ベンゾ[ d ]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - オン ;

2 - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[ d ]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

1 - (2, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - オン ;

1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[ d ]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - オン ;

1 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - オン ;

1 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - オン ;

2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (3 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 3 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン -

10

20

30

40

50

- 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ベンジル - 9 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (イソキノリン - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 【0333】
- 2 - ((2 - モルホリノピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリジン - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - モルホリノベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピラジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 5 - m - トリルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - プロモピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (1 - (1H - インドール - 3 - イル)エチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 ,  
 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン  
 - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチル - 2H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 -  
 イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

## 【0334】

2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9  
 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル)  
 - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - (メトキシメチル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザ  
 スピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシシ - 5 - イル)メチル) - 9 - (フロ[3  
 , 2 - c]ピリジン - 4 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサ  
 リン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2  
 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - ベンジル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((6 - クロロ - 4H - ベンゾ[d][1, 3]ジオキシシ - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) -  
 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((5 - シクロブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)  
 メチル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((3, 4 - ジメトキシピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル)  
 - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 3 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデ  
 カン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル  
 2 - (イソキノリン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザ  
 スピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - フルオロ - 5 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピ  
 ロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル  
 2 - ((5 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) -  
 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 4 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデ  
 カン - 2 - イル)メチル)キノリン - 2 (1H) - オン ;  
 2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 , 9  
 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

## 【0335】

10

20

30

40

50

2 - (3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 4 - フルオロ - 3 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル  
 5 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ピコリノニトリル  
 2 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((4, 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((5 - メチル - 2 - (チアゾール - 4 - イル)オキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - (2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((2 - (フラン - 3 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - ((2, 2, 8 - トリメチル - 4 H - [1, 3]ジオキシノ[4, 5 - c]ピリジン - 5 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
**【0336】**  
 2 - ((1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((4 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ[d][1, 3]ジオキシシン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;  
 2 - ((1 H - インドール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン;

10

20

30

40

50



- 2 - ((1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル
- 2 - (5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (インドリン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - メチル - 5 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 1 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (6 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 【0337】
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 1 - ((1 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 2 - ((4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチルインドリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

10

20

30

40

50

- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[3, 2 - b]ピラジン - 7 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (オキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (フラン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (フロ[3, 2 - c]ピリジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 9 - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メトキシ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イソキノリン - 1 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルキノリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 【0338】
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[4, 3 - b]ピラジン - 7 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キナゾリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (3 - メチルキノキサリン - 2 - イル)

10

20

30

40

50

- 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジア  
 ゴール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾ  
 ール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール  
 - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン  
 および  
 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)  
 ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン。

10

【0339】

態様 17 : 該障害または疾患が睡眠障害、摂食障害、物質関連障害、メンタルヘルス障害  
 またはアルツハイマー病から選択される態様 14 ~ 16 のいずれかの方法。

【0340】

態様 18 : 医薬として使用するための、態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物。

【0341】

態様 19 : 対象におけるオレキシン受容体が仲介する障害または疾患の処置に使用するた  
 めの、態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物。

【0342】

態様 20 : 対象におけるオレキシン受容体の異常活性により特徴付けられる障害または疾  
 患の処置に使用するための、態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物。

20

【0343】

態様 21 : 障害または疾患の処置が睡眠障害、摂食障害、物質関連障害、メンタルヘルス  
 障害またはアルツハイマー病から選択される、態様 19 または 20 のいずれかの使用のた  
 めの化合物。

【0344】

態様 22 : 対象におけるオレキシン受容体が仲介する障害または疾患の処置のための、態  
 様 1 ~ 10 のいずれかの化合物の使用。

【0345】

態様 23 : 対象におけるオレキシン受容体の異常活性により特徴付けられる障害または疾  
 患の処置のための、態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物の使用。

30

【0346】

態様 24 : 対象におけるオレキシン受容体が仲介する障害または疾患の処置のための医薬  
 の製造における、態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物の使用。

【0347】

態様 25 : 該障害または疾患が睡眠障害、摂食障害、物質関連障害、メンタルヘルス障害  
 またはアルツハイマー病から選択される、態様 22 ~ 24 のいずれかの使用。

【0348】

態様 26 : 態様 1 ~ 10 のいずれかの化合物を有効成分として含む、対象におけるオレキ  
 シン受容体が仲介する障害または疾患のための医薬組成物。

40

【0349】

態様 27 : 該障害または疾患が睡眠障害、摂食障害、物質関連障害、メンタルヘルス障害  
 またはアルツハイマー病から選択される、態様 25 の医薬組成物。

【0350】

態様 28 : 該化合物が次のものから選択される、態様 25 または 26 の医薬組成物 :

2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザス  
 ピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -

50

- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ベンジル - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2, 3 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2, 3 - ジメトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - メチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (キノリン - 8 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ピフェニル - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
**【0351】**  
 2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 6 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

- 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロベンジル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - クロロベンジル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3 - メチル - 5 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルキノリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (1 H - ピロール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 2 - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 1 - (2, 5 - ジメチルベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 1 - ((1 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;
- 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 【0352】
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 3 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ベンジル - 9 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) -

10

20

30

40

50

- 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (イソキノリン - 5 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - モルホリノピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリジン - 4 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - モルホリノベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (3 - (ピラジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((1 H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 5 - m - トリルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - プロモピリジン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 【0353】**
- 2 - ((5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - (1 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- 2 - ((2 - メチル - 2 H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (ベンゾ[ c ][ 1, 2, 5 ]オキサジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (( 6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (ピラゾロ[ 1, 5 - a ]ピリジン - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ( 3 - (メトキシメチル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ( 4 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (( 2, 3 - ジヒドロベンゾ[ b ][ 1, 4 ]ジオキシン - 5 - イル)メチル) - 9 - (フロ[ 3, 2 - c ]ピリジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (( 6 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (( 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ( 2 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (( 1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (( 6 - クロロ - 4 H - ベンゾ[ d ][ 1, 3 ]ジオキシン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (( 5 - シクロブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - (( 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - (( 3, 4 - ジメトキシピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

3 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル

2 - (イソキノリン - 1 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - フルオロ - 5 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル

2 - (( 5 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

【 0 3 5 4 】

4 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)キノリン - 2 ( 1 H ) - オン ;

2 - (( 6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

2 - ( 3 - ( 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 1 - オン ;

4 - フルオロ - 3 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル

5 - (( 1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[ 5.5 ]ウンデカン - 2 - イル)メチル)ピコリノニトリル

2 - ( 4 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -

10

20

30

40

50

- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン -  
 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) -  
 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((4, 6 - ジメチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 10  
 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 -  
 イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 -  
 イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 20  
 2 - ((1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾール - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((5 - メチル - 2 - (チアゾール - 4 - イル)オキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 -  
 (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリ  
 ン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - (フラン - 3 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 30  
 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2 - ((2, 2, 8 - トリメチル - 4 H - [1, 3]ジオキシ  
 ノ[4, 5 - c]ピリジン - 5 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン -  
 1 - オン ;  
 2 - ((1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((4 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン  
 - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
**【0355】**  
 2 - ((6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ[d][1, 3]ジオキシ - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノ  
 キサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ; 40  
 2 - ((1 H - インドール - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2  
 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 H - インドール - 5 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 -  
 ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - オキソ - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデ  
 カン - 2 - イル)メチル)ベンゾニトリル  
 2 - (5 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノ 50



- ノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (インドリン - 4 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - メチル - 5 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 1 - ベンジル - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルメチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (6 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - インドール - 4 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 1 - ((1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
 2 - ((1 - メチル - 1H - インダゾール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 1 - ((1 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 1, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 2 - オン ;  
**【0356】**  
 2 - ((4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1 - メチルインドリン - 4 - イル)メチル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[3, 2 - b]ピラジン - 7 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (3 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;  
 2 - (2 - (オキサゾール - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9

- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - (2 - (フラン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル)ベンジル) - 9 - (キノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (フロ[3,2-c]ピリジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルフタラジン - 1 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 9 - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メトキシ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キノリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イソキノリン - 1 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチルキノリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (ピリド[4,3-b]ピラジン - 7 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 6 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (キナゾリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (3 - メチルキノキサリン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
  - 2 - ((1 H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン ;
- および

10

20

30

40

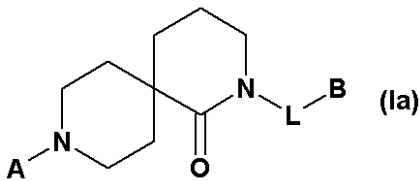
50

2 - ((1H - インドール - 3 - イル)メチル) - 9 - (4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 2,9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 1 - オン。

【0357】

態様 29 : 遊離形態または塩形態の式 (I a)

【化94】



10

〔式中、

A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 8 ~ 10 員縮合二環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>3</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>3</sub> は独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 3 ~ 7 員単環系であり、各環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は 1 個以上の R<sub>4</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

20

各 R<sub>4</sub> は独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは同じ環原子の R<sub>4</sub> は一体となってオキソであるか；

または A は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は A 1 で置換されており、該環系はさらに 1 個以上の R<sub>5</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

30

A 1 は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>6</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>5</sub> または R<sub>6</sub> は独立してハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル (C<sub>1</sub> - 4 アルキル)、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシであり；

L は - C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub> - であり；

各 R<sub>7</sub> は独立して水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルまたは C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル (C<sub>1</sub> - 4 アルキル) であり；

40

B は 1 ~ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ~ 10 員単環式または縮合多環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>8</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>8</sub> は独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アミノアルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)アミノ - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 ハロゲンアルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>2</sub> - 6 ハロゲンアルキニル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ - C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - 6 アルキル)アミノ、ハロゲ

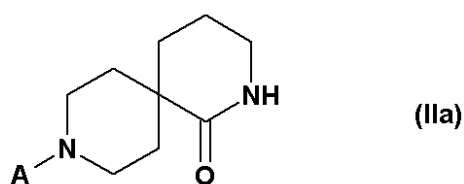
50

ン、ヒドロキシ、シアノまたはアミノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3～7員単環系であり、各環系は直接環系Bに結合してよくまたは $C_{1-4}$ アルキレンを介してよく、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は1個以上の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

または隣接環原子の1個の員不飽和非芳香環系は該環原子と一体となって1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい縮合5～7員不飽和非芳香環系を形成し、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_9$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；ここで、各 $R_9$ は独立してハロゲンまたは $C_{1-6}$ アルキルであるかまたは同じ環原子の2個の $R_9$ はオキソである。]

の化合物の製造方法であって、遊離形態または塩形態の式IIa

【化95】



〔式中、Aは式(Ia)の下に定義した通りである。〕

の化合物と、遊離形態または塩形態の式IIIa

B-L-Hal (IIIa)

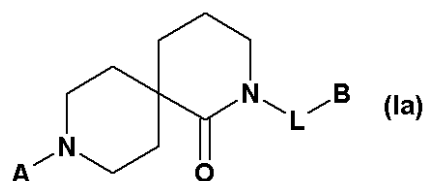
〔式中、BおよびLは式(Ia)の下に定義した通りであり、Halはハロゲン原子である。〕

の化合物を、強塩基および適当な溶媒の下に反応させることを含む、方法。

【0358】

態様30：遊離形態または塩形態の式(Ia)

【化96】



〔式中、

Aは1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい8～10員縮合二環式芳香環系であり、該環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は1個以上の $R_3$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_3$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1～4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい3～7員単環系であり、各環系は2個を超える酸素原子を含んではならず、2個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は1個以上の $R_4$ で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 $R_4$ は独立して $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは同じ環原子の $R_4$ は一体となってオキソであるか；

または A は 1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ～ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は A 1 で置換されており、該環系はさらに 1 個以上の R<sub>5</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

A 1 は 1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ～ 6 員単環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>6</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>5</sub> または R<sub>6</sub> は独立してハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシであり；

m は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

各 R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> は独立してハロゲン、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたは C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシであり；

- X<sub>1</sub> - は - C(O) - であり、かつ - X<sub>2</sub> - は - N(L - B) - であるか；

または - X<sub>1</sub> - は - N(L - B) - であり、かつ - X<sub>2</sub> - は - C(O) - であり；

L は - C(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub> - であり；

各 R<sub>7</sub> は独立して水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルまたは C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル(C<sub>1</sub> - 4 アルキル)であり；

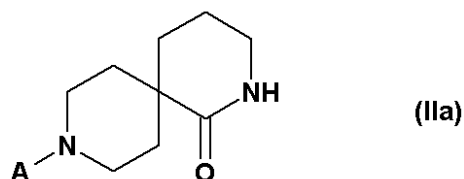
B は 1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 5 ～ 10 員単環式または縮合多環式芳香環系であり、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>8</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

各 R<sub>8</sub> は独立して C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノであるかまたは芳香族、飽和または不飽和非芳香族であってよく、1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい 3 ～ 7 員単環系であり、各環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、各環系は 1 個以上の C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 ハロゲンアルコキシ、ハロゲンまたはシアノで置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；

または隣接する環原子の 2 個の R<sub>8</sub> は該環原子と一体となって 1 ～ 4 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含んでよい縮合 5 ～ 7 員不飽和非芳香環系を形成し、該環系は 2 個を超える酸素原子を含んではならず、2 個を超える硫黄原子を含んではならず、該環系は 1 個以上の R<sub>9</sub> で置換されていてよく、ヘテロ環系の窒素上の置換基はハロゲンであってはならず；ここで、各 R<sub>9</sub> は独立してハロゲンまたは C<sub>1</sub> - 6 アルキルであるかまたは同じ環原子の 2 個の R<sub>9</sub> はオキソである。]

の化合物の製造方法であって、遊離形態または塩形態の式 II a

【化 9 7】



〔式中、A は式 (I a) の下に定義した通りである。〕

の化合物と、遊離形態または塩形態の式 III a

10

20

30

40

50

B - L - H a l (I I I a)

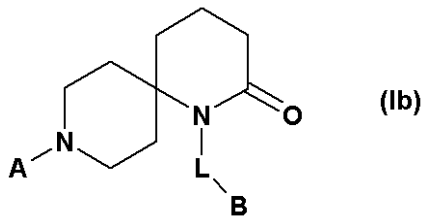
〔式中、BおよびLは式(I a)の下に定義した通りであり、H a lはハロゲン原子である。〕

の化合物を、強塩基および適当な溶媒の存在下に反応させることを含む、方法。

【0359】

態様31：遊離形態または塩形態の式(I b)

【化98】

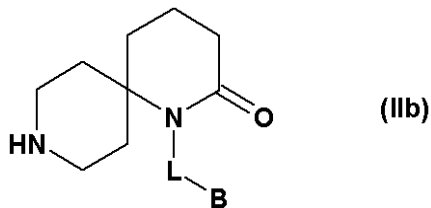


10

〔式中、A、BおよびLは態様28または29に定義した通りである。〕

の化合物の製造方法であって、遊離形態または塩形態の式II b

【化99】



20

の化合物と、式V a

A - H a l (V a)

の化合物；

〔式中、Aは式(I b)の下に定義した通りであり、H a lはハロゲン原子である。〕

の化合物を、塩基および適当な溶媒の存在下に反応させることを含む、方法。

【0360】

態様32：本明細書の実験部分の実施例から選択された式(I a)または(I b)の化合物の製造方法であって、対応する実施例に開示された反応材、溶媒、温度、反応時間を含む、方法。

30

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/070263

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D471/10 A61K31/438 A61P25/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CAI J ET AL: "Antagonists of the orexin receptors", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 16, no. 5, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 631-646, XP002458093, ISSN: 1354-3776, DOI: DOI:10.1517/13543776.16.5.631 the whole document	1-15
A	WO 2007/025069 A2 (MERCK & CO INC [US]; BRESLIN MICHAEL J [US]; COX CHRISTOPHER D [US]; W) 1 March 2007 (2007-03-01) claims 1,5,23-26	1-15
A	WO 2004/002986 A2 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; OTAKE NORIKAZU [JP]; MORIYA MINORU [JP]; OGI) 8 January 2004 (2004-01-08) * abstract; claim 1	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 March 2011		18/03/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Schuemaker, Anne

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/070263

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007025069 A2	01-03-2007	AU 2006282955 A1 CA 2620124 A1 EP 1922071 A2 JP 2009506061 T US 2009176789 A1	01-03-2007 01-03-2007 21-05-2008 12-02-2009 09-07-2009
WO 2004002986 A2	08-01-2004	AR 040271 A1 AU 2003248248 A1 BR 0312066 A CA 2490722 A1 CN 1668615 A CN 1955178 A EC SP045505 A EP 1517908 A2 HR 20041218 A2 IS 7667 A MX PA04012731 A PE 05832004 A1 US 2006205750 A1 US 2004054177 A1 US 2010048600 A1 ZA 200409339 A	23-03-2005 19-01-2004 29-03-2005 08-01-2004 14-09-2005 02-05-2007 10-03-2005 30-03-2005 30-04-2005 27-01-2005 23-03-2005 04-10-2004 14-09-2006 18-03-2004 25-02-2010 22-02-2006



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
	A 6 1 K 31/517	

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

- (72)発明者 サンガメシュ・バディジェル  
インド 5 6 0 1 0 0 バンガロール、ホスル・ロード、エレクトロニック・シティ・フェイズ・セ  
カンド、ケイアイエイディビー・インダストリアル・エリア、3 9 - 4 0、オーリジーン・ディス  
カバリー・テクノロジーズ・リミテッド
- (72)発明者 ディルク・ペーンケ  
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス  
・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 クラウディア・ベツチュアールト  
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス  
・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ヴィノド・チャウダリ  
インド 5 6 0 1 0 0 バンガロール、ホスル・ロード、エレクトロニック・シティ・フェイズ・セ  
カンド、ケイアイエイディビー・インダストリアル・エリア、3 9 - 4 0、オーリジーン・ディス  
カバリー・テクノロジーズ・リミテッド
- (72)発明者 シモーナ・コテスタ  
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェン  
ゲゼルシャフト
- (72)発明者 ユルゲン・ハンス・ヘルマン・ヒンリッヒス  
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェン  
ゲゼルシャフト
- (72)発明者 ジルヴィオ・オフナー  
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス  
・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 チェタン・パンディト  
インド 5 6 0 1 0 0 バンガロール、ホスル・ロード、エレクトロニック・シティ・フェイズ・セ  
カンド、ケイアイエイディビー・インダストリアル・エリア、3 9 - 4 0、オーリジーン・ディス  
カバリー・テクノロジーズ・リミテッド

(72)発明者 ユルゲン・ヴァグナー

スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 パーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス  
・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

F ターム(参考) 4C065 AA15 BB09 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ04 KK09 LL01 PP03  
PP04 PP07 PP09 PP12 PP14 PP16 PP17 PP18 PP19  
4C072 MM02 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05  
ZA16 ZA18 ZC42