

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7100634号  
(P7100634)

(45)発行日 令和4年7月13日(2022.7.13)

(24)登録日 令和4年7月5日(2022.7.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 207/14 (2006.01)

C 0 7 D 207/14

C S P

C 0 7 D 401/08 (2006.01)

C 0 7 D 401/08

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 403/04

C 0 7 D 471/10 (2006.01)

C 0 7 D 471/10

C 0 7 D 243/08 (2006.01)

C 0 7 D 243/08 5 0 7

請求項の数 35 (全155頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-520420(P2019-520420)

(86)(22)出願日 平成29年10月16日(2017.10.16)

(65)公表番号 特表2019-530725(P2019-530725  
A)

(43)公表日 令和1年10月24日(2019.10.24)

(86)国際出願番号 PCT/GB2017/053115

(87)国際公開番号 WO2018/069732

(87)国際公開日 平成30年4月19日(2018.4.19)

審査請求日 令和2年10月16日(2020.10.16)

(31)優先権主張番号 1617454.2

(32)優先日 平成28年10月14日(2016.10.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 62/408,468

(32)優先日 平成28年10月14日(2016.10.14)

最終頁に続く

(73)特許権者 514120896

ヘプタレス セラピューティクス リミテ  
ッドHeptares Therapeut  
ics Limitedイギリス国ケンブリッジ シービー21  
6ディージー, グレート・アピントン,

グランタ・パーク

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100120112

中西 基晴

(74)代理人 100106080

最終頁に続く

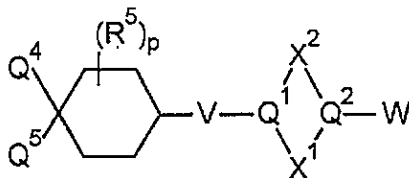
(54)【発明の名称】 C N S 疾患及び疼痛の治療におけるムスカリンM 1 及び / 又はM 4 受容体の調節因子として活性を有する複素環式化合物。

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)の化合物

【化1】



(1)

又はその塩であって、式中、

p は、0、1 又は 2 であり、

V は、結合であり、Q 1 は、窒素であり、Q 2 は、窒素又は C H であるか；または V は、  
 N H、N ( C 1 ~ 3 アルキル)、N H - C H 2 及び N ( C 1 ~ 3 アルキル) - C H 2 から  
 選択され、Q 1 及び Q 2 は、それぞれ C H であり、

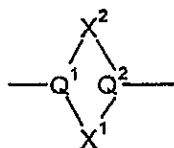
W は、- Q 3 C ( O ) Y C H 2 R 4 又は任意に置換された 1 - オキサ - 2 , 4 - ジアゾール  
 であり、W が 1 - オキサ - 2 , 4 - ジアゾールであるとき、Q 2 は C H であり、

Q 3 は、結合又は基 - ( A 1 k ) q - N R 6 であり、このとき A 1 k は 1 ~ 4 つの炭素原

子のアルキル基であり、 $q$  は 0 又は 1 であり、 $R^6$  は水素又は飽和  $C_{1 \sim 4}$  炭化水素基であり、ただし、 $Q^2$  が窒素であり、 $Q^3$  が基 - (Alk) $_q$  -  $NR^6$  である場合、 $Q^2$  と  $NR^6$  に並んで少なくとも 2 つの炭素原子が存在し、 $Q^3$  が結合である場合、 $Q^2$  は窒素であり、

$X^1$  及び  $X^2$  は、任意に置換された飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計 1 ~ 9 つの炭素原子を含有し、次の部分が

【化 2】



10

単環又は二環系を形成するように共に結合し、

$Q^4$  は、O、N 及び S から選択される 0、1、2 若しくは 3 つのヘテロ原子環員を含有する、任意に置換された 5 員若しくは 6 員芳香族炭素環若しくは複素環基であり、ここで、 $Q^4$  が、非置換であるか、又は、ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された  $C_{1 \sim 10}$  非芳香族炭化水素基から選択される、1 つ以上の置換基  $Q^6$  で置換されており、前記炭化水素基の 1、2、又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されているとしてもよく、又は、 $Q^4$  は、 $Q^5$  と共に任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

20

$Q^5$  は、水素；フッ素；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された  $C_{1 \sim 9}$  非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1、2、又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されているとしてもよく、又は、 $Q^4$  と共に任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

$Y$  は、 $CH_2$  又は O であり、

$R^4$  は、水素又は、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された  $C_{1 \sim 6}$  非芳香族炭化水素基であり、前記炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されているとしてもよく、

30

$R^5$  は、フッ素又は  $C_{1 \sim 4}$  炭化水素基である、化合物又はその塩。

【請求項 2】

$Q^4$  が、1 つ以上の置換基  $Q^6$  で任意に置換されたフェニル；1 つ以上の置換基  $Q^6$  で任意に置換されたピリジル；1 つ以上の置換基  $Q^6$  で任意に置換されたイミダゾリル；及び 1 つ以上の置換基  $Q^6$  で任意に置換されたチエニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】

$Q^4$  が、1 つ以上の置換基  $Q^6$  で任意に置換されたフェニル又は 1 つ以上の置換基  $Q^6$  で任意に置換されたピリジル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】

40

$Q^5$  が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メチル、エチル、及びメトキシから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

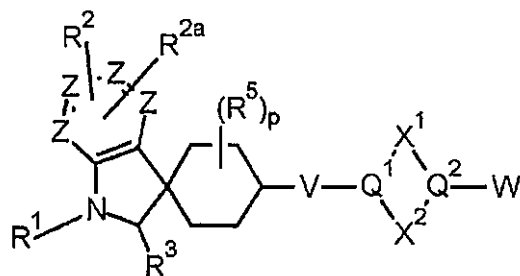
【請求項 5】

$Q^5$  がシアノである、請求項 4 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 6】

式 (1) の化合物が、式 (1a) の化合物であり、

## 【化 3】



(1a)

10

式中、 $R^5$ 、 $p$ 、 $V$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $W$  は請求項 1 で定義された通りであり、 $Z$  は  $C$  又は  $N$  であり、

$R^1$  は、 $H$ 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $SO_2R^7$ 、又は任意に置換された  $C_1 \sim 6$  非芳香族炭化水素基であり、1 つ以上の炭素原子は、 $O$ 、 $N$  又は  $S$  から選択されるヘテロ原子で任意に交換されていてもよく、

$R^2$  及び  $R^{2a}$  は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された  $C_1 \sim 4$  非芳香族炭化水素基から選択され、前記炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、 $O$ 、 $N$  及び  $S$  から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、

20

$R^3$  は、水素又はオキソから選択され、

$R^7$  及び  $R^8$  は、独立して、 $H$  又は  $C_1 \sim 4$  炭化水素基である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 7】

$R^1$  が、 $H$ 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $SO_2R^7$ 、又は任意に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル基である、請求項 6 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 8】

$R^1$  が、 $H$ 、メチル、エチル、 $COOCH_3$ 、 $COOCH_2CH_3$ 、 $SO_2Me$  又は  $CH_2CONH_2$  である、請求項 6 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 9】

$R^2$  及び  $R^{2a}$  が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び 1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル又は  $C_1 \sim 4$  アルコキシ基から選択される、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

30

## 【請求項 10】

$R^2$  及び  $R^{2a}$  が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル又はメトキシから選択される、請求項 9 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 11】

$R^3$  が  $H$  である、請求項 6 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 12】

$R^3$  がオキソである、請求項 10 に記載の化合物又はその塩。

40

## 【請求項 13】

$Z$  が  $C$  である、請求項 12 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 14】

$p$  が 0 であるか、又は  $p$  が 1 であり、 $R^5$  が、フッ素及びメチルから選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 15】

$p$  が 0 である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 16】

$V$  が結合であり、 $Q^1$  が窒素であり、 $Q^2$  は、窒素又は  $CH$  である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

50

## 【請求項 17】

V が NH であり、Q<sup>1</sup> 及び Q<sup>2</sup> は、それぞれ CH である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 18】

V が、NH - CH<sub>2</sub> であり、Q<sup>1</sup> 及び Q<sup>2</sup> は、それぞれ CH である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 19】

W が、任意に置換された 1 - オキサ - 2 , 4 - ジアゾールである、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 20】

W が、それ自体が 1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素基で任意に置換されている、請求項 19 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 21】

W が、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルで任意に置換されている、請求項 19 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 22】

W が、- Q<sup>3</sup> C ( O ) Y CH<sub>2</sub> R<sup>4</sup> である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 23】

R<sup>4</sup> が、H、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル基、及び C<sub>2</sub> ~ 3 アルキニル基から選択される、請求項 22 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 24】

R<sup>4</sup> が、H、メチル、エチル、エチニル及び 1 - プロピニルから選択される、請求項 23 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 25】

Y が、O であり、R<sup>4</sup> が、エチル、メチル、及び 1 - プロピニルから選択される、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 26】

V が NH 又は NHCH<sub>2</sub> であり、Q<sup>1</sup> 及び Q<sup>2</sup> がそれぞれ CH を表す、請求項 18 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

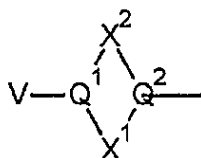
## 【請求項 27】

Q<sup>1</sup> 及び Q<sup>2</sup> が両方とも窒素であり、かつ Q<sup>3</sup> が結合であるか；又は、Q<sup>1</sup> が窒素であり、Q<sup>2</sup> が CH であり、かつ Q<sup>3</sup> が基 - ( Alk )<sub>q</sub> NR<sup>6</sup> である、請求項 16 に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 28】

次の部分が、

## 【化 4】



以下の基 A ~ G G から選択され、

10

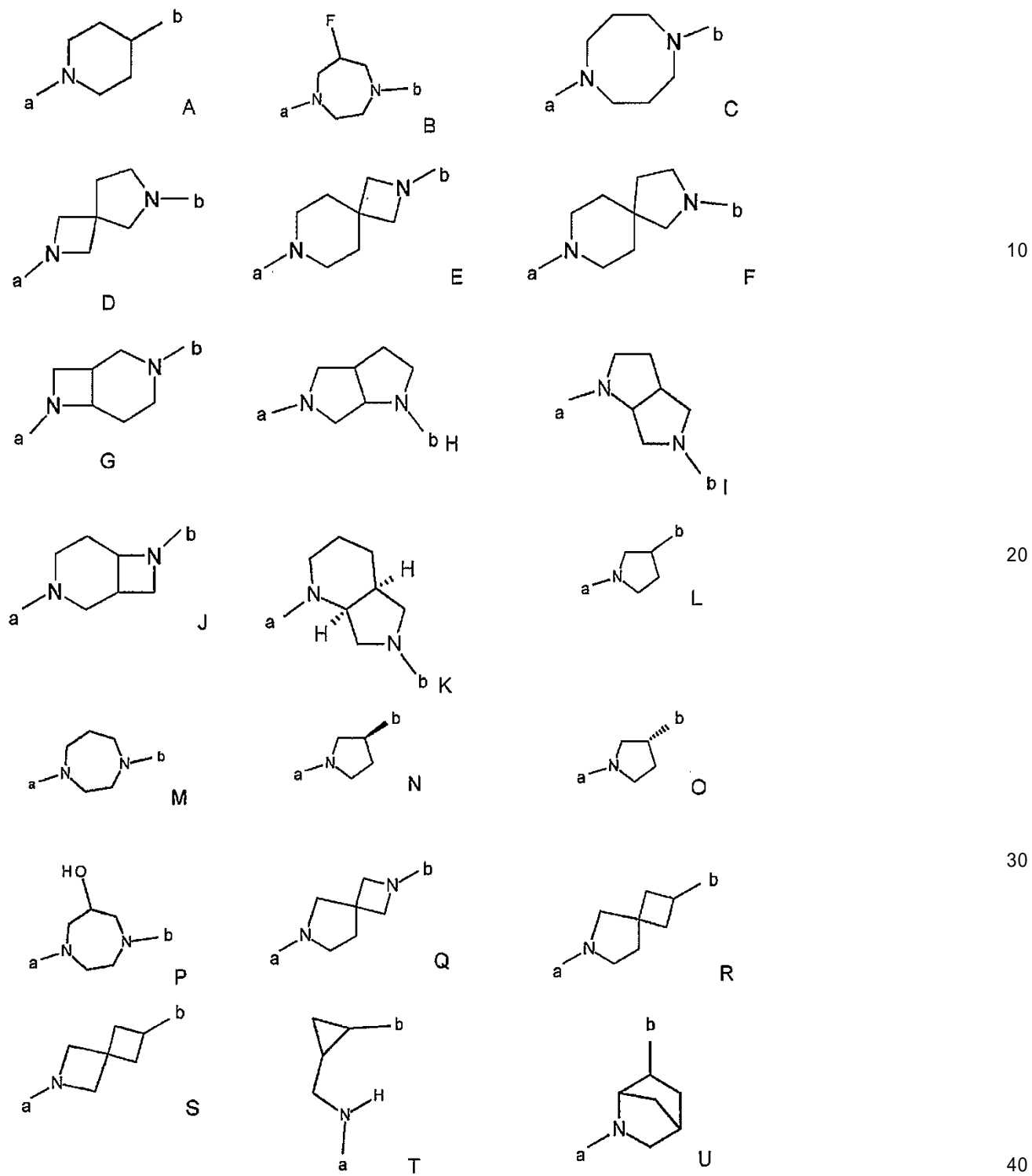
20

30

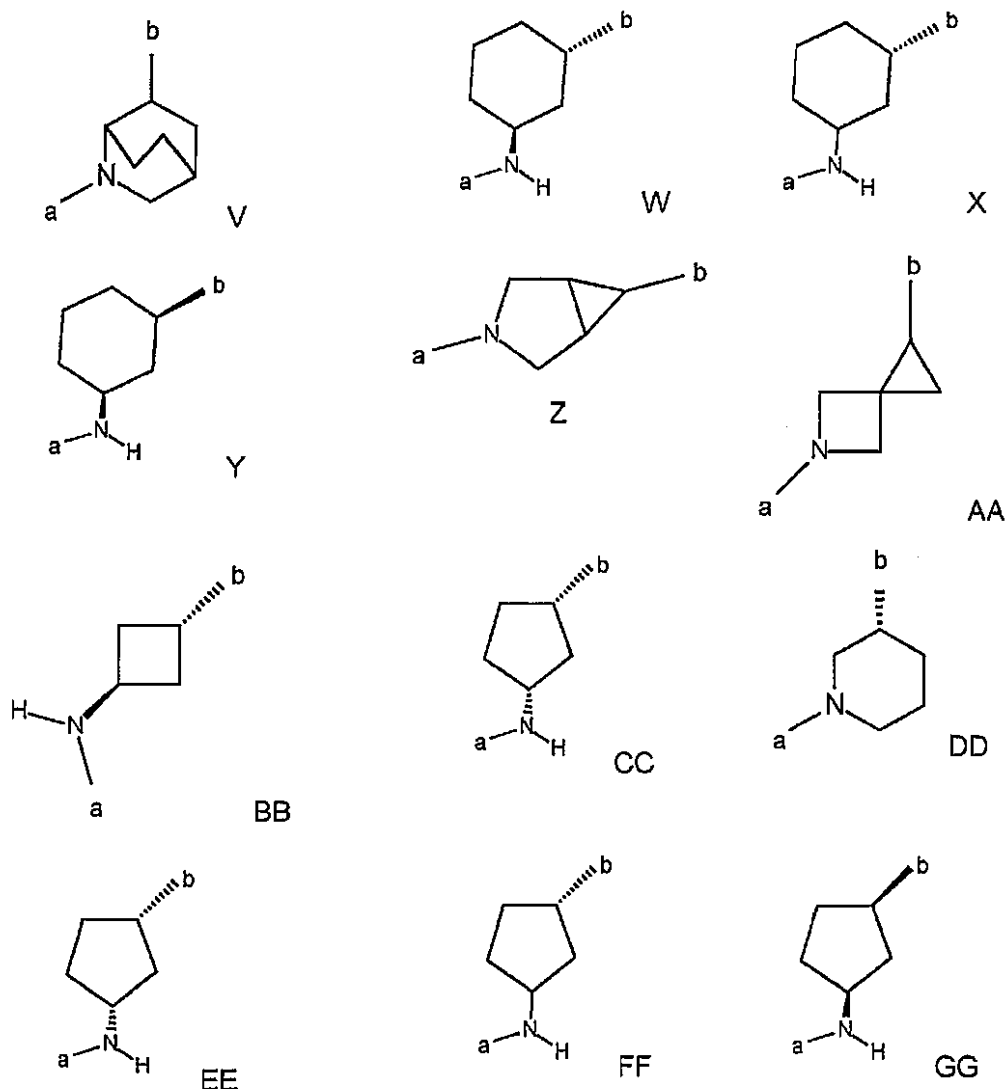
40

50

## 【化 5】



## 【化 6】



式中、「a」は、シクロヘキサン環への結合点を示し、「b」は、W基への結合点を示す、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

## 【請求項 29】

エチル〔(3S)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル〕カルバメート

エチル〔(3R)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル〕カルバメート

エチル{(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート

エチル{(3S)-1-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート

エチル{(3R)-1-[4-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート

エチル{(3R)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート

エチル{(3R)-1-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート

エチル{(3R)-1-[4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート

10

20

30

40

50

[illegible]

- エチルメチル [ ( 3 R ) - 1 - ( 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート  $\pm$
- エチル [ ( 3 S ) - 1 - ( 1 ' - メチル - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート  $\pm$
- エチル 4 - { ( 3 S ) - 3 - [ ( エトキシカルボニル ) アミノ ] ピロリジン - 1 - イル } - 2 ' - オキソスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 1 ' ( 2 ' H ) - カルボキシレート  $\pm$
- エチル { ( 3 S ) - 1 - [ 1 ' - ( 2 - アミノ - 2 - オキソエチル ) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 4 - イル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート  $\pm$  10
- エチル [ ( 3 S ) - 1 - ( 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート  $\pm$
- エチル [ ( 3 S ) - 1 - ( 5 ' - クロロ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート  $\pm$
- エチルメチル [ ( 3 R ) - 1 - ( 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート  $\pm$
- エチル [ ( 3 S ) - 1 - ( 5 ' - メトキシ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート  $\pm$  20
- エチル [ ( 3 S ) - 1 - ( 5 ' - メトキシ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート  $\pm$
- エチルメチル [ ( 3 R ) - 1 - ( 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート  $\pm$
- エチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$  30
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 2 - クロロフェニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$  40
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 2 - メチルフェニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 3 - メチルフェニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$
- エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] シクロヘキシル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( ピリジン - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\pm$  50

- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - ( 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$  10
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 5 - エトキシピリジン - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] シクロヘキシル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$  20
- エチル 4 - [ 4 - ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] シクロヘキシル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 6 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$  30
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- メチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- 2 - フルオロエチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- ブタ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- プロパ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$  40
- ブタ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - ( メトキシカルボニル ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - [ 4 - ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( メトキシカルボニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- メチル 4 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3' - インドール ] - 4 - イル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$
- エチル 4 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3' - インドール ] - 4 - イル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\perp$  50

50

- エチル 4 - [ 4 - ( 4 - エチル - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル [ 1 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチルカルバメート  $\underline{\text{H}}$
- エチル { [ 1 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } カルバメート  $\underline{\text{H}}$
- エチル [ 1 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3' - インドール ] - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] カルバメート  $\underline{\text{H}}$
- エチル { [ 1 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3' - インドール ] - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } カルバメート  $\underline{\text{H}}$  10
- エチル 5 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 1 , 5 - ジアゾカン - 1 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル 2 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル 6 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3' - インドール ] - 4 - イル ) - 2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル 7 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 2 , 7 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン - 2 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル 8 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3' - インドール ] - 4 - イル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$  20
- エチル 4 - [ 2 - ( エトキシカルボニル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ] - 2' - オキソスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3' - インドール ] - 1' ( 2' H ) - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル 8 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル 7 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 3 , 7 - ジアザビシクロ [ 4 . 2 . 0 ] オクタン - 3 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル 5 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) ヘキサヒドロピロロ [ 3 , 4 - b ] ピロール - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル 1 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) ヘキサヒドロピロロ [ 3 , 4 - b ] ピロール - 5 ( 1 H ) - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$  30
- エチル 3 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 3 , 7 - ジアザビシクロ [ 4 . 2 . 0 ] オクタン - 7 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- エチル ( 4 a S , 7 a S ) - 1 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オクタヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート  $\underline{\text{H}}$
- 4 - { [ ( 1 R , 3 S ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロペンチル ] アミノ } - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) シクロヘキサンカルボニトリル  $\underline{\text{H}}$
- 4 - { [ ( 1 R , 3 S ) - 3 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロペンチル ] アミノ } - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル  $\underline{\text{H}}$  40
- 1 - フェニル - 4 - { 6 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 2 - イル } シクロヘキサンカルボニトリル  $\underline{\text{H}}$
- 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル  $\underline{\text{H}}$
- 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] シクロヘキサンカルボニトリル  $\underline{\text{H}}$
- 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] シクロヘキサ 50

ンカルボニトリル<sub>1</sub>

1 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] シクロヘキサンカルボニトリル<sub>1</sub>

4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] - 1 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) シクロヘキサンカルボニトリル<sub>1</sub>

4 - [ ( 3 R ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン  
5 ' - メトキシ - 4 - [ ( 3 R ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

10

5 ' - メチル - 4 - [ ( 3 R ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

6 ' - メチル - 4 - [ ( 3 R ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

4 - ( { [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロプロピル ] メチル } アミノ ) スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

20

4 - ( { ( 1 R , 3 S ) - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] シクロペンチル } アミノ ) スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

5 ' - メチル - 4 - ( { ( 1 R , 3 S ) - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] シクロペンチル } アミノ ) スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

6 ' - メチル - 4 - { [ ( 1 R , 3 S ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロペンチル ] アミノ } スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

30

4 - [ 6 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 2 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

5 ' - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

5 ' - メトキシ - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

4 - [ 2 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン

40

4 - ( { [ 2 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロプロピル ] メチル } アミノ ) - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル<sub>1</sub>

1 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( { ( 1 R , 3 S ) - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] シクロペンチル } アミノ ) シクロヘキサンカルボニトリル<sub>1</sub>

1 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( { ( 1 R , 3 S ) - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] シクロペンチル } アミノ ) シクロヘキサンカルボニトリル<sub>1</sub>

50

又はこれらの塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

前記塩が薬剤として許容される塩である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含む医薬。

【請求項 32】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩と、薬剤として許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 33】

ムスカリン M<sub>1</sub> 受容体及び / 又は M<sub>4</sub> 受容体アゴニスト活性を有する、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

10

【請求項 34】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含む、認知障害若しくは精神障害の治療に使用するための、又は、急性、慢性、神経因性、若しくは炎症性疼痛の治療若しくはこれらの重篤度を軽減するための医薬。

【請求項 35】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の、M<sub>1</sub> 受容体並びに / 又は M<sub>1</sub> 受容体及び M<sub>4</sub> 受容体について、M<sub>2</sub> 及び M<sub>3</sub> 受容体サブタイプに対して選択性を示す、化合物又はその塩を含む、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、及び他の認知障害の治療に使用するための、又は、急性、慢性、神経因性、若しくは炎症性疼痛の治療若しくはこれらの重篤度を軽減するための医薬。

20

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、ムスカリン M<sub>1</sub> 受容体又は M<sub>1</sub> 及び M<sub>4</sub> 受容体のアゴニストであり、ムスカリン M<sub>1</sub> 又は M<sub>1</sub> 及び M<sub>4</sub> 受容体介在性疾患の治療に有用である化合物に関する。これらの化合物を含有する医薬組成物及び化合物の治療用途も提供される。

【0002】

ムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) は、中枢神経系及び末梢神経系の両方において神経伝達物質であるアセチルコリンの作用を媒介する、Gタンパク質共役受容体スーパーファミリーのメンバーである。M<sub>1</sub> ~ M<sub>5</sub> の 5 種類の mAChR サブタイプがクローニングされている。M<sub>1</sub> mAChR は、皮質、海馬、線条体、及び視床のシナプス後に主に発現されており、M<sub>2</sub> mAChR は、主に脳幹及び視床であるが、皮質、海馬、及び線条体においても局在しており、そこではコリン作動性シナプス終末に存在する (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol)。しかしながら、M<sub>2</sub> mAChR は、心臓組織 (心臓の迷走神経支配を媒介する) 及び平滑筋及び外分泌腺においても末梢性に発現される。M<sub>3</sub> mAChR は、CNS 中で比較的低いレベルで発現しているが、平滑筋、並びに汗腺及び唾液腺などの腺組織において広く発現している (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol)。

30

【0003】

中枢神経系におけるムスカリン受容体、特に M<sub>1</sub> mAChR は、より高次の認知過程の媒介において重要な役割を果たす。アルツハイマー病などの認知障害に関連する疾患は、前脳基底核内のコリン作動性ニューロンの損失を伴う (Whitehouse et al., 1982 Science)。統合失調症でも臨床像の重要な構成要素として認知障害を有し、統合失調症患者の前頭前皮質、海馬、及び尾状核被殻では mAChR 密度が低下する (Dean et al., 2002 Mol Psychiatry)。更に、動物モデルでは、中枢コリン作動経路に対する遮断又は損傷は深刻な認知障害の原因となり、非選択的 mAChR アンタゴニストが、精神病患者において精神異常作用を誘発することが示されている。コリン作動性薬補充療法は、大きくは、内因性アセチルコリンの分解を阻止するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用に基づく。これらの化合物は、臨床にお

40

50

いて症候性認知低下に対する有効性を示すが、末梢性M<sub>2</sub>及びM<sub>3</sub> mAChRの刺激による用量を制限する有害反応、例えば消化管運動障害、徐脈、悪心及び嘔吐を引き起こすことが示されている (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>)。

#### 【0004】

更には、発見努力は、好ましい有害反応プロファイルを有し、認知機能における選択的改善を誘発することを目的に、直接的M<sub>1</sub> mAChRアゴニストの同定が、開発の努力の標的となっている。このような努力の結果、例えば、キサノメリン、AF267B、サブコメリン、ミラメリン、及びセビメリンなどの化合物を例とする、様々なアゴニストが同定された。これらの化合物の多くは、げっ歯類及びノ又は非ヒト霊長類の両方の認知に対する前臨床モデルにおいて、非常に有効であることが示されている。ミラメリンは、げっ歯類でのスコボラミン誘導性の作業記憶及び空間記憶欠陥に対する有効性を示しており、サブコメリンは、マーモセットの視覚的物体弁別課題において有効性を示しており、キサノメリンは、受動的回避パラダイムにおけるmAChRアンタゴニスト誘導性の認知能力欠陥を回復した。

#### 【0005】

アルツハイマー病(AD)は、高齢者に発症する最もよく見られる神経変性障害(2006年では世界中で26.6万人)であり、深刻な記憶喪失と認知機能障害をもたらす。疾患の原因は複雑であるが、大部分がアミロイド-ペプチド(A $\beta$ )からなるアミロイド斑の蓄積、及び過剰リン酸化タウタンパク質によって形成される神経原線維変化の、脳の2つの顕著な病理学的によって特徴付けられる。A $\beta$ の蓄積は、ADの進行における中心的な特徴であると考えられるため、現在、AD治療のための多くの推定治療は、A $\beta$ 産生の阻害を標的としている。A $\beta$ は、膜結合アミロイド前駆体タンパク質(APP)のタンパク質切断に由来する。APPは、非アミロイド生成的及びアミロイド生成的の2つの経路により処理される。 $\gamma$ -セクレターゼによるAPPの切断は両方の経路に共通であるが、前者では、APPは $\gamma$ -セクレターゼにより切断され、可溶性APPが生じる。しかしながら、アミロイド生成的経路では、APPは $\beta$ -セクレターゼにより切断され、可溶性APPとA $\beta$ も生じる。*in vitro*試験では、mAChRアゴニストは、APPの可溶性非アミロイド生成的経路に向かうプロセッシングを促進できることを示している。*in vivo*試験では、mAChRアゴニストであるAF267Bは、異なる要素のアルツハイマー病モデルである3xTgADトランスジェニックマウスにおいて、疾患様病変を変化させることが示された(Caccamo et al., 2006 Neuron)。mAChRアゴニストであるセビメリンは、アルツハイマーの患者におけるA $\beta$ の脳脊髄液中濃度を、わずかではあるが有意に減少させることが示されていることから、潜在的な疾患修飾性を示している(Nitsch et al., 2000 Neurol)。

#### 【0006】

非臨床試験では、mAChRアゴニストが、前臨床パラダイムの範囲内で非定型抗精神病薬様プロファイルを示すことを示唆している。mAChRアゴニストであるキサノメリンは、ラットにおけるアンフェタミンによる自発運動、マウスにおけるアポモルヒネによるよじ登り行動、マウスにおけるアポモルヒネ誘発性クリンピング、片側性6-OH-DA病変ラットにおけるドパミンアゴニスト誘発性の回転運動、及びサルにおけるアンフェタミンによる運動不穏などの、多くのドパミン媒介性行動を回復する。また、A10(ただしA9ではない)のドパミン細胞発火と条件回避を阻害することも示されており、ラットの前頭前皮質及び核坐核(ただし線条体ではない)においてc-fos発現を誘発する。これらのデータは全て、非定型抗精神病薬様プロファイルを示唆している(Mirza et al., 1999 CNS Drug Rev)。

#### 【0007】

キサノメリン、サブコメリン、ミラメリン及びセビメリンは全て、アルツハイマー病及びノ又は統合失調症の治療に対して様々な臨床開発段階に進んでいる。キサノメリンの第I

10

20

30

40

50

I相臨床試験では、アルツハイマー病に関連する行動障害及び幻覚などの様々な認知症状ドメインに対する有効性が示された (Bodick et al., 1997 Arch Neurol)。またこの化合物は、統合失調症の小規模第II相試験においても評価されており、プラセボ対照と比較したとき、陽性及び陰性症状を有意に減少させた (Shenkar et al., 2008 Am J Psych)。しかしながら、全ての臨床試験において、キサノメリン及び他の関連するmAChRアゴニストの、悪心、胃腸痛、下痢 (diarrhea)、発汗 (多汗症)、流涎症 (唾液分泌過多)、意識消失及び徐脈などの、コリン作動性有害事象に対する安全性マージンは許容できなかった。

#### 【0008】

ムスカリン受容体は、中枢性及び末梢性疼痛に関与する。疼痛は、急性、炎症性、及び神経因性の3種類に分けることができる。急性疼痛は、組織損傷を生じさせ得る刺激から生物を安全に維持する重要な保護機能を果たすが、術後疼痛の管理が必要とされる。炎症性疼痛は、組織損傷、自己免疫応答、及び病原体の侵入を含む多くの理由で生じ得、神経ペプチド及びプロスタグランジンなどの炎症性メディエータの作用によって誘発され、神経炎症及び疼痛をもたらす。神経因性疼痛は、非疼痛性刺激に対する異常な痛み感覚に関連している。神経因性疼痛は、脊髄損傷、多発性硬化症、糖尿病 (糖尿病性神経障害)、ウイルス感染症 (HIV又はヘルペスなど) などの多数の異なる疾患/外傷に関連する。癌においても、疾患又は化学療法の副作用の結果として一般に見られる。ムスカリン受容体の活性化は、脊髄内の受容体及び脳内の高次疼痛中心の活性化を介して、多くの疼痛状態において鎮痛性を示している。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤によりアセチルコリンの内因性レベルが増加すると、アゴニスト又はアロステリック調節因子によるムスカリン受容体が直接的に活性化し、鎮痛活性を有することが示されている。対照的に、アンタゴニストによるムスカリン受容体の遮断又はロックアウトマウスの使用により、痛覚感受性が増強する。疼痛におけるM1受容体の役割に関するエビデンスは、D.F. Fiorino及びM. Garcia-Guzman, 2012の総説にある。

#### 【0009】

更に最近では、末梢に発現したmAChRサブタイプよりもM1 mAChRサブタイプへの選択性が改善された少数の化合物が特定されている (Bridges et al., 2008 Bioorg Med Chem Lett; Johnson et al., 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik et al., 2010 ACS Med Chem Lett)。M3 mAChRサブタイプに対する選択性レベルが増加しているにもかかわらず、これらの化合物の一部は、このサブタイプ及びM2 mAChRサブタイプの両方において顕著なアゴニスト活性を保持する。本明細書では、M1 mAChRの選択性レベルが、M2及びM3受容体サブタイプよりも予想外に高い、一連の化合物について説明する。

#### 【0010】

発明

本発明は、ムスカリンM1及び/又はM4受容体アゴニストとしての活性を有する化合物を提供する。より具体的には、本発明は、M2、M3及びM4受容体サブタイプに対してM1受容体に対する選択性を示す化合物を提供する。本発明の代替の化合物は、M2及びM3受容体サブタイプに対してM1及びM4受容体に対する選択性を示す。

#### 【0011】

したがって、第1の実施形態 (実施形態1.1) では、本発明は、式(1)の化合物、

#### 【0012】

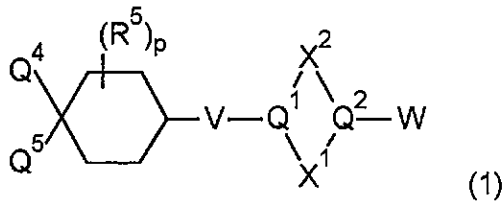
10

20

30

40

## 【化 1】



又はその塩を提供し、式中、

p は、0、1 又は 2 であり、

V は、結合、NH、N(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル)、NH-CH<sub>2</sub> 及び N(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル)-CH<sub>2</sub> から選択され、

Q<sup>1</sup> 及び Q<sup>2</sup> は、それぞれ窒素又は炭素であり、ただし、Q<sup>1</sup> 又は V のうちの少なくとも 1 つは窒素原子を含み、

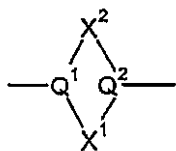
W は、-Q<sup>3</sup>C(O)YCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup> 又は任意に置換された 5 員若しくは 6 員芳香族複素環基であり、W が任意に置換された 5 員又は 6 員芳香族複素環基であるとき、Q<sup>2</sup> は炭素であり、

Q<sup>3</sup> は、結合又は基-(Alk)<sub>q</sub>-NR<sup>6</sup> であり、このとき Alk は 1 ~ 4 つの炭素原子のアルキル基であり、q は 0 又は 1 であり、R<sup>6</sup> は水素又は飽和 C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素基であり、ただし、Q<sup>2</sup> が窒素であり、Q<sup>3</sup> が基-(Alk)<sub>q</sub>-NR<sup>6</sup> である場合、Q<sup>2</sup> と NR<sup>6</sup> に並んで少なくとも 2 つの炭素原子が存在し、Q<sup>3</sup> が結合である場合、Q<sup>2</sup> は窒素であり、

X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> は、任意に置換された飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計 1 ~ 9 つの炭素原子を含有し、次の部分が

【0013】

## 【化 2】



単環又は二環系を形成するように共に結合し、

Q<sup>4</sup> は、O、N 及び S から選択される 0、1、2 若しくは 3 つのヘテロ原子環員を含有する、任意に置換された 5 員若しくは 6 員芳香族炭素環若しくは複素環基であり、又は、Q<sup>5</sup> を有する任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

Q<sup>5</sup> は水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、並びに、任意に 1 ~ 6 つのフッ素原子で置換された C<sub>1</sub> ~ 9 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1、2、又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、又は、Q<sup>4</sup> で任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

Y は、CH 又は O であり、

R<sup>4</sup> は、水素又は、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 非芳香族炭化水素基であり、炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、

R<sup>5</sup> は、フッ素又は C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素基である。

【0014】

式(1)の特定の化合物は、以下に記載される実施形態 1.2 ~ 1.168 に定義されるとおりである。

1.2 Q<sup>4</sup> が、任意に置換されたフェニルから選択される、任意に置換された 5 員又は

10

20

30

40

50

6員芳香族炭素環又は複素環基、1、2又は3つの窒素環員を含有する任意に置換された6員芳香族複素環、並びに、O、N及びSから選択される1、2又は3つのヘテロ原子環員を含有する任意に置換された5員芳香族複素環である、実施形態1.1に記載の化合物。

1.3 Q<sup>4</sup>が、任意に置換されたフェニルから選択される、任意に置換された5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基、1又は2つの窒素環員を含有する任意に置換された6員芳香族複素環、並びに、O、N及びSから選択される1又は2つのヘテロ原子環員を含有する任意に置換された5員芳香族複素環である、実施形態1.2に記載の化合物。

1.4 Q<sup>4</sup>が、任意に置換されたフェニルから選択される、任意に置換された5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基、1つの窒素環員を含有する任意に置換された6員芳香族複素環、並びに、O、N及びSから選択される1又は2つのヘテロ原子環員を含有する任意に置換された5員芳香族複素環である、実施形態1.3に記載の化合物。

10

1.5 Q<sup>4</sup>が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたイミダゾリル、及び任意に置換されたチエニルから選択される、任意に置換された5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基である、実施形態1.4に記載の化合物。

1.6 Q<sup>4</sup>が、任意に置換されたフェニル又はピリジル基である、実施形態1.5に記載の化合物。

1.7 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ<sup>4</sup>が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1~6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>~10非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q<sup>6</sup>で置換されており、炭化水素基の1、2、又は3つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよい、実施形態1.1~1.6のいずれか1つに記載の化合物。

20

1.8 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ<sup>4</sup>が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1~6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>~10非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q<sup>6</sup>で置換されており、炭化水素基の1つの炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよく、又は、炭化水素基の2つの隣接する炭素原子は、任意に、基X<sup>3</sup>C(X<sup>4</sup>)若しくはC(X<sup>4</sup>)X<sup>3</sup>で交換されてもよく、このとき、X<sup>3</sup>はO、S又はNであり、X<sup>4</sup>は、=O、=S又は=Nである、実施形態1.7に記載の化合物。

30

1.9 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ<sup>4</sup>が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1~6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>~10非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q<sup>6</sup>で置換されており、炭化水素基の1つの炭素原子は、そのO、N及びSから選択されるヘテロ原子によって任意に交換されていてよく、又は、炭化水素基の2つの隣接する炭素原子は、任意に、基OC(=O)、C(=O)O、N(C=O)若しくはC(=O)Nで交換されてもよい、実施形態1.8に記載の化合物。

1.10 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ<sup>4</sup>が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1~6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>~8非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q<sup>6</sup>で置換されており、炭化水素基の1つの炭素原子は、そのO、N及びSから選択されるヘテロ原子によって任意に交換されていてよく、又は、炭化水素基の2つの隣接する炭素原子は、任意に、基OC(=O)、C(=O)O、N(C=O)若しくはC(=O)Nで交換されてもよい、実施形態1.9に記載の化合物。

40

1.11 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ<sup>4</sup>が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1~6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>~6非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q<sup>6</sup>で置換されており、炭化水素基の1つの炭素原子は、そのO、N及びSから選択されるヘテロ原子によって任意に交換されていてよく、又は、炭化水素基の2つの隣接する炭素原子は、任意に、基OC(=O)、C(=O)O、N(C=O)若しくはC(=O)Nで交換されてもよい

50

、実施形態 1 . 9 に記載の化合物。

1 . 1 2 任意に置換された非芳香族炭化水素基が、C<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 5 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 5 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル及びC<sub>4</sub> ~ 6 シクロアルケニル基から選択され、かかるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、及びシクロアルケニル基のそれぞれは、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換され、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、及びシクロアルケニル基のそれぞれの、1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよい、実施形態 1 . 7 に記載の化合物。

1 . 1 3 Q<sup>4</sup> が、非置換 5 員又は 6 員芳香族炭素環又は複素環基である、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 4 Q<sup>4</sup> が、非置換フェニル又はピリジル基である、実施形態 1 . 1 3 に記載の化合物。

1 . 1 5 Q<sup>5</sup> が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよい、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 6 Q<sup>5</sup> が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよい、実施形態 1 . 1 5 に記載の化合物。

1 . 1 7 Q<sup>5</sup> が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル及び C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシから選択され、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル及び C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシは、それぞれ任意に 1 ~ 6 つのフッ素原子で置換されている、実施形態 1 . 1 6 に記載の化合物。

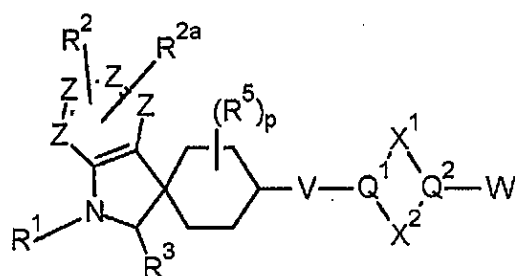
1 . 1 8 Q<sup>5</sup> が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メチル、エチル、及びメトキシから選択される、実施形態 1 . 1 7 に記載の化合物。

1 . 1 9 Q<sup>5</sup> が、シアノである、実施形態 1 . 1 8 に記載の化合物。

1 . 2 0 Q<sup>4</sup> 及び Q<sup>5</sup> が、式 ( 1 a ) の複素環式スピロ環を形成し、

【 0 0 1 5 】

【 化 3 】



(1a)

式中、Z は C 又は N であり、

R<sup>1</sup> は、H、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、又は任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 非芳香族炭化水素基であり、1 つ以上の炭素原子は、O、N 又は S から選択されるヘテロ原子で任意に交換されており、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>2a</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 4 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、

R<sup>3</sup> は、水素又はオキソから選択され、

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、独立して、H 又は C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素基である、実施形態 1 . 1 に記載の

化合物。

1.21  $R^1$  が、 $H$ 、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $SO_2R^7$ 、又は任意に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル基である、実施形態 1.20 に記載の化合物。

1.22  $R^1$  が、 $CH_2-COOR^7$ 、 $CH_2-CONR^7R^7$ 、 $CH_2-SO_2R^7$ 、 $CH_2-CH_2-COOR^7$ 、 $CH_2-CH_2-CONR^7R^8$  又は  $CH_2-CH_2-SO_2R^7$  から選択される任意に置換されたアルキル基である、実施形態 1.21 に記載の化合物。

1.23  $R^1$  が、 $H$ 、メチル、エチル、 $COOCH_3$ 、 $COOCH_2CH_3$ 、 $SO_2Me$  又は  $CH_2CONH_2$  である、実施形態 1.22 に記載の化合物。

1.24  $R^1$  が  $H$  である、実施形態 1.23 に記載の化合物。

1.25  $R^1$  がメチルである、実施形態 1.23 に記載の化合物。

1.26  $R^1$  が  $SO_2Me$  である、実施形態 1.23 に記載の化合物。

1.27  $R^1$  が  $CH_2CONH_2$  である、実施形態 1.23 に記載の化合物。

1.28  $R^1$  が  $COOCH_2CH_3$  である、実施形態 1.23 に記載の化合物。

1.29  $R^2$  及び  $R^{2a}$  が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換された  $C_1 \sim 4$  非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の1又は2つであるが全てではない炭素原子は、 $O$ 、 $N$  及び  $S$  から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよい、実施形態 1.20～1.28 のいずれか1つに記載の化合物。

1.30  $R^2$  及び  $R^{2a}$  が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び1～6つのフッ素原子で任意に置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル又は  $C_1 \sim 4$  アルコキシ基から選択される、実施形態 1.29 に記載の化合物。

1.31  $R^2$  及び  $R^{2a}$  が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メチル、エチル、メトキシトリフルオロメトキシ、又はエトキシから選択される、実施形態 1.30 に記載の化合物。

1.32  $R^2$  及び  $R^{2a}$  が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル又はメトキシから選択される、実施形態 1.31 に記載の化合物。

1.33  $R^3$  が  $H$  であることによって、 $R^3$  と表示された環位置が  $CH_2$  である、実施形態 1.20～1.32 のいずれか1つに記載の化合物。

1.34  $R^3$  がオキソであることによって、 $R^3$  と表示された環位置が  $C=O$  である、実施形態 1.20～1.32 のいずれか1つに記載の化合物。

1.35  $Z$  が  $C$  である、実施形態 1.34 に記載の化合物。

1.36  $p$  が0又は1である、実施形態 1.1～1.35 のいずれか1つに記載の化合物。

1.37  $p$  が0である、実施形態 1.36 に記載の化合物。

1.38  $p$  が1である、実施形態 1.36 に記載の化合物。

1.39  $p$  が0であるか、又は  $p$  が1であり、 $R^5$  が、フッ素及び飽和  $C_1 \sim 4$  炭化水素基から選択される、実施形態 1.1～1.38 のいずれか1つに記載の化合物。

1.40  $p$  が0であるか、又は  $p$  が1であり、 $R^5$  が、フッ素、 $C_1 \sim 3$  アルキル及びシクロプロピルから選択される、実施形態 1.39 に記載の化合物。

1.41  $p$  が0であるか、又は  $p$  が1であり、 $R^5$  が、フッ素及びメチルから選択される、実施形態 1.39 に記載の化合物。

1.42  $p$  が0であるか、又は  $p$  が1であり、 $R^5$  がフッ素である、実施形態 1.41 に記載の化合物。

1.43  $V$  が結合である、実施形態 1.1～1.42 のいずれか1つに記載の化合物。

1.44  $V$  が結合であり、 $Q^1$  が窒素である、実施形態 1.43 に記載の化合物。

1.45  $V$  が、 $NH$ 、 $N(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ 、 $NH-CH_2$  及び  $N(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})-CH_2$  から選択される、実施形態 1.1～1.42 のいずれか1つに記載の化合物。

1.46  $V$  が  $NH$  である、実施形態 1.1～1.42 のいずれか1つに記載の化合物。

1.47  $V$  が  $NH-CH_2$  である、実施形態 1.1～1.42 のいずれか1つに記載の

10

20

30

40

50

化合物。

1.48 VがN(C<sub>1</sub>~3アルキル)である、実施形態1.1~1.42のいずれか1つに記載の化合物。

1.49 VがN(C<sub>1</sub>~3アルキル)-CH<sub>2</sub>である、実施形態1.1~1.42のいずれか1つに記載の化合物。

1.50 Wが、任意に置換された5員又は6員ヘテロアリール基である、実施形態1.1~1.49のいずれか1つに記載の化合物。Wが任意に置換された5員又は6員ヘテロアリール基であるとき、Q<sup>2</sup>は炭素である。

1.51 Wが、任意に置換された1-オキサ-2,4-ジアゾールである、実施形態1.50に記載の化合物。

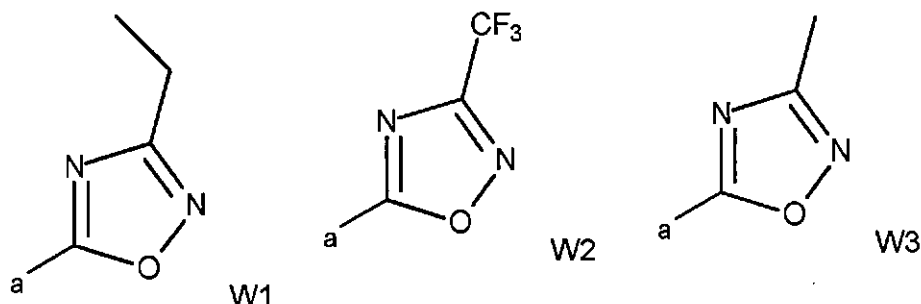
1.52 ヘテロアリール基Wが、それ自体が1~6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>~4炭化水素基で任意に置換されている、実施形態1.50又は1.51に記載の化合物。

1.53 ヘテロアリール基Wが、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルで任意に置換されている、実施形態1.52に記載の化合物。

1.54 Wが、次に示す基W<sub>1</sub>~W<sub>3</sub>から選択され、

【0016】

【化4】



式中、「a」は、Q<sup>2</sup>への結合点を示す、実施形態1.53に記載の化合物。

1.55 Wが、-Q<sup>3</sup>C(O)YCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>である、実施形態1.1~1.42のいずれか1つに記載の化合物。

1.56 YがOである、実施形態1.55に記載の化合物。

1.57 YがCHである、実施形態1.55に記載の化合物。

1.58 YがCHであり、R<sup>4</sup>がCH-CH<sub>3</sub>であることによって、Y-R<sup>4</sup>がCH=CH-CH<sub>3</sub>である、実施形態1.57に記載の化合物。

1.59 R<sup>4</sup>が、水素又は非環式C<sub>1</sub>~6炭化水素基である、実施形態1.1~1.58のいずれか1つに記載の化合物。

1.60 R<sup>4</sup>が、水素又は非環式C<sub>1</sub>~3炭化水素基である、実施形態1.59に記載の化合物。

1.61 R<sup>4</sup>がC<sub>1</sub>~3アルキル基又はC<sub>2</sub>~3アルキニル基である、実施形態1.60に記載の化合物。

1.62 R<sup>4</sup>が、H、メチル、エチル、エチニル及び1-プロピニルから選択される、実施形態1.61に記載の化合物。

1.63 Y-R<sup>4</sup>が、O-エチル、O-メチル、又はCH=CH-CH<sub>3</sub>である、実施形態1.62に記載の化合物。

1.64 X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が合わせて1、2、3、4、5、6、7、8又は9つの炭素原子を含有し、水素、フッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル及びメトキシから選択される置換基で任意に置換されてもよい、実施形態1.1~1.63のいずれか1つに記載の化合物。X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が合わせて4つの炭素原子を含有する場合、基は、必要に応じて任意の特定の請求項から放棄され得る1~4つのピペリジンを任意に含まなくてもよい。

1.65 X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が合わせて5つの炭素原子を含有する、実施形態1.64に記載

の化合物。

1.66  $X^1$  及び  $X^2$  が合わせて6つの炭素原子を含有する、実施形態1.64に記載の化合物。

1.67  $X^1$  及び  $X^2$  が合わせて7つの炭素原子を含有する、実施形態1.64に記載の化合物。

1.68 Vが、NH、N( $C_1 \sim 3$ アルキル)、NH-CH<sub>2</sub>及びN( $C_1 \sim 3$ アルキル)-CH<sub>2</sub>から選択され、Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>がそれぞれ炭素を表す、実施形態1.45~1.64のいずれか1つに記載の化合物。

1.69 VがNH又はNHCH<sub>2</sub>であり、Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>がそれぞれ炭素を表す、実施形態1.45~1.64のいずれか1つに記載の化合物。

1.70 Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>が両方とも窒素であり、Q<sup>3</sup>が結合であるか、又は、Q<sup>1</sup>が窒素であり、Q<sup>2</sup>が炭素であり、Q<sup>3</sup>が基-(Alk)<sub>q</sub>-NR<sup>6</sup>である、実施形態1.43又は1.44に記載の化合物。

1.71 Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>が両方とも窒素であり、Q<sup>3</sup>が結合である、実施形態1.70に記載の化合物。

1.72 Q<sup>1</sup>が窒素であり、Q<sup>2</sup>が炭素であり、Q<sup>3</sup>が基-(Alk)<sub>q</sub>-NR<sup>6</sup>である、実施形態1.70に記載の化合物。

1.73 Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>が、 $X^1$  及び  $X^2$  と共に、二環式基、任意に置換されたジアゼパン基、又はジアゾカン基を形成する、実施形態1.71に記載の化合物。

1.74 Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>が、 $X^1$  及び  $X^2$  と共に、ジアゾカン基を形成する、実施形態1.73に記載の化合物。

1.75 ジアゾカン基が1,5-ジアゾカン基である、実施形態1.74に記載の化合物。

1.76 Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>が、 $X^1$  及び  $X^2$  と共に、任意に置換されたジアゼパン基を形成する、実施形態1.73に記載の化合物。

1.77 任意に置換されたジアゼパン基が1,4-ジアゼパン基である、実施形態1.74に記載の化合物。

1.78 ジアゼパン基が、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換されている、実施形態1.76又は1.77に記載の化合物。

1.79 Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>が、 $X^1$  及び  $X^2$  と共に、二環式基を形成する、実施形態1.73に記載の化合物。

1.80 二環式基が縮合二環式基である、実施形態1.79に記載の化合物。

1.81 二環式基がスピロ環状二環式基である、実施形態1.79に記載の化合物。

1.82 二環式基が、[4.2.0]縮合二環式基、[4.3.0]縮合二環式基、[3.3.0]縮合二環式基、[4.5]スピロ環状二環式基、[3.4]スピロ環状二環式基、及び[3.5]スピロ環状二環式基から選択される、実施形態1.79に記載の化合物。

1.83 二環式基が、[4.2.0]縮合二環式基、[4.3.0]縮合二環式基、及び[3.3.0]縮合二環式基から選択される、実施形態1.82に記載の化合物。

1.84 二環式基が[4.2.0]縮合二環式基である、実施形態1.83に記載の化合物。

1.85 [4.2.0]縮合二環式基がジアザピシクロ[4.2.0]オクタン基である、実施形態1.84に記載の化合物。

1.86 二環式基が[3.3.0]縮合二環式基である、実施形態1.82に記載の化合物。

1.87 [3.3.0]縮合二環式基がヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール基である、実施形態1.86に記載の化合物。

1.88 二環式基が[4.3.0]縮合二環式基である、実施形態1.82に記載の化合物。

1.89 [4.3.0]縮合二環式基がオクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピ

10

20

30

40

50

リジン基である、実施形態 1 . 8 8 に記載の化合物。

1 . 9 0 スピロ環状二環式基が [ 3 . 4 ] スピロ環状二環式基である、実施形態 1 . 8 2 に記載の化合物。

1 . 9 1 [ 3 . 4 ] スピロ環状二環式基が、2 , 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン基である、実施形態 1 . 9 0 に記載の化合物。

1 . 9 2 スピロ環状二環式基が [ 3 . 5 ] スピロ環状二環式基である、実施形態 1 . 7 8 に記載の化合物。

1 . 9 3 [ 3 . 5 ] スピロ環状二環式基が、2 , 7 - ジアザスピロ [ 3 . 5 ] ノナン基である、実施形態 1 . 9 2 に記載の化合物。

1 . 9 4 スピロ環状二環式基が [ 4 . 5 ] スピロ環状二環式基である、実施形態 1 . 7 8 に記載の化合物。

10

1 . 9 5 [ 4 . 5 ] スピロ環状二環式基が、2 , 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン基である、実施形態 1 . 9 1 に記載の化合物。

1 . 9 6 Q<sup>1</sup> 及び Q<sup>2</sup> が、X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> と共に、単環式基を形成する、実施形態 1 . 7 2 に記載の化合物。

1 . 9 7 単環式基が、ピロリジン又はピペリジン又はジアゼパン基である、実施形態 1 . 9 6 に記載の化合物。

1 . 9 8 ピペリジン基がピペリジン - 1 , 4 - ジイル基である、実施形態 1 . 9 7 に記載の化合物。

1 . 9 9 ピペリジン基がピペリジン - 1 , 3 - ジイル基である、実施形態 1 . 9 7 に記載の化合物。

20

1 . 1 0 0 ピロリジン基がピロリジン - 1 , 3 - ジイル基である、実施形態 1 . 9 7 に記載の化合物。

1 . 1 0 1 Q<sup>1</sup> 及び Q<sup>2</sup> が、X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> と共に、二環式基を形成する、実施形態 1 . 7 2 に記載の化合物。

1 . 1 0 2 二環式基が縮合二環式基である、実施形態 1 . 1 0 1 に記載の化合物。

1 . 1 0 3 二環式基がスピロ環状二環式基である、実施形態 1 . 1 0 1 に記載の化合物。

1 . 1 0 4 二環式基が架橋二環式基である、実施形態 1 . 1 0 1 に記載の化合物。

1 . 1 0 5 二環式基が、[ 3 . 1 . 0 ] 縮合二環式基、[ 2 . 2 . 1 ] 架橋二環式基、[ 2 . 2 . 2 ] 架橋二環式基、[ 3 . 4 ] スピロ環状二環式基、[ 3 . 3 ] スピロ環状二環式基、及び [ 2 . 3 ] スピロ環状二環式基から選択される、実施形態 1 . 1 0 1 に記載の化合物。

30

1 . 1 0 6 二環式基が [ 3 . 1 . 0 ] 縮合二環式基である、実施形態 1 . 1 0 5 に記載の化合物。

1 . 1 0 7 [ 3 . 1 . 0 ] 縮合二環式基が、アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン基である、実施形態 1 . 1 0 6 に記載の化合物。

1 . 1 0 8 二環式基が、[ 2 . 2 . 1 ] 架橋二環式基、[ 2 . 2 . 2 ] 架橋二環式基から選択される、実施形態 1 . 1 0 5 に記載の化合物。

1 . 1 0 9 二環式基が [ 2 . 2 . 1 ] 架橋二環式基である、実施形態 1 . 1 0 8 に記載の化合物。

40

1 . 1 1 0 [ 2 . 2 . 1 ] 架橋二環式基がアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン基である、実施形態 1 . 1 0 9 に記載の化合物。

1 . 1 1 1 二環式基が [ 2 . 2 . 2 ] 架橋二環式基である、実施形態 1 . 1 0 8 に記載の化合物。

1 . 1 1 2 [ 2 . 2 . 2 ] 架橋二環式基がアザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン基である、実施形態 1 . 1 1 1 に記載の化合物。

1 . 1 1 3 二環式基が [ 3 . 4 ] スピロ環状二環式基、[ 3 . 3 ] スピロ環状二環式基、及び [ 2 . 3 ] スピロ環状二環式基から選択される、実施形態 1 . 1 0 5 に記載の化合物。

1 . 1 1 4 スピロ環状二環式基が [ 3 . 4 ] スピロ環状二環式基である、実施形態 1 .

50

1 1 3 に記載の化合物。

1 . 1 1 5 [ 3 . 4 ] スピロ環状二環式基が 7 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン基である、実施形態 1 . 1 1 4 に記載の化合物。

1 . 1 1 6 スピロ環状二環式基が [ 3 . 3 ] スピロ環状二環式基である、実施形態 1 . 1 1 3 に記載の化合物。

1 . 1 1 7 [ 3 . 3 ] ピロ環状二環式基が 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン基である、実施形態 1 . 1 1 6 に記載の化合物。

1 . 1 1 8 スピロ環状二環式基が [ 2 . 3 ] スピロ環状二環式基である、実施形態 1 . 1 1 3 に記載の化合物。

1 . 1 1 9 [ 2 . 3 ] スピロ環状二環式基が 5 - アザスピロ [ 2 . 3 ] ヘキサン基である、実施形態 1 . 1 1 8 に記載の化合物。

1 . 1 2 0 q が 1 である、実施形態 1 . 9 6 ~ 1 . 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 2 1 A l k が C H <sub>2</sub> 基である、実施形態 1 . 1 2 0 に記載の化合物。

1 . 1 2 2 q が 0 である、実施形態 1 . 9 6 ~ 1 . 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 2 3 R<sup>6</sup> が、水素又は C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル基である、実施形態 1 . 9 6 ~ 1 . 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 2 4 R<sup>6</sup> が、水素又は C<sub>1</sub> ~ 2 アルキル基である、実施形態 1 . 1 2 3 に記載の化合物。

1 . 1 2 5 R<sup>6</sup> が水素又はメチル基である、実施形態 1 . 1 2 4 に記載の化合物。

1 . 1 2 6 R<sup>6</sup> が水素である、実施形態 1 . 1 2 5 に記載の化合物。

1 . 1 2 7 R<sup>6</sup> がメチル基である、実施形態 1 . 1 2 5 に記載の化合物。

1 . 1 2 8 Q<sup>1</sup> 及び Q<sup>2</sup> が、X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> と共に、単環式基を形成する、実施形態 1 . 6 9 に記載の化合物。

1 . 1 2 9 単環式基が、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である、実施形態 1 . 1 2 8 に記載の化合物。1 . 1 3 0 単環式基がシクロプロピル基である、実施形態 1 . 1 2 9 に記載の化合物。

1 . 1 3 1 単環式基がシクロブチル基である、実施形態 1 . 1 2 9 に記載の化合物。

1 . 1 3 2 単環式基がシクロペンチル基である、実施形態 1 . 1 2 9 に記載の化合物。

1 . 1 3 3 単環式基がシクロヘキシル基である、実施形態 1 . 1 2 9 に記載の化合物。

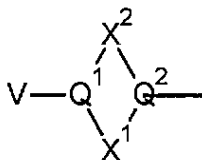
1 . 1 3 4 V が N H である、実施形態 1 . 1 2 8 ~ 1 . 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 3 5 V が N H C H <sub>2</sub> である、実施形態 1 . 1 2 8 ~ 1 . 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 3 6 次の部分が、

【 0 0 1 7 】

【 化 5 】



以下の基 A ~ G G から選択され、

【 0 0 1 8 】

10

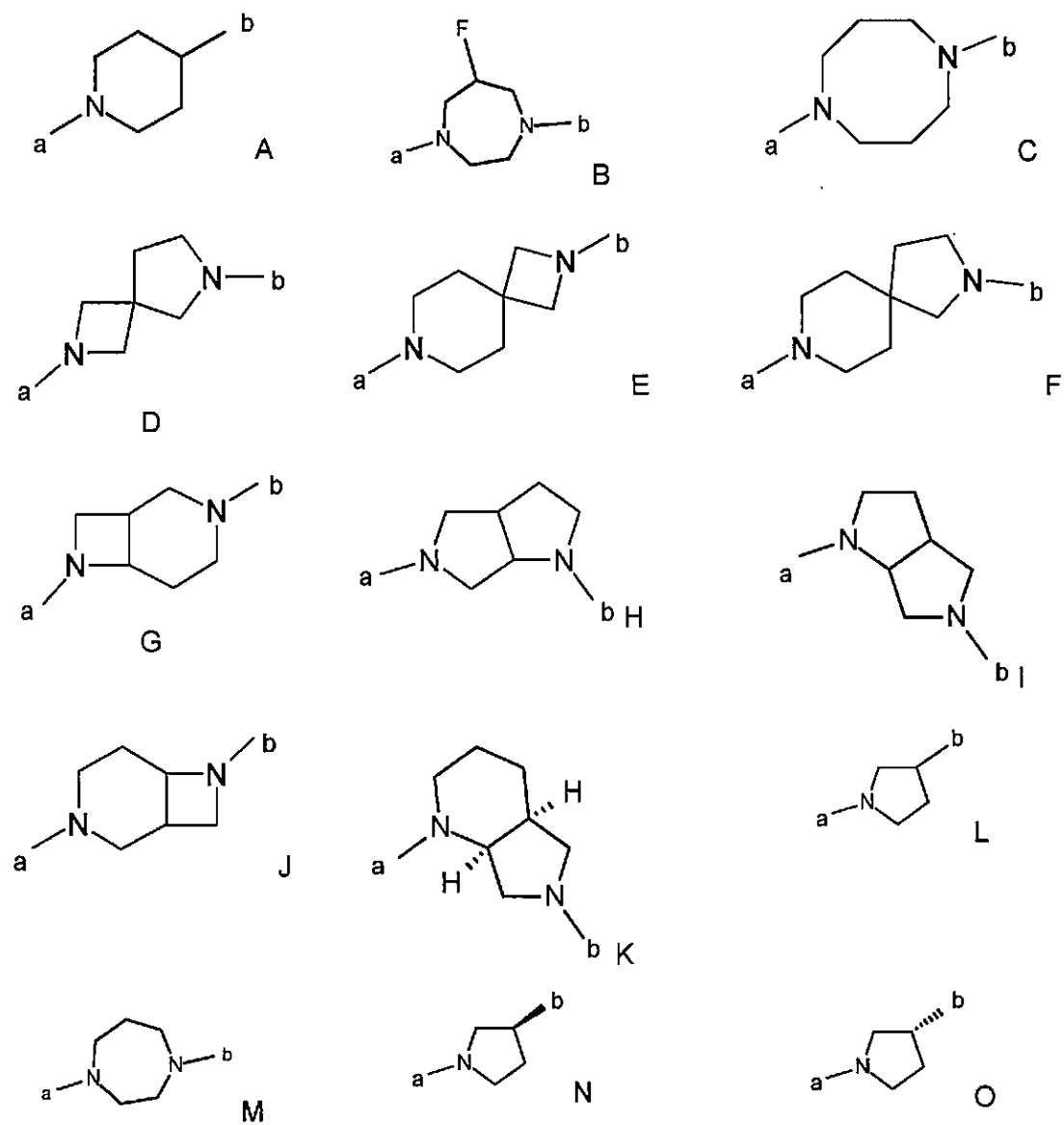
20

30

40

50

【化 6】



【 0 0 1 9 】

10

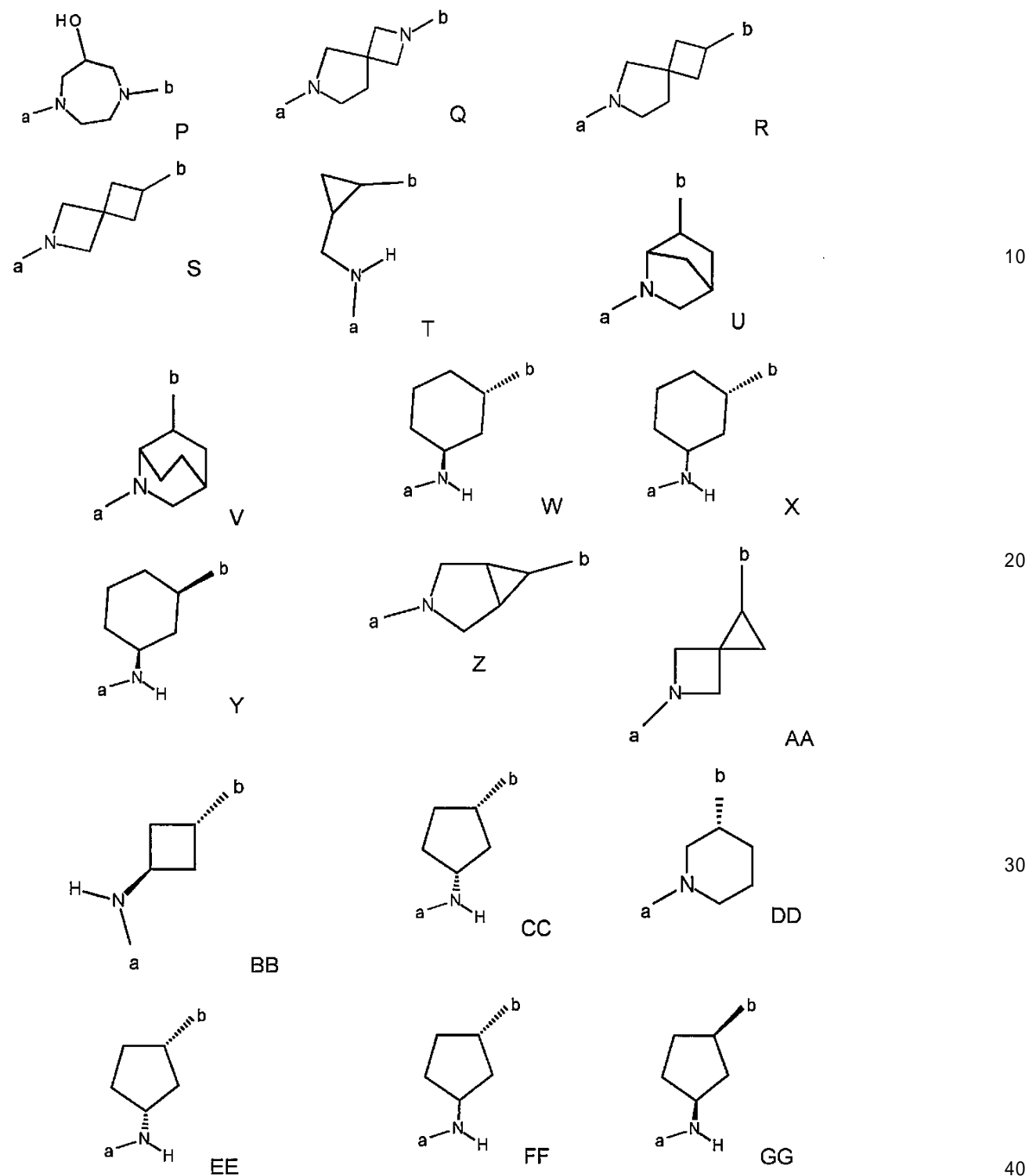
20

30

40

50

## 【化 7】

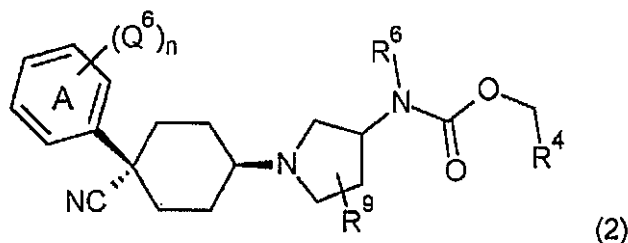


式中、「a」は、シクロヘキサン環への結合点を示し、「b」は、W基への結合点を示す、実施形態 1.1 ~ 1.135 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1.137 式(2)を有する実施形態 1.1 に記載の化合物、

【0020】

## 【化 8】

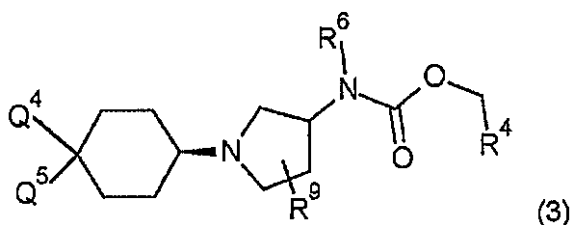


又はその塩であって、環 A はフェニル又はピリジル環であり、 $n$  は、0、1 又は 2 であり、 $Q^6$  は、ハロゲン、メチル、シアノ、又はメトキシであり、 $R^9$  は、水素、フッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル及びメトキシから選択され、 $R^4$  は、水素又は、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された  $C_1 \sim 6$  非芳香族炭化水素基であり、炭化水素基の 1、2 又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよく、 $R^6$  は、水素又は  $C_1 \sim 4$  アルキルである、化合物。

1. 138 式 (3) の化合物、

## 【0021】

## 【化 9】



又はその塩であって、式中、

$Q^4$  は、O、N 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 つのヘテロ原子環員を含有する、任意に置換された 5 員又は 6 員芳香族炭素環又は複素環基であり、

$Q^5$  は、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された  $C_1 \sim 9$  非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1、2、又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよく、

$R^9$  は、水素、フッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル及びメトキシから選択され、

$R^4$  は、水素又は、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された  $C_1 \sim 6$  非芳香族炭化水素基であり、炭化水素基の 1、2 又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよく、

$R^6$  は、水素又は  $C_1 \sim 4$  アルキルである、化合物。

1. 139  $Q^4$  及びピロリジン環がシス相対配置にある、式 (3) の化合物。

1. 140  $Q^4$  が、任意に置換されたフェニル基又は任意に置換されたピリジル基である、1. 138 又は 1. 139 に記載の化合物。

1. 141  $Q^4$  が、任意に置換されたフェニル基又は任意に置換された 2 - ピリジル基である、1. 140 に記載の化合物。

1. 142  $Q^4$  が非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、及び  $R^a - R^b$  から選択される、1、2 又は 3 つの置換基  $Q^6$  で置換されているかのいずれかであり、式中、

$R^a$  は、結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、S、SO、 $SO_2$  又は NR $C$  であり、

$R^b$  は、水素及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された  $C_1 \sim 9$  非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び

S から選択されるヘテロ原子、又は C O、 $X^1 C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、S O 及び S O<sub>2</sub> から選択される基によって交換されてもよく、

R<sup>c</sup> は、水素又は C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素基であり、

X<sup>1</sup> は、O、S、又は N R<sup>c</sup> であり、

X<sup>2</sup> は、= O、= S 又は = N R<sup>c</sup> である、1. 138 に記載の化合物。

1. 143 Q<sup>4</sup> が非置換であるか、又はフッ素、塩素、臭素、1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 5 アルキル、1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、及び C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシカルボニルから選択される 1 又は 2 つの置換基 Q<sup>6</sup> で置換されている、1. 138 に記載の化合物。

1. 144 Q<sup>4</sup> が非置換であるか、又はフッ素、塩素、メチル及びメトキシから選択される単一の置換基 Q<sup>6</sup> で置換されている、1. 143 に記載の化合物。

1. 145 Q<sup>5</sup> が、シアノ及び C<sub>1</sub> ~ 2 アルコキシカルボニルから選択される、1. 138 ~ 1. 144 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1. 146 R<sup>9</sup> が、水素、ヒドロキシ、及びフッ素から選択される、1. 138 ~ 1. 145 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1. 147 R<sup>4</sup> が、水素、1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 2 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル及び C<sub>2</sub> ~ 3 アルキニルから選択される、1. 138 ~ 1. 146 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1. 148 R<sup>6</sup> が、水素及びメチルから選択される、1. 138 ~ 1. 147 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1. 149 化合物が、

エチル [ (3 S) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート

エチル [ (3 R) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート

エチル { (3 S) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 S) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 R) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 R) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 R) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 R) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (2 - メチルフェニル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 S) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (3 - メチルフェニル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 S) - 1 - [ 4 - (3 - クロロフェニル) - 4 - シアノシクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 S) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 S) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 R) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 S) - 1 - [ 4 - シアノ - 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3 S) - 1 - [ トランス - 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シア

10

20

30

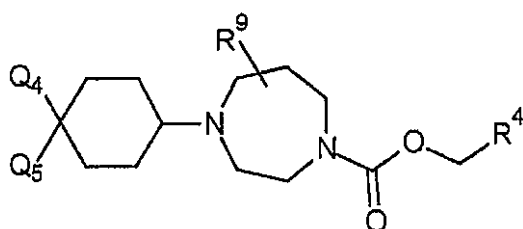
40

50

ノシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}カルバメート  
 エチル{(3R) - 1 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}カルバメート  
 エチル{(3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}カルバメート  
 エチル{(3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}カルバメート  
 エチル{(3R) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}カルバメート  
 エチル[(3S) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]メチルカルバメート  
 エチル[(3R) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]メチルカルバメート  
 エチル{(3R) - 1 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}メチルカルバメートから選択される、1.1 ~ 1.148のいずれか1つに記載の化合物。  
 1.150 式(4)の化合物、  
 【0022】  
 【化10】

10

20



(4)

又はその塩であって、式中、  
 Q<sup>4</sup>は、O、N及びSから選択される0、1、2又は3つのヘテロ原子環員を含有する、任意に置換された5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であり、  
 Q<sup>5</sup>は、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub> ~ 9非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の1、2、又は3つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてよく、  
 R<sup>9</sup>は、水素、フッ素、ヒドロキシ、及びメトキシから選択され、  
 R<sup>4</sup>は、水素又は、1 ~ 6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub> ~ 6非芳香族炭化水素基であり、炭化水素基の1、2又は3つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよい、化合物。  
 1.151 Q<sup>4</sup>が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたイミダゾリル、及び任意に置換されたチエニルから選択される、任意に置換された5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基である、式4の化合物。  
 1.152 Q<sup>4</sup>が非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、及びR<sup>a</sup> - R<sup>b</sup>から選択される、1、2又は3つの置換基Q<sup>6</sup>で置換されているかのいずれかであり、式中、  
 R<sup>a</sup>は、結合、O、CO、X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)、C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>、S、SO、SO<sub>2</sub>又はNR<sup>c</sup>であり、  
 R<sup>b</sup>は、水素及び、1 ~ 6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub> ~ 9非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の1又は2つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子、又はCO、X<sup>1</sup>C(X<sup>2</sup>)、C(X<sup>2</sup>)X<sup>1</sup>、SO及びSO<sub>2</sub>から選択される基によって交換されてもよく、  
 R<sup>c</sup>は、水素又はC<sub>1</sub> ~ 4炭化水素基であり、

30

40

50

X<sup>1</sup> は、O、S、又はNR<sup>c</sup>であり、

X<sup>2</sup> は、=O、=S又は=NR<sup>c</sup>である、1.102又は1.103に記載の化合物。

1.153 Q<sup>4</sup>が非置換であるか、又はフッ素、塩素、臭素、1～3つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル、及びC<sub>1</sub>～4アルコキシから選択される1又は2つの置換基Q<sup>6</sup>で置換されている、1.104に記載の化合物。

1.154 Q<sup>4</sup>が、

非置換であるか、又はフッ素、塩素、臭素、1～3つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル、及びC<sub>1</sub>～4アルコキシから選択される1又は2つの置換基で置換されている、フェニル、

非置換であるか、又はフッ素、塩素、臭素、1～3つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～4アルコキシ、及びC<sub>1</sub>～4アルコキシカルボニルから選択される1又は2つの置換基で置換されている、ピリジル、

チエニル、並びに、

非置換であるか、又は1つ又は2つのC<sub>1</sub>～4アルキル置換基で置換されているイミダゾリル、から選択される、1.102に記載の化合物。

1.155 Q<sup>5</sup>が、水素、シアノ及びC<sub>1</sub>～2アルコキシカルボニルから選択される、実施形態1.150～1.154のいずれか1つに記載の化合物。

1.156 R<sup>9</sup>が、水素、ヒドロキシ、及びフッ素から選択される、実施形態1.150～1.155のいずれか1つに記載の化合物。

1.157 R<sup>4</sup>が、水素、1～3つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル、及びC<sub>2</sub>～3アルキニルから選択される、実施形態1.149～1.155のいずれか1つに記載の化合物。

1.158 R<sup>4</sup>が、水素、メチル、フルオロメチル、エチニル及びプロピニルから選択される、1.157に記載の化合物。

1.159 化合物が、

エチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(2-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(3-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-{4-シアノ-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(ピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-シアノ-4-(ピリジン-4-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

エチル4-[4-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1

10

20

30

40

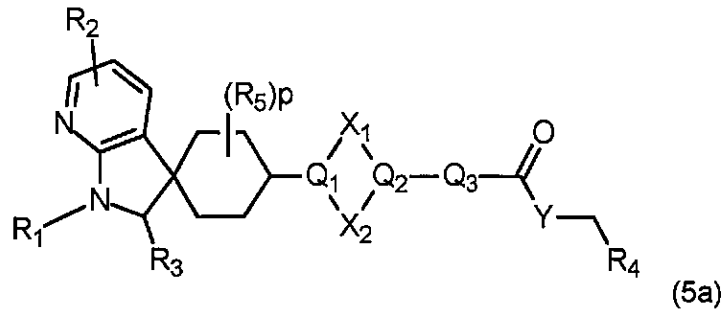
50

- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - プロモピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 10
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 5 - エトキシピリジン - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] シクロヘキシル } - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] シクロヘキシル } - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート 20
- エチル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 6 - フルオロ - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 6 - ヒドロキシ - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 6 - フルオロ - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- メチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート 30
- 2 - フルオロエチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- ブタ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- プロパ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- ブタ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [ 4 - シアノ - 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( メトキシカルボニル ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート 40
- エチル 4 - [ 4 - ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( メトキシカルボニル ) シクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 4 - ( 4 - エチル - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1
- , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレートから選択される、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。
- 1 . 1 6 0 Z が C である、実施形態 1 . 2 0 ~ 1 . 1 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。
- 1 . 1 6 1 単一の Z が N である、実施形態 1 . 2 0 ~ 1 . 1 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

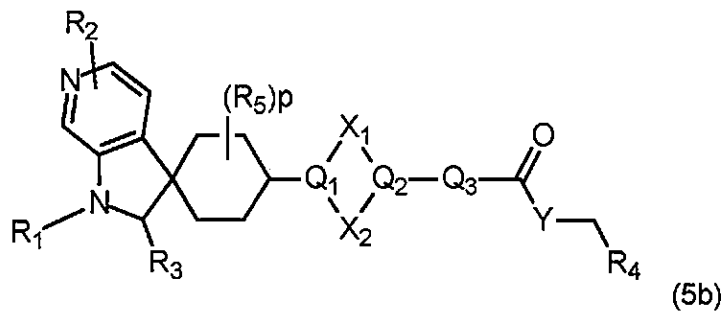
1.162 式(5a)、(5b)、(5c)若しくは(5d)を有する実施形態1.1  
12に記載の化合物、

【0023】

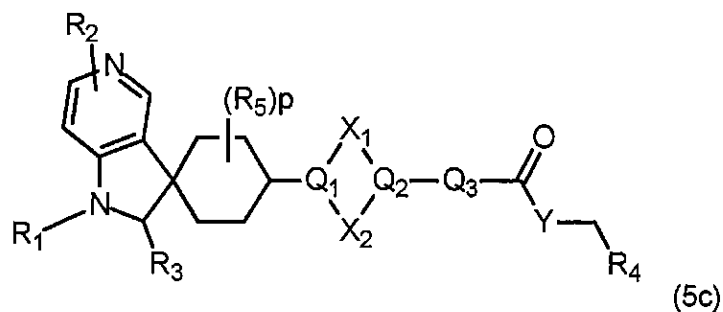
【化11】



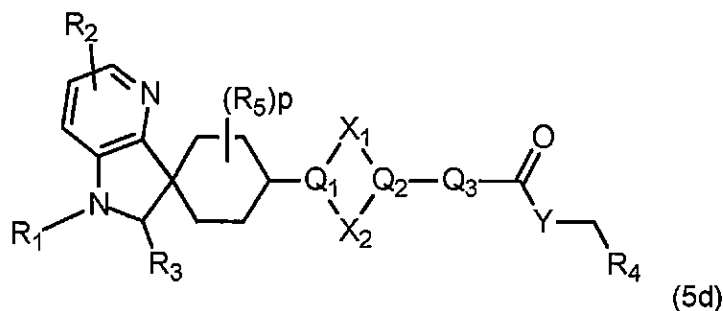
10



20



30



40

又はそれらの塩であって、式中、

pは、0、1又は2であり、

Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>は、それぞれ窒素又は炭素であり、ただし、Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>のうちの少なくとも1つは窒素であり、

Q<sup>3</sup>は、結合又は基-(A<sup>1</sup>k)<sub>q</sub>-NR<sup>6</sup>であり、このときA<sup>1</sup>kは1~4つの炭素原子のアルキル基であり、qは0又は1であり、R<sup>6</sup>は水素又は飽和C<sub>1</sub>~4炭化水素基であり、ただし、Q<sup>2</sup>が窒素であり、Q<sup>3</sup>が基-(A<sup>1</sup>k)<sub>q</sub>-NR<sup>6</sup>である場合、Q<sup>2</sup>とNR<sup>6</sup>に並んで少なくとも2つの炭素原子が存在し、Q<sup>3</sup>が結合である場合、Q<sup>2</sup>は窒素であり、

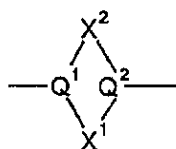
X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は、任意に置換された飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計3~9

50

つの炭素原子を含有し、次の部分が

【 0 0 2 4 】

【 化 1 2 】



単環又は二環系を形成するように共に結合し、

R<sup>1</sup> は、H、OH、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、又は任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 非芳香族炭化水素基であり、1つ以上の炭素原子は、O、N又はSから選択されるヘテロ原子で任意に交換されており、

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 4 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の1又は2つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよく、

R<sup>3</sup> は、水素又はオキシから選択され、

Y は、CH又はOであり、

R<sup>4</sup> は、水素又は、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 非芳香族炭化水素基であり、炭化水素基の1又は2つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよく、

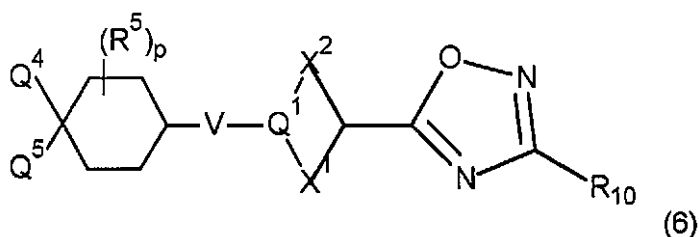
R<sup>5</sup> は、フッ素又は C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素基であり、

R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、独立して、H又は C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素基である、化合物。

1. 163 式(6)を有する化合物、

【 0 0 2 5 】

【 化 1 3 】



又はその塩であって、式中、

p は、0、1又は2であり、

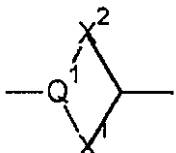
V は、結合、NH、N(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル)、NH-CH<sub>2</sub> 及び N(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル)-CH<sub>2</sub> から選択され、

Q<sup>1</sup> は、窒素又は炭素であり、ただし、Q<sup>1</sup> 又は V のうちの少なくとも1つは窒素原子を含み、

X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> は、任意に置換された飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計 1 ~ 9 つの炭素原子を含有し、次の部分が

【 0 0 2 6 】

【 化 1 4 】



10

20

30

40

50

単環又は二環系を形成するように共に結合し、

Q<sup>4</sup>は、O、N及びSから選択される0、1、2若しくは3つのヘテロ原子環員を含有する、任意に置換された5員若しくは6員芳香族炭素環若しくは複素環基であり、又は、Q<sup>5</sup>と共に任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

Q<sup>5</sup>は、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>～<sub>9</sub>非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の1、2、又は3つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよく、又は、Q<sup>4</sup>と共に任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

R<sup>10</sup>は、水素又は1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>炭化水素基であり、

10

R<sup>5</sup>は、フッ素又はC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>炭化水素基である、化合物。

1.164 化合物が、

エチル[(3S)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル[(3R)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル[(3S)-1-(7'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル[(3S)-1-(6'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

20

エチル[(3S)-1-(5'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル[(3S)-1-(4'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル[(3S)-1-(6'-フルオロ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル[(3S)-1-(5'-フルオロ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル[(3S)-1-(6'-メトキシ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

30

エチル[(3S)-1-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチルメチル[(3S)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチルメチル[(3R)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル[(3S)-1-(1'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル4-{(3S)-3-[(エトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}

-2'-オキソスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-1'(2'H)-カルボキシレート

エチル{(3S)-1-[1'-(2'-アミノ-2'-オキソエチル)-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル]ピロリジン-3-イル}カルバメート

エチル[(3S)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル[(3S)-1-(5'-クロロ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]

カルバメート

50

エチル 4 - ( 5 ' - メトキシ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 50

- 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - ( 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 1' - ( メチルスルホニル ) - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 1' - ( メチルスルホニル ) - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート 10
- エチル 4 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン ] - 4 - イル ) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - ( 5' - メトキシ - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン ] - 4 - イル ) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 4 - ( 5' - メチル - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート 20
- エチル 4 - ( 5' - メトキシ - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン ] - 4 - イル ) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
- エチル 6 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - インドール ] - 4 - イル ) - 2, 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - カルボキシレート
- エチル 8 - ( 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - インドール ] - 4 - イル ) - 2, 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート
- エチル 4 - [ 2 - ( エトキシカルボニル ) - 2, 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカ - 8 - イル ] - 2' - オキソスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - インドール ] - 1' ( 2' H ) - カルボキシレート 30
- エチル 8 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 2, 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボキシレート
- エチル 7 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 3, 7 - ジアザビシクロ [ 4 . 2 . 0 ] オクタン - 3 - カルボキシレート
- エチル 5 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) ヘキサヒドロピロロ [ 3, 4 - b ] ピロール - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート
- エチル 1 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) ヘキサヒドロピロロ [ 3, 4 - b ] ピロール - 5 ( 1 H ) - カルボキシレート
- エチル 3 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 3, 7 - ジアザビシクロ [ 4 . 2 . 0 ] オクタン - 7 - カルボキシレート 40
- エチル ( 4 a S , 7 a S ) - 1 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) オクタヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート
- 4 - { [ ( 1 R , 3 S ) - 3 - ( 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロペンチル ] アミノ } - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) シクロヘキサンカルボニトリル
- 4 - { [ ( 1 R , 3 S ) - 3 - ( 3 - エチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロペンチル ] アミノ } - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル
- 1 - フェニル - 4 - { 6 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 2 - イル } シクロヘキサンカルボニトリル
- 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ 50

- [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル
- 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] シクロヘキサンカルボニトリル
- 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] シクロヘキサンカルボニトリル
- 1 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] シクロヘキサンカルボニトリル 10
- 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] - 1 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) シクロヘキサンカルボニトリル
- 4 - [ ( 3 R ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン
- 5 ' - メトキシ - 4 - [ ( 3 R ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン
- 5 ' - メチル - 4 - [ ( 3 R ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン 20
- 6 ' - メチル - 4 - [ ( 3 R ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン
- 4 - ( { [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロプロピル ] メチル } アミノ ) スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン
- 4 - ( { ( 1 R , 3 S ) - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] シクロペンチル } アミノ ) スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン 30
- 5 ' - メチル - 4 - ( { ( 1 R , 3 S ) - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] シクロペンチル } アミノ ) スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン
- 6 ' - メチル - 4 - { [ ( 1 R , 3 S ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロペンチル ] アミノ } スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン
- 4 - [ 6 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタ - 2 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン
- 5 ' - メチル - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン 40
- 5 ' - メトキシ - 4 - [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン
- 4 - [ 2 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタ - 6 - イル ] スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール ] - 2 ' ( 1 ' H ) - オン
- 4 - ( { [ 2 - ( 3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロプロピル ] メチル } アミノ ) - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル 50

1 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( { ( 1 R , 3 S ) - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] シクロペンチル } アミノ ) シクロヘキサンカルボニトリル

1 - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( { ( 1 R , 3 S ) - 3 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] シクロペンチル } アミノ ) シクロヘキサンカルボニトリルから選択される、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 6 3 にいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 6 5 5 5 0 未満、例えば 5 0 0 未満又、は 4 5 0 未満の分子量を有する、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 6 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 6 6 塩の形態である、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 6 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

1 . 1 6 7 塩が酸付加塩である、実施形態 1 . 1 6 6 に記載の化合物。

1 . 1 6 8 塩が薬剤として許容される塩である、実施形態 1 . 1 6 6 又は実施形態 1 . 1 6 7 に記載の化合物。

【 0 0 2 7 】

定義

本出願では、別途記載のない限り、以下の定義が適用される。

【 0 0 2 8 】

用語「治療」は、式 ( 1 ) の化合物の使用に関して、問題となる疾患又は障害に罹患している、又は罹患のリスクがある、又は潜在的に罹患のリスクがある対象に化合物が投与される、任意の形態の介入を説明するために使用される。したがって、用語「治療」は、予防的処置と、疾患又は障害の測定可能又は検出可能な症状が現れている場合の治療との両方を網羅する。

20

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用する時、用語「有効治療量」(例えば、疾患又は状態の治療方法に関して)は、所望の治療効果をもたらすのに有効な化合物の量を指す。例えば、病態が疼痛である場合、有効治療量は、所望のレベルの疼痛緩和をもたらすのに十分な量である。例えば、所望のレベルの疼痛緩和とは、疼痛の完全な除去、又は疼痛の重篤度の低下であり得る。

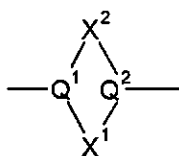
【 0 0 3 0 】

30

式 ( 1 ) 中、X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> は、飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計 4 ~ 9 つの炭素原子を含有し、次の部分が

【 0 0 3 1 】

【 化 1 5 】



【 0 0 3 2 】

40

単環又は二環系を形成するように共に結合する。X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> に関連して本明細書で使用时、用語「二環系」は、2 つの連結された環を含有する縮合二環系、架橋二環系、及びスピロ環系を含む。

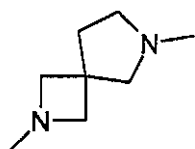
【 0 0 3 3 】

本明細書において、二環系は、各環内の原子数によって特徴付けられてもよい。例えば、用語「4 . 5 スピロ環系」は、1 つの環が 4 つの環員を含み、他方の環が 5 つの環員を含むスピロ環系、例えば、以下のような環系の定義に使用され得る。

【 0 0 3 4 】

50

## 【化 1 6】

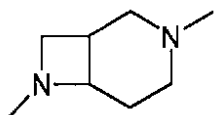


【 0 0 3 5 】

同様に、用語「4・6縮合二環式基」は、1つの環が4つの環員を含み、他方の環が6つの環員を含む縮合環系、例えば、以下のような環系の定義に使用され得る。

【 0 0 3 6 】

## 【化 1 7】



【 0 0 3 7 】

用語「非芳香族炭化水素基」（「ＣＭＯ非芳香族炭化水素基」又は「非環式Ｃ<sub>1</sub>～<sub>5</sub>非芳香族炭化水素基」などの場合は、炭素及び水素原子からなり、芳香環を含有しない基を指す。炭化水素基は、完全に飽和されてもよく、又は１つ以上の炭素－炭素二重結合若しくは炭素－炭素三重結合、又は二重結合及び三重結合を混合して含有してもよい。炭化水素基は、直鎖又は分枝鎖基であってもよく、又は環状基からなってもよく、又は環状基を含んでもよい。したがって、用語「非芳香族炭化水素」としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキルなどが挙げられる。

【 0 0 3 8 】

用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「シクロアルキル」、及び「シクロアルケニル」は、特に指示がない限り、それらの従来の意味で使用される（例えば、IUPAC Gold Bookに定義される）。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用する時、用語「シクロアルキル」は、特定の数の炭素原子が可能である場合、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルなどの単環式シクロアルキル基、並びに二環式及び三環式基の両方を含む。二環式シクロアルキル基としては、ビスシクロヘプタン、ビスシクロオクタン、及びアダマンタンなどの架橋環系が挙げられる。

【 0 0 4 0 】

上記の R 基の定義において、記載される場合、非芳香族炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって交換されてもよい。炭素原子がヘテロ原子で交換されるとき、炭素と比較してヘテロ原子のより低い原子価は、交換された炭素原子に結合している原子よりも少ない原子がヘテロ原子に結合することを意味すると理解されるであろう。したがって、例えば、CH<sub>2</sub> 基中の炭素原子（4 価）の酸素（2 価）による交換は、得られる分子が 2 つ少ない水素原子を含有することを意味し、CH<sub>2</sub> 基中の炭素原子（4 価）の窒素（3 価）による交換は、得られる分子が 1 つ少ない水素原子を含有することを意味する。

【 0 0 4 1 】

炭素原子のヘテロ原子による交換の例として、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$  鎖中の炭素原子を酸素又はイオウで交換し、エーテル  $-CH_2-O-CH_2-$  - 又はチオエーテル  $-CH_2-S-CH_2-$  - を得ること、基  $CH_2-C(=O)-H$  中の炭素原子を窒素で交換し、ニトリル（シアノ）基  $CH_2-CN$  を得ること、基  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  中の炭素原子を  $C=O$  で交換し、ケトン  $-CH_2-C(=O)-CH_2-$  - を得ること、基  $-CH_2-C(=O)-$

H<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 中の炭素原子を S = O 又は SO<sub>2</sub> で交換し、スルホキシド - CH<sub>2</sub> - S (O) - CH<sub>2</sub> - 又はスルホン - CH<sub>2</sub> - S (O)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - を得ること、- CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 鎖中の炭素原子を C (O) NH で交換し、アミド - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C (O) - NH - を得ること、- CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 鎖中の炭素原子を窒素で交換し、アミン - CH<sub>2</sub> - NH - CH<sub>2</sub> - を得ること、及び、- CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 鎖中の炭素原子を C (O) O で交換し、エステル (又はカルボン酸) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C (O) - O - を得ることが挙げられる。それぞれのこのような交換では、炭化水素基の少なくとも 1 つの炭素原子は残存しなければならない。

#### 【0042】

塩

式 (1) の多くの化合物は、塩、例えば酸付加塩の形態で、又は特定の場合には、カルボン酸塩、スルホン酸塩、及びリン酸塩などの有機塩基及び無機塩基の塩の形態で存在し得る。このような塩は全て本発明の範囲内であり、式 (1) の化合物への言及は、実施形態 1.166 ~ 1.168 に定義される化合物の塩形態を含む。

#### 【0043】

塩は、典型的には酸付加塩である。

#### 【0044】

本発明の塩は、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8、ハードカバー、388 ページ、2002 年 8 月) に記載の方法などの従来の化学的法によって塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般的に、こうした塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基を、水中若しくは有機溶媒中、又はこれら 2 つの混合物中 (一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒質が使用される) で、適切な塩基又は酸と反応させることにより調製することができる。

#### 【0045】

酸付加塩 (実施形態 1.167 で定義される) は、無機及び有機の両方の多種多様な酸で形成されてもよい。実施形態 1.167 に該当する酸付加塩の例としては、酢酸、2,2 - ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸 (例えば L - アスコルビン)、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4 - アセトアミドベンゼン酸、ブタン酸、(+) カンファール酸、カンファールスルホン酸、(+)-(1S) - カンファール - 10 - スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1,2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエチルスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、グルクロン酸 (例えば、D - グルクロン酸)、グルタミン酸 (例えば L - グルタミン酸)、- オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、ハロゲン化水素酸 (例えば、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸)、イセチオン酸、乳酸 (例えば (+) - L - 乳酸、(±) - DL - 乳酸)、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1,5 - ジスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸、並びにアシル化アミノ酸及びカチオン交換樹脂からなる群から選択される酸と形成されるモノ塩又はジ塩が挙げられる。

#### 【0046】

式 (1) の化合物がアミン官能基を含有する場合、これらは、例えば、当業者に周知の方法によりアルキル化剤との反応によって第四級アンモニウム塩を形成し得る。このような

10

20

30

40

50

第四級アンモニウム化合物は、式(1)の範囲内である。

【0047】

本発明の化合物は、塩が形成される酸の $pK_a$ に応じて、モノ塩又はジ塩として存在し得る。

【0048】

本発明の化合物の塩形態は、典型的には薬剤として許容される塩であり、薬剤として許容される塩の例は、Berge et al., 1977, 「Pharmaceutically Acceptable Salts,」 J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1~19に記載されている。しかしながら、薬剤として許容されない塩もまた、中間形態として調製されてもよく、これはその後、薬剤として許容される塩に変換され得る。このような薬剤として許容されない塩形態は、例えば、本発明の化合物の精製又は分離において有用である場合があり、これもまた本発明の一部を形成する。

10

【0049】

立体異性体

立体異性体は、同じ分子式及び結合原子の配列を有するが、空間における原子の三次元配置においてのみ異なる異性体分子である。立体異性体は、例えば、幾何異性体又は光学異性体であり得る。

【0050】

幾何異性体

幾何異性体では、異性は、炭素-炭素二重結合の場合のシス及びトランス(Z及びE)異性、又はアミド結合の場合のシス及びトランス異性体、又は炭素窒素二重結合(例えばオキシム)の場合のsyn及びanti異性、又は回転制限がある結合の場合の回転異性、又はシクロアルカン環などの環の場合のシス及びトランス異性のよう、二重結合に対する原子又は基の異なる配置によるものである。

20

【0051】

したがって、別の実施形態(実施形態1.200)では、本発明は、実施形態1.1~1.168のいずれか1つに記載の化合物の幾何異性体を提供する。

【0052】

光学異性体

式の化合物が1つ以上のキラル中心を含有し、2つ以上の光学異性体の形態で存在し得る場合、文脈上他の意味に解釈すべき場合を除き、化合物への言及は、個々の光学異性体、又は混合物(例えばラセミ混合物)、又は2つ以上の光学異性体のいずれかとして、これらの全ての光学異性体形態(例えば、エナンチオマー、エピマー及びジアステレオマー)を含む。

30

【0053】

したがって、別の実施形態(実施形態1.201)では、本発明は、キラル中心を含有する実施形態1.1~1.168のいずれか1つに記載の化合物を提供する。

【0054】

光学異性体は、それらの光学活性(すなわち、+及び-異性体、又はd及びl異性体として)で特徴付けることができ、又はそれらは、Cahn、Ingold及びPrelogにより開発された「R及びS」命名法を使用する絶対立体化学的観点から特徴付けることができる(Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109~114参照、更にCahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385~415も参照されたい)。光学異性体は、キラルクロマトグラフィー(キラル担体上のクロマトグラフィー)などの多数の手法によって分離することができ、このような手法は当業者に周知である。キラルクロマトグラフィーの代替として、光学異性体を、(+)-酒石酸、(-)-ピログルタミン酸、(-)-ジ-トルオイル-L-酒石酸、(+)-マンデル酸、(-)-リンゴ酸、及び(-)-カンファースルホン酸などのキラル酸を用

40

50

いてジアステレオマー塩を形成し、優先晶出によってジアステレオマーを分離し、次いで塩を解離させて遊離塩基の個々のエナンチオマーを得ることによって分離できる。

#### 【0055】

本発明の化合物が2つ以上の光学異性体形態として存在する場合、1対のエナンチオマー中の1つのエナンチオマーは、例えば生物学的活性に関して他のエナンチオマーより利点を呈する場合がある。したがって、特定の状況では、治療薬として、1対のエナンチオマーのうちの1つのみ、又は複数のジアステレオマーのうちの1つのみを使用することが望ましい場合がある。

#### 【0056】

したがって、別の実施形態（実施形態1.202）では、本発明は、1つ以上のキラル中心を有する実施形態1.201に記載の化合物を含有する組成物を提供し、実施形態1.201の化合物の少なくとも55%（例えば、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%又は95%）が、単一の光学異性体（例えば、エナンチオマー又はジアステレオマー）として存在する。

10

#### 【0057】

一般的な一実施形態（実施形態1.203）では、実施形態1.201の化合物（又は使用する化合物）の総量の99%以上（例えば、実質的に全て）は、単一の光学異性体として存在する。

#### 【0058】

例えば、一実施形態（実施形態1.204）では、化合物は単一のエナンチオマーとして存在する。

20

#### 【0059】

別の実施形態（実施形態1.205）では、化合物は、単一のジアステレオマーとして存在する。

#### 【0060】

本発明はまた、ラセミ体又は非ラセミ体であり得る光学異性体の混合物も提供する。したがって、本発明は以下を提供する。

1.206 光学異性体のラセミ混合物の形態である、実施形態1.131に記載の化合物。

1.207 光学異性体の非ラセミ混合物の形態である、実施形態1.131に記載の化合物。

30

#### 【0061】

同位体

実施形態1.1～1.207のいずれか1つに定義される本発明の化合物は、1つ以上の同位体置換を含んでもよく、特定の元素への言及は、その元素の全ての同位体の範囲内に含まれる。例えば、水素に関しては、その範囲内に $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ （D）、及び $^3\text{H}$ （T）が含まれる。同様に、炭素及び酸素に関しては、それらの範囲内に $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及び $^{14}\text{C}$ 、並びに $^{16}\text{O}$ 及び $^{18}\text{O}$ がそれぞれ含まれる。

#### 【0062】

同様の方法で、特定の官能基への言及はまた、文脈により指示されない限り、その範囲内の同位体変更例も含む。例えば、エチル基などのアルキル基への言及はまた、基中の水素原子のうちの1つ以上が重水素又はトリチウム同位体の形態、例えば、エチル基では、5つ全ての水素原子が重水素同位体形態（過重水素化エチル基）ある変更例も包含する。

40

#### 【0063】

かかる同位体は、放射性同位体であってもよく、又は非放射性同位体であってもよい。本発明の一実施形態（実施形態1.208）では、実施形態1.1～1.207のいずれか1つに記載の化合物は放射性同位体を含まない。このような化合物は、治療用途に好ましい。しかしながら、別の実施形態（実施形態1.209）では、実施形態1.1～1.207のいずれか1つに記載の化合物は、1つ以上の放射性同位体を含有してもよい。このような放射性同位体を含有する化合物は、診断の状況で有用である場合がある。

50

## 【 0 0 6 4 】

## 溶媒和物

実施形態 1 . 1 ~ 1 . 2 0 9 のいずれか 1 つに定義される式 ( 1 ) の化合物は、溶媒和物を形成し得る。好ましい溶媒和物は、本発明の化合物の固体状態構造 ( 例えば結晶構造 ) に、非毒性の薬剤として許容される溶媒の分子 ( 以下、溶媒和溶媒と称する ) を混合することによって形成される溶媒和物である。このような溶媒の例としては、水、アルコール ( エタノール、イソプロパノール、及びブタノールなど ) 及びジメチルスルホキシドが挙げられる。溶媒和物は、溶媒又は溶媒和溶媒を含有する溶媒の混合物を用いて本発明の化合物を再結晶化することによって調製することができる。任意のある場合において溶媒和物が形成されているか否かは、熱重量分析 ( T G E ) 、示差走査熱量測定 ( D S C ) 及び X 線結晶解析などの周知の標準的な手法を用いて、化合物の結晶を分析することによって決定できる。溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的溶媒和物であり得る。特に好ましい溶媒和物は水和物であり、水和物の例としては、半水和物、一水和物及び二水和物が挙げられる。

10

## 【 0 0 6 5 】

したがって、更なる実施形態 1 . 3 0 1 及び 1 . 3 0 2 では、本発明は以下を提供する。

1 . 3 0 1 溶媒和物の形態である、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 2 0 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 3 0 2 溶媒和物が水和物である、実施形態 1 . 3 0 1 に記載の化合物。

## 【 0 0 6 6 】

溶媒和物及びそれらの作製及び特徴確認のために使用される方法に関するより詳細な考察については、Bryn et al. , Solid - State Chemistry of Drugs , Second Edition ( S S C I , Inc of West Lafayette , IN , USA , 1999 , ISBN 0 - 9 6 7 - 0 6 7 1 0 - 3 ) を参照されたい。

20

## 【 0 0 6 7 】

あるいは、本発明の化合物は、水和物として存在するのではなく無水物であってもよい。したがって、別の実施形態 ( 実施形態 1 . 3 0 3 ) では、本発明は、無水形態 ( 例えば無水結晶形態 ) の、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 2 0 9 のいずれか 1 つに定義される化合物を提供する。

30

## 【 0 0 6 8 】

## 結晶形態及び非晶質形態

実施形態 1 . 1 ~ 1 . 3 0 3 のいずれか 1 つの化合物は、結晶状態又は非結晶状態 ( 例えば非晶質 ) で存在してもよい。化合物が結晶状態で存在するか否かは、粉末 X 線回折 ( X R P D ) などの標準的な手法によって容易に決定することができる。結晶及びそれらの結晶構造は、単結晶 X 線結晶解析、粉末 X 線回折 ( X R P D ) 、示差走査熱量測定 ( D S C ) 、及び赤外分光法、例えば、フーリエ変換赤外分光法 ( F T I R ) などの多数の手法を使用して確認できる。様々な湿度条件下での結晶の挙動は、重力水蒸気吸着測定によって、また X R P D によっても分析することができる。化合物の結晶構造の決定は、本明細書に記載されるもの、及び Fundamentals of Crystallography , C . Giacobazzo , H . L . Monaco , D . Viterbo , F . Scordari , G . Gilli , G . Zanotti and M . Catti , ( International Union of Crystallography / Oxford University Press , 1992 ISBN 0 - 19 - 855578 - 4 ( p / b ) , 0 - 19 - 85579 - 2 ( h / b ) ) に記載されるものなどの従来の方法によって実施できる、X 線結晶解析によって行うことができる。この手法は、単結晶の X 線回折の分析及び解釈を伴う。非晶質固体では、結晶形態で通常存在する 3 次元構造は存在せず、非晶質形態での互いに対する分子の位置は本質的にランダムである ( 例えば、Hancock et al . J . Pharm . Sci . ( 1997 ) , 86 , 1 参照 ) 。

40

## 【 0 0 6 9 】

50

したがって、更なる実施形態では、本発明は以下を提供する。

1.401 結晶形態である、実施形態1.1~1.303のいずれか1つに記載の化合物。

1.402

(a) 結晶性が50%~100%、より具体的には、結晶性が少なくとも50%、又は結晶性が少なくとも60%、又は結晶性が少なくとも70%、又は結晶性が少なくとも80%、又は結晶性が少なくとも90%、又は結晶性が少なくとも95%、又は結晶性が少なくとも98%、又は結晶性が少なくとも99%、又は結晶性が少なくとも99.5%、又は結晶性が少なくとも99.9%、例えば結晶性が100%である、実施形態1.1~1.303のいずれか1つに記載の化合物。

10

1.403 非晶質形態である、実施形態1.1~1.303のいずれか1つに記載の化合物。

【0070】

プロドラッグ

実施形態1.1~1.168のいずれか1つに定義される式(1)又は(1a)の化合物は、プロドラッグの形態で提示されてもよい。「プロドラッグ」とは、例えば、実施形態1.1~1.168のいずれか1つに定義されるような式(1)の生物学的に活性のある化合物に、*in vivo*で変換される任意の化合物を意味する。

【0071】

例えば、いくつかのプロドラッグは、活性化合物のエステル(例えば、生理学的に許容される代謝的に不安定なエステル)である。代謝中、エステル基(-C(=O)OR)が切断されて活性薬剤が生じる。このようなエステルは、例えば、親化合物中に存在する任意のヒドロキシル基を、必要に応じて親化合物中に存在する任意の他の反応性基を保護した後、エステル化し、続いて必要に応じて脱保護することによって形成され得る。

20

【0072】

また、いくつかのプロドラッグを酵素的に活性化させて、活性化合物、又は更なる化学反応によって活性化合物を生成する化合物(例えば、ADEPT、GDEPT、LIDEP Tなど)を得る。例えば、プロドラッグは、糖誘導体又は他のグリコシド結合体であってもよく、又はアミノ酸エステル誘導体であってもよい。

【0073】

したがって、別の実施形態(実施形態1.500)では、本発明は、化合物が、生理学的条件下で変換可能でありヒドロキシル基又はアミノ基を形成する官能基を含有する、実施形態1.1~1.168のいずれか1つに定義される化合物のプロ-ドラッグを提供する。

30

【0074】

錯体及び包接体

実施形態1.1~1.168の式(1)に更に包含されるのは、実施形態1.1~1.168.の化合物の錯体(例えば、シクロデキストリンなどの化合物との包接錯体若しくは包接外、又は金属との錯体)である。

【0075】

したがって、別の実施形態(実施形態1.600)では、本発明は、錯体又は包接体の形態である実施形態1.1~1.168のいずれか1つに記載の化合物を提供する。

40

【0076】

生物活性及び治療用途

本発明の化合物は、ムスカリンM<sub>1</sub>受容体アゴニストとしての活性を有する。化合物のムスカリン活性は、以下の実施例Aに記載のホスホ-E R K 1 / 2 アッセイを使用して決定することができる。

【0077】

本発明の化合物の重要な利点は、M<sub>1</sub>受容体に対して、M<sub>2</sub>及びM<sub>3</sub>受容体サブタイプよりも選択性が高いことである。本発明の化合物は、M<sub>2</sub>及びM<sub>3</sub>受容体サブタイプのアゴニストではない。例えば、本発明の化合物が、実施例Aに記載の機能アッセイにおいて、

50

典型的には、少なくとも 6（好ましくは少なくとも 6.5）の  $pEC_{50}$  値、及び 80 超（好ましくは 100 超）の  $E_{max}$  値を  $M_1$  受容体に対して有するのに対し、実施例 A に記載の機能アッセイにおいて、5 未満の  $pEC_{50}$  値及び 20 % 未満の  $E_{max}$  値を  $M_2$  及び  $M_3$  サブタイプに対して試験したときに有する。

#### 【0078】

本発明のいくつかの化合物はまた、 $M_1$  受容体に対して  $M_4$  受容体よりも選択性が高い。このような化合物の例としては、1-1、1-3、1-4、1-9、1-10、2-1、2-3、2-4、2-5、2-7、2-8、2-10、2-17、3-19、3-20、3-31、3-32、4-7、4-12 及び 5-1 が挙げられる。

#### 【0079】

本発明の他の化合物は、 $M_1$  及び  $M_4$  受容体の両方において活性を有する。このような化合物の例としては、3-2、3-3、3-6、3-8、3-16、3-17、4-6、6-2、12-1、12-2 及び 13-1 が挙げられる。

#### 【0080】

したがって、実施形態 2.1 ~ 2.17 では、本発明は以下を提供する。

2.1 医薬品において使用するための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2.2 ムスカリン  $M_1$  受容体アゴニストとして使用するための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2.3 ムスカリン  $M_1$  受容体アゴニストであって、本明細書の実施例 A のアッセイ、又はこれに実質的に類似するアッセイにおいて、6.0 ~ 10.0 の範囲の  $pEC_{50}$ 、及び、少なくとも 90 の  $E_{max}$  を、 $M_1$  受容体に対して有する、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2.4 ムスカリン  $M_1$  受容体アゴニストであって、6.5 ~ 10.0 の範囲の  $pEC_{50}$  を有する、実施形態 2.3 に記載の化合物。

2.5 ムスカリン  $M_1$  受容体アゴニストであって、6.8 ~ 7.9 の範囲の  $pEC_{50}$  を有する、実施形態 2.3 に記載の化合物。

2.6 ムスカリン  $M_1$  受容体アゴニストであって、7.1 ~ 7.9 の範囲の  $pEC_{50}$  を有する、実施形態 2.3 に記載の化合物。

2.7 少なくとも 95 の  $E_{max}$  を、 $M_1$  受容体に対して有する、実施形態 2.3 ~ 2.6 に記載の化合物。

2.8 ムスカリン  $M_4$  受容体アゴニストであって、本明細書の実施例 A のアッセイ、又はこれに実質的に類似するアッセイにおいて、6.0 ~ 9.0 の範囲の  $pEC_{50}$ 、及び、少なくとも 90 の  $E_{max}$  を、 $M_4$  受容体に対して有する、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2.9 ムスカリン  $M_4$  受容体アゴニストであって、6.5 ~ 9.0 の範囲の  $pEC_{50}$  を有する、実施形態 2.8 に記載の化合物。

2.10 少なくとも 95 の  $E_{max}$  を、 $M_4$  受容体に対して有する、実施形態 2.8 又は実施形態 2.9 に記載の化合物。

2.11  $M_1$  受容体に対して、ムスカリン  $M_2$  及び  $M_3$  受容体と比較して選択的である、実施形態 2.3 ~ 2.7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2.12 5 未満の  $pEC_{50}$  及び 50 未満の  $E_{max}$  を、ムスカリン  $M_2$  及び  $M_3$  受容体サブタイプに対して有する、実施形態 2.3 ~ 2.11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2.13 4.5 未満の  $pEC_{50}$  及び 30 未満の  $E_{max}$  を、ムスカリン  $M_2$  及び  $M_3$  受容体サブタイプに対して有する、実施形態 2.12 に記載の化合物。

2.14 ムスカリン  $M_1$  受容体によって媒介される疾患又は状態の治療に使用するための、実施形態 1.1 ~ 1.600 及び実施形態 2.3 ~ 2.13 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2.15  $M_1$  受容体に対して、ムスカリン  $M_2$ 、 $M_3$ 、及び  $M_4$  受容体と比較して選択的である、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

2.16 5未満のpEC<sub>50</sub>及び50未満のE<sub>max</sub>を、ムスカリンM<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>、及びM<sub>4</sub>受容体サブタイプのそれぞれに対して有する、実施形態2.15に記載の化合物。

2.17 4.5未満のpEC<sub>50</sub>及び/又は30未満のE<sub>max</sub>を、ムスカリンM<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>、及びM<sub>4</sub>受容体サブタイプのそれぞれに対して有する、実施形態2.16に記載の化合物。

2.18 M<sub>1</sub>及びM<sub>4</sub>受容体に対して、ムスカリンM<sub>2</sub>及びM<sub>3</sub>受容体と比較して選択的である、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。

2.19 5未満のpEC<sub>50</sub>及び50未満のE<sub>max</sub>を、ムスカリンM<sub>2</sub>及びM<sub>3</sub>受容体サブタイプのそれぞれに対して有する、実施形態2.18に記載の化合物。

2.20 4.5未満のpEC<sub>50</sub>及び30未満のE<sub>max</sub>を、ムスカリンM<sub>2</sub>及びM<sub>3</sub>受容体サブタイプのそれぞれに対して有する、実施形態2.19に記載の化合物。

#### 【0081】

これらのムスカリンM<sub>1</sub>及び/又はM<sub>4</sub>受容体アゴニスト活性により、本発明の化合物は、アルツハイマー病、統合失調症及びその他精神障害、認知障害、並びにムスカリンM<sub>1</sub>及び/又はM<sub>4</sub>受容体によって媒介される他の疾患の治療に使用することができ、様々な種類の疼痛の治療にも使用することができる。

#### 【0082】

したがって、実施形態2.21~2.42では、本発明は以下を提供する。

2.21 認知障害又は精神障害の治療に使用するための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。

2.22 認知障害又は精神障害が、認知機能障害、軽度認知障害、前頭側頭型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、初老期認知症、老人性認知症、フリートライヒ運動失調症、ダウン症候群、ハンチントン舞蹈病、運動過剰症、躁病、トゥレット症候群、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、注意、指示、学習障害、記憶（すなわち、記憶障害、記憶喪失、健忘症、一過性全健忘症候群、及び加齢性記憶障害）、及び言語機能などの認知機能の障害；脳卒中、ハンチントン病、ピック病、エイズ関連認知症、又は、多発脳梗塞性認知症、アルコール性認知症、甲状腺機能低下症関連認知症などの他の認知症状体、並びに、小脳萎縮及び筋萎縮性側索硬化症などの他の変性疾患に関連する認知症の結果としての認知障害；せん妄又はうつ病（仮性認知症状態）外傷、頭部外傷、加齢性認知低下、脳卒中、神経変性、薬物誘発状態、神経毒性剤、加齢性認知障害、自閉症関連認知障害、ダウン症候群、精神病に関連する認知障害、及び電気ショック治療後関連認知障害などの認知低下を引き起こし得る他の急性又は亜急性の状態；ニコチン、大麻、アンフェタミン、コカインなどの薬物乱用又は薬物離脱による認知障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、並びに、パーキンソン病、神経遮断薬誘発性パーキンソニズム、及び遅発性ジスキネジアなどの運動障害性疾患、統合失調症、統合失調症様疾患、精神病症うつ病、躁病、急性躁病、偏執症、幻覚障害及び妄想性障害、人格障害、強迫性障害、統合失調性障害、妄想性障害、悪性腫瘍、代謝障害、内分泌疾患又はナルコレプシーによる精神病、薬物乱用又は薬物離脱による精神病、双極性障害、てんかん、並びに統合失調性感情障害から選択される状態を含む、又はこれらから生じる、又はこれらに関連する、実施形態2.21に記載の用途用の化合物。

2.23 アルツハイマー病の治療に使用するための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。

2.24 精神分裂病の治療に使用するための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。

2.25 被験体（例えば、ヒト、例えば、このような治療を必要とするヒトなどの哺乳類患者）における認知障害の治療方法であって、治療有効量の、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の投与を含む、方法。

2.26 認知障害が、実施形態2.22に定義されるような状態を含む、又はそれらから生じる、又はそれらに関連する、実施形態2.25に記載の方法。

2.27 認知障害が、アルツハイマーから生じる、又はこれに関連する、実施形態2.

10

20

30

40

50

2.6 に記載の方法。

2.28 認知障害が統合失調症である、実施形態 2.27 に記載の方法。

2.29 認知障害の治療のための薬剤の製造のための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

2.30 認知障害が、実施形態 2.22 に定義されるような状態を含む、又はそれらから生じる、又はそれらに関連する、実施形態 2.29 に記載の使用。

2.31 認知障害が、アルツハイマーから生じる、又はこれに関連する、実施形態 2.30 に記載の使用。

2.32 認知障害が統合失調症である、実施形態 2.30 に記載の使用。

2.33 急性、慢性、神経因性、又は炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身神経痛、内臓痛、変形性関節炎痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭頸部痛、激しい難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、又は癌性疼痛の治療又はこれらの重篤度を軽減するための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

2.34 急性、慢性、神経因性、又は炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身神経痛、内臓痛、変形性関節炎痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭頸部痛、激しい難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、又は癌性疼痛の治療又はこれらの重篤度を軽減するであって、治療有効量の、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物の投与を含む、方法。

20

2.35 緑内障における眼内圧の低下、並びにシェーグレン症候群などのドライアイ及びドライマウスの治療などの、末梢性障害の治療のための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2.36 緑内障における眼内圧の低下、並びにシェーグレン症候群などのドライアイ及びドライマウスの治療などの、末梢性障害の治療方法であって、治療有効量の、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物の投与を含む、方法。

2.37 急性、慢性、神経因性、若しくは炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身神経痛、内臓痛、変形性関節炎痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭頸部痛、激しい難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、若しくは癌性疼痛の治療若しくはこれらの重篤度を軽減するための、又は、緑内障における眼内圧の低下、並びにシェーグレン症候群などのドライアイ及びドライマウスの治療などの、末梢性障害を治療するための、薬剤を製造するための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

30

2.38 例えば、尋常性天疱瘡、疱疹状皮膚炎、類天疱瘡、及びその他水疱形成性皮膚状態による皮膚病変の治療に使用のための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

2.39 機能的消化不良症、過敏性腸症候群、胃食道逆流症 (GER)、並びに食道運動障害、胃不全麻痺及び慢性下痢の症状などの消化管機能及び運動の変化に関連する状態の治療、予防、寛解、又は回復に使用のための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

40

2.40 Bosma-Henkin-Christiansen 症候群、化学中毒 (例えばセレン及び銀)、下垂体低下症、カルマン症候群、頭蓋骨折、腫瘍治療及び甲状腺機能低下などの嗅覚障害の治療に使用のための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

2.41 依存症の治療に使用するための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

2.42 パーキンソン病、ADHD、ハンチントン病、トゥレット症候群、及び、疾患を活性化する潜在的病原因子としてドパミン作動性機能不全に関連する他の症候群などの運動障害の治療のための、実施形態 1.1 ~ 1.600 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

50

【 0 0 8 3 】

式 ( 1 ) の化合物の調製方法

式 ( 1 ) の化合物は、当業者に周知の合成方法に従って、及び本明細書に記載されるように調製することができる。

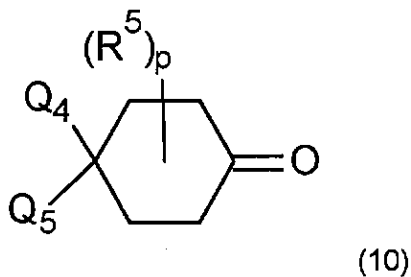
【 0 0 8 4 】

したがって、別の実施形態 ( 実施形態 3 . 1 ) では、本発明は、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 6 8 のいずれか 1 つに定義される化合物の調製プロセスを提供し、このプロセスは以下を含む。

( A )  $Q^1$  が窒素である式 ( 1 ) の化合物を調製する必要がある場合、式 ( 1 0 ) の化合物の、

【 0 0 8 5 】

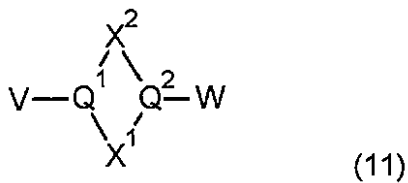
【 化 1 8 】



式 ( 1 1 ) の化合物との、

【 0 0 8 6 】

【 化 1 9 】

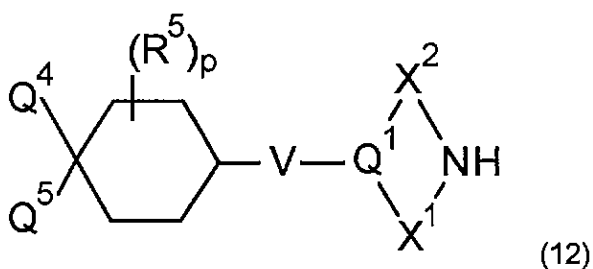


還元型アミノ化条件下での反応であって、 $p$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^5$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $X^1$  及び  $X^2$  が、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 6 8 のいずれか 1 つに定義されるものである反応、又は、

( B )  $Q^2$  が窒素であり、 $W$  が  $-Q^3C(O)YCH_2R^4$  であり、 $Q^3$  が結合である式 ( 1 ) の化合物を調製する必要がある場合、式 ( 1 2 ) の化合物の、

【 0 0 8 7 】

【 化 2 0 】

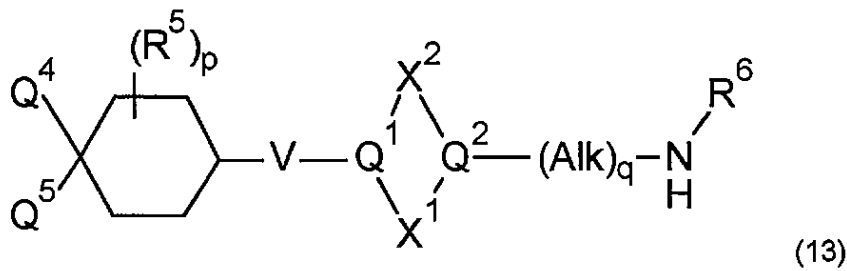


式  $C1-C(=O)-O-CH_2-R^4$  の化合物との反応であって、 $p$ 、 $Q^1$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $V$ 、 $X^1$  及び  $X^2$  が、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 6 8 のいずれか 1 つに定義されるものである反応、又は、

( C )  $Q^2$  が窒素であり、 $W$  が  $-Q^3C(O)YCH_2R^4$  であり、 $Q^3$  が基 - ( A 1 k )  $_q-NR^6$  である式 ( 1 ) の化合物を調製する必要がある場合、式 ( 1 3 ) の化合物の、

【 0 0 8 8 】

【 化 2 1 】



10

式  $C1 - C(=O) - O - CH_2 - R^4$  の化合物との反応であって、 $p$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $V$ 、 $X^1$  及び  $X^2$  が、実施形態 1.1 ~ 1.168 のいずれか 1 つに定義されるものである反応、

及び任意に、

(D) 式 (1) の 1 つの化合物の式 (1) の別の化合物への変換。

【 0 0 8 9 】

プロセス変更例 (A) において、モノ保護されたジアミン (11) を、還元型アミノ化条件下で置換シクロヘキサノン (10) と反応させる。還元型アミノ化反応は、典型的には、周囲温度から穏やかな加熱 (例えば、約 20 ~ 約 70 の温度) において、ジクロロメタン又はジクロロエタン含有酢酸などの溶媒中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、又は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの塩化亜鉛との組み合わせ、又は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムのチタンイソプロポキシドとの組み合わせのいずれかを用いて行われる。

20

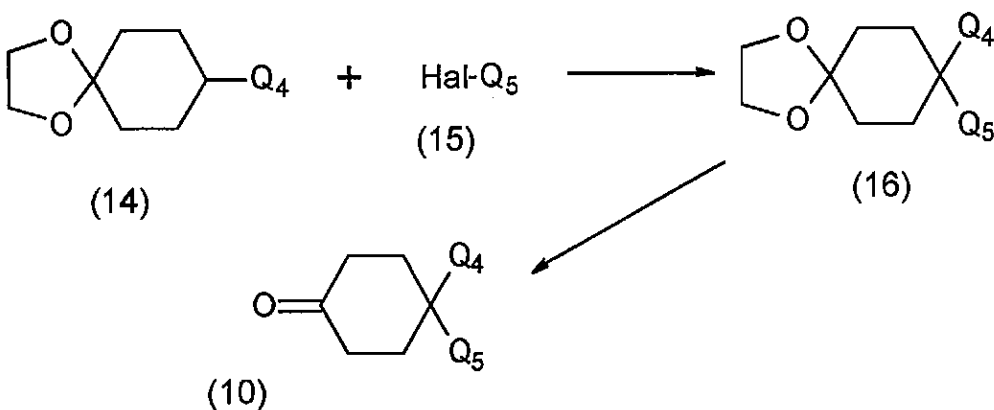
【 0 0 9 0 】

式 (10) の置換シクロヘキサノンは、以下のスキーム 1 に示される一連の反応によって調製することができる。すなわち、保護された置換シクロヘキサノン (14) を、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、ナトリウムヘキサメチルジシラザン (NaHMDS)、又はカリウムヘキサメチルジシラザン (KHMDS) などの好適な塩基を用いて脱プロトン化し、次いでアニオンを好適な反応性有機ハロゲン化物 (15) と反応させて、保護された置換シクロヘキサノン (16) を得る。次いで、スキーム 1 に示されるように、ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸などの有機酸、又はジオキサン中 HCl などの無機酸を使用して環状アセタール基を除去することによって脱保護し、置換シクロヘキサノン (10) を得る。

30

【 0 0 9 1 】

【 化 2 2 】



40

スキーム 1

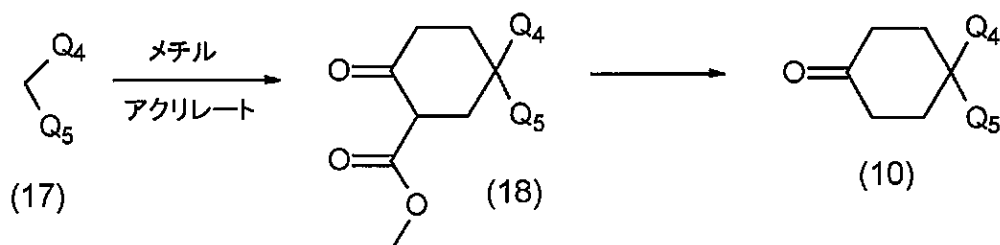
【 0 0 9 2 】

50

式(10)の置換シクロヘキサノンへの代替経路をスキーム2に示す。式(17)のアルキル化合物を、 $t\text{BuOK}$ 、 $\text{NaHMDS}$ 又は $\text{KHMDS}$ などの好適な塩基を用いて脱プロトン化し、次いでアニオンをメチルアクリレートと反応させて、保護された置換シクロヘキサノン(18)を得ることができる。これらを、 $t\text{BuOK}$ 、 $\text{LiOH}$ 又は $\text{NaOH}$ などの好適な塩基で処理し、続いて加熱することによって脱段酸化し、置換シクロキサノン(10)を得ることができる。

【0093】

【化23】



10

スキーム2

【0094】

形成後、式(1)の1つの化合物、又はその保護された誘導体を、当業者に周知の方法によって式(1)の別の化合物に変換することができる。1つの官能基を別の官能基に変換する合成手順の例は、Advanced Organic Chemistry及びOrganic Syntheses(上記参考文献参照)又はFiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1~17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)などの標準的テキストに述べられている。

20

【0095】

上記の反応の多くにおいて、反応が分子上の望ましくない位置で起こるのを防ぐために、1つ以上の基の保護が必要な場合がある。保護基の例、及び官能基の保護及び脱保護法の例は、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)に記載されている。

30

【0096】

前述の方法によって作製された化合物を、当業者に周知の様々な方法のいずれかによって単離及び精製してもよく、このような方法の例としては、カラムクロマトグラフィー(例えば、フラッシュクロマトグラフィー)及びHPLCなどの再結晶化及びクロマトグラフ法が挙げられる。

【0097】

形成後、式(1)の1つの化合物、又はその保護された誘導体を、当業者に周知の方法によって式(1)の別の化合物に変換することができる。1つの官能基を別の官能基に変換する合成手順の例は、Advanced Organic Chemistry及びOrganic Syntheses(上記参考文献参照)又はFiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1~17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)などの標準的テキストに述べられている。

40

【0098】

上記の反応の多くにおいて、反応が分子上の望ましくない位置で起こるのを防ぐために、1つ以上の基の保護が必要な場合がある。保護基の例、及び官能基の保護及び脱保護法の例は、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wil

50

ey and Sons, 1999)に記載されている。

【0099】

前述の方法によって作製された化合物を、当業者に周知の様々な方法のいずれかによって単離及び精製してもよく、このような方法の例としては、カラムクロマトグラフィー（例えば、フラッシュクロマトグラフィー）及びHPLCなどの再結晶化及びクロマトグラフ法が挙げられる。

【0100】

式(1a)の化合物の調製方法

式(1a)の化合物は、当業者に周知の合成方法に従って、及び本明細書に記載されるように調製することができる。

10

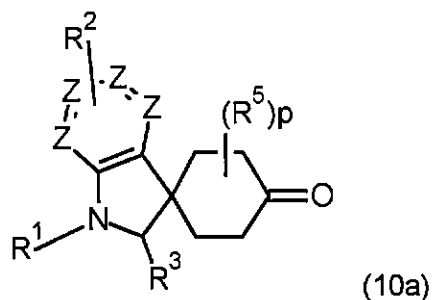
【0101】

したがって、別の実施形態（実施形態3.2）では、本発明は、実施形態1.20～1.168のいずれか1つに定義される化合物の調製プロセスを提供し、このプロセスは以下を含む。

(A) Q<sup>1</sup>が窒素である式(1a)の化合物を調製する必要がある場合、式(10a)の化合物の、

【0102】

【化24】

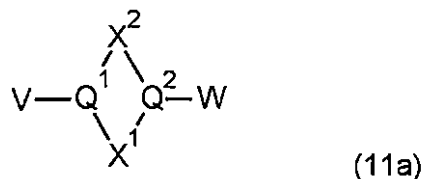


20

式(11a)の化合物との、

【0103】

【化25】



30

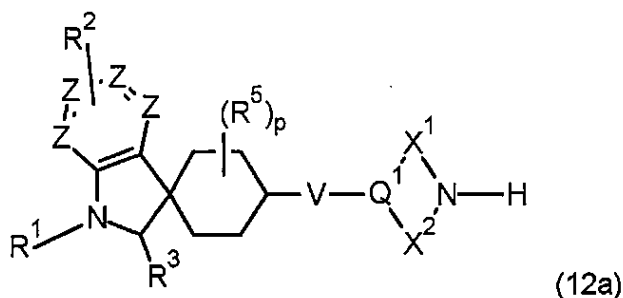
還元型アミノ化条件下での反応であって、p、Z、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、V、W、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が、実施形態1.20～1.168のいずれか1つに定義されるものである反応、又は、

(B) Q<sup>2</sup>が窒素であり、Wが-Q<sup>3</sup>C(O)YCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>であり、Q<sup>3</sup>が結合である式(1a)の化合物を調製する必要がある場合、式(12a)の化合物の、

40

【0104】

## 【化 2 6】



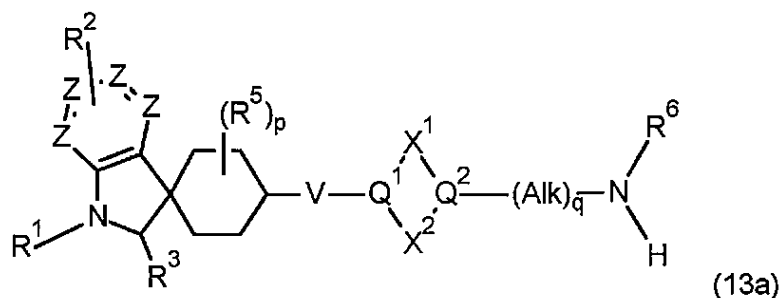
10

式  $C1 - C(=O) - O - CH_2 - R^4$  の化合物との反応であって、 $p$ 、 $Z$ 、 $Q^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $V$ 、 $X^1$  及び  $X^2$  が、実施形態 1.20 ~ 1.168 のいずれか 1 つに定義されるものである反応、又は、

(C)  $Q^2$  が窒素であり、 $W$  が  $-Q^3C(O)YCH_2R^4$  であり、 $Q^3$  が基  $-(Alk)_q - NR^6$  である式 (1a) の化合物を調製する必要がある場合、式 (13a) の化合物の、

## 【0105】

## 【化 2 7】



20

式  $C1 - C(=O) - O - CH_2 - R^4$  の化合物との反応であって、 $p$ 、 $q$ 、 $Z$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $V$ 、 $X^1$  及び  $X^2$  が、実施形態 1.1 ~ 1.168 のいずれか 1 つに定義されるものである反応、

30

及び任意に、

(D) 式 (1a) の 1 つの化合物の式 (1a) の別の化合物への変換。

## 【0106】

プロセス変更例 (A) において、モノ保護されたジアミン (11a) を、還元型アミノ化条件下で置換シクロヘキサノン (10a) と反応させる。還元型アミノ化反応は、典型的には、周囲温度から穏やかな加熱 (例えば、約 20 ~ 約 70 の温度) において、ジクロロメタン又はジクロロエタン含有酢酸などの溶媒中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、又は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの塩化亜鉛との組み合わせ、又は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムのチタンイソプロポキシドとの組み合わせのいずれかを用いて行われる。

40

## 【0107】

上記の反応の多くにおいて、反応が分子上の望ましくない位置で起こるのを防ぐために、1 つ以上の基の保護が必要な場合がある。保護基の例、及び官能基の保護及び脱保護法の例は、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999) に記載されている。

## 【0108】

前述の方法によって作製された化合物を、当業者に周知の様々な方法のいずれかによって単離及び精製してもよく、このような方法の例としては、カラムクロマトグラフィー (例えば、フラッシュクロマトグラフィー) 及び HPLC などの再結晶化及びクロマトグラフ

50

法が挙げられる。

【0109】

形成後、式(1a)の1つの化合物、又はその保護された誘導体を、当業者に周知の方法によって式(1a)の別の化合物に変換することができる。1つの官能基を別の官能基に変換する合成手順の例は、Advanced Organic Chemistry及びOrganic Syntheses(上記参考文献参照)又はFieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)などの標準的テキストに述べられている。

【0110】

製剤処方

活性化合物を単独で投与することが可能であるが、医薬組成物(例えば、製剤)として提示することが好ましい。

【0111】

したがって、本発明の別の実施形態(実施形態4.1)では、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに定義される式(1)の少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの薬剤として許容される賦形剤と共に含む、医薬組成物が提供される。

【0112】

一実施形態(実施形態4.2)では、組成物は錠剤組成物である。

【0113】

別の実施形態(実施形態4.3)では、組成物はカプセル組成物である。

【0114】

薬剤として許容される賦形剤は、例えば、担体(例えば、固体、液体又は半固体担体)、補助剤、希釈剤(例えば、充填剤又は増量剤などの固体希釈剤、並びに、溶媒及び共溶媒などの液体希釈剤)、造粒剤、バインダー、流動助剤、コーティング剤、放出制御剤(例えば、放出減速又は遅延ポリマー又はワックス)、結合剤、崩壊剤、緩衝剤、潤滑剤、防腐剤、抗真菌剤及び抗菌剤、酸化防止剤、緩衝剤、浸透圧調整剤、増粘剤、香味剤、甘味料、顔料、可塑剤、味覚マスキング剤、安定剤、又は医薬組成物に従来使用されている任意の他の賦形剤から選択できる。

【0115】

本明細書で使用する時、用語「薬剤として許容される」は、良識ある医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症がなく、妥当なリスクベネフィット比に見合う、被検体(例えば、ヒト被検体)と接触させて使用するのに好適な、化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を意味する。各賦形剤はまた、製剤の他の成分と相溶するという意味で「許容され」なければならない。

【0116】

式(1)の化合物を含有する医薬組成物は、既知の手法に従って配合でき、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USAを参照されたい。

【0117】

医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻腔内、気管支内、舌下、点眼、点耳、直腸、膣内、又は経皮投与に好適な任意の形態であり得る。

【0118】

経口投与に好適な医薬剤形としては、錠剤(コーティング錠又は素錠)、カプセル(ハード又はソフトシェル)、カプレット、丸剤、トローチ、シロップ、液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤及び懸濁剤、舌下錠剤、口腔内崩壊錠(ウエハー)、又はバツカルパッチなどのパッチが挙げられる。

【0119】

錠剤組成物は、単位用量の活性化合物を、糖又は糖アルコール、例えばラクトース、スクロース、ソルビトール若しくはマンニトールなどの不活性希釈剤又は担体、並びに/又は

10

20

30

40

50

、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、又は、微結晶セルロース（MCC）、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びトウモロコシデンプンなどのデンプンといったセルロース若しくはその誘導体などの非糖由来希釈剤と共に含有できる。錠剤はまた、ポリビニルピロリドンなどの結合剤及び造粒剤、崩壊剤（例えば、架橋カルボキシメチルセルロースなどの膨潤性架橋ポリマー）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸塩）、防腐剤（例えば、パラベン）、酸化防止剤（例えば、BHT）、緩衝剤（例えば、リン酸又はクエン酸緩衝剤）、及びクエン酸／重炭酸混合物などの発泡剤などの標準的な成分を含有してもよい。このような賦形剤は周知であり、ここで詳細に説明する必要はない。

#### 【0120】

錠剤は、胃液と接触すると薬物を放出する（即時放出錠剤）か、長期間又はGI管の特定の領域において制御された様式で放出する（制御放出錠剤）かのいずれかに設計されてもよい。

#### 【0121】

医薬組成物は、典型的には、約1%（w/w）～約95%の好ましくは活性成分の%（w/w）と、99%（w/w）～5%（w/w）の薬剤として許容される賦形剤（例えば、上記に定義されたもの）又はかかる賦形剤の組み合わせを含む。好ましくは、組成物は、約20%（w/w）～約90%（w/w）の活性成分と、80%（w/w）～10%の薬学的賦形剤又は賦形剤の組み合わせを含む。医薬組成物は、約1%～約95%、好ましくは約20%～約90%の活性成分を含む。本発明による医薬組成物は、例えば、アンプル、バイアル、坐剤、プレフィルドシリンジ、糖衣錠、散剤、錠剤、又はカプセルの形態などの単位用量形態であってよい。

#### 【0122】

錠剤及びカプセルは、例えば、0～20%の崩壊剤、0～5%の潤滑剤、0～5%の流動助剤、及び／又は0～99%（w/w）充填剤／又は増量剤（薬物用量による）を含有してもよい。これらはまた、0～10%（w/w）のポリマー結合剤、0～5%（w/w）の酸化防止剤、0～5%（w/w）の顔料を含有してもよい。徐放性錠剤は、典型的には、0～99%（w/w）の放出制御（例えば、遅延）ポリマー（用量に応じて）を更に含有する。錠剤又はカプセルのフィルムコーティングは、典型的には、0～10%（w/w）のポリマー、0～3%（w/w）の顔料、及び／又は0～2%（w/w）の可塑剤を含有する。

#### 【0123】

非経口製剤は、典型的には、0～20%（w/w）の緩衝剤、0～50%（w/w）の共溶媒、及び／又は0～99%（w/w）の注射用水（WFI）（用量に応じて、かつ凍結乾燥した場合）を含有する。筋肉内デポー製剤は、0～99%（w/w）の油も含有してよい。

#### 【0124】

製剤処方は、単一のパッケージ、通常はブリスターパック内に全治療行程を含む、「患者用パック」に入れて患者に提示され得る。

#### 【0125】

式（1）の化合物は、一般に単位剤形で提示され、したがって、典型的には、所望のレベルの生物活性を提供するのに十分な化合物を含有する。例えば、製剤は、1ナノグラム～2グラムの活性成分、例えば1ナノグラム～2ミリグラムの活性成分を含有してもよい。これらの範囲内で、化合物の特定の部分範囲は、0.1ミリグラム～2グラムの活性成分（より通常は10ミリグラム～1グラム、例えば50ミリグラム～500ミリグラム）、又は1マイクログラム～20ミリグラム（例えば、1マイクログラム～10ミリグラム、例えば0.1ミリグラム～2ミリグラムの活性成分）である。

#### 【0126】

経口組成物の場合、単位剤形は、1ミリグラム～2グラム、より典型的には10ミリグラム～1グラム、例えば50ミリグラム～1グラム、例えば100ミリグラム～1グラムの

10

20

30

40

50

活性化合物を含有し得る。

【 0 1 2 7 】

活性化合物は、所望の治療効果を達成するのに十分な量（有効量）で、それを必要とする患者（例えば、ヒト又は動物患者）に投与される。投与される化合物の正確な量は、標準的な手順に従って、監督医師によって決定され得る。

【 実施例 】

【 0 1 2 8 】

ここで、以下の実施例に記載される特定の実施形態を参照することにより本発明を例示するが、これらに限定されない。

【 0 1 2 9 】

10

実施例 1 - 1 ~ 2 5 - 1

以下の表 1 に示す実施例 1 - 1 ~ 2 5 - 1 の化合物を調製した。出発物質及び中間体を表 2 に記載する。実施例 1 - 1 ~ 2 5 - 1 の化合物の N M R 及び L C M S 特性、並びにそれらの調製に使用した方法を表 3 に示す。

【 0 1 3 0 】

20

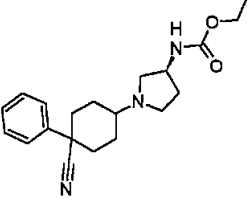
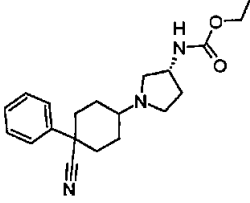
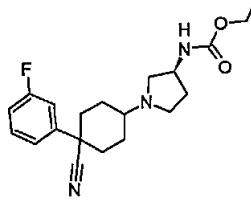
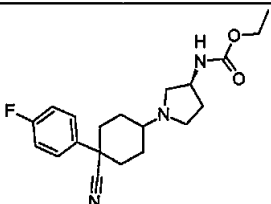
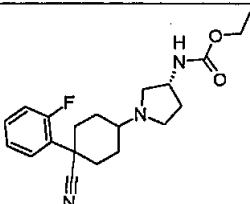
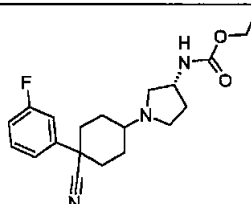
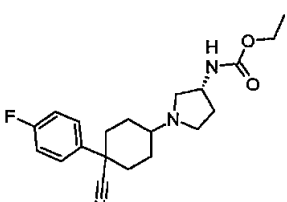
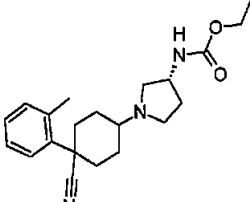
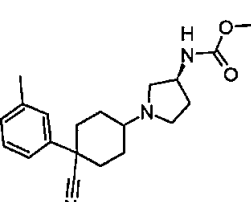
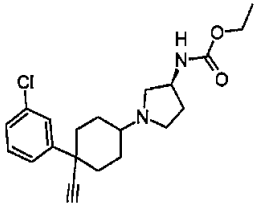
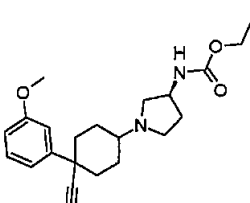
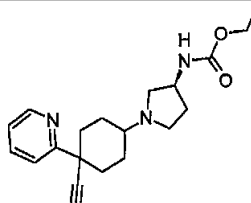
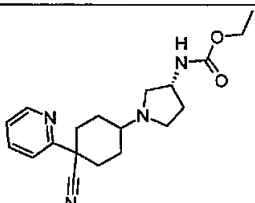
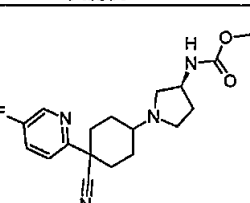
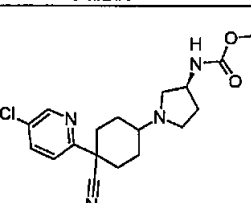
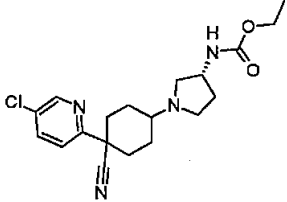
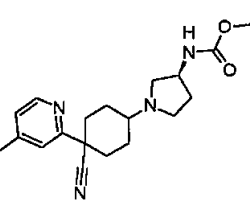
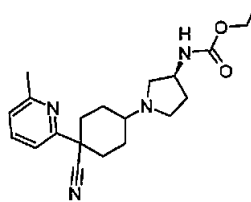
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

 实施例 1-1	 实施例 1-2	 实施例 1-3
 实施例 1-4	 实施例 1-5	 实施例 1-6
 实施例 1-7	 实施例 1-8	 实施例 1-9
 实施例 1-10	 实施例 1-11	 实施例 1-12
 实施例 1-13	 实施例 1-14	 实施例 1-15
 实施例 1-16	 实施例 1-17	 实施例 1-18

【 0 1 3 1 】

10

20

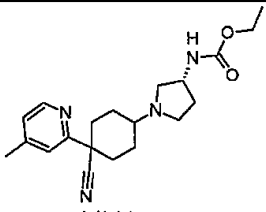
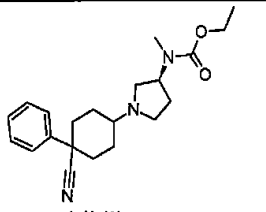
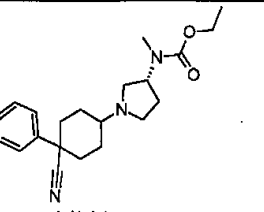
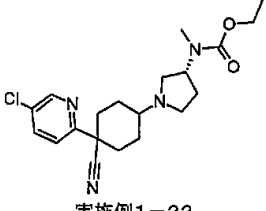
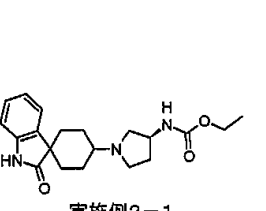
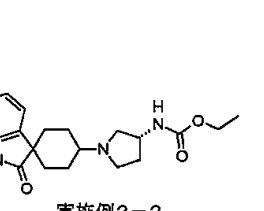
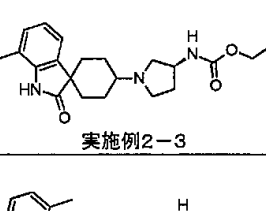
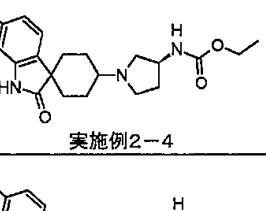
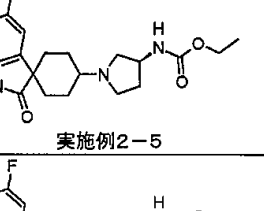
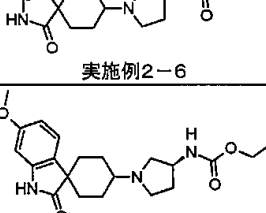
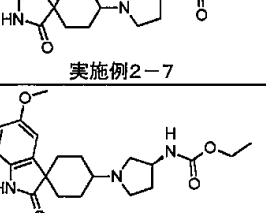
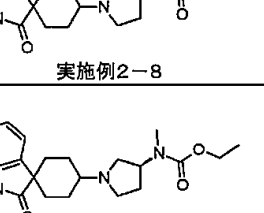
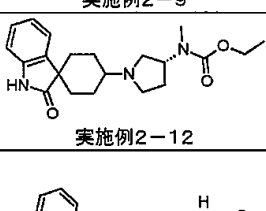
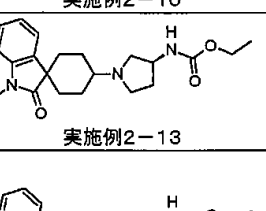
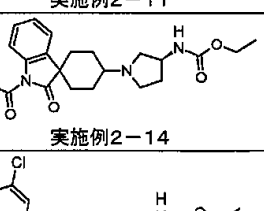
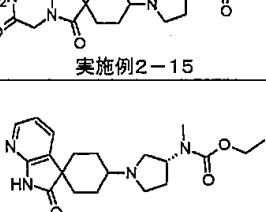
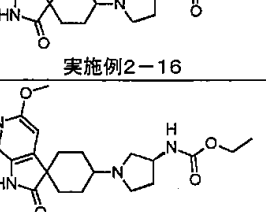
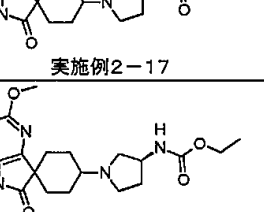
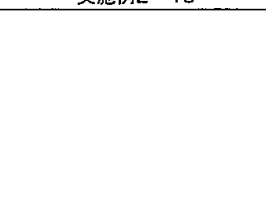
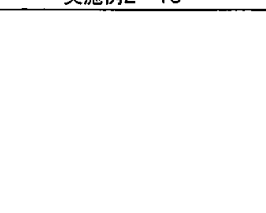
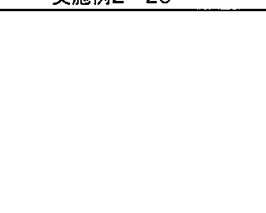



30

40

50

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

		
実施例1-19	実施例1-20	実施例1-21
		
実施例1-22	実施例2-1	実施例2-2
		
実施例2-3	実施例2-4	実施例2-5
		
実施例2-6	実施例2-7	実施例2-8
		
実施例2-9	実施例2-10	実施例2-11
		
実施例2-12	実施例2-13	実施例2-14
		
実施例2-15	実施例2-16	実施例2-17
		
実施例2-18	実施例2-19	実施例2-20

【 0 1 3 2 】

10

20

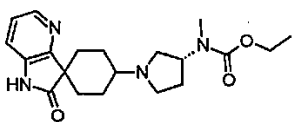
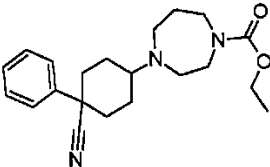
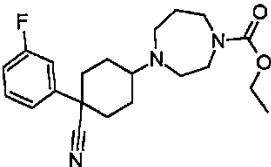
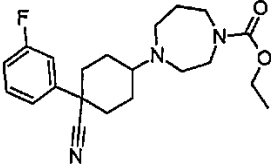
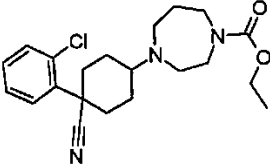
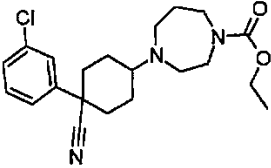
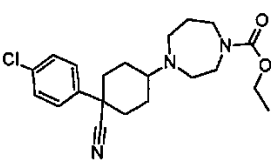
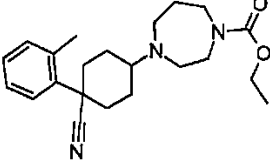
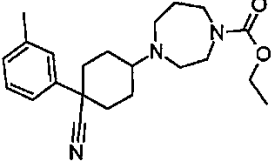
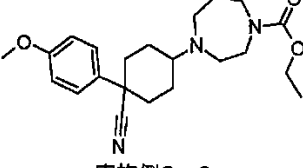
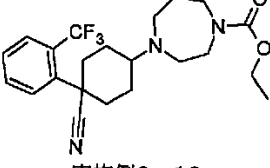
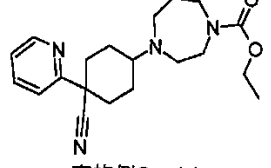
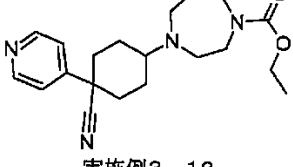
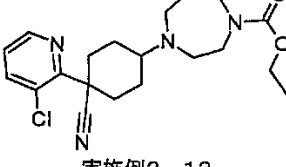
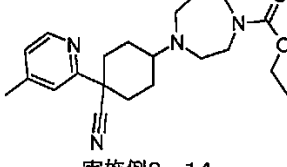
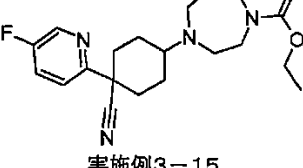
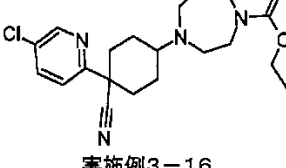




30

40

50

【表 1 - 3】

(表 1 の続き)

 実施例2-21	 実施例3-1	 実施例3-2
 実施例3-3	 実施例3-4	 実施例3-5
 実施例3-6	 実施例3-7	 実施例3-8
 実施例3-9	 実施例3-10	 実施例3-11
 実施例3-12	 実施例3-13	 実施例3-14
 実施例3-15	 実施例3-16	 実施例3-17
 実施例3-18	 実施例3-19	 実施例3-20

【 0 1 3 3 】

10

20

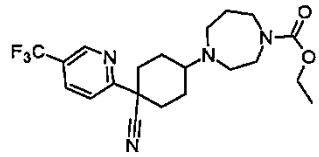
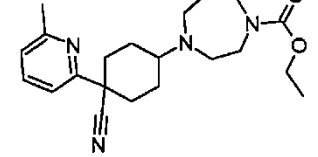
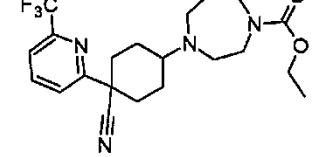
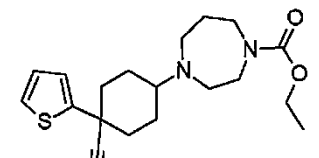
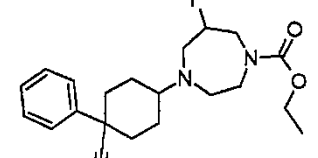
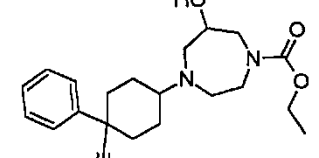

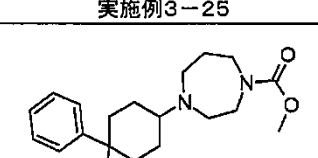
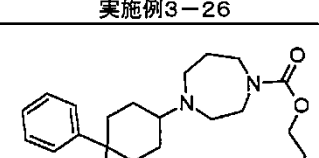


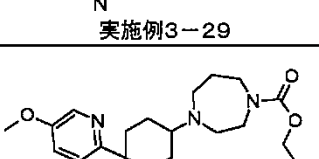
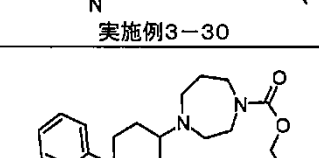
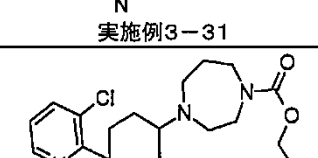
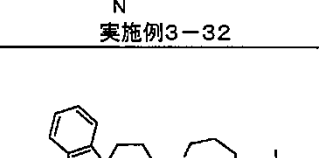

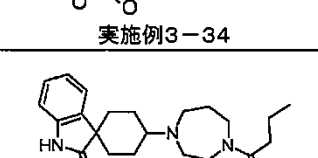
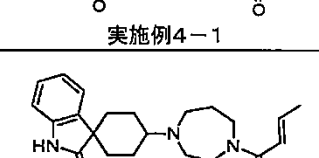
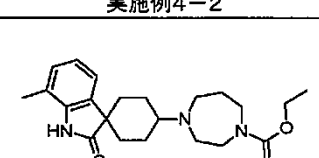
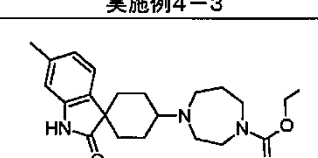
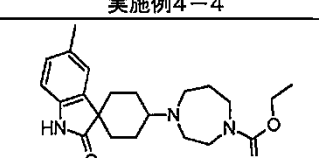
30

40

50

【表 1 - 4】

(表 1 の続き)

 実施例3-21	 実施例3-22	 実施例3-23
 実施例3-24	 実施例3-25	 実施例3-26
 実施例3-27	 実施例3-28	 実施例3-29
 実施例3-30	 実施例3-31	 実施例3-32
 実施例3-33	 実施例3-34	 実施例4-1
 実施例4-2	 実施例4-3	 実施例4-4
 実施例4-5	 実施例4-6	 実施例4-7

【 0 1 3 4 】

10

20

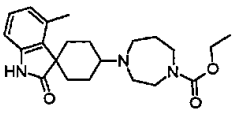
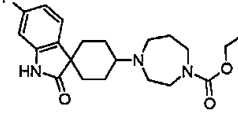
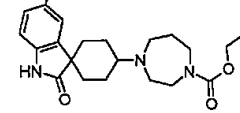
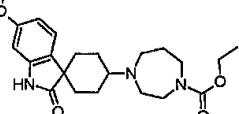
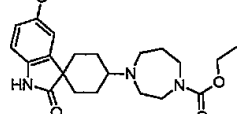
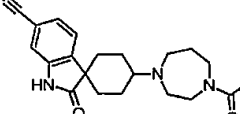
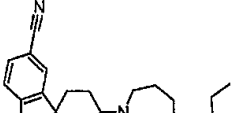
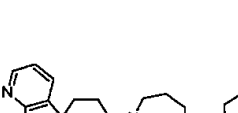
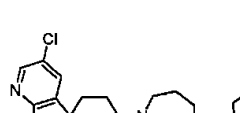
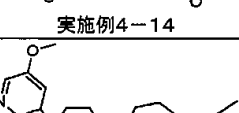
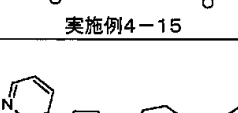
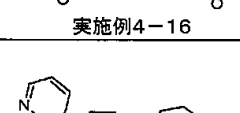
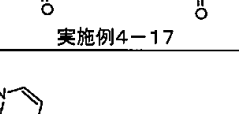
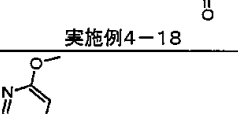
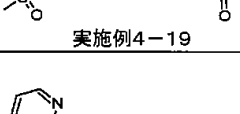
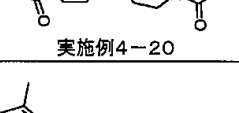
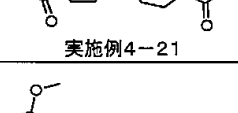
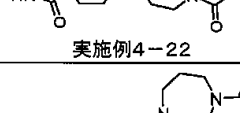
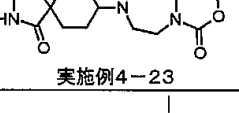
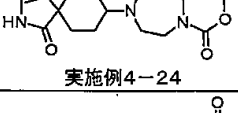
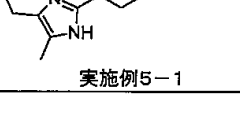
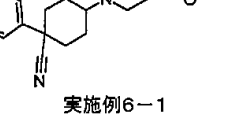
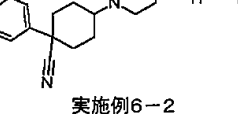
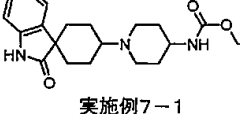
30

40

50

【表 1 - 5】

(表 1 の続き)

 実施例4-8	 実施例4-9	 実施例4-10
 実施例4-11	 実施例4-12	 実施例4-13
 実施例4-14	 実施例4-15	 実施例4-16
 実施例4-17	 実施例4-18	 実施例4-19
 実施例4-20	 実施例4-21	 実施例4-22
 実施例4-23	 実施例4-24	 実施例5-1
 実施例6-1	 実施例6-2	 実施例7-1
 実施例7-2	 実施例8-1	 実施例9-1

【 0 1 3 5 】

10

20

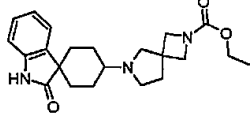
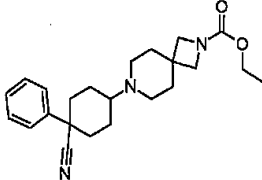
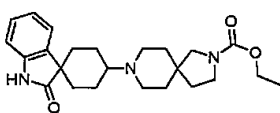
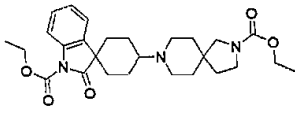
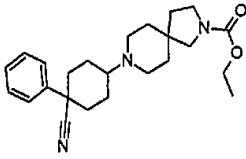
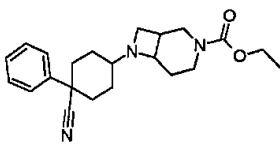
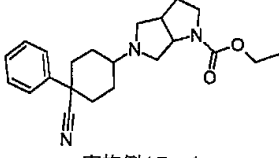
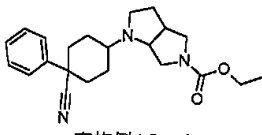
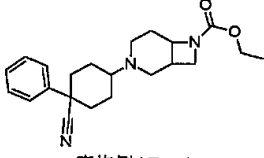

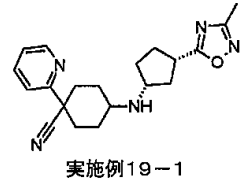
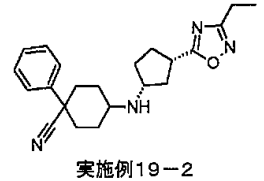
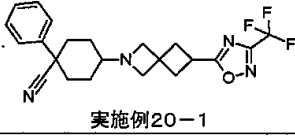
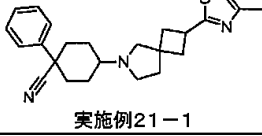
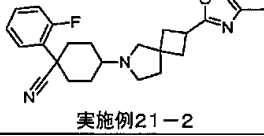
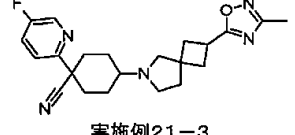
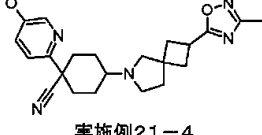
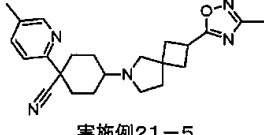
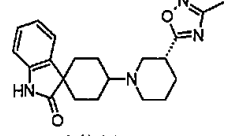
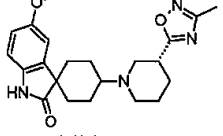
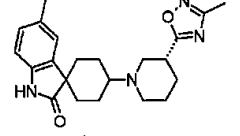
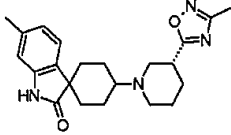
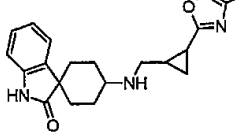
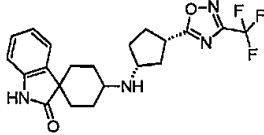
30

40

50

【表 1 - 6】

(表 1 の続き)

 実施例 10-1	 実施例 11-1	 実施例 12-1
 実施例 12-2	 実施例 13-1	 実施例 14-1
 実施例 15-1	 実施例 16-1	 実施例 17-1
 実施例 18-1	 実施例 19-1	 実施例 19-2
 実施例 20-1	 実施例 21-1	 実施例 21-2
 実施例 21-3	 実施例 21-4	 実施例 21-5
 実施例 22-1	 実施例 22-2	 実施例 22-3
 実施例 22-4	 実施例 23-1	 実施例 24-1

【 0 1 3 6 】

10

20

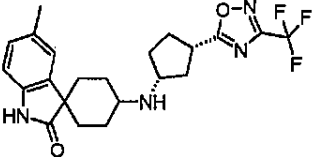
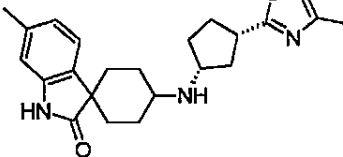
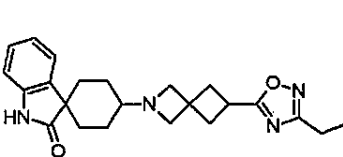
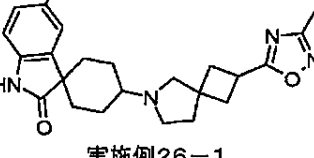
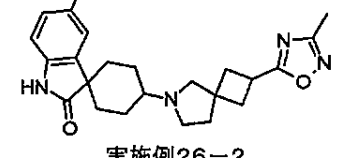
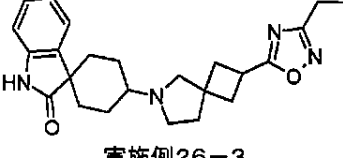
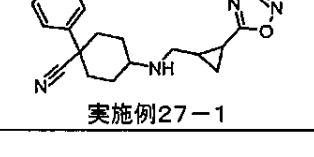

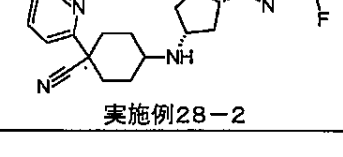
30

40

50

## 【表 1 - 7】

(表 1 の続き)

		
実施例24-2	実施例24-3	実施例25-1
		
実施例26-1	実施例26-2	実施例26-3
		
実施例27-1	実施例28-1	実施例28-2

## 【 0 1 3 7 】

## 一般の手順

調製経路が含まれていない場合、それに関する中間体は市販されている。市販の試薬は、更に精製することなく利用した。室温 ( r t ) は、約 2 0 ~ 2 7 を指す。<sup>1</sup> H N M R スペクトルは、B r u k e r 又は J e o l の装置のいずれかにおいて 4 0 0 M H z で記録した。化学シフト値は、百万分率 ( p p m )、すなわち ( ) - 値で表される。以下の略語は、N M R シグナルの多重度について使用される：s = 一重線、b r = ブロード、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、q u i n t = 四重線、t d = 二重線の三重線、t t = 三重線の三重線、d d d = 二重線の二重線の二重線、d d t = 二重線の二重線の三重線、m = 多重線。結合定数は、H z 単位で測定した J 値として記載される。N M R 及び質量分析結果を補正して、バックグラウンドピークを計算した。クロマトグラフィーは、6 0 ~ 1 2 0 メッシュのシリカゲルを使用して行われ、窒素圧 ( フラッシュクロマトグラフィー ) 条件下で実行されるカラムクロマトグラフィーを指す。反応をモニタリングするための T L C は、特定の移動相及び M e r c k のシリカゲル F 2 5 4 を固定相として使用する T L C を指す。マイクロ波媒介反応は、B i o t a g e I n i t i a t o r 又は C E M D i s c o v e r のマイクロ波反応装置で実施した。

## 【 0 1 3 8 】

質量分析は、詳細な実験項において各化合物について指定されるようにエレクトロスプレー条件を使用して、S h i m a d z u L C - 2 0 1 0 E V、W a t e r s Z Q - 2 0 0 0、U P L C - M a s s S Q D - 3 1 0 0 又は A p p l i e d B i o s y s t e m A P I - 2 0 0 0 分光計で実施した。

## 【 0 1 3 9 】

分取 H P L C は、典型的には以下の条件下で実施した。( W a t e r s H P L C ) : カラム : X S e l e c t C S H P r e p C - 1 8、1 9 x 5 0 m m、5 μ m ; 移動相 : 水及び M e C N の勾配 ( 各 0 . 1 % ギ酸含有 ) ; 2 8 m L / 分にて、水中の 0 . 1 H C O O H 中 5 % M e C N ( 3 0 秒 )、5 % ~ 4 0 % ( 7 分かける )、次に水中の 0 . 1 H C O O H 中 9 5 % M e C N ( 1 分 )、次に水中の 0 . 1 H C O O H 中 5 % M e C N ( 1 . 5 分 ) の勾配。

## 【 0 1 4 0 】

加えて、分取 H P L C はまた、以下の方法 A を使用して実施した。

## 【 0 1 4 1 】

## 分取HPLC法A

装置：321ポンプ、Gilson Trilutionソフトウェアを備えるGX-271 Liquid Handler、及び、Gilson 171 DADを含むGilson Semi Preparative HPLCシステム、特に明記しない限り205 nmで収集；カラム：Phenomenex Gemini-NX C-18、5マイクロメートル、30×100 mm；流速：30 mL / 分；溶媒：溶媒C = 2.5 Lの水及び5 mLの28%アンモニア水溶液、溶媒D = 2.5 Lのアセトニトリル；勾配：全ての急な勾配は同じプロファイルに従うが、以下には、[時間(分) / C% : D%]の形式で5~95%について例示している、12.5分、5~95%勾配：[0.00 / 95 : 5]、[0.3 / 95 : 5]、[9.0 / 5 : 95]、[9.5 / 5 : 95]、[9.7 / 0 : 100]、[10.7 / 0 : 100]、[10.9 / 95 : 5]、[11.5 / 95 : 5]

10

## 【0142】

LCMS実験は、典型的には、以下の条件下で各化合物について指定したエレクトロスプレー条件を用いて実施した。

## 【0143】

## 方法A

装置：Waters Alliance 2795、Waters 2996 PDA検出器、Micromass ZQ；カラム：Waters X-Bridge C-18、2.5マイクロメートル、2.1×20 mm、又はPhenomenex Gemini-NX C-18、3マイクロメートル、2.0×30 mm；勾配[時間(分) / C中溶媒D(%)]：方法A：0.00 / 2、0.10 / 2、2.50 / 95、3.50 / 95、3.55 / 2、4.00 / 2；溶媒：溶媒C = 2.5 L H<sub>2</sub>O + 2.5 mL アンモニア溶液；溶媒D = 2.5 L MeCN + 135 mL H<sub>2</sub>O + 2.5 mL アンモニア溶液；注入量3 µL；UV検出230~400 nm；カラム温度45；流速1.5 mL / 分。

20

## 【0144】

## 方法B

装置：Waters Alliance 2795、Waters 2996 PDA検出器、Micromass ZQ；カラム：Waters X-Bridge C-18、2.5マイクロメートル、2.1×20 mm、又はPhenomenex Gemini-NX C-18、3マイクロメートル、2.0×30 mm；勾配[時間(分) / C中溶媒D(%)]：0.00 / 2、0.10 / 2、8.40 / 95、9.40 / 95、9.50 / 2、10.00 / 2；溶媒：溶媒C = 2.5 L H<sub>2</sub>O + 2.5 mL アンモニア溶液；溶媒D = 2.5 L MeCN + 135 mL H<sub>2</sub>O + 2.5 mL アンモニア溶液；注入量3 µL；UV検出230~400 nm；カラム温度45；流速1.5 mL / 分。

30

## 【0145】

## 方法C

装置：Diode Array Detectorを備えたAgilent 1260 Infinity LC、API-ES Sourceを備えたAgilent 6120B Single Quadrupole MS；カラム：Phenomenex Gemini-NX C-18、3マイクロメートル、2.0×30 mm；勾配[時間(分) / A中溶媒B(%)]：方法：0.00 / 5、2.00 / 95、2.50 / 95、2.60 / 5、3.00 / 5；溶媒：溶媒A = 2.5 L H<sub>2</sub>O + 2.5 mLの(28% NH<sub>3</sub> / H<sub>2</sub>O)；溶媒B = 2.5 L MeCN + 129 mL H<sub>2</sub>O + 2.7 mLの(28% NH<sub>3</sub> / H<sub>2</sub>O)；注入量0.5 µL；UV検出190~400 nm；カラム温度40；流速1.5 mL / 分。

40

## 【0146】

## 方法D

装置：SQ detectorを備えたWaters Acquity H-class UPLC、BEH C18 (50×2.1 mm id 1.7 µm)、及び移動相として水

50

(0.1%水酸化アンモニウム)及びMeCN(0.1%水酸化アンモニウム)を使用。溶出勾配プログラムは、MeCN(0.1%水酸化アンモニウム)を2.5分で10%~100%、100% MeCN(0.1%水酸化アンモニウム)を2分間、MeCN(0.1%水酸化アンモニウム)を0.5分で100%~10%とした。流速は0.3mL/分であった。

#### 【0147】

##### 方法E

装置: G1315A DAD、Micromass ZQを備えたHP 1100、カラム: Waters X-Bridge C-18、2.5マイクロメートル、2.1×20mm、又はPhenomenex Gemini-NX C-18、3マイクロメートル、2.0×30mm; 勾配[時間(分)/C中溶媒D(%)] : 0.00/2、0.10/2、8.40/95、10.00/95; 溶媒: 溶媒C = 2.5L H<sub>2</sub>O + 2.5mL 28%アンモニアH<sub>2</sub>O溶液; 溶媒D = 2.5L MeCN + 135mL H<sub>2</sub>O + 2.5mL 28%アンモニアH<sub>2</sub>O溶液; 注入量1μL; UV検出230~400nm; 質量検出130~800AMU(+ve及び-veエレクトロスプレー); カラム温度45; 流速1.5mL/分。

10

#### 【0148】

##### 方法F

装置: Waters Acquity H Class、Photo Diode Array、SQ Detector; カラム: BEH C18、1.7マイクロメートル、2.1×50mm; 勾配[時間(分)/A中溶媒B(%)] : 0.00/5、0.40/5、0.8/35、1.20/55、2.50/100、3.30/100 4.00/5; 溶媒: 溶媒A = 5mM酢酸アンモニウム及びH<sub>2</sub>O中0.1%ギ酸; 溶媒B = MeCN中0.1%ギ酸注入量2μL; UV検出200~400nm; 質量検出100~1200AMU(+veエレクトロスプレー); 周囲温度のカラム; 流速0.5mL/分。

20

#### 【0149】

##### 方法G

装置: Waters 2695、Photo Diode Array、ZQ-2000 Detector; カラム: X-Bridge C18、5マイクロメートル、150×4.6mm; 勾配[時間(分)/A中溶媒B(%)] : 0.00/10、5.00/90、7.00/100、11.00/100、11.01/10 12.00/10; 溶媒: 溶媒A = H<sub>2</sub>O中0.1%アンモニア; 溶媒B = MeCN中0.1%アンモニア注入量10μL; UV検出200~400nm; 質量検出60~1000AMU(+veエレクトロスプレー); 周囲温度のカラム; 流速10.mL/分。

30

#### 【0150】

##### 方法H

装置: Waters 2695、Photo Diode Array、ZQ-2000 Detector; カラム: X-Bridge C18、5マイクロメートル、150×4.6mm; 勾配[時間(分)/A中溶媒B(%)] : 0.00/100、7.00/50、9.00/0、11.00/0、11.01/100、12.00/100; 溶媒: 溶媒A = H<sub>2</sub>O中0.1%アンモニア; 溶媒B = MeCN中0.1%アンモニア注入量10μL; UV検出200~400nm; 質量検出60~1000AMU(+veエレクトロスプレー); 周囲温度のカラム; 流速10.mL/分。

40

#### 【0151】

##### 方法I

装置: Waters 2695、Photo Diode Array、ZQ-2000 Detector; カラム: X-Bridge C18、3.5マイクロメートル、150×4.6mm; 勾配[時間(分)/C中溶媒D(%)] : 0.00/5、5.00/90、5.80/95、10/95; 溶媒: 溶媒A = H<sub>2</sub>O中0.1%アンモニア; 溶媒B = MeCN中0.1%アンモニア注入量10μL; UV検出200~400nm; 質量検

50

出 60 ~ 1000 AMU (+ve エレクトロスプレー) ; 周囲温度のカラム ; 流速 10 . mL / 分。

【 0152 】

方法 K

装置 : Waters 2695、Photo Diode Array、ZQ - 2000 Detector ; カラム : X - Bridge C18、3.5 マイクロメートル、50 × 4.6 mm ; 勾配 [ 時間 (分) / A 中溶媒 B (%) ] : 0.01 / 0、0.20 / 0、5.00 / 90、5.80 / 95、7.20 / 95、7.21 / 100、10.00 / 100 ; 溶媒 : 溶媒 A = H<sub>2</sub>O 中 0.1 % アンモニア ; 溶媒 B = MeCN 中 0.1 % アンモニア 注入量 10 µL ; UV 検出 200 ~ 400 nm ; 質量検出 60 ~ 1000 AMU (+ve エレクトロスプレー) ; 周囲温度のカラム ; 流速 10 . mL / 分。

10

【 0153 】

方法 L

装置 : Waters Acquity UPLC、Waters 3100 PDA Detector、SQD ; カラム : Acquity BEH C - 18、1.7 マイクロメートル、2.1 × 100 mm ; 勾配 [ 時間 (分) / A 中溶媒 B (%) ] : 0.00 / 2、2.00 / 2、7.00 / 50、8.50 / 80、9.50 / 2、10.0 / 2 ; 溶媒 : 溶媒 A = 水中 5 mM 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B = アセトニトリル ; 注入量 1 µL ; 検出波長 214 nm ; カラム温度 30 ; 流速 0.3 mL / 分。

【 0154 】

20

方法 O

装置 : Waters Acquity UPLC、Waters 3100 PDA Detector、SQD ; カラム : Acquity HSS - T3、1.8 マイクロメートル、2.1 × 100 mm ; 勾配 [ 時間 (分) / A 中溶媒 B (%) ] : 0.00 / 10、1.00 / 10、2.00 / 15、4.50 / 55、6.00 / 90、8.00 / 90、9.00 / 10、10.00 / 10 ; 溶媒 : 溶媒 A = 水中 0.1 % トリフルオロ酢酸 ; 溶媒 B = アセトニトリル ; 注入量 1 µL ; 検出波長 214 nm ; カラム温度 30 ; 流速 0.3 mL / 分。

【 0155 】

方法 P

装置 : Waters Acquity H Class、Waters 3100 PDA Detector、SQD ; カラム : BEH C18 2.1 × 50 mm、1.7 マイクロメートル ; 勾配 [ 時間 (分) / A 中溶媒 B (%) ] : 0.00 / 5、0.40 / 5、2.50 / 95、3.50 / 95、3.51 / 5、4.00 / 5 ; 溶媒 : 溶媒 A = 5 mM 酢酸アンモニウム及び水中 0.1 % ギ酸 ; 溶媒 B = アセトニトリル中 0.1 % ギ酸。

30

【 0156 】

方法 Q

装置 : Waters Acquity H Class、Waters 3100 PDA Detector、SQD ; カラム : BEH C18 2.1 × 50 mm、1.7 マイクロメートル ; 勾配 [ 時間 (分) / A 中溶媒 B (%) ] : 0.00 / 5、0.40 / 5、0.80 / 35、1.20 / 55、2.70 / 95、3.30 / 95、3.31 / 5、4.00 / 5 ; 溶媒 : 溶媒 A = 5 mM 酢酸アンモニウム及び水中 0.1 % ギ酸 ; 溶媒 B = アセトニトリル中 0.1 % ギ酸。

40

【 0157 】

方法 R

装置 : Shimadzu Nexera、Photo Diode Array、LCMS - 2020 Detector、カラム : X - Bridge C18、3.5 マイクロメートル、50 × 4.6 mm ; 勾配 [ 時間 (分) / A 中溶媒 B (%) ] : 0.01 / 5、5.00 / 90、5.80 / 95、7.20 / 95、7.21 / 100、10.00 / 100 ; 溶媒 : 溶媒 A = H<sub>2</sub>O 中 0.1 % アンモニア ; 溶媒 B = MeCN 中 0.1 % アンモニア

50

注入量 10  $\mu$ L ; UV 検出 200 ~ 400 nm ; 質量検出 60 ~ 1000 AMU ( + ve エレクトロスプレー ) ; 周囲温度のカラム ; 流速 10 . mL / 分。

【 0 1 5 8 】

方法 S

装置 : Agilent 6120 Mass detector を備えた Agilent 1290 RRLC、Photo Diode Array、Agilent 6120 Detector、カラム : X - Bridge C18、3.5 マイクロメートル、50  $\times$  4.6 mm ; 勾配 [ 時間 ( 分 ) / A 中溶媒 B ( % ) ] : 0.01 / 5、5.00 / 90、5.80 / 95、7.20 / 95、7.21 / 100、10.00 / 100 ; 溶媒 : 溶媒 A = H<sub>2</sub>O 中 0.1 % アンモニア ; 溶媒 B = MeCN 中 0.1 % アンモニア 注入量 10  $\mu$ L ; UV 検出 200 ~ 400 nm ; 質量検出 60 ~ 1000 AMU ( + ve エレクトロスプレー ) ; 周囲温度のカラム ; 流速 10 . mL / 分。

10

【 0 1 5 9 】

実験項の LCMS データは、質量イオン、保持時間、UV 活性の形式で記載される。

【 0 1 6 0 】

【 数 1 】

略語

AcOH	=	酢酸	
aq.	=	水性	
d	=	日	20
DCM	=	ジクロロメタン	
DIPEA	=	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	=	ジメチルホルムアミド	
DMSO	=	ジメチルスルホキシド	
ES	=	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	=	酢酸エチル	
h	=	時間	
HATU	=	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	30
HCl	=	塩化水素、塩酸	
HPLC	=	高速液体クロマトグラフィー	
LC	=	液体クロマトグラフィー	
MeCN	=	アセトニトリル	
MeOH	=	メタノール	
min、mins	=	分	
MS	=	質量分析	
NMR	=	核磁気共鳴	
rt、RT	=	室温	40
sat.	=	飽和	
sol.	=	溶液	
STAB	=	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
TFA	=	トリフルオロ酢酸	
THF	=	テトラヒドロフラン	
TLC	=	薄層クロマトグラフィー	

【 0 1 6 1 】

50

接頭辞 *n* -、*s* -、*i* -、*t* - 及び *tert* - は、通常の、ノルマル、第二級、イソ、及び第三級の意味を有する。

【0162】

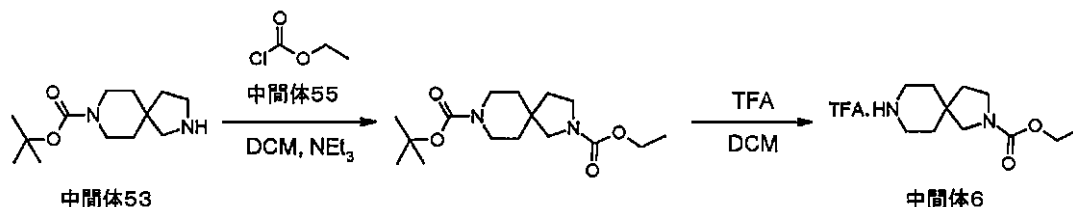
中間体の合成：

経路 1

中間体 6、エチル 2, 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩の調製によって例示されるアミン調製の典型的手順

【0163】

【化 2 8】



10

【0164】

*tert* - ブチル 2, 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキシレート ( 481 mg、2.0 mmol ) を DCM ( 20.0 mL ) に溶解し、トリエチルアミン ( 0.61 g、0.84 mL、6.0 mmol ) を加えた。反応混合物を 0 に冷却し、クロロギ酸エチル ( 0.33 g、0.29 mL、3.0 mmol ) を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水 ( 20 mL ) と DCM ( 20 mL ) に分配し、水層を DCM ( 3 × 20 mL ) で更に抽出し、有機層を合わせて乾燥させた (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )。溶媒を減圧下で除去して、粗 8 - *tert* - ブチル 2 - エチル 2, 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2, 8 ジカルボキシレートを無色ゴムとして得て、これを更に精製することなく直接使用した。

20

【0165】

L C M S ( 方法 C ) :  $m/z$  313 (  $M+H$  )  $^+$  (  $ES^+$  )、1.45 分、UV 不活性。

【0166】

8 - *tert* - ブチル 2 - エチル 2, 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2, 8 - ジカルボキシレート ( 想定 2.0 mmol ) を DCM ( 5 mL ) に溶解し、0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 ( 5 mL ) を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をトルエン ( 20 mL ) に溶解させ、次いで減圧下で濃縮し ( 3 回 )、無色ゴムとしてエチル 2, 8 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩 ( 0.65 g、99% ) を得て、これを更に精製することなく直接使用した。

30

【0167】

中間体 6 のデータを表 2 に示す。

【0168】

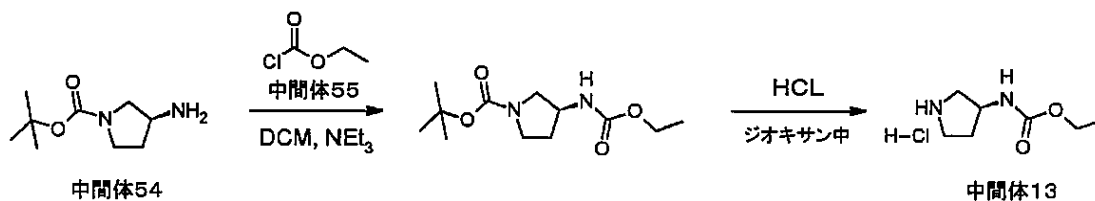
経路 2

中間体 13、エチル ( 3 S ) - ピロリジン - 3 - イルカルバメート塩酸塩の調製によって例示されるアミン調製の典型的手順

40

【0169】

【化 2 9】



【0170】

50

tert - ブチル (3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.00 g、5.37 mmol) を DCM (25.0 mL) に溶解し、NEt<sub>3</sub> (1.63 g、16.12 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 0 に冷却し、クロロギ酸エチル (0.70 g、6.45 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、水 (25 mL) と EtOAc (30 mL) に分配し、水層を EtOAc (2 × 30 mL) で更に抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去して、無色ゴムとして tert - ブチル (3 S) - 3 - [(エトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.3 g、94.2%) を得た。

【0171】

質量：(ESI + ve) : 259 (M + H)<sup>+</sup>。

10

【0172】

tert - ブチル (3 S) - 3 - [(エトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.3 g、5.03 mmol) を 1,4 - ジオキサン (10 mL) に溶解し、1,4 - ジオキサン中 HCl (20.0 mL、1.0 M) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をアセトン (2 × 10 mL) で粉砕することによって精製して、エチル (3 S) - ピロリジン - 3 - イルカルバメート塩酸塩 (0.5 g、62.8%) を白色固体として得た。

【0173】

中間体 13 のデータを表 2 に示す。

【0174】

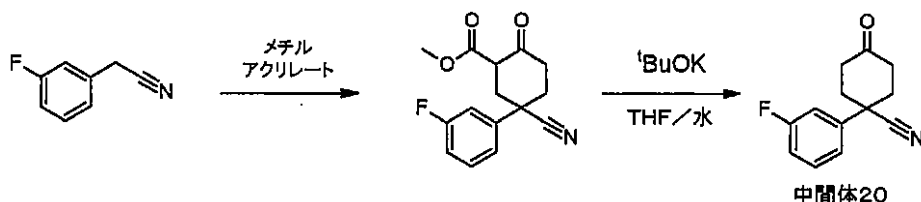
20

経路 3

中間体 20、1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリルの調製によって例示される置換アリール基を含有するシクロヘキサノン調製の典型的手順

【0175】

【化 30】



30

【0176】

2 - (3 - フルオロフェニル)アセトニトリル (2.0 g、14.8 mmol) 及びメチルアクリレート (2.67 g、31.07 mmol) を THF (70 mL) に溶解した。反応混合物を 0 に冷却し、t - BuOK (THF 中 1.0 M、17.73 mL、17.75 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、氷冷水でクエンチし、pH を 8% のクエン酸水溶液 (54 mL) で pH 4 に調整した。反応混合物を EtOAc (4 × 75 mL) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、60 ~ 120 メッシュ、勾配ヘキサン中 EtOAc 0% ~ 5%) によって精製して、5 - シアノ - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート (3.2 g、78.8%) を灰白色固体として得た。

40

【0177】

質量：(ESI + ve) : 276 (M + H)<sup>+</sup>。

【0178】

メチル 5 - シアノ - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート (1.05 g、3.81 mmol) を THF / 水 (2 : 1) (36 mL) に溶解し、t - BuOK (514 mg、4.58 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 105 で 5 時間加熱した後室温まで冷却し、EtOAc (100 mL) と水 (50 mL) とに分配した。水層を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させ

50

た ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中  $\text{EtOAc}$  0 ~ 11%) により精製して、1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル (0.51 g、64.6%) を灰白色固体として得た。

【0179】

中間体 20 のデータを表 2 に示す。

【0180】

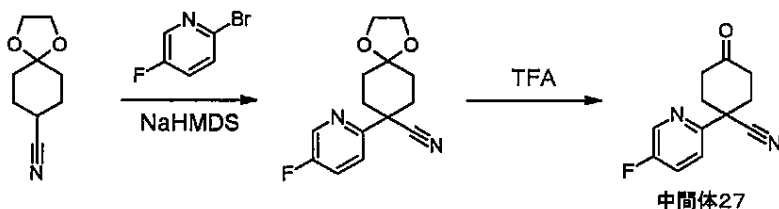
経路 4

中間体 27、1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリルの調製によって例示される置換ピリジル基を含有するシクロヘキサノン調製の典型的手順

10

【0181】

【化 3 1】



20

【0182】

1,4 - ジオキサスピロ - (4,5) - デカン - 8 - カルボニトリル (2.0 g、11.9 mmol) を PhMe (20.0 mL) に溶解し、2 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン (2.0 g、11.9 mmol) を加えた。反応混合物を - 78 に冷却し、NaHMDS (5.47 g、29.9 mL THF 中 1.0 M、29.9 mmol) を加えた。反応混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、室温まで一晩加温し、次いで水 (100 mL) でクエンチした。反応混合物を PhMe (100 mL) と水 (50 mL) に分配し、水層を PhMe (2 x 100 mL) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、60 ~ 120 メッシュ、ヘキサン中  $\text{EtOAc}$  0% ~ 12%) によって精製して、8 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル (1.2 g、40%) を得た。

30

【0183】

8 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル (1.0 g、3.81 mmol) を DCM (5.0 mL) に溶解し、TFA (3.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を DCM (100 mL) と水 (50 mL) とに分配し、水層を DCM (2 x 100 mL) で抽出し、有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させた ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、60 ~ 120 メッシュ、ヘキサン中  $\text{EtOAc}$  0% ~ 10%) によって精製して、1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル (0.8 g、96%) を得た。

40

【0184】

中間体 27 のデータを表 2 に示す。

【0185】

反応性基質が少ない場合、工程 1 で加熱条件が必要な場合がある。

【0186】

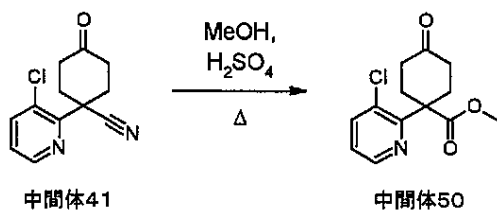
経路 5

中間体 50、メチル 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート調製の典型的手順

50

【 0 1 8 7 】

【 化 3 2 】



【 0 1 8 8 】

10

1 - ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - オキシシクロヘキサンカルボニトリル ( 4 . 0 g 、 1 7 . 1 m m o l ) を M e O H ( 4 0 m L ) に溶解し、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 2 0 m L ) を加えた。反応混合物を 1 0 0 で 1 6 時間加熱し、室温まで冷却し、DCM ( 1 0 0 m L ) 及び水 ( 5 0 m L ) を加えた。pH を、固体 NaHCO<sub>3</sub> の添加により pH 8 に調整した。水層を DCM ( 2 × 5 0 m L ) で抽出し、有機層をブライン ( 2 5 m L ) で洗浄し、乾燥させた ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー ( 順相、シリカ、6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、ヘキサン中 EtOAc 0 % ~ 2 0 % ) によって精製して、メチル 1 - ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - オキシシクロヘキサンカルボキシレート ( 0 . 4 g 、 8 . 8 % ) を得た。

【 0 1 8 9 】

20

中間体 5 0 のデータを表 2 に示す。

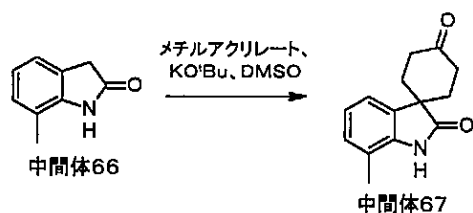
【 0 1 9 0 】

経路 6

中間体 6 7 、7' - メチル - 4 H - スピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3' - インドール ] - 2' , 4 ( 1' H ) - ジオンの調製によって例示される対応するオキシインドールからのスピロケトン調製の典型的手順

【 0 1 9 1 】

【 化 3 3 】



30

【 0 1 9 2 】

7 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ( 2 . 0 0 g 、 1 3 . 5 m m o l ) 及び無水カリウム tert - ブトキシド ( 0 . 0 8 g 、 0 . 7 m m o l ) を、N<sub>2</sub> 下で DMSO ( 1 0 m L ) に溶解した。メチルアクリレート ( 3 . 5 0 g 、 4 0 . 7 m m o l ) を 3 0 分かけて滴下し、反応混合物を 4 5 で 1 5 分間撹拌した。無水カリウム tert - ブトキシド ( 3 . 0 5 g 、 2 7 . 2 m m o l ) を 4 0 分かけて少しずつ加え、反応混合物を 6 0 で 2 時間撹拌させた。水 ( 2 0 m L ) を反応混合物に加え、8 0 で 8 時間更に撹拌した。混合物を水 ( 2 5 0 m L ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出し、有機相を合わせて乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 順相、中性シリカゲル、6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 3 0 % ) によって精製して、7' - メチルスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 - インドリン ] - 2' , 4 - ジオン ( 2 3 0 m g 、 7 % ) を褐色固体として得た。

40

【 0 1 9 3 】

中間体 6 7 のデータを表 2 に示す。

【 0 1 9 4 】

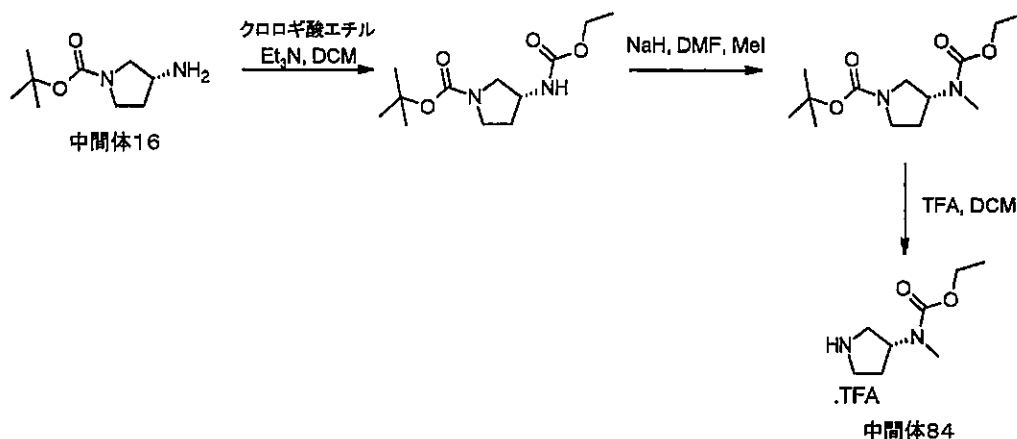
50

## 経路 7

中間体 8 4、エチルメチル〔(3 R) - ピロリジン - 3 - イル〕カルバメートトリフルオロ酢酸塩の調製によって例示されるピロリジンの調製手順

【 0 1 9 5 】

【 化 3 4 】



10

【 0 1 9 6 】

( R ) - tert - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 5 g 、 8 . 0 mmol )、Et<sub>3</sub>N ( 3 . 4 mL、24 . 1 mmol ) の DCM 溶液 ( 20 mL ) に、クロロギ酸エチル ( 1 . 1 mL、12 . 0 mmol ) を 0 で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、冷 H<sub>2</sub>O ( 25 mL ) と DCM ( 50 mL ) とに分配し、水層を DCM ( 2 × 50 mL ) で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、溶媒を減圧下で除去した。

20

【 0 1 9 7 】

粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 順相、シリカ、DCM 中 MeOH 0 ~ 6 % ) によって精製し、( R ) - tert - ブチル 3 - ( エトキシカルボニルアミノ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 0 g、49 % ) を帯赤色ゴムとして得た。

【 0 1 9 8 】

LCMS ( 方法 F ) : m / z 259 ( M + H )<sup>+</sup> ( ES<sup>+</sup> )、2 . 05 分、UV 活性。

30

【 0 1 9 9 】

( R ) - tert - ブチル 3 - ( エトキシカルボニルアミノ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 500 mg、1 . 9 mmol ) 及び NaH ( 鉱油中 60 % w / w、92 mg、2 . 3 mmol ) の DMF 溶液 ( 10 mL ) に、ヨウ化メチル ( 230 μL、3 . 7 mmol ) を室温に加え、反応物を 1 時間攪拌した。混合物を冷 H<sub>2</sub>O ( 100 mL ) と EtOAc ( 100 mL ) とに分配し、水層を EtOAc ( 2 × 100 mL ) で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、溶媒を減圧下で除去して、帯赤色ゴムとして tert - ブチル ( R ) - 3 - ( ( エトキシカルボニル ) ( メチル ) アミノ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 500 mg、97 % ) を得た。

40

【 0 2 0 0 】

LCMS ( 方法 F ) : m / z 217 [ M + H - 56 ]<sup>+</sup> ( ES<sup>+</sup> )、2 . 23 分、UV 活性。

【 0 2 0 1 】

( R ) - tert - ブチル 3 - ( エトキシカルボニル ( メチル ) アミノ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 650 mg、2 . 3 mmol ) の DCM 溶液 ( 20 mL ) に、0 で TFA ( 540 μL、7 . 1 mmol ) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、( R ) - エチルメチル ( ピロリジン - 3 - イル ) カルバメート ( 400 mg、61 % ) を帯赤色ゴムとして得た。

【 0 2 0 2 】

50

中間体 84 のデータを表 2 に示す。

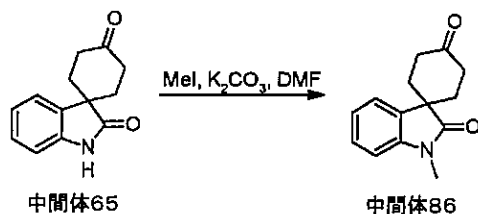
【0203】

経路 8

中間体 86、1'-メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2',4-(1'H)-ジオンの調製によって例示されるN-アルキル化オキシインドール調製の典型的手順

【0204】

【化35】



10

【0205】

4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2',4-(1'H)-ジオン(395mg、1.8mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(507mg、3.7mmol)のDMF溶液(5mL)に、ヨウ化メチル(286mg、2.0mmol)を室温で滴下し、反応混合物を100℃まで16時間加熱した。混合物を氷冷水(100mL)に注ぎ、EtOAc(50mL)で抽出し、水層をEtOAc(2×50mL)で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、ヘキサン中EtOAc 0~10%)を使用して精製し、1'-メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2',4-(1'H)-ジオン(250mg、57%)を灰白色固体として得た。

20

【0206】

中間体 86 のデータを表 2 に示す。

【0207】

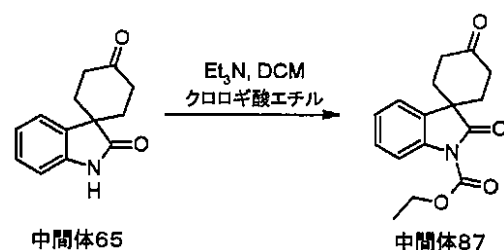
経路 9

中間体 87、エチル 2',4-ジオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-1'(2'H)-カルボキシレート調製の典型的手順

30

【0208】

【化36】



40

【0209】

スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリン]-2',4-ジオン(100mg、0.5mmol)及びEt<sub>3</sub>N(200μL、1.4mmol)のDCM溶液(5mL)に、クロロギ酸エチル(60μL、0.6mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、混合物を冷H<sub>2</sub>O(25mL)とDCM(50mL)とに分配し、水層をDCM(2×50mL)で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、DCM中MeOH 0~6%)によって精製し、エチル 2',4-ジオキソスピロ[シクロヘ

50

キサン - 1, 3' - インドリン] - 1' - カルボキシレート (117 mg、87%) を帯赤色ゴムとして得た。

【0210】

中間体87のデータを表2に示す。

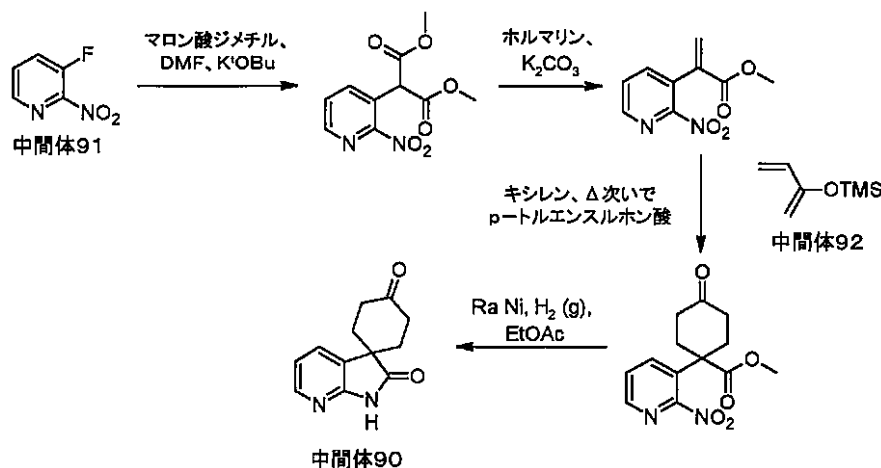
【0211】

経路10

中間体90、4H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン] - 2', 4(1' H) - ジオンの調製によって例示されるフルオロピリジンからのオキシインドール調製の典型的手順

【0212】

【化37】



【0213】

0 の密閉したチューブ内のDMF (10 mL) 中マロン酸ジメチル (8.0 mL、70.0 mmol) に、カリウムt-ブトキシド (4.1 g、36.9 mmol) を加え、反応混合物を90 で10分間撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却した後、3-フルオロ-2-ニトロピリジン (2.5 g、17.1 mmol) を加え、90 で2時間加熱した。反応混合物を冷5% HCl水溶液 (100 mL) に注ぎ、有機層をEtOAc (50 mL) で抽出した。水層をEtOAc (2 x 100 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na2SO4)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中EtOAc 0~18%) を用いて精製し、ジメチル2-(2-ニトロピリジン-3-イル)マロネート (3.0 g、67%) を黄色液体として得た。

【0214】

LCMS (方法F) : m/z 255 (M+H)+ (ES+), 1.87分、UV活性。

【0215】

室温の密閉したチューブ内のジメチル2-(2-ニトロピリジン-3-イル)マロネート (5.8 g、22.8 mmol) 及び37~41%ホルマリン (43.5 mL) に、K2CO3 (4.7 g、34.0 mmol) の水溶液 (17.4 mL) を加えた。反応混合物を60 で2時間撹拌し、氷冷水 (250 mL) で希釈し、EtOAc (250 mL) で抽出して、水層をEtOAcで更に抽出した (2 x 150 mL)。合わせた有機層を乾燥させ (Na2SO4)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中EtOAc 0~14%) によって精製し、メチル2-(2-ニトロピリジン-3-イル)アクリレート (1.5 g、31%) を黄色液体として得た。

【0216】

LCMS (方法F) : m/z 209 (M+H)+ (ES+), 1.87分、UV活性。

【0217】

キシレン (10 mL) 中メチル2-(2-ニトロピリジン-3-イル)アクリレート (1

． 48 g、7.11 mmol) 及び 2 - トリメチルシリルオキシ 1, 3 - ブタジエン (1.86 g、13.09 mmol) を、密閉したチューブ内で 160 で 20 時間撹拌した。得られた反応混合物を室温まで冷却した後、p - トルエンスルホン酸一水和物 (1.08 g、5.68 mmol) を加え、更に 70 で 4 時間加熱した。反応混合物を氷冷水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL) で抽出し、水層を EtOAc で更に抽出した (2 × 100 mL)。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 10 %) により精製して、メチル 1 - (2 - ニトロピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (0.40 g、20 %) を黄色液体として得た。

【0218】

LCMS (方法 F) : m/z 279 (M + H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)。

【0219】

EtOAc (7 mL) 中メチル 1 - (2 - ニトロピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (146 mg、0.52 mmol) に、Raney - Ni (146 mg、w/w) を N<sub>2</sub> 下に加え、反応混合物を 24 時間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物をジエチルエーテル中で粉碎してスピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン] - 2', 4 (1' H) - ジオン (60 mg、53 %) を灰白色固体として得た。

【0220】

中間体 90 のデータを表 2 に示す。

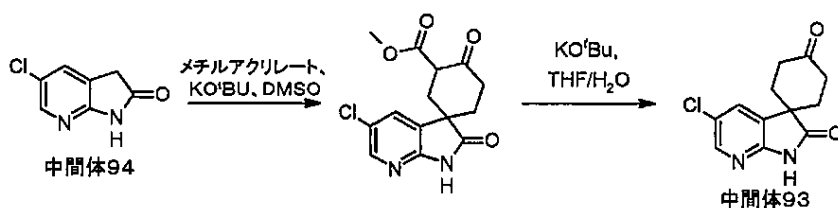
【0221】

経路 11

中間体 93、5' - クロロ - 4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン] - 2', 4 (1' H) - ジオンの調製によって例示される対応するオキシインドールからのスピロオキシインドール調製の典型的手順

【0222】

【化 38】



【0223】

5 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン (1.00 g、5.9 mmol)、カリウム t - ブトキシド (0.67 g、5.9 mmol) 及び DMSO (5 mL) を 45 で加熱した後、20 分かけてメチルアクリレート (1.66 mL、18.3 mmol) を滴下した。反応温度を 55 未満に維持しながら、反応混合物を 45 で 30 分間撹拌した後、カリウム t - ブトキシド (1.33 g、11.9 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を 100 で 2 時間加熱した後、水を加え、更に 85 で 4 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、16 時間撹拌させて、氷冷水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL) で抽出した。水層を更に EtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 30 %) で精製して、メチル 5' - クロロ - 2', 4 - ジオキソ - 1', 2' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン] - 3 - カルボキシレート (0.45 g、25 %) を白色固体として得た。

【0224】

LCMS (方法 F) : m/z 309 (M + H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、2.02 分、UV 活性。

## 【0225】

メチル5'-クロロ-2',4'-ジオキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-3-カルボキシレート(450mg、1.5mmol)のTHF/H<sub>2</sub>O 2:1(12mL)溶液に、カリウムt-ブトキシド(205mg、1.8mmol)を室温に加え、反応物を105℃まで5時間加熱した。反応物を室温まで冷却した後、水を加え、EtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去して、5'-クロロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2',4-(1'H)-ジオン(210mg、57%)を白色固体として得た。粗生成物を次の工程に直接採用した。

## 【0226】

中間体93のデータを表2に示す。

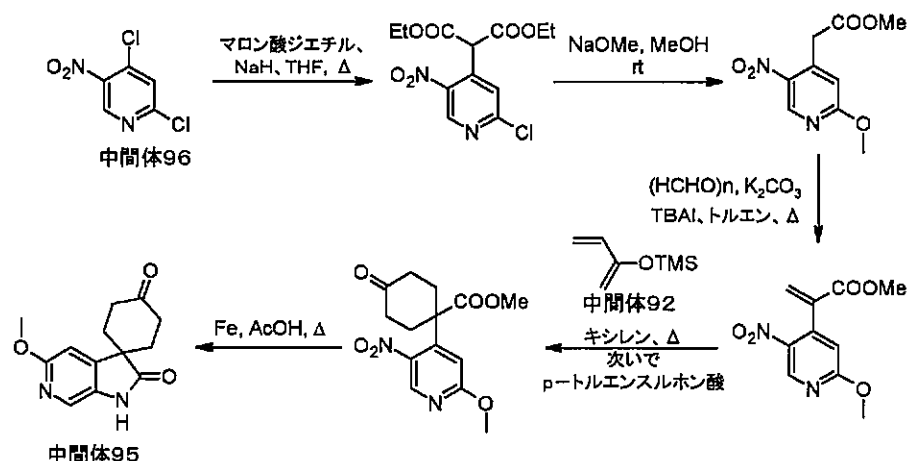
## 【0227】

経路12

中間体95、5'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-c]ピリジン]-2',4-(1'H)-ジオンの調製によって例示されるスピロオキシインドール調製の典型的手順

## 【0228】

## 【化39】



## 【0229】

乾燥THF(300mL)中マロン酸ジエチル(8.7mL、57.3mmol)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(2.3g、鉍油中60% w/w、57.3mmol)を0℃で少しずつ加え、1時間攪拌した。反応混合物を室温にし、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリジン(10.0g、52.0mmol)を加え、14時間還流させた。0℃に冷却した後、反応混合物を氷冷水で慎重にクエンチし、EtOAc(3×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[順相、シリカゲル(100~200メッシュ)、勾配ヘキサン中EtOAc 10%~15%]により精製して、2-(2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル)マロネート(11.1g、68%)を黄色液体として得た。

## 【0230】

MS(ESI-ve): 315

## 【0231】

MeOH(50mL)中2-(2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル)マロネート(6.1g、19.3mmol)の攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド(48.3mL、MeOH中2M、96.6mmol)を0℃で滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、揮発物を減圧下で除去し、水(100mL)を加えて、水層をEtOAc(3×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na

10

20

30

40

50

2 S O<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [ 順相、シリカゲル ( 100 ~ 200 メッシュ )、勾配ヘキサン中 E t O A c 2 % ~ 5 % ] により精製して、メチル 2 - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル ) アセテート ( 2 . 0 g、46 % ) を黄色固体として得た。

【 0 2 3 2 】

M S ( E S I + v e ) : 2 2 7

【 0 2 3 3 】

メチル 2 - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル ) アセテート ( 6 . 1 g、26 . 9 m m o l ) のトルエン ( 100 m L ) 溶液にパラホルムアルデヒド ( 2 . 3 g、75 . 0 m m o l )、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 11 . 1 g、80 . 3 m m o l ) 及び触媒テトラブチルアンモニウムヨウ化物 ( 0 . 3 g ) を加え、30 分間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、E t O A c ( 100 m L ) で洗浄した。水 ( 50 m L ) を濾液に加え、有機層を分離した。水層を E t O A c ( 2 × 50 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮した。残留物を E t<sub>2</sub> O で粉砕し、メチル 2 - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル ) アクリレート ( 4 . 0 g、62 % ) を暗褐色固体として得た。これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【 0 2 3 4 】

M S ( E S I + v e ) : 2 3 9。

【 0 2 3 5 】

メチル 2 - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル ) アクリレート ( 1 . 0 g、4 . 2 m m o l ) のキシレン ( 65 m L ) 中懸濁液に、2 - ( トリメチルシリルオキシ ) - 1, 3 - ブタジエン ( 3 . 3 m L、18 . 9 m m o l ) を室温に加え、反応混合物を 24 時間還流させた。室温まで冷却した後、触媒 p T S A ( 0 . 1 g ) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c ( 50 m L ) で希釈し、水 ( 30 m L ) を加え、有機層を分離した。水層を E t O A c ( 2 × 200 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮して、粗メチル 1 - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル ) - 4 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 2 g、93 % ) を明褐色半固体として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。

【 0 2 3 6 】

M S ( E S I + v e ) : 309。

【 0 2 3 7 】

メチル 1 - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル ) - 4 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( 800 m g、2 . 6 m m o l ) の酢酸 ( 15 m L ) 溶液に、鉄粉末 ( 695 m g、12 . 4 m m o l ) を室温に加え、3 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、エタノール ( 50 m L ) で洗浄した。濾液から揮発物を除去した後、水 ( 50 m L ) を加え、有機層を E t O A c ( 3 × 25 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [ 順相、シリカゲル ( 100 ~ 200 メッシュ )、勾配ヘキサン中 E t O A c 2 % ~ 3 % ] により精製して、5' - メトキシスピロ - [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン ] - 2', 4 ( 1' H ) - ジオン ( 500 m g、2 工程で 73 % ) を黄色固体として得た。

【 0 2 3 8 】

中間体 95 のデータを表 2 に示す。

【 0 2 3 9 】

経路 13

中間体 97、5' - メトキシ - 4 H - スピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン ] - 2', 4 ( 1' H ) - ジオンの調製によって例示されるスピロオキシインドル調製の典型的手順

10

20

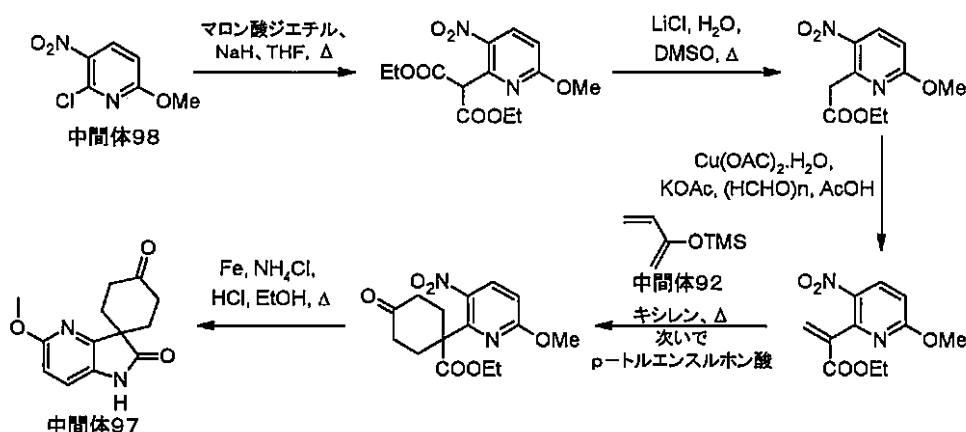
30

40

50

【 0 2 4 0 】

【 化 4 0 】



10

【 0 2 4 1 】

THF (80 mL) 中 NaH (4.24 g、 $\gamma$ -油中 60% w/w、106.0 mmol) に、0 でマロン酸ジエチル (16.16 mL、106.0 mmol) を滴下し、反応混合物を 1 時間撹拌した。THF (20 mL) 中 2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン (10.00 g、53.0 mmol) を滴下し、得られた混合物を 80 で 16 時間撹拌した。反応混合物を冷 H<sub>2</sub>O (250 mL) と EtOAc (100 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2 × 100 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 20%) によって精製し、ジエチル 2-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル) マロネート (13.21 g、80%) を明緑色固体として得た。

20

【 0 2 4 2 】

LCMS (方法 F) : m/z 313 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、2.43 分、UV 活性。

【 0 2 4 3 】

ジエチル 2-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル) マロネート (13.0 g、41.6 mmol)、LiCl (4.4 g、104.0 mmol)、及び H<sub>2</sub>O (0.67 mL、37.2 mmol) を DMSO (130 mL) に溶解し、混合物を 100 で 16 時間撹拌した。反応混合物を冷 H<sub>2</sub>O (150 mL) と EtOAc (75 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2 × 75 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 12%) によって精製し、エチル 2-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル) アセテート (1.7 g、17%) を黄色ゴムとして得た。

30

【 0 2 4 4 】

LCMS (方法 F) : m/z 241 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、2.33 分、UV 活性。

【 0 2 4 5 】

酢酸銅一水和物 (0.12 g、0.6 mmol)、酢酸カリウム (0.92 g、9.4 mmol)、パラホルムアルデヒド (1.87 g、62.3 mmol) 及びエチル 2-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル) アセテート (1.50 g、6.2 mmol) に、N<sub>2</sub> 下で酢酸 (5 mL) を加え、この溶液を 15 分間脱気した後、100 で 2 時間撹拌した。反応混合物を氷冷水 (20 mL) で希釈し、NaOH 水溶液で塩基性化した。反応混合物を冷 H<sub>2</sub>O (25 mL) と EtOAc (20 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2 × 20 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 10%) によって精製し、エチル 2-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル) アクリレート (1.50 g、96%) を黄色ゴムとして得た。

40

50

## 【0246】

LCMS (方法F):  $m/z$  253 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )、2.41分、UV活性。

## 【0247】

脱気したエチル 2 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アクリレート (1.50 g、5.9 mmol) のキシレン (5 mL) 溶液に、2 - トリメチルシリルオキシ - 1, 3 - ブタジエン (3.1 mL、17.8 mmol) を加え、混合物を 150 ~ 160 で 21 時間撹拌した。続いて、混合物に pTSA (0.52 g、3.0 mmol) を加え、100 で更に 4 時間加熱した。反応混合物を冷  $H_2O$  (25 mL) と EtOAc (15 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2 × 15 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 20%) によって精製し、エチル 1 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 4 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (0.83 g、43%) を黄色ゴムとして得た。

10

## 【0248】

LCMS (方法F):  $m/z$  323 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ )、2.31分、UV活性。

## 【0249】

エチル 1 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 4 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (0.55 g、1.7 mmol)、Fe 粉末 (0.48 g、8.5 mmol)、 $NH_4Cl$  (0.27 g、5.1 mmol)、 $H_2O$  (2 mL) 及びエタノール (8 mL) 中濃  $HCl$  (0.50 mL) を、密閉したチューブ内で 90 で 16 時間撹拌した。反応混合物を冷  $H_2O$  (25 mL) と EtOAc (15 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2 × 15 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、溶媒を減圧下で除去して、5' - メトキシスピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン] - 2', 4 (1' H) - ジオン (320 mg、76%) を黄色固体として得た。

20

## 【0250】

中間体 97 のデータを表 2 に示す。

## 【0251】

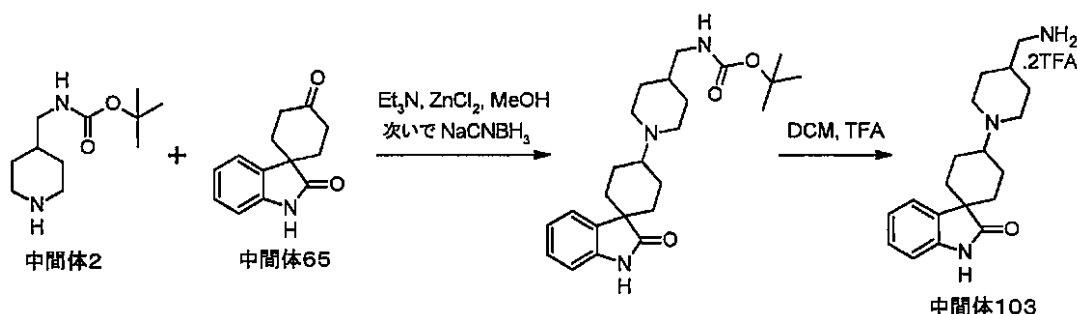
経路 14

中間体 103、4 - [4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1, 3 - インドール] - 2' (1' H) - オンジ - トリフルオロ酢酸塩 (2 つの異性体の混合物) の調製によって例示されるピペリジン調製の典型的手順

30

## 【0252】

## 【化 41】



40

## 【0253】

スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - インドリン] - 2', 4 - ジオン (200 mg、0.9 mmol)、tert - ブチルピペリジン - 4 - イルメチルカルバメート (218 mg、1.0 mmol)、 $ZnCl_2$  (37 mg、0.3 mmol) 及び MeOH (10 mL) 中  $Et_3N$  (470 mg、4.6 mmol) を、50 で 1 時間撹拌した。混合物を 0 に冷却した後、 $NaBH_3CN$  (243 mg、3.9 mmol) を少しずつ加え、更に 50 で 7 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を  $H_2O$  (80 mL) と

50

EtOAc (50 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、メッシュサイズ 60 ~ 120、DCM 中 MeOH 0% ~ 2%) によって精製して、tert-ブチル (1 - (2' - オキソスピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - インドリン] - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバメート (300 mg、78%) を黄色ゴムの異性体混合物として得た。

【0254】

LCMS (方法 F) : m/z 414 (M + H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、1.78 分 (異性体 1) 及び 1.82 分 (異性体 2)、UV 活性。

【0255】

tert-ブチル (1 - (2' - オキソスピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - インドリン] - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバメート (300 mg、0.7 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、0、N<sub>2</sub> 下で TFA (248 mg、2.2 mmol) を加え、反応混合物を 2 時間かけて室温まで加温した。溶媒を減圧下で除去して、4 - (4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - インドリン] - 2' - オンジ - TFA 塩 (200 mg、53%) を無色液体の異性体混合物として得た。中間体 103 のデータを表 2 に示す。

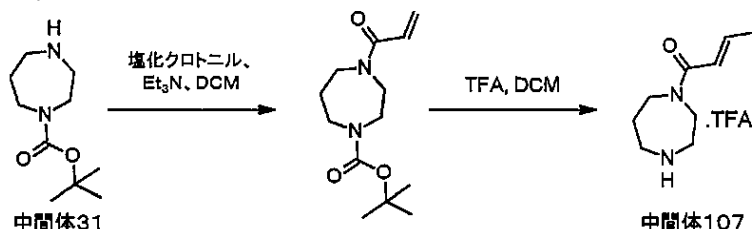
【0256】

経路 15

中間体 107、1 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オントリフルオロ酢酸塩の調製によって例示される 1, 4 - ジアゼパン調製の典型的手順

【0257】

【化 42】



【0258】

tert-ブチル 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (1.50 g、7.5 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (2.28 g、22.5 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、0 で塩化クロトニル (1.18 g、11.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を、冷 H<sub>2</sub>O (25 mL) と EtOAc (15 mL) とに分配し、水層を更に EtOAc (2 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去して、tert-ブチル 4 - ブタ - 2 - エノイル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (1.80 g、90%) を褐色液体として得た。

【0259】

LCMS (方法 F) : m/z 269 (M + H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、1.95 分、UV 活性。

【0260】

tert-ブチル 4 - ブタ - 2 - エノイル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (1.8 g、6.7 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、0 で TFA (10 mL) を加え、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、アセトン (3 × 10 mL) で粉碎して、1 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オントリフルオロ酢酸塩 (1.0 g、53%) を褐色液体として得た。

【0261】

中間体 107 のデータを表 2 に示す。

【0262】

経路 16

10

20

30

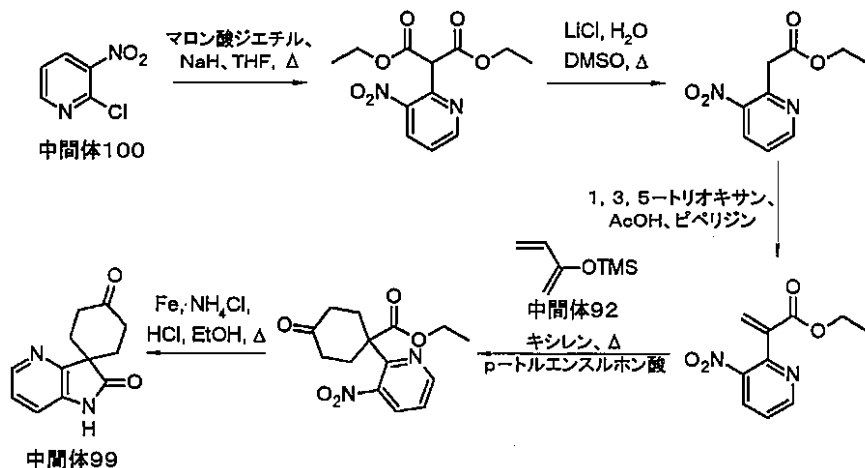
40

50

中間体 99、4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[3,2-b]ピリジン]-2',4-(1'H)-ジオンの調製によって例示されるスピロオキシインドール調製の典型的手順

【0263】

【化43】



10

【0264】

0 の THF (300 mL) 中 NaH (鉱油中 60%、51 g、1.3 mol) に、温度を 0 ~ 10 の間に維持しながらマロン酸ジエチル (202 g、1.3 mol) を滴下し、水素放出が止まるまで、得られた混合物を 0 ~ 10 で 1 時間撹拌した。2-クロロ-3-ニトロピリジン (100 g、0.6 mol) の乾燥 THF (300 mL) 溶液を滴下し、得られた溶液を一晩還流させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を EtOAc (10 L) に溶解し、濾過し、有機相を水 (5 x 1 L) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗ジエチル (3-ニトロピリジン-2-イル)-マロネート (50 g、28%) を得て、これを精製することなく次の工程で使用した。

20

【0265】

ジエチル (3-ニトロピリジン-2-イル) マロネート (12.5 g、44 mmol) の DMSO (150 mL) 溶液に、室温、N<sub>2</sub> 下で水 (0.8 mL、44 mmol) 及び塩化リチウム (4.7 g、110 mmol) を加え、反応混合物を 100 で 12 時間加熱した。次いで、第 2 のバッチの塩化リチウム (1.0 g、24 mmol) を加え、混合物を 5 時間加熱し、室温まで冷却し、ブライン (150 mL) で希釈した。次いで、水層を EtOAc (3 x 275 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで粉碎して、エチル 2-(3-ニトロピリジン-2-イル) アセテート (8.6 g、93%) を得た。

30

【0266】

エチル 2-(3-ニトロピリジン-2-イル) アセテート (50 g、0.24 mol) のベンゼン (1 L) 溶液に、酢酸 (5 mL)、ピペリジン (5 mL) 及び 1,3,5-トリオキサン (62 g、0.69 mol) を加えた。反応フラスコにディーン・スターク管を取り付け、黄色溶液を還流下で 24 時間加熱した。熱い溶液に、更に 1,3,5-トリオキサン (60 g) を加え、得られた混合物を更に 24 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン/EtOAc = 9:1) により精製して、エチル 2-(3-ニトロピリジン-2-イル) アクリレート (34 g、64%) を得た。

40

【0267】

エチル 2-(3-ニトロピリジン-2-イル) アクリレート (5.0 g、22.5 mmol)、2-トリメチルシリルオキシ-1,3-ブタジエン (4.8 g、33.7 mmol)、及びキシレン (50 mL) との混合物を、130 で 20 時間、密閉したチューブ内で加熱した。次いで、混合物を室温まで冷却した後、p-トルエンスルホン酸一水和物 (

50

0.5 g、2.6 mmol)を加え、更に2時間撹拌した。続いて、混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し、水(1×50 mL)及びブライン(1×50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/ヘキサン1:9~EtOAc/ヘキサン2:3)により精製して、エチル1-(3-ニトロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(5.0 g、76%)を得た。

#### 【0268】

EtOH(80 mL)中エチル1-(3-ニトロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(2.5 g、8.6 mmol)に、NH<sub>4</sub>Cl(0.1 g、1.9 mmol)、H<sub>2</sub>O(0.5 mL)、濃HCl(0.5 mL)及び鉄粉末(2.5 g、44.6 mmol)を加えた。反応混合物を還流下で2時間加熱し、水酸化ナトリウム水溶液(2 N)でpH 8に中和し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をH<sub>2</sub>Oで粉砕して、所望の生成物(1.0 g、54%)を得た。

#### 【0269】

中間体99のデータを表2に示す。

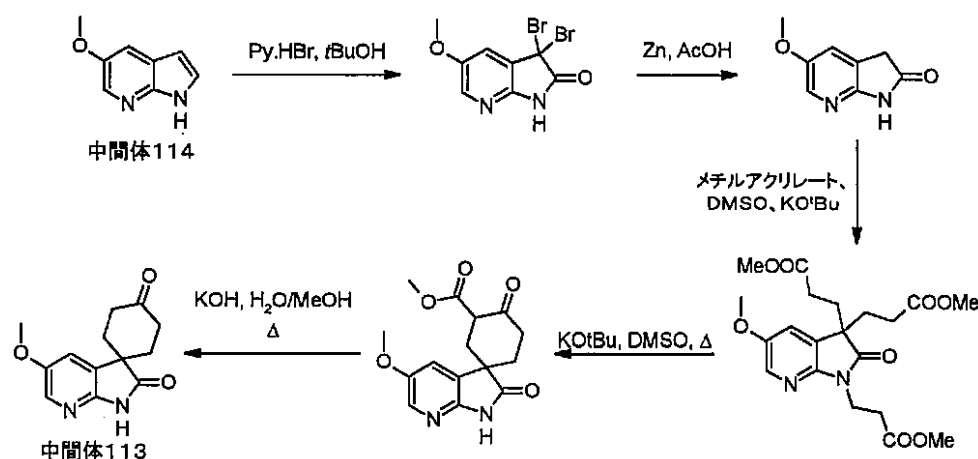
#### 【0270】

##### 経路17

中間体113、5'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2',4(1'H)-ジオンの調製によって例示されるスピロオキシインドール調製の典型的手順

#### 【0271】

##### 【化44】



#### 【0272】

5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.00 g、6.8 mmol)のt-BuOH(60 mL)溶液に、ピリジニウムトリプロミド(6.48 g、20.3 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc(50 mL)に溶解した。水(50 mL)を加え、有機層を分離した。水層をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル(1×10 mL)で粉砕して、3,3-ジプロモ-5-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン(1.5 g、69%)を褐色固体として得た。この生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。

#### 【0273】

3,3-ジプロモ-5-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン(3.0 g、9.3 mmol)のAcOH(60 mL)溶液に、亜鉛末(6.1 g、93.2 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物をセライトパ

ッドを通して濾過し、EtOAc (2 × 100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc (100 mL) に溶解し、10% ロッセル塩水溶液 (20 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル (2 × 20 mL) で粉碎して、5 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン (0.9 g, 59%) を褐色固体として得た。この粗生成物を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0274】

MS (ESI + ve) : 165

【0275】

5 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン (2.00 g, 12.2 mmol) のDMSO (20 mL) 溶液に、<sup>t</sup>BuOK (0.54 g, 4.8 mmol) を室温で加え、10分間攪拌した。メチルアクリレート (3.0 mL, 33.1 mmol) をゆっくり加え、反応混合物を45 °Cで1時間攪拌した。反応混合物をAcOH (3 mL) でクエンチし、氷水 (100 mL) に注ぎ、EtOAcで抽出した (3 × 20 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [順相、シリカゲル (100 ~ 200メッシュ)、勾配ヘキサン中EtOAc 1% ~ 5%) によって精製して、トリメチル3, 3', 3'' - (5 - メトキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1, 3, 3 - トリイル) トリプロピオネート (1.8 g, 35%) を液体として得た。

【0276】

MS (ESI + ve) : 423

【0277】

トリメチル3, 3', 3'' - (5 - メトキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1, 3, 3 - トリイル) トリプロピオネート (500 mg, 1.18 mmol) のDMSO (10 mL) 溶液に、<sup>t</sup>BuOK (500 mg, 4.45 mmol) を室温で加え、反応混合物を75 °Cまで1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をAcOH (5 mL) でクエンチし、氷水 (50 mL) に注ぎ、EtOAcで抽出した (3 × 15 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して、メチル5' - メトキシ - 2', 4 - ジオキソ - 1', 2' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン] - 3 - カルボキシレート (300 mg, 83%) を淡黄色固体として得た。この粗生成物を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0278】

MS (ESI + ve) : 305

【0279】

メチル5' - メトキシ - 2', 4 - ジオキソ - 1', 2' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン] - 3 - カルボキシレート (800 mg, 2.63 mmol) のMeOH (20 mL) 溶液に、KOH水溶液 (1 M, 10 mL) を室温で加え、反応混合物を7時間還流させた。揮発物を除去した後、水 (20 mL) を残留物に加え、EtOAcで抽出した (3 × 20 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して、メチル5' - メトキシ - 2', 4 - ジオキソ - 1', 2' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン] - 3 - カルボキシレート (503 mg, 78%) を淡黄色固体として得た。この粗生成物を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0280】

中間体113のデータを表2に示す。

【0281】

経路18

中間体116、1', 2' - ジヒドロ - 4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン] - 3 - カルボキシレート (503 mg, 78%) を淡黄色固体として得た。この粗生成物を、更に精製することなく次の工程に使用した。

10

20

30

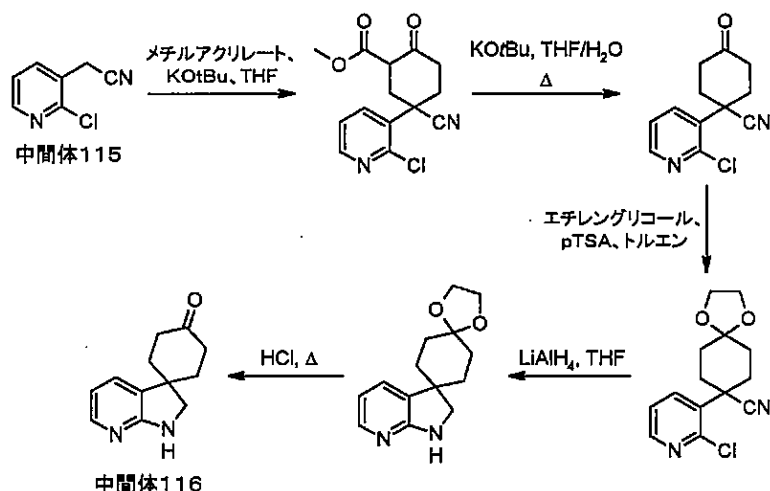
40

50

2, 3 - b ] ピリジン ] - 4 - オンの調製によって例示されるスピロオキシインドール調製の典型的手順

【 0 2 8 2 】

【 化 4 5 】



10

【 0 2 8 3 】

2 - ( 2 - メチルピリジン - 3 - イル ) アセトニトリル ( 1 . 0 g 、 6 . 6 m m o l ) 及びメチルアクリレート ( 1 . 8 m L 、 1 9 . 9 m m o l ) の T H F ( 1 0 m L ) 溶液に、0 でカリウム *tert* - ブトキシド ( 8 . 6 m L 、 8 . 6 m m o l 、 T H F 中 1 M ) を加え、得られた反応混合物を 2 5 で 3 時間撹拌した。混合物を H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) と E t O A c ( 8 0 m L ) とに分配し、水層を E t O A c ( 2 × 8 0 m L ) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> ) 、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー ( 順相、シリカ、メッシュサイズ : 6 0 ~ 1 2 0 、 D C M 中 M e O H 0 % ~ 0 . 5 % ) によって精製して、メチル 5 - ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 5 - シアノ - 2 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 2 g 、 6 3 % ) を黄色液体として得た。

20

【 0 2 8 4 】

L C M S ( 方法 F ) : m / z 2 9 3 ( M + H )<sup>+</sup> ( E S<sup>+</sup> ) 、 1 . 9 7 分、U V 活性。

30

【 0 2 8 5 】

メチル 5 - ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 5 - シアノ - 2 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 2 0 g 、 4 . 1 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) 溶液に、水 ( 1 0 m L ) 中カリウム *tert* - ブトキシド ( 1 . 0 3 g 、 9 . 2 m m o l ) を加え、得られた混合物を 8 0 で 1 7 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を H<sub>2</sub>O ( 1 2 0 m L ) と E t O A c ( 8 0 m L ) とに分配した。水層を E t O A c ( 2 × 8 0 m L ) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> ) 、残留物をカラムクロマトグラフィー ( 順相、シリカ、メッシュサイズ : 6 0 ~ 1 2 0 、 D C M 中 M e O H 1 . 0 % ~ 1 . 5 % ) により精製して、1 - ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボニトリル ( 8 0 0 m g 、 8 3 % ) を黄色固体として得た。

40

【 0 2 8 6 】

L C M S ( 方法 H ) : m / z 2 3 5 ( M + H )<sup>+</sup> ( E S<sup>+</sup> ) 、 7 . 1 9 分、U V 活性。

【 0 2 8 7 】

1 - ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボニトリル ( 8 0 0 m g 、 3 . 4 m m o l ) のトルエン ( 1 0 m L ) 溶液に、p - トルエンスルホン酸 ( 1 5 2 m g 、 0 . 9 m m o l ) 及びエチレングリコール ( 5 0 0 μ L 、 9 . 0 m m o l ) を加え、得られた混合物を 1 0 0 で 4 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) と E t O A c ( 7 0 m L ) とに分配した。水層を E t O A c ( 2 × 7 0 m L ) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> ) 、残留物をカラ

50

ムクロマトグラフィー（順相、シリカ、メッシュサイズ：60～120、DCM中MeOH 1.0%～1.5%）により精製して、8-（2-クロロピリジン-3-イル）-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル（900mg、95%）を黄色固体として得た。

【0288】

LCMS（方法F）： $m/z$  279（ $M+H$ ）<sup>+</sup>（ES<sup>+</sup>）、1.99分、UV活性。

【0289】

THF（10mL）中8-（2-クロロピリジン-3-イル）-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル（1.0g、3.6mmol）に、0℃でLiAlH<sub>4</sub>（9.9mL、9.9mmol、THF中1M）を滴下し、得られた混合物を25℃で3時間撹拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O（100mL）とEtOAc（70mL）とに分配し、水層をEtOAc（2×70mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（順相、シリカ、メッシュサイズ：60～120、DCM中MeOH 2.0%～3.5%）により精製して、1,2-ジヒドロジスロ[ピロロ[2,3-b]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン-4',2''-[1,3]ジオキサラン]（700mg、79%）を明黄色固体として得た。

【0290】

LCMS（方法F）： $m/z$  247（ $M+H$ ）<sup>+</sup>（ES<sup>+</sup>）、1.53分、UV活性。

【0291】

（1,2-ジヒドロジスロ[ピロロ[2,3-b]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン-4',2''-[1,3]ジオキサラン]（700mg、2.8mmol）の6N HCl（10mL）溶液を、50℃で16時間撹拌した。続いて、溶媒を減圧下で除去し、残留物をH<sub>2</sub>O（80mL）とEtOAc（50mL）とに分配した。水層をEtOAc（2×50mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（順相、シリカ、メッシュサイズ：60～120、DCM中MeOH 3.0%～3.5%）によって精製し、1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-オン（500mg、87%）を黄色固体として得た。

【0292】

中間体116のデータを表2に示す。

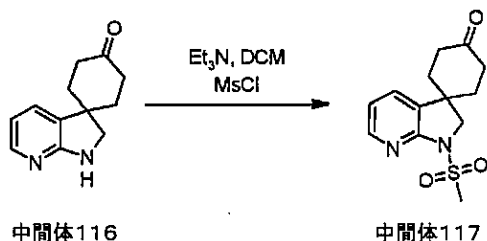
【0293】

経路19

中間体117、1'-（メチルスルホニル）-1',2'-ジヒドロ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-オンの調製によって例示されるスルホンアミド調製の典型的手順

【0294】

【化46】

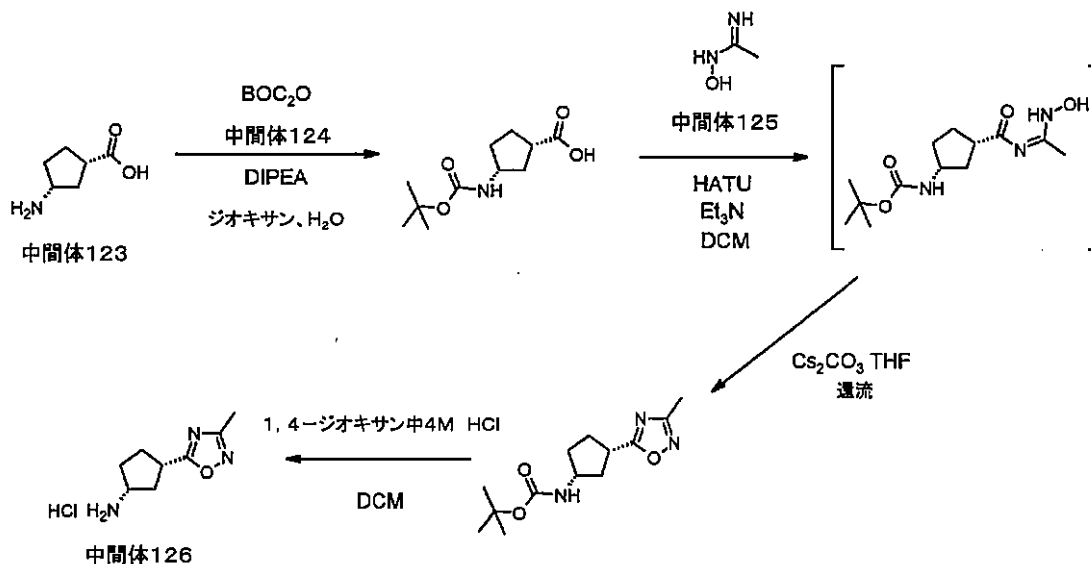


【0295】

1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-オン（400mg、2.0mmol）及びEt<sub>3</sub>N（600μL、4.3mmol）のDCM（5mL）溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド（200μL、2.6mmol）を滴下し、得られた混合物を25℃で1時間撹拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O（7



## 【化 4 8】



10

## 【0303】

ジ-tert-ブチルジカーボネート(1.25g、5.75mmol)及びDIPEA(2.61mL、15.0mmol)を、(1S,3R)-3-アミノシクロペンタンカルボン酸(0.646g、5.0mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)及び水(5mL)溶液に加え、得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を、1M HCl水溶液を用いてpH~2まで酸性化し、DCMで抽出した(x4)。合わせた有機抽出物を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、(1S,3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸(1.13g、99%)を得た。

20

## 【0304】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.44(s, 9H)、1.56~2.06(m, 5H)、2.16~2.33(m, 1H)、2.79~2.93(m, 1H)、3.87~4.18(m, 1H)、4.86(br.s., 1H)。1つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

30

## 【0305】

トリエチルアミン(2.1mL、15.0mmol)及びHATU(2.09g、5.5mmol)を、(1S,3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸(1.13g、5.0mmol)及びN-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.37g、5.0mmol)のDCM(25mL)溶液に加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で希釈し、DCMで抽出した(x3)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、粗非環化生成物を得、これをTHF(50mL)に直ちに溶解して、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.26g、10mmol)で処理し、70℃で一晩加熱還流した。反応混合物を濃縮してTHFを除去し、残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液とEtOAcとに分配した。相を分離し、水相をEtOAcで更に抽出した(x2)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ: 60~120、DCM中MeOH 0%~10%)によって精製して、tert-ブチル[(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]カルバメート(1.15g、87%)を得た。

40

## 【0306】

LCMS(方法C): m/z 168[M-BOC+H]<sup>+</sup>(ES<sup>+</sup>)、1.23分、UV活性。

## 【0307】

50

tert - ブチル [ ( 1 R , 3 S ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロペンチル ] カルバメート ( 1 . 1 5 g , 4 . 3 2 m m o l ) を D C M ( 2 2 m L ) に溶解し、1 , 4 - ジオキサン ( 5 . 4 m L , 2 1 . 6 m m o l ) 中 4 . 0 M H C l で処理した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈して固体を沈殿させ、これを濾過により回収して、( 1 R , 3 S ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) シクロペンタンアミン塩酸塩 ( 0 . 6 5 5 g , 9 1 % ) を白色固体として得た。

【 0 3 0 8 】

中間体 1 2 6 のデータを表 2 に示す。

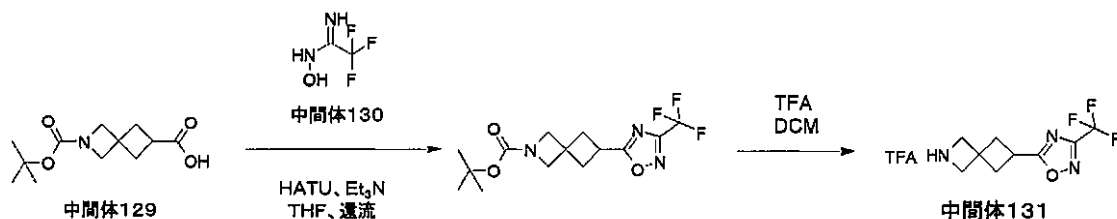
【 0 3 0 9 】

経路 2 2

中間体 1 3 1、6 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタントリフルオロ酢酸塩の調製によって例示される 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール調製の典型的な手順

【 0 3 1 0 】

【 化 4 9 】



【 0 3 1 1 】

トリエチルアミン ( 1 . 6 7 m L , 1 2 . 0 m m o l ) 及び H A T U ( 1 . 6 7 g , 4 . 4 m m o l ) を、2 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 6 - カルボン酸 ( 0 . 9 6 5 g , 4 . 0 m m o l ) 及び 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - ヒドロキシエタンイミドアミド ( 0 . 5 1 2 g , 4 . 0 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 溶液に加え、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した後、8 0 ° で一晩加熱還流した。反応混合物を濃縮して T H F を除去し、残留物を飽和 N a H C O 3 水溶液 ( N a 2 C O 3 を多少含有 ) と D C M とに分配した。相を分離し、水相を D C M で更に抽出した ( × 2 ) 。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 順相、シリカ、メッシュサイズ : 6 0 ~ 1 2 0 、 D C M 中 M e O H 0 % ~ 1 0 % ) によって精製して、不純物を含む tert - ブチル 6 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ( 2 . 0 5 g , > 1 0 0 % ) を得た。

【 0 3 1 2 】

L C M S ( 方法 C ) : m / z 2 7 8 [ M - ' B u + H ] + ( E S + ) 、 1 . 5 9 分、U V 活性。

【 0 3 1 3 】

tert - ブチル 6 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ( 2 . 0 5 g の粗物、想定 4 . 0 m m o l ) を D C M ( 2 0 m L ) に溶解し、T F A ( 5 m L ) で処理した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を D C M に再溶解し、濃縮して、6 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ] - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタントリフルオロ酢酸塩 ( > 1 0 0 % ) を得た。

【 0 3 1 4 】

中間体 1 3 1 のデータを表 2 に示す。

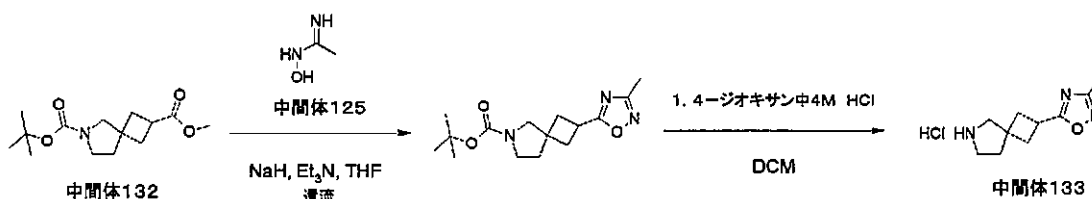
【 0 3 1 5 】

経路 2 3

中間体 133、2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3.4] オクタン塩酸塩の調製によって例示される 1, 2, 4 - オキサジアゾール調製の典型的手順

【0316】

【化50】



10

【0317】

鉍油中60%水素化ナトリウム懸濁液(160mg、4.0mmol)を、6-tert-ブチル2-メチル6-アザスピロ[3.4]オクタン-2,6-ジカルボキシレート(0.539g、2.0mmol)、N-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.148g、2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.60mL、4.0mmol)のTHF(20mL)溶液に加えた。反応混合物を80℃で一晩還流させながら加熱した後に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した(×3)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ: 60~120、DCM中MeOH 0%~10%)によって精製して、tert-ブチル2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(0.384g、65%)を得た。

20

【0318】

LCMS(方法C): m/z 238 [M - tBu + H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、1.43分、UV活性。

【0319】

tert-ブチル2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(0.384g、1.3mmol)をDCM(13mL)に溶解し、1,4-ジオキサン(1.7mL、6.5mmol)中4.0M HClで処理した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮して、2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(0.282g、94%)を得た。

30

【0320】

中間体133のデータを表2に示す。

【0321】

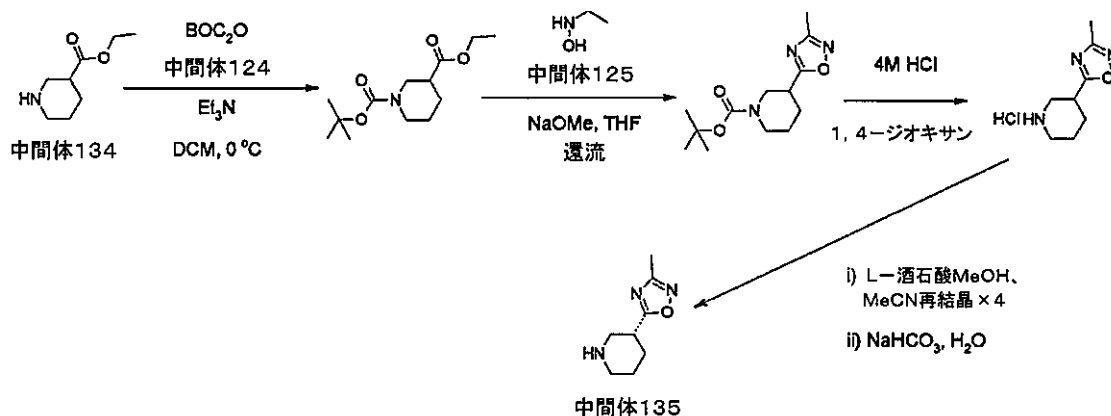
経路24

中間体135、(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジンの調製によって例示される1,2,4-オキサジアゾール調製の典型的手順

【0322】

40

## 【化 5 1】



10

## 【0323】

トリエチルアミン (36 mL、254 mmol) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (41.6 mL、191 mmol) を、エチルピペリジン-3-カルボキシレート (20.0 g、127 mmol) のDCM (150 mL) 溶液に加え、0 に予冷却した。得られた反応混合物を0 で2時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残留物をH<sub>2</sub>O (400 mL) とEtOAc (250 mL) とに分配し、層を分離した。水層をEtOAc (2×250 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去して、1-tert-ブチル3-エチルピペリジン-1,3-ジカルボキシレート (32.0 g、98%) を液体として得た。

20

## 【0324】

LCMS (方法I) : m/z 258 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、4.93分、UV活性。

## 【0325】

1-tert-ブチル3-エチルピペリジン-1,3-ジカルボキシレート (30.0 g、117.0 mmol) をTHF (200 mL) に溶解し、N-ヒドロキシエタンイミドアミド (10.36 g、140 mmol) で処理した。反応混合物を25 で10分間撹拌した後、ナトリウムメトキシド (12.6 g、233 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を65 で6時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をH<sub>2</sub>O (400 mL) とEtOAc (300 mL) とに分配した。層を分離し、水層をEtOAc (2×300 mL) で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、中性活性アルミナ、ヘキサン中EtOAc 10%~15%) によって精製して、tert-ブチル3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (15.80 g、51%) を得た。

30

## 【0326】

LCMS (方法F) : m/z 268 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、2.12分、UV活性。

## 【0327】

tert-ブチル3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (15.5 g、58.0 mmol) を1,4-ジオキサン (40 mL) に溶解し、0 に冷却した。1,4-ジオキサン (50 mL) 中4.0 M HClを滴下し、得られた反応混合物を25 で8時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル (3×20 mL) で粉砕することによって精製し、3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン塩酸塩 (9.10 g、77%) を固体として得た。

40

## 【0328】

LCMS (方法I) : m/z 168 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、2.61分、UV活性。

## 【0329】

3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン塩酸塩 (5.

50

0 g、29.9 mmol) をアセトニトリル (250 mL) と MeOH (100 mL) の混合物に溶解した。L-酒石酸 (4.49 g、29.9 mmol) を加え、混合物を還流下で15分間加熱した後、室温に冷却した。アセトニトリル (250 mL) を加え、混合物を25で16時間攪拌した。沈殿したアミン塩を濾過により除去し、MeOH (50 mL) のアセトニトリル (125 mL) 溶液で洗浄し、乾燥させた。固体を、MeOH (50 mL) のアセトニトリル 125 mL 溶液から4回再結晶化し、濾過により単離し、乾燥させて、(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン L-酒石酸塩を得た。塩を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に溶解し、DCM 中 10% MeOH 溶液で抽出した (×3)。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去して、(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン (980 mg、20%) を液体として得た。

10

【0330】

中間体135のデータを表2に示す。

【0331】

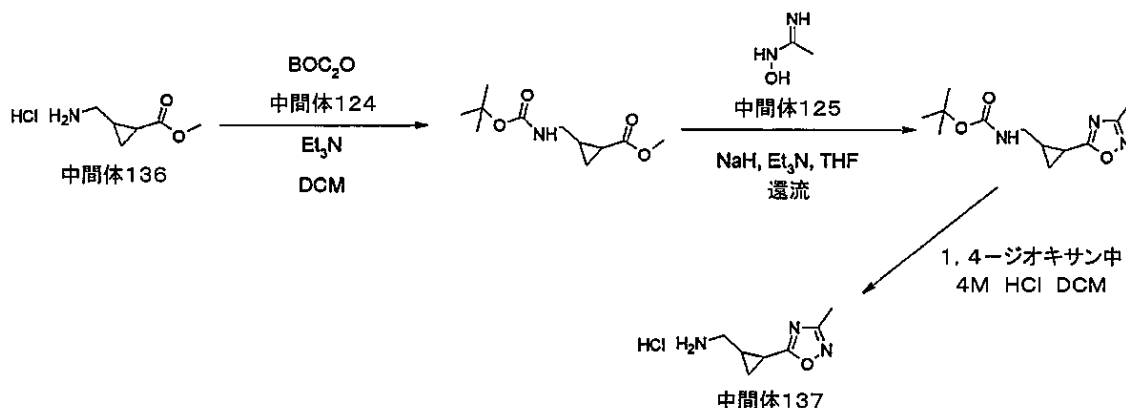
経路25

中間体137、1-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メタンアミン塩酸塩の調製によって例示される1,2,4-オキサジアゾール調製の典型的手順

【0332】

【化52】

20



30

【0333】

トリエチルアミン (1.7 mL、12.0 mmol) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (0.917 g、4.2 mmol) を、メチル2-(アミノメチル)シクロプロパンカルボキシレート塩酸塩 (0.497 g、3.0 mmol) のDCM (30 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した (×3)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮して、メチル2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}シクロプロパンカルボキシレート (0.795 g、>100%) を得た。

40

【0334】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.80~0.89 (m, 1H)、1.16~1.24 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)、1.51~1.65 (m, 2H)、2.96~3.09 (m, 1H)、3.11~3.23 (m, 1H)、3.68 (s, 3H)、4.64 (br. s., 1H)。

【0335】

2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}シクロプロパンカルボキシレート (0.688 g、3.0 mmol)、N-ヒドロキシエタンイミドアミド (0.222 g、3.0 mmol) 及びトリエチルアミン (0.90 mL、6.0 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、鉱油中 60% 水素化ナトリウム懸濁液 (0.24 g、6.0

50

mmol) で処理した。得られた混合物を還流下で一晩加熱した後に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した(×3)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ: 60 ~ 120、DCM中MeOH 0% ~ 10%)によって精製して、tert-ブチル{[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メチル}カルバメート(0.378 g、50%)を得た。

#### 【0336】

LCMS(方法C): m/z 198 [M - tBu + H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、1.19分、UV活性。

#### 【0337】

tert-ブチル{[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メチル}カルバメート(0.378 g、1.5 mmol)をDCM(15 mL)に溶解し、1,4-ジオキサン(1.9 mL、7.5 mmol)中4.0 M HClで処理した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した後、1,4-ジオキサン(0.95 mL、3.8 mmol)中4.0 M HClを更に加え、混合物を更に一晩撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をジエチルエーテルで粉砕して固体を得て、これを濾過により除去して、1-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メタンアミン塩酸塩(0.134 g、47%)を得た。

#### 【0338】

中間体137のデータを表2に示す。

#### 【0339】

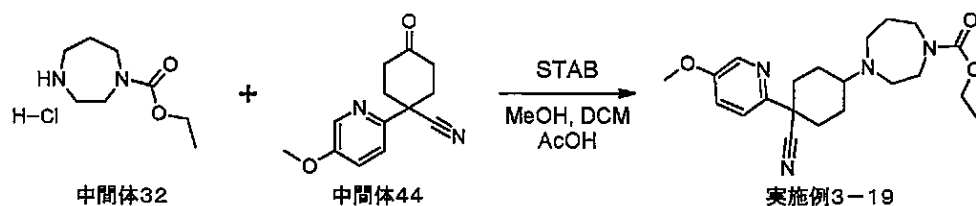
一般的合成手順:

経路 a

実施例3-19、エチル4-[4-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート調製によって例示される中間体32及び中間体44を介するシクロヘキサン調製の典型的な手順

#### 【0340】

#### 【化53】



#### 【0341】

1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(0.20 g、0.87 mmol)及びエチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート塩酸塩(0.18 g、1.01 mmol)をDCM(20 mL)及びMeOH(2 mL)に溶解し、酢酸(5滴)を加えた。反応混合物を室温で4時間撹拌した後、0℃に冷却した。STAB(0.73 g、3.47 mmol)を少しずつ加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。NaHCO<sub>3</sub>(飽和水溶液、40 mL)を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した後、DCM(4×40 mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(順相、[Biotage SNAPカートリッジKP-sil 25 g、40~63 µm、60 Å、25 mL/分、勾配DCM中0% ~ 10% MeOH])により精製した。残留物を分取HPLC[逆相HPLC(X-Bridge、250×19 mm、5 µm、1.9 mL/分、勾配35% (25分間) MeCN中0.1% NH<sub>3</sub>/水)]により更に精製して、エチル4-[4-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例3-19異性体1)(0.05 g、14.9%)

を淡黄色ゴムとして、及びエチル 4 - [ 4 - ( 5 - メトキシピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 3 - 1 9 異性体 2 ) ( 0 . 0 3 g 、 8 . 9 % ) を淡黄色ゴムとして得た。

【 0 3 4 2 】

実施例 3 - 1 9 異性体 2 のデータを表 3 に示す。

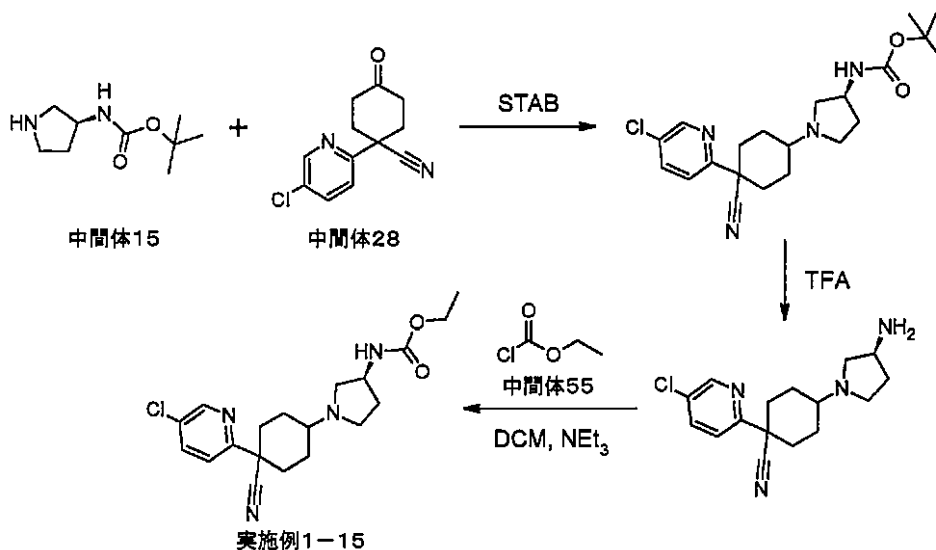
【 0 3 4 3 】

経路 b

実施例 1 - 1 5 、エチル { ( 3 S ) - 1 - [ トランス - 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメートの調製によって例示される中間体 1 5 及び中間体 2 8 を介する置換シクロヘキシル誘導体調製の典型的手順

【 0 3 4 4 】

【 化 5 4 】



【 0 3 4 5 】

tert - ブチル ( 3 S ) - ピロリジン - 3 - イルカルバメート ( 0 . 7 5 m L 、 2 . 0 m m o l ) 及び 1 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル ( 0 . 8 3 m L 、 2 . 2 m m o l ) を D C M ( 7 . 5 m L ) に溶解し、酢酸 ( 5 ~ 1 0 滴 ) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した後、0 に冷却した。S T A B ( 0 . 6 4 g 、 3 . 0 m m o l ) を少しずつ加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。N a H C O <sub>3</sub> ( 飽和水溶液、3 0 m L ) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した後、D C M ( 4 × 3 0 m L ) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた ( M g S O <sub>4</sub> ) 。溶媒を減圧下で除去して、tert - ブチル { ( 3 S ) - 1 - [ 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シアノシクロヘキシル ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメートの粗混合物を得て、これを更なる精製なしに直接使用した。残留物を D C M ( 1 0 m L ) に溶解し、0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 ( 4 m L ) を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をトルエン ( 2 0 m L ) に溶解させた後、減圧下で濃縮し ( 3 回 ) 、4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 1 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) シクロヘキサンカルボニトリルジアステレオマーの混合物のトリフルオロ酢酸塩を得て、これを更なる精製なしに直接使用した。残留物の一部 ( 想定 0 . 7 5 m m o l ) を D C M ( 8 m L ) に溶解し、N E t <sub>3</sub> ( 0 . 5 2 m L 、 3 . 7 5 m m o l ) を加え、反応混合物を 0 に冷却し、クロロギ酸エチル ( 0 . 1 1 m L 、 1 . 1 3 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで D C M ( 3 0 m L ) と飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 m L ) とに分配し、水層を D C M ( 3 × 3 0 m L ) で抽出し、有機層を合わせてブライン ( 2 5 m L ) で洗浄し、乾燥させた ( M g S O <sub>4</sub> ) 。残留物をカラムク

ロマトグラフィー（順相、[Biotage SNAPカートリッジKP-sil 50g、40～63μm、60、40mL/分、勾配DCM中MeOH 0%～10%]）により精製して、エチル{(3S)-1-[トランス-4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメートを得、これを分取HPLC[(逆相、X-Bridge-C18、250×19×5μm、流速：19mL/分、勾配50%～100%(16分間)の後、50%(2分間)MeCN中0.1% NH<sub>3</sub>/水、波長202nm]によって更に生成し、エチル{(3S)-1-[シス-4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート（実施例1-15異性体1）（104mg、36.7%）を無色固体として、及びエチル{(3S)-1-[トランス-4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート（実施例1-15異性体2）（37mg、13.0%）を無色ゴムとして得た。

10

【0346】

実施例1-15異性体1及び異性体2のデータを以下の表3に示す。

【0347】

異性体1の絶対立体化学的特徴は、小分子X線結晶解析によって決定された。異性体は、分取TLCによって分離することもできる。

【0348】

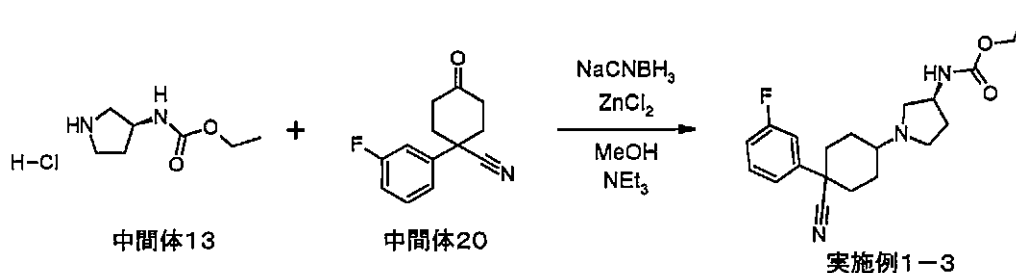
経路c

実施例1-3、エチル{(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメートの調製によって例示される中間体13及び中間体20を介する置換シクロヘキシル誘導体調製の典型的手順

20

【0349】

【化55】



30

【0350】

1-1-(3-フルオロフェニル)-4-オキソシクロヘキサニルカルボニトリル（200mg、0.92mmol）及びエチル(3S)-ピロリジン-3-イルカルバメート塩酸塩（160mg、1.01mmol）をMeOH（6.5mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.64mL、4.60mmol）をN<sub>2</sub>下で室温にて加えた。ZnCl<sub>2</sub>（6.2mg、0.046mmol）を加え、反応混合物を55℃で1時間加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（289mg、4.60mmol）を3回に分けて加えた。次いで、反応混合物を室温まで加温し、室温で14時間撹拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O（100mL）とEtOAc（100mL）とに分配し、水層をEtOAc（2×100mL）で更に抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取TLCにより精製して、（エチル{(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート（実施例1-3異性体1）（95mg、28.8%）を無色ゴムとして、及びエチル{(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート（実施例1-3異性体2）（55mg、16.6%）を無色ゴムとして得た。

40

【0351】

50

実施例 1 - 3 異性体 2 のデータを表 3 に示す。

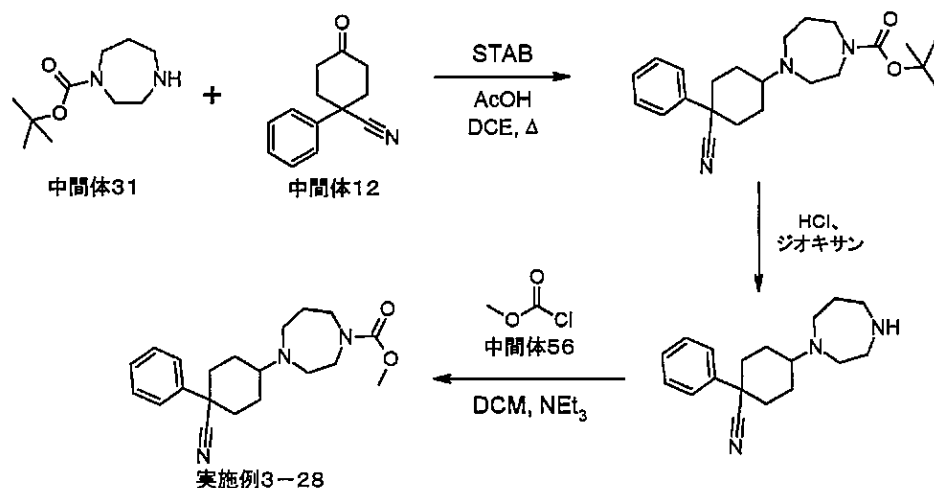
【 0 3 5 2 】

経路 d

実施例 3 - 28、メチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレートの調製によって例示される中間体 3 1 及び中間体 1 2 を介するシクロヘキサン調製の典型的手順

【 0 3 5 3 】

【 化 5 6 】



10

20

【 0 3 5 4 】

4 - オキソ - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル ( 1 0 . 0 g 、 5 0 . 2 m m o l )、tert - ブチル 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 1 2 . 0 g 、 6 0 . 3 m m o l )、及び AcOH ( 3 . 4 4 m L 、 6 0 . 2 m m o l ) を DCE ( 1 0 0 m L ) に溶解し、8 0 で 2 時間加熱した。STAB ( 1 6 . 0 g 、 7 5 . 4 m m o l ) を少しずつ加え、反応混合物を 1 6 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) と DCM ( 1 0 0 m L ) とに分配した。水層を DCM ( 2 × 5 0 m L ) で更に抽出し、有機抽出物を合わせ、乾燥させた ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )。溶媒を減圧下で除去して、tert - ブチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 5 . 5 0 g 、 2 8 . 6 % ) を黄色ゴムとして得た。

30

【 0 3 5 5 】

質量 : ( ESI + ve ) : 3 8 4 ( M + H ) +

【 0 3 5 6 】

tert - ブチル 4 - ( 4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 5 . 5 0 g 、 1 4 . 3 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 5 0 m L ) に溶解し、1 , 4 - ジオキサン中 HCl ( 5 0 m L 、 1 . 0 M ) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル ( 2 × 1 0 m L ) で粉砕することによって精製して、4 - ( 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル塩酸塩 ( 1 . 1 8 g 、 2 5 . 7 % ) を白色固体として得た。

40

【 0 3 5 7 】

質量 : ( ESI + ve ) : 2 8 4 ( M + H ) +

【 0 3 5 8 】

4 - ( 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル塩酸塩 ( 0 . 5 0 g 、 1 . 5 6 m m o l ) 及び NEt<sub>3</sub> ( 0 . 3 m L 、 2 . 1 2 m m o l ) を DCM ( 5 . 0 m L ) に溶解し、0 に冷却した。メチルクロロホルメート ( 0 . 1 7 g 、 2 . 1 2 m m o l ) の DCM ( 5 . 0 m L ) 溶液を加え、反応物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー ( 順相、シリカ、6 0

50

～120メッシュ、勾配DCM中MeOH 0%～5%)により精製し、メチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例3-28)(0.035g、6.6%)を淡黄色ゴムとして得た。

【0359】

実施例3-28のデータを以下の表3に示す。

【0360】

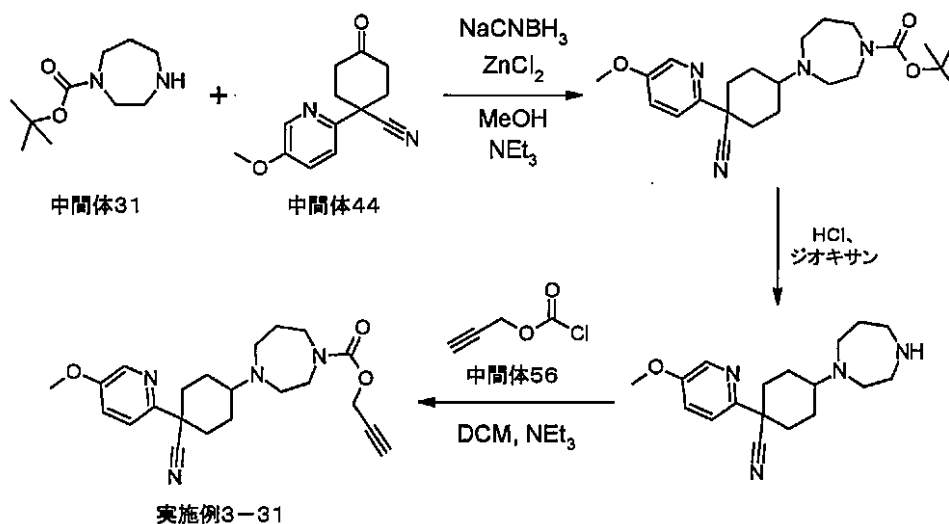
経路 e

実施例3-31、プロパ-2-イン-1-イル4-[4-シアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの調製によって例示される中間体31及び中間体44を介するシクロヘキサン調製の典型的手順

10

【0361】

【化57】



20

【0362】

1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(632mg、2.75mmol)、tert-ブチル\*1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(500mg、2.50mmol)、ZnCl<sub>2</sub>(102mg、0.750mmol)及びNEt<sub>3</sub>(1.8mL、12.5mmol)をMeOH(15mL)に溶解し、50℃で1時間撹拌した。NaBH<sub>3</sub>CN(630mg、4.50mmol)を0℃で少しずつ加え、反応混合物を50℃で7時間撹拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O(80mL)とEtOAc(50mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×50mL)で更に抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去して、tert-ブチル4-[4-シアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(800mg、77.3%)を淡黄色固体として得た。

30

【0363】

LCMS(方法C): m/z 415 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、2.59分。

【0364】

tert-ブチル4-[4-シアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(800mg、1.93mmol)を1,4-ジオキサン(5.0mL)に溶解し、1,4-ジオキサン中HCl(15mL、1.0M)を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル(3×10mL)で粉砕することによって精製して、4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキサン-カルボニトリル(660mg、97.6%)を白色固体として得た。

【0365】

40

50

LCMS (方法C) :  $m/z$  315 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>)、1.98分。

【0366】

4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル(300mg、0.86mmol)、プロパ-2-イン-1-オール(0.1mL、1.55mmol)及びNEt<sub>3</sub>(0.5mL、3.43mmol)をトルエン(5mL)に溶解し、0℃で1時間撹拌した。トリホスゲン(306mg、1.03mmol)を少しずつ加え、反応混合物を25℃で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をH<sub>2</sub>O(50mL)とEtOAc(30mL)とに分配した。水層をEtOAc(2×30mL)で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去し、粗反応混合物を分取HPLC[逆相HPLC(X-Bridge、250×19mm、5μm、19mL/分、勾配35%(25分間)MeCN中0.1% NH<sub>3</sub>/水]により精製し、プロパ-2-イン-1-イル4-[4-シアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例3-31異性体1)(9mg、2.6%)を黄色ゴムとして、及びプロパ-2-イン-1-イル4-[4-シアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例3-31異性体2)(10mg、3.0%)を黄色ゴムとして得た。

10

【0367】

実施例3-31異性体1のデータを以下の表3に示す。

【0368】

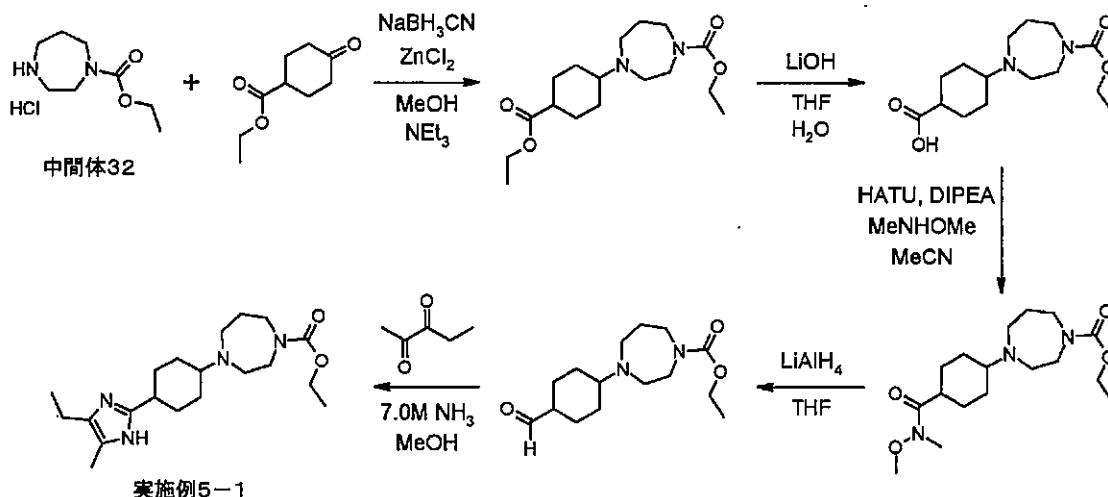
20

経路f

実施例5-1、エチル4-[4-(4-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの調製によって例示される中間体32を介するイミダゾール調製の典型的手順

【0369】

【化58】



30

【0370】

エチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート塩酸塩(2.0g、9.66mmol)、エチル4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(1.80g、10.6mmol)、ZnCl<sub>2</sub>(394mg、2.90mmol)、及びNEt<sub>3</sub>(6.9mL、48.3mmol)をMeOH(20mL)に溶解し、50℃で1時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、NaBH<sub>3</sub>CN(2.43g、38.6mmol)を少しずつ加えた。反応混合物を50℃で7時間撹拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をH<sub>2</sub>O(100mL)とEtOAc(50mL)とに分配した。水層をEtOAc(2×50mL)で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ:60~120、DCM中M

50

e O H 0 % ~ 1 . 5 % ) によって精製し、エチル 4 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) - シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 8 0 g 、 5 8 . 0 % ) を淡黄色ゴムとして得た。

【 0 3 7 1 】

L C M S ( 方法 C ) : m / z 3 2 7 ( M + H ) <sup>+</sup> ( E S <sup>+</sup> ) 、 2 . 6 6 分。

【 0 3 7 2 】

エチル 4 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 0 g 、 3 . 0 7 m m o l ) 、 L i O H ( 2 1 1 m g 、 9 . 2 0 m m o l ) 及び H <sub>2</sub> O ( 1 0 m L ) を T H F ( 1 0 m L ) に溶解した。反応混合物を 8 0 で 1 6 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル ( 3 × 1 0 m L ) で粉砕することにより精製して、4 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] シクロヘキサンカルボン酸リチウム塩 ( 7 5 0 m g 、 8 2 . 0 % ) を白色固体として得た。

【 0 3 7 3 】

L C M S ( 方法 C ) : m / z 2 9 9 ( M + H ) <sup>+</sup> ( E S <sup>+</sup> ) 、 1 . 9 0 分。

【 0 3 7 4 】

4 - [ 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] シクロヘキサンカルボン酸リチウム塩 ( 4 0 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) 、 H A T U ( 6 1 1 m g 、 1 . 6 1 m m o l ) 、 D I P E A ( 0 . 7 m L 、 4 . 0 2 m m o l ) 及び , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 1 5 6 m g 、 1 . 6 1 m m o l ) をアセトニトリル ( 1 0 . 0 m L ) に溶解した。反応混合物を 2 5 で 4 時間撹拌し、減圧下で溶媒を除去し、残留物を H <sub>2</sub> O ( 5 0 m L ) と E t O A c ( 3 0 m L ) とに分配し、水層を E t O A c で抽出し ( 2 × 3 0 m L ) 、有機層を合わせ、乾燥させた ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー ( 順相、シリカ、メッシュサイズ : 6 0 ~ 1 2 0 、 D C M 中メタノール 0 % ~ 1 . 5 % ) により精製して、エチル 4 - { 4 - [ メトキシ ( メチル ) カルバモイル ] シクロヘキシル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 3 0 0 m g 、 6 6 . 0 % ) を黄色ゴムとして得た。

【 0 3 7 5 】

L C M S ( 方法 C ) : m / z 3 4 2 ( M + H ) <sup>+</sup> ( E S <sup>+</sup> ) 、 2 . 3 1 分。

【 0 3 7 6 】

エチル 4 - { 4 - [ メトキシ ( メチル ) カルバモイル ] シクロヘキシル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 2 0 0 m g 、 0 . 5 9 0 m m o l ) を T H F ( 5 m L ) に溶解し、15 分間 0 に冷却し、L i A l H <sub>4</sub> ( 1 . 2 m L 、 1 . 2 m m o l 、 T H F 中 1 . 0 M 溶液 ) をゆっくりと加え、反応混合物を 1 0 で 1 時間撹拌した。次いで、反応物を飽和 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 水溶液 ( 1 5 m L ) でクエンチし、H <sub>2</sub> O ( 3 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 2 × 2 0 m L ) で抽出して、有機層を合わせ、乾燥させた ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 。溶媒を減圧下で除去し、エチル 4 - ( 4 - ホルミルシクロヘキシル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 1 1 0 m g 、 6 6 . 0 % ) を淡黄色ゴムとして得た。

【 0 3 7 7 】

L C M S ( 方法 C ) : m / z 2 8 3 ( M + H ) <sup>+</sup> ( E S <sup>+</sup> ) 、 2 . 2 4 分。

【 0 3 7 8 】

エチル 4 - ( 4 - ホルミルシクロヘキシル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 5 4 m m o l ) 及びペンタン - 2 , 3 - ジオン ( 4 2 m g 、 0 . 4 2 5 m m o l ) を M e O H ( 2 m L ) に溶解し、7 M メタノールアンモニア ( 1 0 m L ) を加えた。反応混合物を窒素で脱気し、5 0 で 1 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 H P L C [ 逆相 H P L C ( U P L C B E H - C 1 8 、 5 0 × 2 . 1 m m 、 1 . 7 μ m 、 0 . 4 m L / 分、勾配 1 0 % ~ 9 0 % ( 3 分間 ) 、 1 0 0 % ( 1 分 ) 、その後 1 0 % ( 1 分間 ) 、 M e C N 中 0 . 1 % N H <sub>3</sub> / 水 ] により精製し、エチル 4 - [ 4 - ( 4 - エチル - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 5 - 1 異性体 1 ) ( 8 m g 、 6 . 2

%)を無色ゴムとして、エチル 4 - [ 4 - ( 4 - エチル - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) シクロヘキシル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 5 - 1 異性体 2 ) ( 10 mg、8.0% ) を無色ゴムとして得た。

【 0379 】

実施例 5 - 1 異性体 2 のデータを以下の表 3 に示す。

【 0380 】

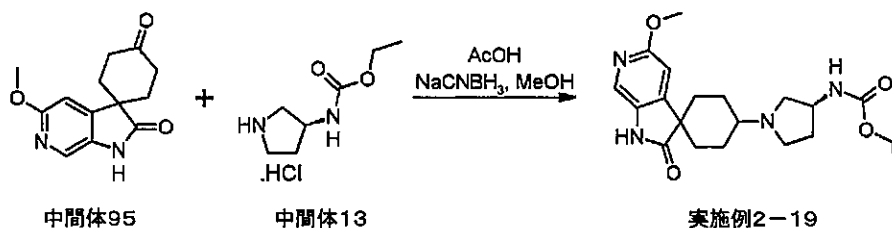
経路 g

実施例 2 - 19、エチル [ ( 3 S ) - 1 - ( 5' - メトキシ - 2' - オキソ - 1', 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート異性体 2 によって例示されるシアノ水素化ホウ素ナトリウム媒介性還元型アミノ化によるピロリジン調製の典型的手順

10

【 0381 】

【 化 59 】



20

【 0382 】

5' - メトキシスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン ] - 2', 4 ( 1' H ) - ジオン ( 343 mg、1.4 mmol ) 及びエチル ( S ) - ピロリジン - 3 - イル - カルバメート塩酸塩 ( 270 mg、1.4 mmol ) の MeOH ( 5 mL ) 溶液に、触媒酢酸を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。0 に冷却した後、NaCNBH<sub>3</sub> ( 262 mg、4.2 mmol ) を少しずつ加え、室温で 4 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去してから、水 ( 20 mL ) 及び DCM ( 3 × 30 mL ) を加え、層を分離した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC ( 逆相、X BRIDGE SHIELD、19 × 250 mm、5 μ、勾配 0.1% NH<sub>4</sub>OH 含有水中 MeCN 10% ~ 95%、210 nm で精製して、エチル [ ( 3 S ) - 1 - ( 5' - メトキシ - 2' - オキソ - 1', 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 実施例 2 - 19 異性体 1 ) ( 77 mg、14% ) を白色固体として、及びエチル [ ( 3 S ) - 1 - ( 5' - メトキシ - 2' - オキソ - 1', 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン ] - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 実施例 2 - 19 異性体 2 ) ( 38 mg、7% ) を白色固体として得た。

30

【 0383 】

実施例 2 - 19 異性体 1 のデータを以下の表 3 に示す。

40

【 0384 】

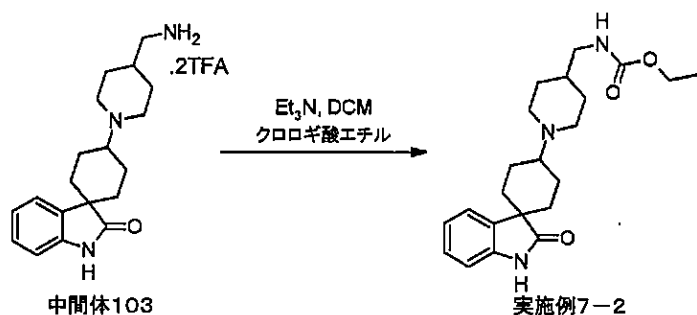
経路 h

実施例 7 - 2、エチル { [ 1 - ( 2' - オキソ - 1', 2' - ジヒドロスピロ [ シクロヘキサン - 1, 3 - インドール ] - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } カルバメートの調製によって例示されるエチルカルバメート調製の典型的手順

【 0385 】

50

## 【化60】



10

## 【0386】

4-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリン]-2'-オンジ-TFA塩(200mg、0.37mmol)、Et<sub>3</sub>N(207mg、2.05mmol)のDCM(10mL)溶液に、0 でクロロギ酸エチル(103mg、0.95mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を冷H<sub>2</sub>O(25mL)とEtOAc(3×15mL)とに分配し、合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。粗化合物を分取HPLC(X-bridge-C18、150×30mm、19mL/分、勾配38%~62%(13分間)の後100%(2分)、MeCN中0.1% NH<sub>3</sub>/水]により精製して、エチル((1-(2'-オキソスピロ[シクロヘキサン-1,3-インドリン]-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート(実施例7-2異性体1)(21mg、15%)を無色ゴムとして、及びエチル((1-(2'-オキソスピロ[シクロヘキサン-1,3-インドリン]-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート(実施例7-2異性体2)(4mg、3%)を無色ゴムとして得た。

20

## 【0387】

実施例7-2異性体1及び異性体2のデータを以下の表3に示す。

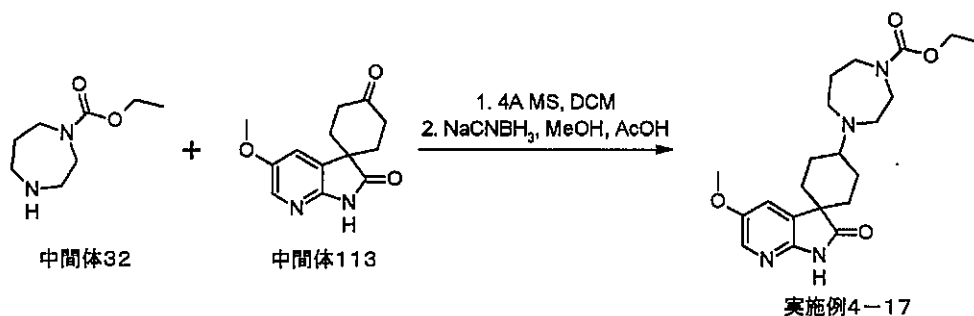
## 【0388】

経路i

実施例4-17、エチル4-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ-30[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(調製によって例示される1,4-ジアゼパン調製の典型的手順

## 【0389】

## 【化61】



40

## 【0390】

5'-メトキシスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2',4(1'H)-ジオン(230mg、0.93mmol)のDCM(10mL)溶液に、エチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(160mg、0.93mmol)及び活性化4Aモレキュラーシーブを加え、室温で16時間攪拌した。in vacuoで

50

濃縮後、残留物をメタノール（10 mL）に溶解し、0℃に冷却した。反応混合物  $\text{NaCNBH}_3$ （175 mg、2.78 mmol）及び酢酸（触媒）を加え、室温で16時間撹拌した。揮発物を除去した後、水（20 mL）を反応混合物に加え、DCM（3 × 30 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC（逆相、X-BRIDGE C-18、19 × 250 mm、5  $\mu$ 、勾配0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ 含有 $\text{H}_2\text{O}$ 中 $\text{MeCN}$  20% ~ 95%、210 nm）によって精製して、エチル4-（5'-メトキシ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル）-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート（実施例4-17異性体1）（19 mg、5%）及びエチル4-（5'-メトキシ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル）-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート（実施例4-17異性体2）（38 mg、10%）を両方とも白色固体として得た。

【0391】

実施例4-17異性体1及び異性体2のデータを以下の表3に示す。

【0392】

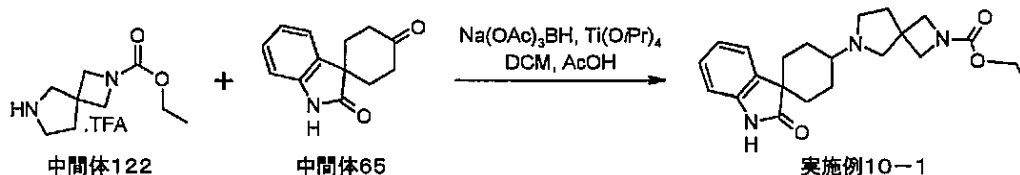
経路 j

実施例10-1、エチル6-（2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレートの調製によって例示されるトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及びイソプロポキシド還元型アミノ化によるオキシインドールの調製

20

【0393】

【化62】



【0394】

30

$\text{MeOH}$ 中エチル2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩（推定0.52 mmol）に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （0.52 mmol）を $\text{H}_2\text{O}$ （0.5 mL）溶液として加えた。溶媒を減圧下で除去し、トルエン（3 × 5 mL）と共沸させた。残留物をDCM（10 mL）で希釈し、混合物を4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-2', 4（1'H）-ジオン（112 mg、0.52 mmol）及び $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ （148 mg、0.52 mmol）で処理した。混合物を室温で2時間撹拌した後、STAB（220 mg、1.04 mmol）及び氷酢酸（7滴）を加え、室温で更に16時間撹拌した。混合物に飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液（10 mL）を加え、層を分離した。水層を更にDCMで洗浄し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Biotage Phase Separatorカートリッジを通して乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗残留物を10 gのSNAPカートリッジを用いて精製し、DCM中 $\text{MeOH}$  0 ~ 7%で溶出させて、エチル6-（2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル）-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート（実施例10-1）（10 mg、5%）を得た。

40

【0395】

実施例10-1の異性体混合物のデータを以下の表3に示す。

【0396】

経路 k

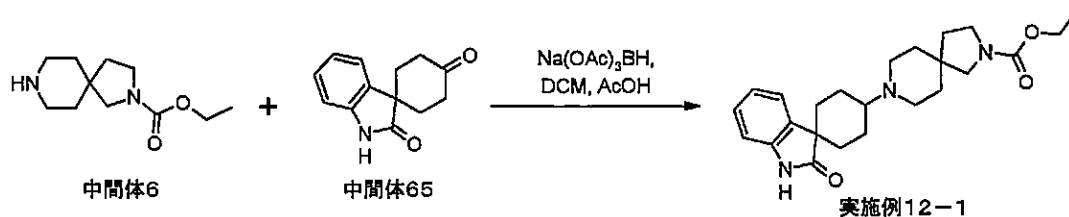
実施例12-1、エチル8-（2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル）-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カ

50

ルボキシレートの調製によって例示されるトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムによる還元型アミノ化を介するオキシインドールの調製手順

【0397】

【化63】



10

【0398】

エチル2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート(203mg、0.94mmol)及び4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3-インドール]-2',4(1'H)-ジオン(200mg、0.94mmol)のDCM(5mL)溶液に、AcOH(5滴)を加え、混合物を4時間撹拌した。次いで、STAB(797mg、3.76mmol)を加え、混合物を室温で16時間撹拌した。混合物にNaOH(20mL)を加え、水層をDCMで抽出した(4×25mL)。合わせた有機層を乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を25gのSNAPクロマトグラフィーカートリッジに乗せ、DCM中MeOH 0~10%で溶出して、エチル8-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート(実施例12-1異性体1)(3mg、1%)及びエチル8-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート(実施例12-1異性体2)(18mg、5%)を得た。

【0399】

実施例12-1異性体1及び異性体2のデータを以下の表3に示す。

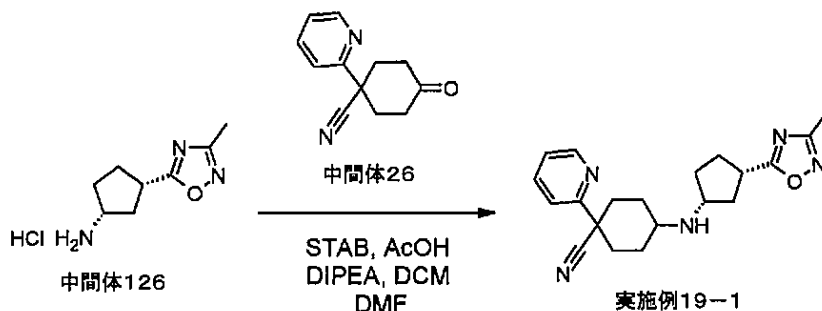
【0400】

経路1

実施例19-1、4-{[(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]アミノ}-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリルの調製によって例示されるDMF中トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムによる還元型アミノ化を介するアミンの調製手順

【0401】

【化64】



40

【0402】

(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンタンアミン塩酸塩(41mg、0.20mmol)及び4-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル(40mg、0.20mmol)をDMF(0.66mL)に溶解し、DIPEA(0.04mL、0.24mmol)、AcOH(0.08mL、1.4mmol)及びSTAB(85mg、0.40mmol)で処理し

50

た。得られた混合物を窒素雰囲気下で一晩撹拌した。水（10 mL）を加え、混合物を濃縮した。残留物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を多少含有）とDCMとに分配した。相を分離し、水相をDCMで更に抽出した（×2）。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮して、4 - { [（1R, 3S）- 3 -（3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル）シクロペンチル] アミノ } - 1 -（ピリジン - 2 - イル）シクロヘキサンカルボニトリルをジアステレオマーの混合物として得た（73 mg、> 100%）。異性体を分取HPLC（方法A、30 ~ 60%勾配）を用いて分離し、4 - { [（1R, 3S）- 3 -（3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル）シクロペンチル] アミノ } - 1 -（ピリジン - 2 - イル）シクロヘキサンカルボニトリル（実施例19 - 1異性体1）（39 mg、55%）及び4 - { [（1R, 3S）- 3 -（3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル）シクロペンチル] アミノ } - 1 -（ピリジン - 2 - イル）シクロヘキサンカルボニトリル（実施例19 - 1異性体2）（18 mg、25%）を得た。

【0403】

実施例19 - 1異性体2のデータを以下の表3に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2 - 中間体

表2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
1	tert-ブチルメチル(ピペリジン-4-イル) カルバメート	—	—	市販品、 CAS:108612-54-0
2	tert-ブチル(ピペリジン-4-イルメチル) カルバメート	—	—	市販品、 CAS:135632-53-0
3	エチル1,5-ジアゾカン-1- カルボキシレートトリフルオロアセテート塩	1	55及び59	LCMS(方法A):m/z 187(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、1.02分、UV不活性
4	tert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.4] オクタン-6-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:885270-86-0
5	tert-ブチル2,7-ジアザスピロ[3.5] ノナン-2-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:236406-55-6
6	エチル2,8-ジアザスピロ[4.5] デカン-2-カルボキシレート	20	53及び55	LCMS(方法C):m/z 213(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、1.06分、UV不活性
7	エチル3,7-ジアザスピロ[4.2.0] オクタン-3- カルボキシレートトリフルオロアセテート塩	1	55及び60	LCMS(方法A):m/z 185(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、0.95分、UV不活性
8	エチルヘキサヒドロピロ[3,4-b] ピロール-1(2H)- カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩	1	55及び61	LCMS(方法A):m/z 185(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、0.96分、UV不活性
9	tert-ブチルヘキサヒドロピロ[3,4-b] ピロール-5(1H)-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:180975-51-3
10	tert-ブチル3,7-ジアザスピロ [4.2.0]オクタン-7-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:885271-73-8
11	エチル(4aS,7aS)-オクタヒドロ-6H- ピロ[3,4-b]ピリジン-6- カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩	1	55及び62	LCMS(方法A):m/z 199(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、1.10分、UV不活性
12	4-オキソ-1- フェニルシクロヘキサニルボニトリル	—	—	市販品、 CAS:25115-74-6
13	エチル(3S)-ピロリジン-3- イルカルバメート塩酸塩	2	54及び55	(LCMS方法G):m/z 159(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、5.32分、UV活性
14	エチル(3R)-ピロリジン-3- イルカルバメート塩酸塩	2	55及び63	(LCMS方法Q):m/z 159(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、2.01分、UV活性
15	tert-ブチル(3S)-ピロリジン-3- イルカルバメート	—	—	市販品、 CAS:147081-44-5

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

(表 2 の続き)

表2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
16	tert-ブチル(3R)-ピロリジン-3- イルカルバメート	—	—	市販品、 CAS:147081-49-0
17	tert-ブチルメチル[(3S)-ピロリジン- 3-イル]カルバメート	—	—	市販品、 CAS:169750-01-0
18	tert-ブチルメチル[(3R)-ピロリジン- 3-イル]カルバメート	—	—	市販品、 CAS:392338-15-7
19	1-(2-フルオロフェニル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	3	—	質量: (ESI+ve): 218 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.35~2.45 (m, 4H), 2.53~2.58 (m, 2H), 2.69~2.78 (m, 2H), 7.29~7.39 (m, 2H), 7.47~7.54 (m, 2H)。
20	1-(3-フルオロフェニル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	3	—	質量: (ESI+ve): 218 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.38~2.47 (m, 6H), 2.66~2.74 (m, 2H), 7.22~7.27 (m, 1H), 7.45~7.55 (m, 3H)。
21	1-(4-フルオロフェニル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	—	—	市販品、 CAS:56326-98-8
22	1-(2-メチルフェニル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	3	—	質量: (ESI+ve): 214 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.29~2.45 (m, 4H), 2.54 2.58 (m, 2H), 2.62 (s, 3H) 2.70~2.79 (m, 2H), 7.25~7.32 (m, 3H), 7.37~7.39 (d, J=7.2Hz, 1H)。
23	1-(3-メチルフェニル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	3	—	質量: (ESI+ve): 214 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.35~2.48 (m, 9H), 2.65~2.74 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32~7.43 (m, 3H)。

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

(表 2 の続き)

表 2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
24	1-(3-クロロフェニル)-4- オキソシクロヘキサカルボニトリル	3	—	質量: (ESI+ve): 234 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.37~2.48 (m, 6H), 2.64~ 2.74 (m, 2H), 7.46~7.53 (m, 2 H), 7.59~7.62 (m, 1H), 7.67~7.68 (m, 1H)。
25	1-(3-メトキシフェニル)-4- オキソシクロヘキサカルボニトリル	3	—	質量: (ESI+ve): 230 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.34~2.47 (m, 6H), 2.65~2.74 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.95~6.98 (m, 1H), 7.13 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.17~7.20 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.0Hz, 1H)。
26	4-オキソ-1-(ピリジン-2-イル) シクロヘキサカルボニトリル	4	—	質量: (ESI+ve): 201 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.35~2.48 (m, 6H), 2.60~ 2.74 (m, 2H), 7.39~7.46 (m, 1 H), 7.65~7.73 (m, 1H), 7.91~ 7.99 (m, 1H), 8.60~8.65 (m, 1H)。
27	1-(5-フルオロピリジン-2-イル)- 4-オキソシクロヘキサカルボニトリル	4	—	質量: (ESI+ve): 219 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.35~2.50 (m, 6H), 2.64~2.69 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.65 (d, J=2.8Hz, 1H)。
28	1-(5-クロロピリジン-2-イル)- 4-オキソシクロヘキサカルボニトリル	4	—	質量: (ESI+ve): 235 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.90~2.29 (m, 6H), 2.53~2.58 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.02~8.06 (m, 1H), 8.68 (d, J=2.4Hz, 1H)。

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

(表 2 の続き)

表2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
29	1-(4-メチルピリジン-2-イル)- 4-オキソシクロヘキサノール	4	—	質量: (ESI+ve): 215 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.11~2.31 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.50~2.57 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.44 (m, 1H)。 LCMS (方法A): m/z 215 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.26分, 95%。
30	1-(6-メチルピリジン-2-イル)- 4-オキソシクロヘキサノール	4	—	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.38~2.46 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.62~2.70 (m, 2H), 7.96 (d, J=8, 1H), 8.04 (d, J=8, 1H), 7.79 (t, J=8, 1H)。
31	tert-ブチル 1, 4-ジアゼパノ-1- カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS: 112275-50-0
32	エチル 1, 4-ジアゼパノ-1- カルボキシレート塩酸塩	2	31及び 55	LCMS (方法C): m/z 173 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.53分。 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.20 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.93~1.98 (m, 2H), 3.10~3.17 (m, 4H), 3.39~3.50 (m, 4H), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 2H), 9.30 (br. s, 2H)。
33	エチル 6-ヒドロキシ-1, 4-ジアゼパノ- 1-カルボキシレート塩酸塩	2	51及び 55	LCMS (方法C): m/z 189 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.33分。 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.09~3.24 (m, 4H), 3.36~3.67 (m, 5H), 4.06 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 5.80 (br. s, 1H), 8.48 (br. s, 1H), 9.05 (br. s, 1H)。

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

(表 2 の続き)

表 2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
34	エチル6-フルオロ-1, 4-ジアゼパベン 1-カルボキシレート塩酸塩	2	52及び 55	LCMS(方法A): m/z 191 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 0.91分。 <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.21~1.27(m, 3H), 3.38~3.80 (m, 8H), 4.05~4.10(m, 2H), 5.14 (d, J=43.2, 1H), 8.85(br. s, 1H), 9.48(br. s, 1H)。
35	1-(2-クロロフェニル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	—	—	市販品、 CAS:65618-88-4
36	1-(4-クロロフェニル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	—	—	市販品、 CAS:25115-75-7
37	1-(4-メトキシフェニル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	—	—	市販品、 CAS:5309-14-8
38	4-オキソ-1-[2-(トリフルオロメチル) フェニル]シクロヘキサンカルボニトリル	—	—	市販品、 CAS:943326-34-9
40	4-オキソ-1-(ピリジン-4-イル) シクロヘキサンカルボニトリル	4	—	質量: (ESI+ve): 201 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.17~2.26(m, 4H), 2.35~2.39 (m, 4H), 7.91~7.93(m, 2 H), 8.52~8.53(m, 2H)。
41	1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	4	—	質量: (ESI+ve): 235 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.41~2.44(m, 2H), 2.54~ 2.55(m, 2H), 2.64~2.71(m, 4H), 7.53~7.53(m, 1H), 8.08~8.11 (m, 1H), 8.60~8.62(m, 1H)。
42	1-(5-プロモピリジン-2-イル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	4	—	LCMS(方法A): m/z 280/282 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.49分。 <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.39~2.61(m, 6H), 2.81~ 2.93(m, 2H), 7.60~7.64(m, 1 H), 7.91~7.95(m, 1H), 8.60~ 8.62(m, 1H)。

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

(表 2 の続き)

表 2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
43	1-(5-メチルピリジン-2-イル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	4	—	質量: (ESI+ve): 215 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.29~2.34 (m, 4H), 2.58~2.60 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 7.78~7.84 (m, 1H), 7.91~7.99 (m, 1H), 8.84~8.89 (m, 1H)。
44	1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	4	—	LCMS (方法 A): m/z 231 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.15 分。 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.36~2.44 (m, 4H), 2.51~2.69 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.49~7.52 (m, 1H), 7.62~7.65 (m, 1H), 8.32~8.36 (m, 1H)。
45	1-(5-エトキシピリジン-2-イル)-4- オキシシクロヘキサンカルボニトリル	4	—	LCMS (方法 C): m/z 244 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.03 分。 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.35 (t, J=6.8 Hz, 3H), 2.37~2.46 (m, 2H), 2.62~ 2.67 (m, 2H), 3.47~3.51 (m, 2H), 3.65~3.76 (m, 2H), 4.13 (q, J=6.8 Hz, 2H), 7.47~7.50 (m, 1H), 7.59~7.61 (m, 1H), 8.32 (s, 1H)。
46	4-オキソ-1-[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]シクロヘキサンカルボニトリル	4	—	質量: (ESI+ve): 269 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.43~2.63 (m, 6H), 2.84~2.90 (m, 2H), 7.86~7.91 (m, 2H), 8.05~8.06 (m, 1H)。

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

(表 2 の続き)

表 2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
47	4-オキシソ-1-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル]シクロヘキサカルボニトリル	4	—	LCMS(方法A): m/z 269(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.60分。 <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.41~2.45(m, 2H), 2.50~2.53 (m, 4H), 2.65~2.73(m, 2H), 7.96~7.98(m, 1H), 8.03~8.06 (m, 1H), 8.23~8.27(m, 1H)。
48	4-オキシソ-1-(チオフェン-2-イル) シクロヘキサカルボニル	—	—	市販品、 CAS: 65619-58-1
49	メチル4-オキシソ-1- フェニルシクロヘキサカルボキシレート	—	—	市販品、 CAS: 75945-90-3
50	メチル1-(3-クロロピリジン-2-イル)- 4-オキシシクロヘキサカルボキシレート	5	—	質量: (ESI+ve): 268(M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.39~2.49(m, 6H), 2.52~ 2.56(m, 2H), 3.64(s, 3H), 7.39~7.43(m, 1H), 7.93~ 7.95(m, 1H), 8.53~8.56(m, 1H)。
51	tert-ブチル6-ヒドロキシ-1, 4- ジアゼパン-1-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS: 956317-40-1
52	tert-ブチル-6-フルオロ-1, 4- ジアゼパン-1カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS: 1261297-63-5
53	tert-ブチル2, 8-ジアザスピロ[4.5] デカン-8-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS: 236406-39-6
55	クロロギ酸エチル	—	—	市販品、 CAS: 541-41-3
56	クロロギ酸メチル	—	—	市販品、 CAS: 79-22-1
57	クロロギ酸プロパルギル	—	—	市販品、 CAS: 35718-08-2
58	2-ブチニルクロロホルメート	—	—	市販品、 CAS: 202591-85-3
59	tert-ブチル1, 5-ジアゾカン-1- カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS: 223797-64-6

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

(表 2 の続き)

表2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
61	tert-ブチル-2, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 0]オクタシン-7-カルボキシレート (4AS, 7aS)-オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-b]ピリジン-1-カルボン酸tert- ブチルエステル	-	-	市販品、 CAS:132414-81-4
62		-	-	市販品、 CAS:159991-07-8
64	2-フルオロエチルクロロホルムレート			市販品、 CAS:462-27-1
65	4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'- インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	-	-	市販品、 CAS:52140-59-7
66	7-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール- 2-オン	-	-	市販品、 CAS:3680-28-2
67	7'-メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	6	66	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 91分, UV活性。
68	6'-メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	6	69	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 90分, UV活性。
69	6-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール- 2-オン	-	-	市販品, CAS 56341-38-9
70	5'-メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	6	71	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 87分, UV活性。
71	5-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール- 2-オン	-	-	市販品、 CAS:3484-35-3
72	4'-メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	6	73	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 86分, UV活性。
73	4-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール- 2-オン	-	-	市販品、 CAS:13220-46-7
74	6'-フルオロ-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	6	75	LCMS(方法F):m/z 234(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 83分, UV活性。
75	6-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2H- インドール-2-オン	-	-	市販品、 CAS:56341-39-0
76	6'-フルオロ-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	6	77	LCMS(方法F):m/z 234(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 81分, UV活性。
77	5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2H- インドール-2-オン	-	-	市販品、 CAS:56341-41-4

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

(表 2 の続き)

表 2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
78	6'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	6	79	LCMS(方法F): m/z 244 [M-H] <sup>+</sup> (ES <sup>-</sup> ), 1. 83分、UV活性。
79	6'-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-2H- インドール-2-オン	-	-	市販品、CAS: 7699-19-6
80	5'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	6	81	LCMS(方法F): m/z 246 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>-</sup> ), 1. 81分、UV活性。
81	5'-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-2H- インドール-2-オン	-	-	市販品、 CAS: 7699-18-5
82	エチルメチル[(3S)-ピロリジン-3-イル] カルバメートトリフルオロ酢酸塩	1	55及び 83	LCMS(方法F): m/z 173 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 0. 95分、UV活性。
83	tert-ブチル(3S)-3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボキシレート	-	-	市販品、 CAS: 147081-59-2
84	エチルメチル[(3R)-ピロリジン-3-イル] カルバメートトリフルオロ酢酸塩	7	16、 55及び 85	LCMS(方法F): m/z 173 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 0. 95分、UV活性。
85	ヨウ化メチル	-	-	市販品、 CAS: 74-88-4
86	1'-メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2', 4(1'H)-ジオン	8	65及び85	LCMS(方法F): m/z 230 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 91分、UV活性。
87	エチル2', 4-ジオキソスピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-1' (2'H)- カルボキシレート	9	55及び65	LCMS(方法F): m/z 288 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 18分、UV活性。
88	2-(2', 4-ジオキソスピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-1' (2'H)-イル) アセトアミド	8	65及び89	LCMS(方法F): m/z 273 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 69分、UV活性。
89	2-クロロアセトアミド	-	-	市販品、 CAS: 79-07-2
90	4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロロ [2, 3-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	10	91及び92	LCMS(方法F): m/z 217 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 51分、UV活性。
91	3-フルオロ-2-ニトロピリジン	-	-	市販品、 CAS: 54231-35-5
92	(ブター-1, 3-ジエン-2-イルオキシ) (トリメチル)シラン	-	-	市販品、 CAS: 38053-91-7

10

20

30

40

50

【表 2 - 10】

(表 2 の続き)

表 2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
93	5'-クロロ-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	11	94	LCMS(方法F): m/z 251 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 73分、UV活性。
94	5'-クロロ-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-2-オン	—	—	市販品、 CAS: 1190314-60-3
95	5'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-ピロロ[2, 3-c]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	12	92及び96	LCMS(方法L): m/z 247 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 64分、UV活性。
96	2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリジン	—	—	市販品、 CAS: 4487-56-3
97	5'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-ピロロ[3, 2-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	13	92及び98	LCMS(方法F): m/z 247 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 93分、UV活性
98	2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	—	—	市販品、 CAS: 38533-61-8
99	4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロロ [3, 2-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	16	92及び 100	LCMS(方法E): m/z 217 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 62分、UV活性
100	2-クロロ-3-ニトロピリジン	—	—	市販品、 CAS: 5470-18-8
101	エチルピペリジン-4- イルカルバマートトリフルオロ酢酸塩	1	55及び 102	LCMS(方法F): m/z 173 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 97分、UV活性
102	tert-ブチル4-アミノピペリジン-1- カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS: 87120-72-7
103	4-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル] スピロ[シクロヘキサン-1, 3-インドル]- 2'(1'H)-オンジ-トリフルオロ酢酸塩 (2つの異性体の混合物)	14	2及び65	LCMS(方法F): m/z 314 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 0. 76分 (異性体1)及び1. 47(異性体2)、 UV活性
104	メチル1, 4-ジアゼパン-1- カルボキシレート塩酸塩	2	31及び56	LCMS(方法H): m/z 159 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5. 25分、UV活性
105	1-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)ブタン- 1-オン塩酸塩	2	31及び 106	LCMS(方法Q): m/z 171 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 92分、UV活性
106	塩化ブチリル	—	—	市販品、CAS 141-75-3

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

(表 2 の続き)

表2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
107	1-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ブタ-2- エン-1-オントリフルオロ酢酸塩	15	31及び 108	LCMS(方法H): m/z 169(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.28分, UV活性
108	塩化クロトニル	-	-	市販品、 CAS:625-35-4
109	2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H- インドール-6-カルボニトリル	-	-	市販品、 CAS:199327-63-4
110	2',4-ジオキソ-1',2'-ジヒドロスピロ [シクロヘキサン-1,3-インドール]-6'- カルボニトリル	6	109	LCMS(方法F): m/z 239(M-H) <sup>'</sup> (ES <sup>'</sup> ), 1.72分, UV活性
111	2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H- インドール-5-カルボニトリル	-	-	市販品、 CAS:61394-50-1
112	2',4-ジオキソ-1',2'-ジヒドロスピロ [シクロヘキサン-1,3'-インドール]-5'- カルボニトリル	6	111	質量: (ESI-ve): 239(M-H) <sup>'</sup>
113	5'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	17	114	質量: (ESI+ve): 247(M+H) <sup>+</sup>
114	5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン	-	-	市販品、 CAS:183208-36-8
115	(2-クロロピリジン-3-イル)アセトニトリル	-	-	市販品、 CAS:101012-32-2
116	1',2'-ジヒドロ-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-オン	18	115	LCMS(方法G): m/z 203(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.12分, UV活性
117	1'-(メチルスルホニル)-1',2'-ジヒドロ- 4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ [2,3-b]ピリジン]-4-オン	19	116	LCMS(方法F): m/z 281(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.73分, UV活性
118	4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ [2,3-c]ピリジン]-2',4(1'H)-ジオン	13	119	LCMS(方法G): m/z 217(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.39分, UV活性
119	4-クロロ-3-ニトロピリジン	-	-	市販品、 CAS:13091-23-1
120	5'-メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン- 1,3'-ピロロ[3,2-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	13	121	LCMS(方法F): m/z 231(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.67分, UV活性

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

(表 2 の続き)

表2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
121	2-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン	—	—	市販品、 CAS:56057-19-3
122	エチル2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2- カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩	1	4及び55	LCMS(方法K):m/z 185(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.50分、UV活性
123	(1S, 3R)-3- アミノシクロペンタンカルボン酸	—	—	市販品、 CAS:71830-07-4
124	ジ-tert-ブチルジカルボネート	—	—	市販品、 CAS:24424-99-5
125	N-ヒドロキシエタンイミドアミド	—	—	市販品、 CAS:22059-22-9
126	(1R, 3S)-3-(3-メチル-1,2,4- オキサジアゾール-5-イル) シクロペンタンアミン塩酸塩	21	123、 124及び 125	LCMS(方法E):m/z 168(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.20分、UV活性
127	N-ヒドロキシプロピルイミドアミド	—	—	市販品、 CAS:29335-36-2
128	(1R, 3S)-3-(3-エチル-1,2,4- オキサジアゾール-5-イル) シクロペンタンアミン塩酸塩	21	123、 124及び 127	LCMS(方法E):m/z 182(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.82分、UV活性
129	2-(tert-ブチルカルボニル)-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6-カルボン酸	—	—	市販品、 CAS:1211526-53-2
130	2,2,2-トリフルオロ-N- ヒドロキシエタンイミドアミド	—	—	市販品、 CAS:4314-35-6
131	6-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4- オキサジアゾール-5-イル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタントリフルオロ酢酸塩	22	129及び 130	LCMS(方法E):m/z 234(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2.96分、UV活性
132	6-tert-ブチル2-メチル6-アザスピロ [3.4]オクタン-2,6-ジカルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:203662-61-7
133	2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール- 5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩	23	132及び 125	LCMS(方法E):m/z 194(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.57分、UV活性
134	エチルピペリジン-3-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:5006-62-2

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

(表 2 の続き)

表 2				
中間体 番号	名称	合成 方法	使用した 中間体	データ
135	(3R)-3-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン	24	134、 124及び 125	LCMS(方法I): m/z 168(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、2. 57分、UV活性
136	メチル2-(アミノメチル) シクロプロパンカルボキシレート塩酸塩	-	-	市販品、 CAS:1630906-92-1
137	1-[2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル] メタンアミン塩酸塩	25	136、 124及び 125	LCMS(方法E): m/z 154(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、0. 71分、UV活性
138	(1R, 3S)-3-[3-(トリフルオロメチル)- 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] シクロペンタンアミン塩酸塩	21	123、 124及び 130	LCMS(方法E): m/z 222(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、2. 71分、UV活性。
139	2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ [3. 3]ヘプタン-6-カルボン酸	-	-	市販品、 CAS:1211526-53-2
140	6-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル)-2-アザスピロ[3. 3] ヘプタントリフルオロ酢酸塩	22	129及び 127	LCMS(方法E): m/z 194(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、2. 21分、UV活性。
141	2-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール- 5-イル)-6-アザスピロ[3. 4]オクタン塩酸塩	22	132及び 127	LCMS(方法B): m/z 208(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、1. 83分、UV活性
142	シクロプロパンカルボン酸、2-[[[1, 1- ジメチルエトキシ]カルボニル]アミノメチル]-	-	-	市販品、 CAS:1000535-88-5
143	1-[2-(3-エチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル] メタンアミン塩酸塩	22	142及び 127	LCMS(方法B): m/z 168(M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、1. 33分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3		
				<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
1-1	異性体2:エチル[(3S)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	12及び 13	c	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.26(t, J=5.6Hz, 3H), 1.47~1.52(m, 1H), 1.63~1.65(m, 1H), 1.90~1.98(m, 5H), 2.28~2.39(m, 5H), 2.56~2.82(m, 3H), 4.12~4.14(m, 2H), 4.22~4.28(m, 1H), 4.83~4.89(m, 1H), 7.33(t, J=4.1Hz), 7.43(t, J=7.2Hz, 2H), 7.39(d, J=7.6Hz, 2H)。	D	m/z 342 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 5.87分、UV活性
1-2	異性体2:エチル[(3R)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	12及び 14	c	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.24(t, J=6.6Hz, 3H), 1.60~1.65(m, 1H), 1.87~1.97(m, 6H), 2.22~2.27(m, 3H), 2.34~2.40(m, 2H), 2.52~2.56(m, 1H), 2.65~2.66(m, 1H), 2.79~2.80(m, 1H), 4.08~4.12(m, 2H), 4.20~4.18(m, 1H), 4.83~4.88(m, 1H), 7.34(t, J=7.2Hz, 1H), 7.39(t, J=7.6Hz, 2H), 7.48(d, J=7.6Hz, 2H)。	D	m/z 342 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 5.85分、UV活性
1-3	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 20	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 1.49~1.65(m, 1H), 1.66~1.82(m, 2H), 1.82~2.14(m, 6H), 2.15~2.31(m, 3H), 2.31~2.42(m, 1H), 2.58~2.70(m, 1H), 2.70~2.85(m, 1H), 3.96(q, J=7.2Hz, 3H), 7.17~7.26(m, 1H), 7.29~7.42(m, 2H), 7.45~7.55(m, 1H)。N-Hは観察されなかった。	c	m/z 360 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 2.97分、UV活性
1-4	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 21	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.14(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57~1.60(m, 1H), 1.69~1.81(m, 2H), 1.85~1.99(m, 4H), 2.01~2.12(m, 2H), 2.17~2.25(m, 2H), 2.30~2.42(m, 2H), 2.60~2.67(m, 1H), 2.68~2.75(m, 2H), 3.96(q, J=7.0Hz, 3H), 7.26~7.33(m, 2H), 7.55~7.58(m, 2H)。	c	m/z 360 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 2.97分、UV活性
1-5	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	14及び 19	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.13(t, J=7.2Hz, 3H), 1.54~1.59(m, 1H), 1.78~1.92(m, 2H), 1.96~2.05(m, 5H), 2.19~2.34(m, 4H), 2.42~2.45(m, 1H), 2.53~2.58(m, 1H), 2.71~2.75(m, 1H), 3.95(q, J=7.2Hz, 3H), 7.26~7.34(m, 3H), 7.43~7.53(m, 2H)。	c	m/z 360 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 2.89分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3		
				<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
1-6	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	14及び 20	c	(400MHz, DMSO) δ 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 1.56~1.61(m, 1H), 1.74~1.78(m, 2H), 1.87~1.90(m, 3H), 2.01~2.08(m, 1H), 2.15~2.51(m, 6H), 2.63~2.66(m, 2H), 3.93~3.98(m, 3H), 7.20~7.25(m, 1H), 7.35~7.39(m, 3H), 7.48~7.54(m, 1H), (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.15(t, J=6.8Hz, 3H), 1.59~1.65(m, 1H), 1.74~1.80(m, 2H), 1.81~1.96(m, 4H), 2.01~2.10(m, 2H), 2.15~2.55(m, 4H), 2.60~2.73(m, 2H), 3.93~4.00(m, 3H), 7.22~7.28(m, 3H), 7.50~7.61(m, 2H), (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 1.55~1.60(m, 1H), 1.77~1.83(m, 2H), 1.92~2.05(m, 5H), 2.18~2.20(m, 2H), 2.31~2.34(m, 2H), 2.41~2.45(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.65~2.74(m, 2H), 3.95(q, J=7.2Hz, 3H), 7.25~7.30(m, 3H), 7.40~7.42(t, J=6.4Hz, 1H)。	c	m/z 360 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2.97分、UV活性
1-7	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	14及び2 1	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.15(t, J=6.8Hz, 3H), 1.59~1.65(m, 1H), 1.74~1.80(m, 2H), 1.81~1.96(m, 4H), 2.01~2.10(m, 2H), 2.15~2.55(m, 4H), 2.60~2.73(m, 2H), 3.93~4.00(m, 3H), 7.22~7.28(m, 3H), 7.50~7.61(m, 2H), (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 1.55~1.60(m, 1H), 1.77~1.83(m, 2H), 1.92~2.05(m, 5H), 2.18~2.20(m, 2H), 2.31~2.34(m, 2H), 2.41~2.45(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.65~2.74(m, 2H), 3.95(q, J=7.2Hz, 3H), 7.25~7.30(m, 3H), 7.40~7.42(t, J=6.4Hz, 1H)。	c	m/z 360 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2.93分、UV活性
1-8	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	14及び 22	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 1.55~1.60(m, 1H), 1.77~1.83(m, 2H), 1.92~2.05(m, 5H), 2.18~2.20(m, 2H), 2.31~2.34(m, 2H), 2.41~2.45(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.65~2.74(m, 2H), 3.95(q, J=7.2Hz, 3H), 7.25~7.30(m, 3H), 7.40~7.42(t, J=6.4Hz, 1H)。	C	m/z 356 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.02分、UV活性
1-9	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 23	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.15(t, J=6.8Hz, 3H), 1.48~1.59(m, 3H), 1.70~2.10(m, 7H), 2.18~2.39(m, 2H), 2.40~2.50(m, 5H), 2.64~2.87(m, 2H), 3.94~4.00(q, J=7.2Hz, 3H), 7.15~7.17(m, 1H), 7.27~7.34(m, 3H)。	C	m/z 356 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2.71分、UV活性
1-10	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-(3-クロロフェニル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 24	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.14(t, J=6.8Hz, 3H), 1.57~1.60(m, 1H), 1.71~1.77(m, 3H), 1.87~1.89(m, 4H), 2.03~2.07(m, 1H), 2.17~2.32(m, 3H), 2.25~2.40(m, 2H), 2.59~2.68(m, 2H), 3.96(q, J=6.8Hz, 3H), 7.32(d, J=7.6Hz, 1H), 7.44~7.54(m, 3H)。	c	m/z 376 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.10分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

(上記表の続き)

表3						
実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
1-11	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 25	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.14 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.85~1.99(m, 1H), 1.74~2.09(m, 7H), 2.20~2.41(m, 5H), 2.61~2.67(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.95(q, J=6.4Hz, 3H), 6.95(d, J=8.0Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 7.09(d, J=7.6Hz, 1H), 7.30~7.39(m, 2H)。	c	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 67分、UV活性
1-12	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(ピロリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 26	c	(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.70~1.74(m, 1H), 1.80~2.05(m, 7H), 2.17~2.30(m, 1H), 2.47~2.55(m, 1H), 2.57~2.67(m, 4H), 2.87~2.93(m, 2H), 4.06(q, J=7.2Hz, 2H), 4.10~4.21(m, 1H), 7.39(dd, J=7.2Hz, 5.2, 1H), 7.69(d, J=7.6Hz, 1H), 7.91(t, J=8.0Hz, 1H), 8.61(d, J=4.4Hz, 1H)。	c	m/z 343 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 50分、UV活性
1-13	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(ピロリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	14及び 26	c	(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.71~1.76(m, 1H), 1.83~2.05(m, 7H), 2.17~2.30(m, 1H), 2.50~2.70(m, 5H), 2.87~2.95(m, 2H), 4.07(q, J=7.2Hz, 2H), 4.11~4.20(m, 1H), 7.28(d, J=7.2Hz, 1H), 7.70(d, J=7.2Hz, 1H), 7.91(t, J=6.8Hz, 1H), 8.62(d, J=4.8Hz, 1H)。	c	m/z 343 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 52分、UV活性
1-14	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(5-フルオロピロリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 27	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.15 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.56~1.62(m, 1H), 1.66~2.15(m, 8H), 2.21~2.45(m, 4H), 2.46~2.52(m, 1H), 2.70~2.80(m, 1H), 3.92~4.01(m, 3H), 7.28(d, J=7.2Hz, 1H), 7.68~7.72(m, 1H), 7.82~7.86(m, 1H), 8.64~8.66(m, 1H)。	c	m/z 361 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 62分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

(上記表の続き)

表3						
実施例番号	名称	中間体	合成方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS法	LCMSデータ
1-15	異性体2:エチル[(3S)-1-[トランス-4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	15、 28及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1. 14(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 38~1. 66(m, 1H), 1. 66~2. 19(m, 8H), 2. 13~2. 37(m, 4H), 2. 40~2. 43(m, 1H), 2. 74(t, J=8. 0Hz, 1H), 3. 87~3. 95(m, 1H), 3. 96(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 27(d, J=7. 0Hz, 1H), 7. 66(dd, J=8. 5Hz, 0. 8, 1H), 8. 04(dd, J=8. 5Hz, 2. 5Hz, 1H)及び8. 70(dd, J=2. 5Hz, 0. 8, 1H)。	B	m/z 377 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 3. 95分、UV活性
1-16	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	16、 28及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1. 14(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 48~1. 66(m, 1H), 1. 66~2. 19(m, 8H), 2. 24~2. 37(m, 3H), 2. 41~2. 49(m, 1H), 2. 53~2. 60(m, 1H), 2. 75(t, J=8. 0Hz, 1H), 3. 87~3. 95(m, 1H), 3. 96(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 27(d, J=7. 0Hz, 1H), 7. 66(dd, J=8. 5, 0. 8Hz, 1H), 8. 04(dd, J=8. 5, 2. 5Hz, 1H), 8. 70(dd, J=2. 5, 0. 8Hz, 1H)。	B	m/z 377 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 3. 97分、UV活性
1-17	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(4-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 29	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1. 14(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 56~1. 60(m, 1H), 1. 70~1. 93(m, 6H), 2. 00~2. 08(m, 2H), 2. 25~2. 37(m, 4H), 2. 38(s, 3H), 2. 47~2. 50(m, 1H), 2. 74~2. 78(m, 1H), 3. 99~3. 99(m, 3H), 7. 22~7. 23(m, 1H), 7. 27~7. 29(m, 1H), 7. 43(s, 1H), 8. 46~8. 48(m, 1H)。	C	m/z 357 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 2. 66分、UV活性
1-18	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 30	c	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1. 28(t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 80~2. 00(m, 3H), 2. 19~2. 40(m, 8H), 2. 55(s, 3H), 2. 64~2. 95(m, 2H), 3. 05~3. 35(m, 2H), 4. 12(q, J=7. 2Hz, 2H), 4. 30~4. 45(m, 1H), 7. 10(d, J=8Hz, 1H), 7. 43(d, J=8Hz, 1H), 7. 62(t, J=8, 1H)。 N-Hは観察されなかった。	C	m/z 358 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 2. 65分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

(上記表の続き)

表3					
実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法
1-19	異性体2: エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(4-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバマート	14及び 29	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.56~1.61 (m, 1H), 1.70~2.10 (m, 8H), 2.25~2.37 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.45~2.50 (m, 1H), 2.72~2.77 (m, 1H), 3.93~4.05 (m, 3H), 7.23 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.2Hz, 1H)。	m/z 357 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 7.15分、UV活性
1-20	異性体2: エチル[(3S)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]メチルカルバマート	12、 17及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.10 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.56~1.84 (m, 5H), 1.84~2.22 (m, 7H), 2.34 (dd, J=9.5, 8.3Hz, 1H), 2.64 (dd, J=9.9, 3.4, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.82 (td, J=8.4及び2.8Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.63 (br. s, 1H), 7.26~7.32 (m, 1H), 7.34~7.45 (m, 4H)。	m/z 356 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.00分、UV活性
1-21	異性体2: エチル[(3R)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]メチルカルバマート	12、 18及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.65~2.01 (m, 6H), 2.01~2.30 (m, 6H), 2.35~2.45 (m, 1H), 2.65~2.75 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.85~2.95 (m, 1H), 4.01 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.70 (br. s, 1H), 7.33~7.39 (m, 1H), 7.42~7.52 (m, 4H)。	m/z 356 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.94分、UV活性
1-22	異性体2: エチル[(3R)-1-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]メチルカルバマート	17、 28及び 55	b	(500MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.25 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.49~1.65 (m, 2H), 1.70~1.81 (m, 1H), 1.82~2.02 (m, 4H), 2.03~2.33 (m, 4H), 2.34~2.55 (m, 3H), 2.68 (dd, J=10.0, 3.0Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 4.11 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.77~5.01 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.5Hz, 1H)。	m/z 391 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.72分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

(上記表の続き)

表3						
実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
2-1	異性体1:エチル[(3S)-1-(2'-オキソ- 1',2'-ジヒドロスピロクロヘキサネ- 1,3'-インドール)-4-イル]ピロリジン- 3-イル]カルバマート	13及び 65	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.52~1.72(m, 6H), 1.93~2.43(m, 5H), 2.53~2.69(m, 3H), 2.79~2.91(m, 1H), 3.95~4.00(m, 3H), 6.87(d, J=7.5Hz, 1H), 6.96(td, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 7.20(td, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 7.26~7.32(m, 1H), 7.44(d, J=7.5Hz, 1H), 10.40(s, 1H)	B	m/z 358 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2.67分、UV活性
2-2	異性体1:エチル[(3R)-1-(2'-オキソ- 1',2'-ジヒドロスピロクロヘキサネ-1,3'- インドール)-4-イル]ピロリジン-3-イル] カルバマート	14及び 65	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.48~1.73(m, 7H), 1.95~2.11(m, 3H), 2.27~2.31(m, 1H), 2.61~2.81(m, 3H), 2.91~2.95(m, 1H), 3.95~4.01(m, 3H), 6.87(d, J=7.5Hz, 1H), 6.97(t, J=7.5Hz, 1H), 7.20(t, J=7.5Hz, 1H), 7.31~7.33(m, 1H), 7.46(d, J=7.5Hz, 1H), 10.41(s, 1H)	F	m/z 358 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.62分、UV活性
2-2	異性体2:エチル[(3R)-1-(2'-オキソ- 1',2'-ジヒドロスピロクロヘキサネ- 1,3'-インドール)-4-イル]ピロリジン- 3-イル]カルバマート	14及び 65	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.65~1.83(m, 7H), 2.02~2.13(m, 3H), 2.36~2.42(m, 1H), 2.57~2.63(m, 2H), 2.73~2.91(m, 1H), 3.00~3.11(m, 1H), 3.96~4.06(m, 3H), 6.81(d, J=7.5Hz, 1H), 6.95(t, J=7.5Hz, 1H), 7.16(t, J=7.5Hz, 1H), 7.27(d, J=7.5Hz, 1H), 7.35~7.36(m, 1H), 10.27(s, 1H)	F	m/z 358 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.69分、UV活性
2-3	異性体1:エチル[(3S)-1-(7'-メチル- 2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ クロヘキサネ-1,3'-インドール)-4- イル]ピロリジン-3-イル]カルバマート	13及び 67	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.52~1.71(m, 7H), 1.96~2.09(m, 3H), 2.16~2.21(m, 4H), 2.37~2.41(m, 1H), 2.66~2.56(m, 2H), 2.82~2.86(m, 1H), 3.95~4.00(m, 3H), 6.88(t, J=7.5Hz, 1H), 7.02(d, J=7.5Hz, 1H), 7.24~7.29 (m, 2H), 10.42(s, 1H)	F	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.63分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

(上記表の続き)

表3

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
2-4	異性体1:エチル[(3S)-1-(6'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート	13及び 68	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.43~1.75(m, 6H), 1.92~2.10(m, 3H), 2.13~2.22(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.36~2.40(m, 1H), 2.57~2.68(m, 3H), 2.82~2.86(m, 1H), 3.95~4.00(m, 3H), 6.69(s, 1H), 6.77(d, J=7.5Hz, 1H), 7.29(m, 2H), 10.34(s, 1H)	F	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.67分、UV活性
2-5	異性体1:エチル[(3S)-1-(5'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート	13及び 70	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.51~1.71(m, 7H), 1.93~2.21(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.32~2.43(m, 1H), 2.55~2.70(m, 2H), 2.85~2.90(m, 1H), 3.95~4.01(m, 3H), 6.76(d, J=7.5Hz, 1H), 7.00(d, J=7.5Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.28(d, J=7.0Hz, 1H), 10.29(s, 1H)	F	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.67分、UV活性
2-6	異性体1:エチル[(3S)-1-(4'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート	13及び 72	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 14~1.20(m, 4H), 1.61~1.71(m, 3H), 1.95~2.44(m, 10H), 2.56~2.63(m, 3H), 2.81~2.85(m, 1H), 3.95~4.01(m, 3H), 6.60(d, J=7.5Hz, 1H), 6.70(d, J=7.5Hz, 1H), 7.02(t, J=7.5Hz, 1H), 7.19(d, J=6.5Hz, 1H), 10.11(s, 1H)	F	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.73分、UV活性
2-7	異性体1:エチル[(3S)-1-(6'-フルオロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート	13及び 74	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.52~1.70(m, 7H), 1.97~2.09(m, 3H), 2.15~2.24(m, 1H), 2.36~2.40(m, 1H), 2.57~2.67(m, 2H), 2.82~2.86(m, 1H), 3.95~4.00(m, 3H), 6.68(dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 6.74~6.79(m, 1H), 7.28(d, J=7.0Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.0, 5.5Hz, 1H), 10.56(bs, 1H)	F	m/z 376 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.72分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

(上記表の続き)

表3					
実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法
2-7	異性体2:エチル[(3S)-1-(6'-フルオロ- 2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ [シクロヘキサ-1, 3'-インドル]-4-イル) ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 74	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 54~1. 76(m, 7H), 1. 92~2. 09(m, 3H), 2. 19~2. 24(m, 1H), 2. 33~2. 37(m, 1H), 2. 54~2. 65(m, 2H), 2. 80~2. 84(m, 1H), 3. 90~4. 00(m, 3H), 6. 61(dd, J=9. 0, 2. 0Hz, 1H), 6. 70~6. 76(m, 1H), 7. 27(d, J=7. 0Hz, 1H), 7. 33(dd, J=8. 0, 6. 0Hz, 1H), 10. 38(s, 1H)	F  m/z 376 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 96分、UV活性
2-8	異性体1:エチル[(3S)-1-(5'-フルオロ- 2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ [シクロヘキサ-1, 3'-インドル]-4-イル) ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 76	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 50~1. 70(m, 7H), 1. 95~2. 11(m, 3H), 2. 15~2. 26(m, 1H), 2. 39~2. 43(m, 1H), 2. 66~2. 71(m, 2H), 2. 79~2. 83(m, 1H), 3. 95~4. 00(m, 3H), 6. 86(dd, J=8. 5, 4. 5Hz, 1H), 7. 02~7. 07(m, 1H), 7. 21~7. 24 (m, 1H), 7. 30(d, J=7. 0Hz, 1H), 10. 42(s, 1H)	F  m/z 376 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 64分、UV活性
2-8	異性体2:エチル[(3S)-1-(5'-フルオロ2'- オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ- 1, 3'-インドル]-4-イル)ピロリジン-3- イル]カルバメート	13及び 76	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 53~1. 81(m, 7H), 1. 89~2. 09(m, 3H), 2. 17~2. 27(m, 1H), 2. 32~2. 40(m, 1H), 2. 55~2. 66(m, 2H), 2. 80~2. 84(m, 1H), 3. 90~4. 03(m, 3H), 6. 78(dd, J=8. 5, 4. 5Hz, 1H), 6. 95~7. 00(m, 1H), 7. 24~7. 32 (m, 2H), 10. 25(s, 1H)	F  m/z 376 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 72分、UV活性
2-9	異性体1:エチル[(3S)-1-(6'-メトキシ- 2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ [シクロヘキサ-1, 3'-インドル]-4-イル) ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 78	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 14~1. 20(m, 3H), 1. 46~1. 70(m, 6H), 1. 95~2. 09(m, 3H), 2. 13~2. 23(m, 1H), 2. 36~2. 40(m, 1H), 2. 56~2. 68(m, 2H), 2. 83~2. 87(m, 1H), 3. 19~3. 25(m, 1H), 3. 73(s, 3H), 3. 95~4. 00(m, 3H), 6. 43(d, J=2. 0Hz, 1H), 6. 51(dd, J=8. 0, 2. 0Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 0Hz, 1H), 7. 32(d, J=8. 0Hz, 1H), 10. 36(s, 1H)	F  m/z 388 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 68分、UV活性

10

20

30

40

50

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
2-10	異性体1:エチル[(3S)-1-(5'-メトキシ-2'-オキシ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート	13及び 80	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 10~1. 22(m, 4H), 1. 53~1. 70(m, 6H), 1. 91~2. 11(m, 2H), 2. 15~2. 25(m, 1H), 2. 38~2. 42(m, 1H), 2. 55~2. 72(m, 2H), 2. 79~2. 85(m, 1H), 2. 95~3. 17(m, 1H), 3. 72(s, 3H), 3. 94~4. 00(m, 3H), 6. 79(s, 2H), 6. 98(s, 1H), 7. 28(d, J=7. 0Hz, 1H), 10. 24(s, 1H)	F	m/z 388 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 66分, UV活性
2-11	異性体1:エチルメチル[(3S)-1-(2-オキシ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート	65及び 82	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 19(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 55~1. 77(m, 7H), 1. 99~2. 10(m, 3H), 2. 15~2. 23(m, 1H), 2. 30~2. 37(m, 1H), 2. 56~2. 61(m, 1H), 2. 66~2. 74(m, 2H), 2. 86~2. 93(m, 4H), 4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H), 6. 86(d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 97(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 20(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 36(d, J=7. 5Hz, 1H), 10. 37(s, 1H)	F	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 72分, UV活性
2-12	異性体1:エチルメチル[(3R)-1-(2-オキシ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート	65及び 84	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 29(m, 3H), 1. 59~1. 70(m, 2H), 1. 79~1. 98(m, 5H), 2. 06~2. 23(m, 3H), 2. 35~2. 48(m, 1H), 2. 68~2. 83(m, 2H), 2. 94~3. 02(m, 5H), 4. 15(q, J=7. 0Hz, 2H), 4. 81~4. 89(m, 1H), 6. 96(d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 04(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 25(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 66(d, J=7. 5Hz, 1H)	F	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 68分, UV活性
2-12	異性体2:エチルメチル[(3R)-1-(2-オキシ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバマート	65及び 84	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , D <sub>2</sub> O wash) 5:1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 57~2. 09(m, 10H), 2. 56~2. 86(m, 7H), 2. 88~2. 99(m, 1H), 4. 00~4. 03(m, 2H), 4. 57~4. 75(m, 1H), 6. 84(d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 96(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 15(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 28(d, J=7. 5Hz, 1H)	G	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 65分, UV活性

【表 3 - 10】

(上記表の続き)

表3						
実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
2-13	異性体1:エチル[(3S)-1-(1-メチル-2'- オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ- 1,3-インドール]-4-イル)ピロリジン-3- イル]カルバマート	13及び 86	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.76(m, 6H), 1.95~2.12(m, 3H), 2.17~2.29(m, 1H), 2.38~2.41(m, 1H), 2.56~2.70(m, 3H), 2.83~2.87(m, 1H), 3.14(s, 3H), 3.95~4.01(m, 3H), 7.03~7.07(m, 2H), 7.27~7.33(m, 2H), 7.48(d, J=7.5Hz, 1H)	F	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.70分、UV活性
2-14	異性体2:エチル4-[(3S)-3- [(エトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1- イル]-2'-オキソスピロ[シクロヘキサ- 1,3'-インドール]-1'(2'H)-カルボキシレート	13及び 87	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.34(t, J=7.0Hz, 3H), 1.59~1.83(m, 4H), 1.95~2.11(m, 2H), 2.21~2.43(m, 6H), 2.60~2.73(m, 2H), 2.79~2.84(m, 1H), 3.96~4.00(m, 3H), 4.37(q, J=7.0Hz, 2H), 7.21~7.38(m, 3H), 7.52(d, J=7.5Hz, 1H), 7.85(d, J=7.5Hz, 1H)	F	m/z 430 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.82分、UV活性
2-15	異性体1:エチル[(3S)-1-[1'-(2'-アミノ- 2-オキソエチル)-2'-オキソ-1',2'- ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3- インドール]-4-イル]ピロリジン-3-イル] カルバマート	13及び 88	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.61~1.70(m, 7H), 1.95~2.13(m, 3H), 2.21~2.31(m, 1H), 2.37~2.44(m, 1H), 2.58~2.66(m, 2H), 2.84~2.88(m, 1H), 3.96~4.01(m, 3H), 4.26(s, 2H), 6.89(d, J=8.0Hz, 1H), 7.04(t, J=7.5Hz, 1H), 7.23~7.32(m, 3H), 7.48(d, J=7.5Hz, 1H), 7.62(s, 1H)	G	m/z 415 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.40分、UV活性
2-15	異性体2:エチル[(3S)-1-[1'-(2'-アミノ- 2-オキソエチル)-2'-オキソ-1',2'- ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3- インドール]-4-イル]ピロリジン-3-イル] カルバマート	13及び 88	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54~1.84(m, 7H), 1.91~2.12(m, 3H), 2.19~2.28(m, 1H), 2.35~2.43(m, 1H), 2.56~2.66(m, 2H), 2.77~2.90(m, 1H), 3.95~4.00(m, 3H), 4.23(s, 2H), 6.83(d, J=7.5Hz, 1H), 7.01(t, J=7.5Hz, 1H), 7.19~7.35(m, 4H), 7.61(s, 1H)	G	m/z 415 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.88分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

(上記表の続き)

表3					
実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法
2-16	異性体1:エチル[(3S)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'- ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン- 3-イル]カルバマート	13及び 90	c	(400MHz, MSO-d <sub>6</sub> , D <sub>2</sub> O wash)5:1. 15(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.79(m, 7H), 2.21~2.36(m, 2H), 2.59~2.73(m, 5H), 2.89~2.97(m, 1H), 3.92~4.03(m, 3H), 6.97(dd, J=7.5, 5.5Hz, 1H), 7.24~7.29 (m, 1H), 7.82(d, J=7.5Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.5Hz, 1H)。	m/z 360 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.48分、UV活性
2-17	異性体1:エチル[(3S)-1-(5'-クロロ-2'- オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル) ピロリジン-3-イル]カルバマート	13及び 93	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )5:1. 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.47~1.77(m, 6H), 1.94~2.12(m, 3H), 2.14~2.26(m, 1H), 2.36~2.45(m, 1H), 2.55~2.63(m, 2H), 2.64~2.73(m, 1H), 2.78~2.90(m, 1H), 3.91~4.09(m, 3H), 2.28(d, J=6.5Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 8.16(d, J=2.0Hz, 1H), 11.24(s, 1H)	m/z 393 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.61分、UV活性
2-18	異性体1:エチルメチル[(3R)-1-(2'-オキソ- 1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'- ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン- 3-イル]カルバマート	84及び 90	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )5:1. 19(t, J=7.0Hz, 3H), 1.55~1.77(m, 7H), 1.98~2.09(m, 3H), 2.34~2.38(m, 1H), 2.44~2.48(m, 1H), 2.56~2.63(m, 2H), 2.68~2.72(m, 1H), 2.84~2.92(m, 4H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 6.98(dd, J=7.5, 5.5Hz, 1H), 7.71~7.73(m, 1H), 8.08(dd, J=5.5, 1.5Hz, 1H), 11.01(s, 1H)	m/z 373 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.68分、UV活性
2-18	異性体2:エチルメチル[(3R)-1-(2'-オキソ- 1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'- ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン- 3-イル]カルバマート	84及び 90	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , D <sub>2</sub> O wash)5:1. 17 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.43~1.59(m, 2H), 1.64~2.09(m, 7H), 2.18~2.36(m, 2H), 2.40~2.47(m, 1H), 2.54~2.61(m, 2H), 2.64~2.71(m, 1H), 2.78~2.92(m, 4H), 4.01(q, J=7.0Hz, 2H), 6.95(dd, J=7.0, 5.5Hz, 1H), 7.74~7.76(m, 1H), 8.03~8.04(m, 1H)	m/z 373 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.11分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

(上記表の続き)

表3

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
2-19	異性体1:エチル[(3S)-1-(5'-メトキシ-2'- オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ- 1,3'-ピロロ[2,3-e]ピリジン]-4-イル) ピロリジン-3-イル]カルバマート	13及び 95	g	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1. 27~1. 31(m, 4H), 1. 67~1. 85(m, 5H), 1. 96~2. 20(m, 6H), 2. 77~2. 87(m, 1H), 3. 32~3. 77(m, 4H), 3. 93(s, 3H), 4. 16(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 03 (s, 1H), 7. 35(s, 1H), 7. 77(s, 1H)	L	m/z 389 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 00分、UV活性
2-20	異性体1:エチル[(3S)-1-(5'-メトキシ-2'- オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ- 1,3'-ピロロ[3,2-b]ピリジン]-4-イル) ピロリジン-3-イル]カルバマート	13及び 97	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1. 15(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 55~1. 82(m, 7H), 1. 98~2. 16(m, 3H), 2. 26~2. 31(m, 1H), 2. 35~2. 39(m, 1H), 2. 62~2. 65(m, 2H), 2. 92(t, J=8. 0Hz, 1H), 3. 82(s, 3H), 3. 88~4. 05(m, 3H), 6. 65(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 21~7. 24(m, 2H), 10. 30(s, 1H)	F	m/z 389 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 64分、UV活性
2-21	異性体2:エチルメチル[(3R)-1-(2-オキソ- 1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'- ピロロ[3,2-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン- 3-イル]カルバマート	84及び 99	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1. 19(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 60~1. 79(m, 5H), 1. 85~2. 22(m, 6H), 2. 30~2. 41(m, 1H), 2. 56~2. 70(m, 3H), 2. 82~2. 91(m, 4H), 4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 19(m, 2H), 8. 10~8. 12(m, 1H), 10. 57(s, 1H)	F	m/z 373 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 64分、UV活性
3-1	異性体混合物:エチル4-(4-シアノノ-4- フェニルシクロヘキシル)-1,4-ジアゼパ- ン-1-カルボキシレート	12及び 32	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1. 27(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 75~1. 98(m, 8H), 2. 22~2. 24(m, 2H), 2. 58~2. 64(m, 1H), 2. 70~2. 82(m, 4H), 3. 46~3. 56(m, 4H), 4. 15(q, J=7. 0, 2H), 7. 28~7. 33(m, 1H), 7. 35~7. 42(m, 2H), 7. 47~7. 51(m, 2H)	B	m/z 356 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 25及び 4. 50分、UV活性
3-2	異性体混合物:エチル4-[4-シアノノ-4-(3- フルオロフェニル)シクロヘキシル]-1,4- ジアゼパ-ン-1-カルボキシレート	20及び 32	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1. 18(t, J=7. 0, 3H), 1. 61~1. 72(m, 4H), 1. 86~1. 96(m, 4H), 2. 04~2. 09(m, 2H), 2. 61~2. 72(m, 5H), 3. 38~3. 42(m, 4H), 4. 04(q, J=7. 02, 2H), 7. 19~7. 24(m, 1H), 7. 36~7. 40(m, 2H), 7. 46~7. 54(m, 1H)	B	m/z 374 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 54及び 2. 68分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3		
				<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
3-3	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	21及び 32	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1. 26(t, J=7. 0, 3H), 1. 76~1. 98(m, 8H), 2. 20~2. 23(m, 2H), 2. 55~2. 65(m, 1H), 2. 68~2. 81(m, 4H), 3. 46~3. 53(m, 4H), 4. 14(q, J=7. 0, 2H), 7. 05~7. 11(m, 2H), 7. 43~7. 47(m, 2H)。	B	m/z 374 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 49及び 2. 67分、UV活性
3-4	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4-(2-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 35	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1. 27(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 75~1. 98(m, 8H), 2. 57~2. 61(m, 3H), 2. 72~2. 83(m, 4H), 3. 47~3. 55(m, 4H), 4. 15(q, J=7. 0, 2H), 7. 29~7. 33(m, 2H), 7. 43~7. 46(m, 2H)。	A	m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 79及び 1. 89分、UV活性
3-5	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4-(3-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	24及び 32	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1. 18(t, J=7. 0, 3H), 1. 60~1. 70(m, 4H), 1. 86~1. 97(m, 4H), 2. 03~2. 05(m, 2H), 2. 62~2. 73(m, 5H), 3. 38~3. 43(m, 4H), 4. 04(q, J=7. 0, 2H), 7. 43~7. 49(m, 4H)。	B	m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 48及び 2. 72分、UV活性
3-6	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 36	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1. 18(t, J=7. 0, 3H), 1. 60~1. 70(m, 4H), 1. 87~1. 94(m, 4H), 2. 09~2. 10(m, 2H), 2. 62~2. 73(m, 5H), 3. 38~3. 41(m, 4H), 4. 03(q, J=7. 02, 2H), 7. 46~7. 56(m, 4H)。	B	m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 68及び 2. 86分、UV活性
3-7	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	22及び 32	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1. 27(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 77~1. 97(m, 8H), 2. 43~2. 46(m, 2H), 2. 57~2. 63(m, 1H), 2. 64(s, 3H), 2. 67~2. 84(m, 4H), 3. 47~3. 55(m, 4H), 4. 15(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 20~7. 29(m, 4H)。	B	m/z 370 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 57分、UV活性
3-8	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	23及び 32	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1. 27(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 77~1. 97(m, 8H), 2. 20~2. 23(m, 2H), 2. 37(s, 3H), 2. 58~2. 62(m, 1H), 2. 72~2. 82(m, 4H), 3. 47~3. 54(m, 4H), 4. 14(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 12~7. 17(m, 1H), 7. 25~7. 29(m, 3H)。	B	m/z 370 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 35及び 2. 48分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LC/MS 法	LC/MSデータ
3-9	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4-(4- メキシフェニル)シクロヘキシル]-1, 4- ジアゼパネン-1-カルボキシレート	32及び 37	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 60~1. 72(m, 4H), 1. 83~1. 91(m, 4H), 2. 09~2. 12(m, 3H), 2. 62~2. 71(m, 5H), 3. 38~3. 41(m, 4H), 3. 76(s, 3H), 4. 04(q, J=7. 02, 2H), 6. 96~7. 02(m, 2H), 7. 42~7. 44(m, 2H).	B	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2. 47及び 2. 60分、UV活性
3-10	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4-[2- (トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル]- 1, 4-ジアゼパネン-1-カルボキシレート	32及び 38	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1. 27(t, J=6. 8Hz, 3H), 1. 78~1. 97(m, 8H), 2. 42~2. 78(m, 7H), 3. 46~3. 64(m, 4H), 4. 14~4. 16(m, 2H), 7. 49~7. 52(m, 1H), 7. 57~7. 59(m, 1H), 7. 66~7. 69(m, 1H), 7. 80~7. 82(m, 1H).	E	m/z 424 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5. 11分、UV活性
3-11	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4- (ピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1, 4- ジアゼパネン-1-カルボキシレート	26及び 32	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1. 21~1. 28(m, 3H), 1. 75~1. 88(m, 4H), 1. 95~1. 99(m, 2H), 2. 07~2. 21(m, 3H), 2. 53~2. 68(m, 2H), 2. 69~2. 82(m, 4H), 3. 46~3. 55(m, 4H), 4. 14(m, 2H), 7. 23~7. 26(m, 1H), 7. 53~7. 62(m, 1H), 7. 71~7. 74(m, 1H), 8. 58~8. 64(m, 1H).	B	m/z 357 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 33及び 3. 49分、UV活性
3-12	異性体混合物: エチル4-[4-シアノ-4- (ピリジン-4-イル)シクロヘキシル]-1, 4- ジアゼパネン-1-カルボキシレート	32及び 40	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1. 27(t, J=6. 8Hz, 3H), 1. 647~1. 99(m, 8H), 2. 19~2. 26(m, 2H), 2. 65~2. 93(m, 5H), 3. 49~3. 56(m, 4H), 4. 13~4. 16(m, 2H), 7. 37~7. 39(m, 2H), 8. 64~8. 66(m, 2H).	E	m/z 357 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 10分、UV活性
3-13	異性体1: エチル4-[4-(3-クロロピリジン- 2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1, 4- ジアゼパネン-1-カルボキシレート	32及び 41	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1. 25~1. 27(m, 3H), 1. 78~2. 16(m, 10H), 2. 55~2. 79(m, 5H), 3. 48~3. 61(m, 4H), 4. 13~4. 17(m, 2H), 7. 26~7. 27(m, 1H), 7. 74~7. 76(m, 1H), 8. 46~8. 49(m, 1H).	B	m/z 391 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 88分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3		
				<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
3-14	異性体混合物: エチル4-[4-(4- メチルピリジン-2-イル)-4- シアジクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1- カルボキシレート	29及び 32	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.16~1.24(m, 3H), 1.61~1.68(m, 5H), 1.85~2.01(m, 3H), 2.13~2.18(m, 1H), 2.36(s, 1.5H), 2.38 (s, 1.5H), 2.58~2.77(m, 6H), 3.38~3.44 (m, 4H), 3.95~4.03(m, 2H), 7.20~7.23(m, 1H), 7.41~7.46(m, 1H), 8.43~8.48(m, 1H)。	C	m/z 371 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 1. 81分、UV活性
3-15	異性体混合物: エチル4-[4-(5- フルオロピリジン-2-イル)-4- シアジクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1- カルボキシレート	27及び 31	e	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.27(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57~1.77(m, 4H), 1.85~2.03(m, 4H), 2.12~2.21(m, 2H), 2.59~2.74(m, 5H), 3.38~3.42(m, 4H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 7.66~7.70(m, 1H), 7.80~7.86(m, 1H), 8.61~8.63(m, 1H)。	B	m/z 375 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 3. 64分、UV活性
3-16	異性体混合物: エチル4-[4-(5- クロロピリジン-2-イル)-4- シアジクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1- カルボキシレート	28及び 32	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.15~1.23(m, 3H), 1.58~1.69(m, 4H), 1.85~1.99(m, 4H), 2.14~2.19(m, 2H), 2.59~2.73(m, 5H), 3.38~3.45(m, 4H), 4.00~4.05(m, 2H), 7.63~7.65(m, 1H), 8.01~8.04(m, 1H), 8.65~8.67(m, 1H)。	B	m/z 391 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4. 06分、UV活性
3-17	異性体1: エチル4-[4-(5-プロモピリジン- 2-イル)-4-シアジクロヘキシル]-1, 4- ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 42	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.55~1.75(m, 4H), 1.83~2.02(m, 4H), 2.09~2.24(m, 2H), 2.57~2.66(m, 2H), 2.67~2.80(m, 2H), 3.35~3.44(m, 5H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 7.59(dd, J=8.5, 0.8Hz, 1H), 8.15(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.75(dd, J=2.5, 0.8Hz, 1H)。	B	m/z 435及び 437 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4. 15、UV活性
3-18	異性体混合物: エチル4-[4-(5-メチルピリジン- 2-イル)-4-シアジクロヘキシル]-1, 4- ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 43	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.56~1.68(m, 4H), 1.85~2.01(m, 4H), 2.11~2.16(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.57~2.75(m, 5H), 3.38~3.44(m, 4H), 4.02(q, J=7.2Hz, 2H), 7.44~7.48(m, 1H), 7.67~7.69(m, 1H), 8.40~8.43(m, 1H)。	B	m/z 371 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4. 31及び 4. 50分、UV活性

10

20

30

40

50

表3						
実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
3-19	異性体2:エチル4-[4-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 44	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1. 12~1. 16(m, 3H)、 1. 56~1. 68(m, 6H), 1. 88~1. 95(m, 2H)、 2. 12~2. 18(m, 2H), 2. 56~2. 70(m, 5H)、 3. 38~3. 42(m, 4H), 3. 86(s, 3H)、 3. 96~4. 02(m, 2H), 7. 45~7. 49(m, 1H)、 7. 55~7. 59(m, 1H)、8. 34~8. 35(m, 1H)。 (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 34(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 58~1. 67(m, 4H), 1. 85~1. 94(m, 4H), 2. 14~2. 18(m, 2H), 2. 62~2. 73(m, 5H), 3. 30~3. 41(m, 4H), 4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H), 4. 11(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 42~7. 45(m, 1H)、 7. 48~7. 51(m, 1H), 8. 28~8. 29(m, 1H)。 (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1. 16(t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 32~1. 34(m, 2H), 1. 58~1. 80(m, 6H), 1. 98~2. 03(m, 2H), 2. 62~2. 73(m, 5H), 3. 30~3. 41(m, 4H), 4. 03(q, J=7. 2Hz, 2H), 7. 88~7. 90(m, 1H), 8. 32~8. 35(m, 1H), 9. 07(s, 1H)。 (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1. 22~1. 27(m, 3H)、 1. 62~2. 04(m, 6H), 2. 10~2. 49(m, 4H)、 2. 53(s, 2. 4H), 2. 55(s, 0. 6H), 2. 62~2. 85 (m, 5H), 3. 42~3. 56(m, 4H), 4. 13~4. 17 (m, 2H), 7. 05~7. 09(m, 1H), 7. 35~7. 40 (m, 1H), 7. 56~7. 60(m, 1H)。 (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1. 24~1. 28(m, 3H)、 1. 68~2. 40(m, 10H), 2. 56~3. 01(m, 5H)、 3. 38~3. 54(m, 4H), 4. 12~4. 21(m, 2H)、 7. 65~7. 69(m, 1H), 7. 83~7. 87(m, 1H)、 7. 95~7. 99(m, 1H)。	B	m/z 387 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 3. 66分、UV活性
3-20	異性体2:エチル4-[4-シアノ-4-(5-エトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 45	a		B	m/z 401 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4. 07分、UV活性
3-21	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 46	a		B	m/z 425 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4. 31及び 4. 50分、UV活性
3-22	異性体混合物:エチル4-[4-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	30及び 32	a		E	m/z 371 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4. 55及び 4. 63分、UV活性
3-23	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 47	a		D	m/z 425 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 6. 11及び 6. 22分、UV活性

【表 3 - 17】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	表3 合成方法		<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
			a	b			
3-24	異性体1:エチル4-[4-シアノ-4-(チオフェン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパノ-1-カルボキシレート	32及び 48	a		(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 1.70~2.01(m, 8H), 2.38~2.48(m, 2H), 2.53~2.85(m, 5H), 3.44(m, 4H), 4.15(q, J=7.2Hz, 2H), 6.97~6.99(m, 1H), 7.11~7.14(m, 1H), 7.27~7.28(m, 1H). (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.09~1.26(m, 3H), 1.47~1.70(m, 2H), 1.73~1.99(4H, m), 2.08(d, J=11.9, 2H), 2.58~2.72(m, 2H), 2.72~3.02(m, 3H), 3.24~3.36(m, 1H), 3.36~3.60(m, 2H), 3.71(qd, J=14.8, 5.0, 1H), 4.01(d, J=11.9, 2H), 4.56~4.86(m, 1H), 7.21~7.35(m, 1H), 7.35~7.44(m, 2H), 7.44~7.56(m, 2H).	B	m/z 362 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.03分、UV活性
3-25	異性体混合物:エチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-6-フルオロ-1,4-ジアゼパノ-1-カルボキシレート	12及び 34	a		(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.21~1.33(m, 5H), 1.81~2.08(m, 6H), 2.19~2.31(m, 2H), 2.60~2.89(m, 4H), 2.91~3.02(m, 1H), 3.42~3.72(m, 3H), 3.89~4.00(m, 1H), 4.15(qd, J=6.9, 2.8Hz, 2H), 7.30~7.36(m, 1H), 7.39(t, J=7.5Hz, 2H), 7.46~7.51(m, 2H). (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.04~1.28(m, 3H), 1.46~1.76(m, 3H), 1.83~2.07(m, 3H), 2.18~2.20(m, 1H), 2.51~2.87(m, 7H), 3.36~3.63(m, 2H), 3.65~3.78(m, 1H), 3.90~4.13(m, 2H), 4.52~4.83(m, 1H), 7.56~7.76(m, 1H), 8.05(ddd, J=8.6, 6.2, 2.8Hz, 1H), 8.69(ddd, J=17.3, 2.3Hz, 1H).	B	m/z 374 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.56分、UV活性
3-26	異性体混合物:エチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパノ-1-カルボキシレート	12及び 33	a		(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.04~1.28(m, 3H), 1.46~1.76(m, 3H), 1.83~2.07(m, 3H), 2.18~2.20(m, 1H), 2.51~2.87(m, 7H), 3.36~3.63(m, 2H), 3.65~3.78(m, 1H), 3.90~4.13(m, 2H), 4.52~4.83(m, 1H), 7.56~7.76(m, 1H), 8.05(ddd, J=8.6, 6.2, 2.8Hz, 1H), 8.69(ddd, J=17.3, 2.3Hz, 1H).	B	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.66分、UV活性
3-27	異性体混合物:エチル4-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-6-フルオロ-1,4-ジアゼパノ-1-カルボキシレート	28及び 34	a		(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.61~2.01(m, 7H), 2.10~2.50(m, 3H), 2.62~3.02(m, 4H), 3.24~3.61(m, 4H), 3.71(s, 3H), 7.32~7.53(m, 5H).	B	m/z 409 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.36分、UV活性
3-28	異性体:メチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-1,4-ジアゼパノ-1-カルボキシレート	12、 31及び 56	d		(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.61~2.01(m, 7H), 2.10~2.50(m, 3H), 2.62~3.02(m, 4H), 3.24~3.61(m, 4H), 3.71(s, 3H), 7.32~7.53(m, 5H).	B	m/z 342 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.78分、UV活性

10

20

30

40

50

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
3-29	異性体混合物: 2-フルオロエチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	12, 31及び 64	d	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.53~2.41(m, 11H), 2.60~3.11(m, 4H), 3.47~3.73(m, 4H), 4.40(d, J=29.2, 2H), 4.64(d, J=47.6, 2H), 7.32~7.53(m, 5H).	B	m/z 374 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.98分、UV活性
3-30	異性体1: プタ-2-イン-1-イル4-[4-シアノ-4-(ピリジン-4-イル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	31, 40及び 58	e	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.50~1.71(m, 4H), 1.80(s, 3H), 1.85~1.95(m, 4H), 2.11~2.16(m, 2H), 2.62~2.74(m, 5H), 3.39~3.43(m, 4H), 4.63~4.65(m, 2H), 7.54~7.56(m, 2H), 8.62~8.64(m, 2H).	B	m/z 381 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.28分、UV活性
3-31	異性体1: プロパ-2-イン-1-イル4-[4-シアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	31, 44及び 57	e	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.55~1.71(m, 4H), 1.84~1.95(m, 4H), 2.14~2.19(m, 2H), 2.58~2.76(m, 5H), 3.39~3.52(m, 4H), 3.84(s, 3H), 4.58~4.61(m, 1H), 4.67~4.68(m, 2H), 7.43~7.47(m, 1H), 7.50~7.53(m, 1H), 8.30~8.31(m, 1H).	C	m/z 397 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.82分、UV活性
3-32	異性体1: プタ-2-イン-1-イル4-[4-シアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	31, 49及び 58	e	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.59~1.70(m, 4H), 1.82~1.83(m, 3H), 1.83~1.95(m, 4H), 2.14~2.19(m, 2H), 2.58~2.74(m, 5H), 3.39~3.44(m, 4H), 3.84(s, 3H), 4.62~4.64(m, 2H), 7.43~7.47(m, 1H), 7.50~7.53(m, 1H), 8.30~8.31(m, 1H).	B	m/z 411 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.80分、UV活性
3-33	異性体2: エチル4-[4-(メトキシカルボニル)-4-フェニルシクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 49	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.60~2.00(m, 10H), 2.50~2.85(m, 5H), 3.42~3.58(m, 4H), 3.66(s, 3H), 4.14(q, J=7.0Hz, 2H), 7.22~7.24(m, 1H), 7.28~7.36(m, 4H).	B	m/z 389 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.36分、UV活性
3-34	異性体混合物: エチル4-[4-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 50	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.23~1.28(m, 3H), 1.62~2.08(m, 10H), 2.48~2.79(m, 5H), 3.42~3.56(m, 4H), 3.64(s, 1.4H), 3.68(s, 1.6H), 4.12~4.16(m, 2H), 7.15~7.19(m, 1H), 7.61~7.64(m, 1H), 8.44~8.51(m, 1H).	D	m/z 424 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.49及び 5.54分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 9】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
4-1	異性体2:メチル4-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1, 3'-インドール]-4-イル)-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	65及び 104	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 51~1. 82(m, 8H), 2. 06~2. 19(m, 2H), 2. 61~2. 78(m, 5H), 3. 39~3. 43(m, 4H), 3. 59(s, 3H), 6. 78(d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 94(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 13(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 21(d, J=7. 5Hz, 1H), 10. 26(s, 1H)	P	m/z 358 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 86分、UV活性
4-2	異性体1:エチル4-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1, 3'-インドール]-4-イル)-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 65	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 42~1. 53(m, 2H), 1. 67~1. 82(m, 8H), 2. 62~2. 86(m, 5H), 3. 39~3. 48(m, 4H), 4. 04(q, J=7. 0Hz, 2H), 6. 88(d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 98(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 22(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 50(d, J=7. 5Hz, 1H), 10. 42(s, 1H)	P	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 90分、UV活性
4-2	異性体2:エチル4-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1, 3'-インドール]-4-イル)-1, 4-ジアゼパネ-1-カルボキシレート	32及び 65	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 51~1. 60(m, 2H), 1. 62~1. 83(m, 6H), 2. 06~2. 19(m, 2H), 2. 61~2. 78(m, 5H), 3. 38~3. 42(m, 4H), 4. 04(q, J=7. 0Hz, 2H), 6. 79(d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 94(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 13(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 20(d, J=7. 5Hz, 1H), 10. 26(s, 1H)	P	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 94分、UV活性
4-3	異性体2:4-(4-ブタノイル-1, 4-ジアゼパネ-1-イル)スピロ[シクロヘキサ-1, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	65及び 105	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 0. 89(t, J=7. 5Hz, 3H), 1. 37~1. 80(m, 11H), 2. 05~2. 34(m, 4H), 2. 59~2. 84(m, 4H), 3. 42~3. 55(m, 4H), 6. 79(d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 94(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 14(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 21(d, J=7. 5Hz, 1H), 10. 26(s, 1H)	P	m/z 370 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 92分、UV活性
4-4	異性体2:4-{4-[(2E)-ブタ-2-エノイル]-1, 4-ジアゼパネ-1-イル}スピロ[シクロヘキサ-1, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	65及び 107	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1. 72~1. 96(m, 11H), 2. 24~2. 34(m, 2H), 2. 76~2. 83(m, 3H), 2. 92~2. 96(m, 2H), 3. 60~3. 71(m, 4H), 6. 44~6. 49(m, 1H), 6. 81~6. 91(m, 2H), 7. 01(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 18(t, J=8. 0Hz, 2H)	F	m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 62分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 20】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3		
				<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
4-5	異性体2:エチル4-(7'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジビドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 67	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54~1.78(m, 8H), 2.08~2.21(m, 5H), 2.74~2.66(m, 5H), 3.37~3.42(m, 4H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 6.85(t, J=7.5Hz, 1H), 6.95(d, J=7.5Hz, 1H), 7.01(d, J=7.5Hz, 1H)。NHは観察されなかった。	F	m/z 387 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.72分、UV活性
4-6	異性体1:エチル4-(6'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジビドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 68	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.43~1.47(m, 2H), 1.71~1.76(m, 8H), 2.28(s, 3H), 2.59~2.79(m, 5H), 3.40~3.43(m, 4H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 6.70(s, 1H), 6.78(d, J=7.5Hz, 1H), 7.37(d, J=7.5Hz, 1H), 10.36(s, 1H)	F	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.72分、UV活性
4-6	異性体2:エチル4-(6'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジビドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 68	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.77(m, 8H), 2.05~2.16(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.65~2.73(m, 5H), 3.37~3.42(m, 4H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 6.60(s, 1H), 6.74(d, J=7.5Hz, 1H), 7.07(d, J=7.5Hz, 1H), 10.20(s, 1H)	F	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.76分、UV活性
4-7	異性体1:エチル4-(5'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジビドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 70	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 19(t, J=7.0Hz, 3H), 1.41~1.52(m, 2H), 1.65~1.83(m, 8H), 2.30(s, 3H), 2.60~2.86(m, 5H), 3.39~3.47(m, 4H), 4.05(q, J=7.0Hz, 2H), 6.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 10.30(s, 1H)	F	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.69分、UV活性
4-7	異性体2:エチル4-(5'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジビドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 70	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54~1.77(m, 8H), 2.07~2.16(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.61~2.79(m, 5H), 3.37~3.42(m, 4H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 6.67(d, J=7.5Hz, 1H), 6.93(d, J=7.5Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 10.15(s, 1H)	F	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.73分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3		
				<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
4-8	異性体1:エチル4-(4'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 72	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 27~1.35(m, 3H), 1.74~1.86(m, 4H), 2.30~2.47(m, 8H), 2.78~2.97(m, 6H), 3.53~3.60(m, 4H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 6.70(d, J=7.5Hz, 1H), 6.77(d, J=7.5Hz, 1H), 7.07(t, J=7.5Hz, 1H)	F	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.77分、UV活性
4-8	異性体2:エチル4-(4'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 72	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 27~1.36(m, 3H), 1.84~1.93(m, 4H), 2.38~2.54(m, 8H), 2.78~2.97(m, 6H), 3.54~3.61(m, 4H), 4.14~4.19(m, 2H), 6.68(d, J=8.0Hz, 1H), 6.78(d, J=8.0Hz, 1H), 7.05(t, J=8.0Hz, 1H)	F	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.77分、UV活性
4-9	異性体1:エチル4-(6'-フルオロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 74	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.47~1.50(m, 2H), 1.71~1.78(m, 8H), 2.61~2.85(m, 5H), 3.40~3.43(m, 4H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 6.69(dd, J=2.5Hz, 1H), 6.74~6.79(m, 1H), 7.49~7.52(m, 1H), 10.57(s, 1H)	F	m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.70分、UV活性
4-9	異性体2:エチル4-(6'-フルオロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 74	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54~1.80(m, 8H), 2.05~2.14(m, 2H), 2.60~2.77(m, 5H), 3.37~3.41(m, 4H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 6.59(dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 6.71~6.76(m, 1H), 7.23(dd, J=8.0, 5.5Hz, 1H), 10.41(br s, 1H)	F	m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.72分、UV活性
4-10	異性体1:エチル4-(5'-フルオロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサノン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 76	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.49~1.52(m, 2H), 1.63~1.78(m, 8H), 2.63~2.80(m, 5H), 3.42~3.43(m, 4H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 6.87(dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 7.04~7.09(m, 1H), 7.29~7.31(m, 1H), 10.45(s, 1H)	F	m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.68分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3		LCMS 法	LCMSデータ
				<sup>1</sup> H NMR			
4-10	異性体2:エチル4-(5'-フルオロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 76	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.49~1.85(m, 8H), 2.04~2.17(m, 2H), 2.61~2.78(m, 5H), 3.37~3.42(m, 4H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 6.76(dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 6.93~6.99(m, 1H), 7.18(dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 10.28(s, 1H)		F	m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 2.00分、UV活性
4-11	異性体1:エチル4-(6'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 78	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.38~1.48(m, 2H), 1.63~1.80(m, 8H), 2.60~2.84(m, 5H), 3.40~3.51(m, 4H), 3.73(s, 3H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 6.45(s, 1H), 6.52(d, J=8.0Hz, 1H), 7.39(d, J=8.0Hz, 1H), 10.38(s, 1H)		F	m/z 402 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.72分、UV活性
4-11	異性体2:エチル4-(6'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 78	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.76(m, 8H), 2.05~2.15(m, 2H), 2.58~2.78(m, 5H), 3.38~3.41(m, 4H), 3.71(s, 3H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 6.35(d, J=2.5Hz, 1H), 6.48(dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H), 7.09(d, J=8.0Hz, 1H), 10.21(s, 1H)		F	m/z 402 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.74分、UV活性
4-12	異性体1:エチル4-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 80	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.44~1.53(m, 2H), 1.65~1.83(m, 8H), 2.62~2.86(m, 5H), 3.40~3.52(m, 4H), 3.73(s, 3H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 6.80(s, 2H), 7.01(s, 1H), 10.27(s, 1H)		F	m/z 402 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.70分、UV活性
4-12	異性体2:エチル4-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 80	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.80(m, 8H), 2.08~2.16(m, 2H), 2.64~2.73(m, 5H), 3.38~3.41(m, 4H), 3.69(s, 3H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 6.69(s, 2H), 6.87(s, 1H), 10.08(s, 1H)		F	m/z 402 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.73分、UV活性
4-13	異性体2:エチル4-(6'-シアノ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパベン-1-カルボキシレート	32及び 110	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.55~1.88(m, 8H), 2.04~2.14(m, 2H), 2.63~2.77(m, 5H), 3.39~3.48(m, 4H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 7.13(s, 1H), 7.42~7.47(m, 2H)。NHは観察されなかった。		F	m/z 397 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.70分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 233】

(上記表の続き)

表3

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
4-14	異性体1:エチル4-(5'-シアノ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 112	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.60(m, 2H), 1.65~1.84(m, 8H), 2.59~2.88(m, 5H), 3.40~3.46(m, 4H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.72(d, J=8.0Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 10.95(s, 1H)	F	m/z 398 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.62分、UV活性
4-14	異性体2:エチル4-(5'-シアノ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 112	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> D <sub>2</sub> O wash) 5:1. 17(t, J=7.0Hz, 3H), 1.55~2.22(m, 10H), 2.65~2.94(m, 5H), 3.34~3.51(m, 4H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 6.97(d, J=8.0Hz, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.72(s, 1H)	F	m/z 398 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.64分、UV活性
4-15	異性体2:エチル4-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 90	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> D <sub>2</sub> O wash) 5:1. 17(t, J=7.0Hz, 3H), 1.59~1.84(m, 8H), 2.01~2.14(m, 2H), 2.68~2.81(m, 5H), 3.36~3.46(m, 4H), 4.02(q, J=7.0Hz, 2H), 6.94~6.97(m, 1H), 7.60(d, J=7.0Hz, 1H), 8.01(d, J=4.5Hz, 1H)	F	m/z 374 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.52分、UV活性
4-16	異性体1:エチル4-(5'-クロロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 93	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.52~1.86(m, 8H), 2.00~2.14(m, 2H), 2.59~2.77(m, 5H), 3.37~3.42(m, 4H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 7.77(s, 1H), 8.05(d, J=2.0Hz, 1H), NHは観察されなかった。	F	m/z 407 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.64分、UV活性
4-16	異性体2:エチル4-(5'-クロロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 93	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.89(m, 10H), 2.61~2.88(m, 5H), 3.39~3.49(m, 4H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 7.83(d, J=2.0Hz, 1H), 8.17(d, J=2.0Hz, 1H), 11.26(s, 1H)	F	m/z 407 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.66分、UV活性
4-17	異性体1:エチル4-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 113	i	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5:1. 27(t, J=7.0Hz, 3H), 1.61~2.05(m, 10H), 2.69~2.88(m, 5H), 3.44~3.60(m, 4H), 3.87(s, 3H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.80(s, 1H), 9.16~9.19(m, 1H)	O	m/z 403 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.99分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

(上記表の続き)

表3

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
4-17	異性体2:エチル4-(5'-メトキシ-2'-オキシ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 113	i	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5:1. 26(t, J=7.0Hz, 3H), 1.61~1.95(m, 8H), 2.19~2.29(m, 2H), 2.62~2.84(m, 5H), 3.44~3.57(m, 4H), 3.83(s, 3H), 4.14(q, J=7.0Hz, 2H), 7.02~7.03(m, 1H), 7.74~7.76(m, 1H), 8.32~8.36(m, 1H)	O	m/z 403 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.02分、UV活性
4-18	異性体2:エチル4-(1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 116	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.31~1.40(m, 2H), 1.52~1.72(m, 8H), 2.54~2.73(m, 5H), 3.30(s, 2H), 3.35~3.40(m, 4H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 6.35(s, 1H), 6.39~6.42(m, 1H), 7.16~7.18(m, 1H), 7.68(dd, J=5.0, 1.5Hz, 1H)	G	m/z 359 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.25分、UV活性
4-19	異性体1:エチル4-[1(メチルスルホニル)-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 117	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5:1. 18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.31~1.51(m, 2H), 1.60~1.84(m, 8H), 2.58~2.84(m, 5H), 3.31(s, 3H), 3.39~3.48(m, 4H), 3.84(s, 2H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 7.00~7.03(m, 1H), 7.63~7.65(m, 1H), 8.11~8.12(m, 1H)	G	m/z 437 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.39分、UV活性
4-19	異性体2:エチル4-[1(メチルスルホニル)-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル]-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 117	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 29(t, J=7.0Hz, 3H), 1.51~1.60(m, 2H), 1.76~1.96(m, 8H), 2.78~3.03(m, 5H), 3.28(s, 3H), 3.52~3.65(m, 4H), 3.95(s, 2H), 4.16(q, J=7.0Hz, 2H), 7.01~7.04(m, 1H), 7.61~7.63(m, 1H), 8.10(dd, J=1.0, 5.0Hz, 1H)	G	m/z 437 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.49分、UV活性
4-20	異性体2:エチル4-(2'-オキシ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロ[2, 3-e]ピリジン]-4-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び 118	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 29(t, J=7.0Hz, 3H), 1.76~1.97(m, 8H), 2.23~2.33(m, 2H), 2.79~2.91(m, 5H), 3.50~3.61(m, 4H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 7.36(d, J=5.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.25(d, J=5.0Hz, 1H)	G	m/z 373 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.55分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 25】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3		
				<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
4-21	異性体1:エチル4-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-ピロロ[2,3-c]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパ-1-カルボキシレート	32及び 95	i	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.26(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54~1.98(m, 8H), 2.15~2.29(m, 2H), 2.63~2.87(m, 5H), 3.45~3.57(m, 4H), 3.89(s, 3H), 4.14(q, J=7.0Hz, 2H), 6.56(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.67(s, 1H)	O	m/z 403 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.96分、UV活性
4-22	異性体2:エチル4-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-ピロロ[3,2-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパ-1-カルボキシレート	32及び 99	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57~1.86(m, 8H), 2.00~2.12(m, 2H), 2.60~2.79(m, 5H), 3.38~3.42(m, 4H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 7.13~7.14(m, 2H), 8.07~8.08(m, 1H), 10.48(s, 1H)	F	m/z 373 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.53分、UV活性
4-23	異性体1:エチル4-(5'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-ピロロ[3,2-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパ-1-カルボキシレート	32及び 120	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.60~1.87(m, 8H), 2.00~2.13(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.64~2.82(m, 5H), 3.39~3.44(m, 4H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 6.99(d, J=8.0Hz, 1H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 10.35(s, 1H)	F	m/z 388 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1.57分、UV活性
4-24	異性体1:エチル4-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-ピロロ[3,2-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパ-1-カルボキシレート	32及び 97	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.17(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.76(m, 8H), 2.21~2.36(m, 2H), 2.68~2.80(m, 5H), 3.39~3.51(m, 4H), 3.83(s, 3H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 6.67(d, J=8.5Hz, 1H), 7.23(d, J=8.5Hz, 1H), 10.30(s, 1H)	G	m/z 403 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.48分、UV活性
4-24	異性体2:エチル4-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,3'-ピロロ[3,2-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパ-1-カルボキシレート	32及び 97	c	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.18(t, J=7.0Hz, 3H), 1.68~1.78(m, 8H), 2.00~2.13(m, 2H), 2.61~2.81(m, 5H), 3.38~3.47(m, 4H), 3.80(s, 3H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 6.60(d, J=8.5Hz, 1H), 7.16(d, J=8.5Hz, 1H), 10.20(s, 1H)	G	m/z 403 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.61分、UV活性
5-1	異性体2:エチル4-[4-(4-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパ-1-カルボキシレート	31	f	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.91~1.23(m, 7H), 1.45~1.68(m, 7H), 1.90~2.10(m, 5H), 2.28~2.49(m, 3H), 2.57~2.62(m, 2H), 2.64~2.75(m, 3H), 3.38~3.43(m, 4H), 4.01(q, J=6.8Hz, 2H), 10.97(br. s, 1H)	B	m/z 363 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.22分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 6】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3		
				<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
6-1	異性体2:エチル[1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピペリジン-4-イル]メチルカルバメート	1、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 17(t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 45~1. 80(m, 7H), 1. 81~1. 99(m, 5H), 2. 24~2. 40(m, 3H), 2. 70(s, 3H), 2. 95~3. 10(m, 2H), 3. 68~3. 85(m, 1H), 4. 02(q, J=7. 2Hz, 2H), 7. 32~7. 41(m, 1H), 7. 41~7. 49(m, 2H)及び7. 50~7. 57(m, 2H)。	B	m/z 370 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 57分、UV活性
6-2	異性体2:エチル[1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピペリジン-4-イル]メチルカルバメート	2、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 05~1. 11(m, 2H), 1. 14(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 24~1. 32(m, 1H), 1. 59~1. 92(m, 10H), 2. 23~2. 30(m, 3H), 2. 82~2. 85(m, 2H), 2. 91~2. 96(m, 2H), 3. 96(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 11(br. s, 1H), 7. 35~7. 39(m, 1H), 7. 44~7. 48(m, 2H)及び7. 51~7. 54(m, 2H)。	B	m/z 370 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 17分、UV活性
7-1	異性体1:エチル[1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピペリジン-4-イル]カルバメート	65及び 101	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1. 26(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 72~2. 25(m, 12H), 3. 13~3. 26(m, 2H), 3. 35~3. 42(m, 1H), 3. 59~3. 78(m, 3H), 4. 08~4. 13(m, 2H), 7. 00(d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 08(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 29(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 64(d, J=7. 5Hz, 1H), 8. 54(brs, 1H)。	F	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 61分、UV活性
7-1	異性体2:エチル[1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピペリジン-4-イル]カルバメート	65及び 101	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1. 26(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 76~2. 20(m, 10H), 2. 48~2. 57(m, 2H), 3. 20~3. 26(m, 2H), 3. 37~3. 54(m, 3H), 3. 67~3. 80(m, 1H), 4. 08~4. 13(m, 2H), 6. 90(d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 04(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 20~7. 23(m, 2H), 8. 56(brs, 1H)。	F	m/z 372 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 64分、UV活性
7-2	異性体1:エチル[1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピペリジン-4-イル]メチルカルバメート	55及び 103	h	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1. 22~1. 39(m, 5H), 1. 49~1. 67(m, 3H), 1. 80~2. 06(m, 8H), 2. 34~2. 39(m, 2H), 2. 55~2. 64(m, 1H), 3. 03(d, J=6. 5Hz, 2H), 3. 15~3. 18(m, 2H), 4. 06~4. 17(m, 2H), 6. 97(d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 05(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 26(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 63(d, J=7. 5Hz, 1H)。	F	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 63分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 7】

(上記表の続き)

表3

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
7-2	異性体2:エチル[[1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピペリジン-4-イル]メチル]カルバマート	55及び 103	h	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.05~1.39(m, 6H), 1.59~1.78(m, 9H), 2.09~2.24(m, 4H), 2.84~2.89(m, 4H), 3.97(q, J=7.0Hz, 2H), 6.79(d, J=7.5Hz, 1H), 6.94(t, J=7.5Hz, 1H), 7.10~7.15(m, 2H), 7.22(d, J=7.0Hz, 1H), 10.23(s, 1H)	F	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 1. 67分、UV活性
8-1	異性体混合物:エチル5-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-1, 5-ジアゾカン-1-カルボキシレート	3及び 12	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.17(t, J=7.1Hz, 3H), 1.54~1.73(m, 6H), 1.82~2.01(m, 5H), 2.03~2.30(m, 3H), 2.54~2.66(m, 4H), 2.95~3.10(m, 2H), 3.68~3.85(m, 1H), 4.03(q, J=7.1Hz, 2H), 7.32~7.39(m, 1H), 7.40~7.47(m, 2H)及び7.50~7.57(m, 2H)。	B	m/z 370 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5. 07分、UV活性
9-1	異性体1:エチル2-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-カルボキシレート	4、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.14(t, J=6.9Hz, 3H), 1.19~1.36(m, 2H), 1.75~1.89(m, 4H), 1.89~1.98(m, 2H), 2.01~2.11(m, 3H), 2.98~3.11(m, 4H), 3.20~3.35(m, 4H), 3.97(q, J=6.9Hz, 2H), 7.29~7.35(m, 1H), 7.36~7.43(m, 2H)及び7.45~7.55(m, 2H)。	B	m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 96分、UV活性
9-1	異性体2:エチル2-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-カルボキシレート	4、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.17(t, J=7.0Hz, 3H), 1.63~1.73(m, 4H), 1.76~1.85(m, 2H), 1.85~2.09(m, 2H), 2.11~2.26(m, 2H), 2.38~2.49(m, 1H), 2.99~3.10(m, 4H), 3.22~3.43(m, 4H), 4.01(q, J=7.0Hz, 2H), 7.34~7.40(m, 1H)及び7.41~7.55(m, 4H)。	B	m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 59分、UV活性
10-1	異性体混合物:エチル6-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-2-カルボキシレート	65及び 122	j	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.53(t, J=7.0Hz, 3H), 1.55~2.32(m, 10H), 2.55~2.88(m, 5H), 3.74~3.90(m, 4H), 3.99(q, J=7.0Hz, 2H), 6.80(d, J=7.5Hz, 1H), 6.91~6.95(m, 1H), 7.14(td, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 7.29(d, J=7.5Hz, 1H), 10.22(s, 1H)	B	m/z 384 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 74分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 28】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	表3		LCMS 法	LCMSデータ
			合成 方法	<sup>1</sup> H NMR		
11-1	異性体2: エチル7-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート	5、 12及び 55	b	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5: 1. 24(t, J=7.2Hz, 3H), 1. 48~1. 59(m, 3H), 1. 67~2. 06(m, 8H), 2. 20~2. 51(m, 4H), 2. 53~2. 67(m, 1H), 2. 69~2. 84(m, 1H), 2. 89~3. 02(m, 1H), 3. 44~3. 56(m, 1H), 3. 63~3. 76(m, 2H), 4. 10(q, J=7.2Hz, 2H) 及び 7. 27~7. 70(m, 5H)。	B	m/z 382 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 45分、UV活性
12-1	異性体1: エチル8-(2'-オキシノ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート	6及び 65	k	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5: 1. 15~1. 23(m, 3H), 1. 39~2. 10(m, 11H), 2. 28~2. 80(m, 6H), 3. 06~3. 46(m, 6H), 4. 03~4. 11(m, 2H), 6. 76~7. 17(m, 3H), 7. 39~7. 72(m, 2H)。	B	m/z 412 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 58分、UV活性
12-2	異性体1: エチル4-[2-(エトキシカルボニル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]-2'-オキンスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-1' (2'H)-カルボキシレート	実施例 12- 1及び 55	h	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5: 1. 17~1. 22(m, 3H), 1. 39(t, J=9.5Hz, 3H), 1. 47~2. 18(m, 16H), 2. 46~2. 70(m, 1H), 3. 07~3. 42(m, 5H), 3. 79~3. 87(m, 1H), 4. 07(q, J=9.5Hz, 2H), 4. 41(q, J=9.5Hz, 2H), 7. 06~7. 16(m, 2H), 7. 25~7. 30(m, 1H), 7. 89(d, J=11.0Hz, 1H)。	B	m/z 484 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 54分、UV活性
13-1	異性体2: エチル8-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート	6及び 12	a	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5: 1. 26(t, J=7.2Hz, 3H), 1. 50~1. 62(m, 5H), 1. 63~1. 77(m, 2H), 1. 81~2. 06(m, 6H), 2. 24~2. 38(m, 4H), 2. 45~2. 60(m, 2H), 3. 13~3. 25(m, 2H), 3. 34~3. 48(m, 2H), 4. 13(q, J=7.2Hz, 2H), 7. 31(t, J=7.6Hz, 1H), 7. 40(d, J=7.6Hz, 2H) 及び 7. 51(d, J=7.6Hz, 2H)。	B	m/z 396 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 71分、UV活性
14-1	異性体1: エチル7-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-3, 7-ジアザスピロ[4.2.0]オクタン-3-カルボキシレート	7及び 12	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1. 19(t, J=6.8Hz, 3H), 1. 26~1. 42(m, 1H), 1. 52~1. 69(m, 2H), 1. 80~2. 00(m, 6H), 2. 04~2. 12(m, 2H), 2. 18~2. 27(m, 1H), 2. 38(t, J=7.0Hz, 1H), 2. 91(t, J=7.2Hz, 1H), 3. 00(d, J=6.0Hz, 1H), 3. 30~3. 39(m, 2H), 3. 47~3. 60(m, 1H), 3. 81~3. 89(m, 1H), 4. 04(q, J=6.8Hz, 2H), 7. 33~7. 38(m, 1H), 7. 40~7. 47(m, 2H) 及び 7. 50~7. 56(m, 2H)。	B	m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 31分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

(上記表の続き)

表3					
実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法
14-2	異性体2:エチル7-(4-シアノ-4- フェニルシクロヘキシル)-3,7-ジアザビシクロ [4.2.0]オクタン-3-カルボキシレート	7及び 12	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1.08~1.22(m, 3H), 1.59~1.85(m, 8H), 2.04~2.27(m, 2H), 2.30~2.44(m, 1H), 2.87(t, J=6.8Hz, 1H), 3.01(dd, J=7.0及び2.3, 1H), 3.37~3.41 (m, 1H), 3.42~3.77(m, 5H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 7.33~7.42(m, 1H)及び 7.40~7.58(m, 4H)。	m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5.01分、UV活性
15-1	異性体2:エチル5-(4-シアノ-4- フェニルシクロヘキシル)ヘキサヒドロピロロ [3,4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート	8及び 12	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1.08~1.24(m, 3H), 1.62~1.99(m, 7H), 2.01~2.43(m, 5H), 2.55~2.97(m, 4H), 3.12~3.29(m, 1H), 3.42~3.59(m, 1H), 3.91~4.06(m, 2H), 4.07~4.22(m, 1H), 7.28~7.39(m, 1H)及び 7.40~7.56(m, 4H)。	m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.92分、UV活性
16-1	異性体1:エチル1-(4-シアノ-4- フェニルシクロヘキシル)ヘキサヒドロピロロ [3,4-b]ピロール-5(1H)-カルボキシレート	9、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.42~1.68(m, 4H), 1.87~2.19(m, 8H), 2.41~2.56(m, 2H), 2.64~2.79(m, 2H), 2.96~3.06(m, 1H), 3.21~3.41(m, 2H), 4.02(q, J=7.2Hz, 2H), 7.33~7.39(m, 1H), 7.41~7.49(m, 2H)及び7.50~7.58(m, 2H)。	m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.10分、UV活性
16-1	異性体2:エチル1-(4-シアノ-4- フェニルシクロヘキシル)ヘキサヒドロピロロ [3,4-b]ピロール-5(1H)-カルボキシレート	9、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5: 0.96~1.13(m, 3H), 1.32~1.48(m, 2H), 1.63~1.96(m, 8H), 2.07~2.23(m, 2H), 2.37(td, J=9.1及び 6.15, 1H), 2.41~2.52(m, 2H), 2.59~2.71 (m, 1H), 2.76~2.84(m, 1H), 3.14~3.33 (m, 2H), 3.92(q, J=7.0Hz, 2H), 7.27~7.33 (m, 1H), 7.35~7.42(m, 2H)及び7.42~7.49 (m, 2H)。	m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4.60分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	表3		LCMS 法	LCMSデータ
			合成 方法	<sup>1</sup> H NMR		
17-1	異性体2:エチル3-(4-シアノ-4- フェニルシクロヘキシル)-7,7-ジアザビシクロ [4.2.0]オクタン-3-カルボキシレート	10、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.00~1.12(m, 3H)、 1.15~1.25(m, 2H)、1.48~1.77(m, 3H)、 1.77~1.94(m, 4H)、2.03~2.12(m, 1H)、 2.13~2.28(m, 2H)、2.31~2.56(m, 3H)、 2.70(dd, J=12及び5.7, 1H)、3.40~3.49(m, 1H)、3.69~3.82(m, 1H)、3.84~4.02(m, 2H)、 4.14~4.25(m, 1H)、7.25~7.33(m, 1H)、 7.34~7.41(m, 2H)及び7.42~7.51(m, 2H)。	B	m/z 368 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4.43分、UV活性
18-1	異性体1:エチル(4aS,7aS)-1-(4-シアノ- 4-フェニルシクロヘキシル)オクタヒドロ-6H- ピロロ[3,4-b]ピリジン-6- カルボキシレート	11及び 12	a	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.12~1.21(m, 3H)、 1.22~1.68(m, 7H)、1.71~1.84(m, 2H)、 1.86~2.26(m, 6H)、2.58~2.74(m, 1H)、 3.07~3.31(m, 3H)、3.36~3.59(m, 2H)、 3.95~4.09(m, 2H)、7.32~7.40(m, 1H)、 7.40~7.48(m, 2H)及び7.51~7.58(m, 2H)。	B	m/z 382 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4.39分、UV活性
19-1	異性体2:4-[[[(1R,3S)-3-(3-メチル- 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) シクロペンチル]アミノ]-1-(ピリジン-2- イル)シクロヘキサンカルボニトリル	26及び 126	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.55~1.66(m, 2H)、 1.69~1.81(m, 2H)、1.88~2.16(m, 8H)、 2.37(s, 3H)、2.38~2.55(m, 3H)、2.97~3.06 (m, 1H)、3.25~3.40(m, 2H)、7.21~7.27 (m, 1H)、7.53~7.61(m, 1H)、7.73(t, J=7.4Hz, 1H)、8.62(d, J=5.1Hz, 1H)。	E	m/z 352 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 3.58分、UV活性。
19-2	異性体2:4-[[[(1R,3S)-3-(3-エチル- 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) シクロペンチル]アミノ]-1- フェニルシクロヘキサンカルボニトリル	12及び 128	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.32(t, J=7.4Hz, 3H)、 1.55~1.66(m, 1H)、1.70~1.82(m, 3H)、 1.84~1.93(m, 3H)、1.97~2.17(m, 5H)、 2.24~2.35(m, 2H)、2.38~2.49(m, 1H)、 2.74(q, J=7.7Hz, 2H)、3.02~3.08(m, 1H)、 3.24~3.42(m, 2H)、7.29~7.35(m, 1H)、 7.40(t, J=7.8Hz, 2H)、7.47~7.54(m, 2H)。	E	m/z 365 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 5.02分、UV活性。
20-1	異性体2:1-フェニル-4-[6-[3- (トリフルオロメチル)-1,2,4- オキサジアゾール-5-イル]-2-アサスピロ [3.3]ヘプタ-2-イル] シクロヘキサンカルボニトリル	12及び 131	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.68~1.76(m, 2H)、 1.78~1.93(m, 4H)、2.20~2.31(m, 2H)、 2.33~2.40(m, 1H)、2.57~2.74(m, 4H)、 3.16(s, 2H)、3.25(s, 2H)、3.67~3.80(m, 1H)、7.28~7.34(m, 1H)、7.40(t, J=7.8Hz, 2H)、7.52(d, J=7.0Hz, 2H)。	E	m/z 417 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 5.90分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 1】

(上記表の続き)

表3

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
21-1	異性体3:4-[2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ [3, 4]オクタ-6-イル]-1- フェニルシクロヘキササンカルボニトリル	12及び 133	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5: 1. 82~1. 90(m, 2H), 1. 91~1. 97(m, 4H), 2. 00~2. 06(m, 2H), 2. 24~2. 37(m, 3H), 2. 38(s, 3H), 2. 40~2. 52 (m, 4H), 2. 59~2. 67(m, 4H), 3. 62~3. 73 (m, 1H), 7. 28~7. 34(m, 1H), 7. 39(t, J=7. 6Hz, 2H), 7. 50(d, J=7. 0Hz, 2H)。	E	m/z 377 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5. 31分, UV活性
21-2	異性体3:1-(2-フルオロフェニル)-4-[2- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5- イル)-6-アザスピロ[3, 4]オクタ-6-イル ]シクロヘキササンカルボニトリル	19及び 133	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5: 1. 90~2. 05(m, 7H), 2. 33~2. 51(m, 8H), 2. 38(d, J=1. 2Hz, 3H), 2. 58~2. 68(m, 4H), 3. 60~3. 71(m, 1H), 7. 06~7. 19(m, 2H), 7. 28~7. 35(m, 1H), 7. 46(t, J=7. 8Hz, 1H)。	E	m/z 395 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 5. 35分, UV活性
21-3	異性体3:1-(5-フルオロピリジン-2-イル)- 4-[2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)-6- アザスピロ[3, 4]オクタ-6-イル] シクロヘキササンカルボニトリル	27及び 133	C	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1. 70~1. 84(m, 2H), 1. 85~2. 10(m, 5H), 2. 28~2. 36(m, 4H), 2. 38~2. 46(m, 4H), 2. 51~2. 61(m, 3H), 2. 63~2. 71(m, 4H), 3. 65~3. 75(m, 1H), 7. 61~7. 75(m, 2H), 8. 47~8. 57(m, 1H)。	R	m/z 396 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 23分, UV活性
21-3	異性体4:1-(5-フルオロピリジン-2-イル)- 4-[2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)-6- アザスピロ[3, 4]オクタ-6-イル] シクロヘキササンカルボニトリル	27及び 133	C	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1. 77~2. 02(m, 7H), 2. 31~2. 45(m, 6H), 2. 45~2. 54(m, 3H), 2. 54~2. 64(m, 4H), 2. 78(s, 2H), 3. 65~3. 75 (m, 1H), 7. 61~7. 73(m, 2H), 8. 50(d, J=2. 8Hz, 1H)。	R	m/z 396 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 43分, UV活性
21-4	異性体4:1-(5-メトキシピリジン-2-イル)- 4-[2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ [3, 4]オクタ-6-イル] シクロヘキササンカルボニトリル	44及び 133	C	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1. 75~2. 01(m, 10H), 2. 30~2. 45(m, 5H), 2. 54~2. 65(m, 5H), 2. 78(s, 2H), 3. 63~3. 72(m, 1H), 3. 88(s, 3H), 7. 42(dd, J=8. 8, 3. 0Hz, 1H), 7. 55(d, J=8. 8Hz, 1H), 8. 26(d, J=3. 0Hz, 1H)。	R	m/z 408 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 25分, UV活性
21-5	異性体1:4-[2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ [3, 4]オクタ-6-イル]-1-(5- メチルピリジン-2-イル)シクロヘキササンカルボニル	43及び 133	C	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1. 32(s, 2H), 1. 66~1. 82(m, 3H), 1. 97(dd, J=13. 3, 3. 0Hz, 2H), 2. 05~2. 26(m, 10H), 2. 34~2. 50 (m, 5H), 2. 68~2. 78(m, 1H), 3. 12(s, 2H), 3. 63~3. 77(m, 1H), 7. 40(d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 57(dd, J=8. 0, 2. 3Hz, 1H), 8. 29(d, J=2. 2Hz, 1H)。	R	m/z 392 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 50分, UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 2】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	表3		LCMS 法	LCMSデータ
			合成 方法	<sup>1</sup> H NMR		
21-5	異性体2:4-[2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ [3. 4]オクタ-6-イル]-1-(5- メチルピリジン-2-イル)シクロヘキサノール	43及び 133	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 81 (dt, J=13. 7, 10. 2Hz, 2H), 2. 00 (t, J=7. 2Hz, 2H), 2. 09 (td, J=13. 9, 3. 6Hz, 2H), 2. 19~2. 29 (m, 5H), 2. 34 (s, 3H), 2. 36 (s, 3H), 2. 40~2. 50 (m, 2H), 2. 54~2. 64 (m, 2H), 2. 85 (t, J=7. 2Hz, 2H), 3. 06 (s, 2H), 3. 65~3. 79 (m, 1H), 7. 53 (d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 69 (dd, J=8. 1, 2. 3Hz, 1H), 8. 41 (d, J=2. 2Hz, 1H).	R	m/z 392 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 60分、UV活性
22-1	異性体1:4-[(3R)-3-(3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサノ- 1, 3'-インドル]-2'-(1'H)-オン	65及び 135	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5:1. 59~1. 98 (m, 9H), 2. 12~2. 22 (m, 1H), 2. 28~2. 38 (m, 2H), 2. 40 (s, 3H), 2. 42~2. 54 (m, 1H), 2. 60~2. 82 (m, 2H), 2. 96~3. 12 (m, 1H), 3. 20~3. 39 (m, 2H), 6. 85 (d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 03 (t, J=8. 2Hz, 1H), 7. 09~7. 23 (m, 2H), 7. 78 (s, 1H).	E	m/z 367 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 95分、UV活性
22-2	異性体1:5'-メトキシ-4-[(3R)-3-(3- メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサノ- 1, 3'-インドル]-2'-(1'H)-オン	80及び 135	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 59~1. 80 (m, 4H), 1. 87~2. 06 (m, 7H), 2. 11~2. 20 (m, 1H), 2. 36 (s, 3H), 2. 44~2. 52 (m, 1H), 2. 59~2. 75 (m, 2H), 3. 02~3. 10 (m, 1H), 3. 19~3. 27 (m, 1H), 3. 33~3. 39 (m, 1H), 3. 79 (s, 3H), 6. 78~6. 91 (m, 2H), 7. 14~7. 21 (m, 1H). 1つの交換可能なプロトンが観察されなかった。	I	m/z 397 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 87分、UV活性
22-3	異性体1:5'-メチル-4-[(3R)-3-(3- メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサノ- 1, 3'-インドル]-2'-(1'H)-オン	70及び 135	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 61 (d, J=8. 9Hz, 2H), 1. 70~1. 80 (m, 2H), 1. 87~1. 94 (m, 6H), 2. 00~2. 10 (m, 2H), 2. 16 (d, J=7. 5Hz, 1H), 2. 34 (s, 3H), 2. 36 (s, 3H), 2. 42~2. 52 (m, 1H), 2. 58~2. 76 (m, 2H), 3. 06~3. 42 (m, 2H), 6. 83 (d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 06 (d, J=8. 2Hz, 1H), 7. 43 (s, 1H). NHは観察されなかった。	R	m/z 381 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 57分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 3】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	表3		LCMS 法	LCMSデータ
			合成 方法	<sup>1</sup> H NMR		
22-4	異性体1:6'-メチル-4-[(3R)-3-(3- メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサン- 1, 3'-インドール]-2' (1'H)-オン	68及び 135	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 59(d, J=8.4Hz, 2H), 1. 65~1. 79(m, 2H), 1. 80~2. 03(m, 7H), 2. 10~2. 20(m, 1H), 2. 33(s, 3H), 2. 36(s, 3H), 2. 49(t, J=10.5Hz, 1H), 2. 60~2. 76(m, 2H), 3. 05(d, J=11.4Hz, 1H), 3. 18~3. 38(m, 2H), 6. 78(s, 1H), 6. 86(d, J=7.8Hz, 1H), 7. 46(d, J=7.7Hz, 1H)。NHは観察されなかった。	R	m/z 381 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 3. 61分、UV活性
23-1	異性体1:4-([2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル] メチル)アミノ]スピロ[シクロヘキサン-1, 3'- インドール]2' (1'H)-オン	65及び 137	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5:1. 14~1. 21(m, 1H), 1. 43~1. 49(m, 1H), 1. 64~1. 74(m, 3H), 1. 81~1. 90(m, 1H), 1. 91~1. 98(m, 2H), 1. 98~2. 11(m, 4H), 2. 34(s, 3H), 2. 72~2. 87 (m, 4H), 6. 93(d, J=7.8Hz, 1H), 7. 02(t, J=7.2Hz, 1H), 7. 24(t, J=7.8Hz, 1H), 7. 58 (d, J=7.8Hz, 1H), 7. 98~8. 23(m, 1H)。	E	m/z 353 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 3. 12分、UV活性
24-1	異性体1:4-([1R, 3S)-3-[3- (トリフルオロメチル)-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル]シクロペンチル] アミノ]スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール] 2' (1'H)-オン	65及び 138	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5:1. 54~1. 77(m, 5H), 1. 85~2. 15(m, 7H), 2. 17~2. 34(m, 2H), 2. 34~2. 57(m, 1H), 2. 75~2. 88(m, 1H), 3. 45~3. 57(m, 1H), 3. 58~3. 78(m, 1H), 6. 93~6. 98(m, 1H), 6. 98~7. 04(m, 1H), 7. 24(t, J=7.8Hz, 1H), 7. 52~7. 65(m, 1H), 8. 52(br. s, 1H)。	E	m/z 421 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4. 42分、UV活性
24-2	異性体1:5'-メチル-4-([1R, 3S)-3- [3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル]シクロペンチル] アミノ]スピロ[シクロヘキサン-1, 3'- インドール]-2' (1'H)-オン	70及び 138	I	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 47~1. 62(m, 3H), 1. 63~1. 85(m, 3H), 1. 85~1. 98(m, 4H), 1. 98~2. 09(m, 2H), 2. 09~2. 33(m, 1H), 2. 35(s, 3H), 2. 35~2. 68(m, 1H), 2. 79~2. 91 (m, 1H), 3. 54~3. 84(m, 3H), 6. 83(d, J=7.8Hz, 1H), 7. 05(d, J=7.9Hz, 1H), 7. 57(s, 1H)。NHは観察されなかった。	R	m/z 435 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )、 4. 19分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 4】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	表3	
				<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法
24-3	異性体1:6'-メチル-4-[[[(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]アミノ]スピロ[シクロヘキサ-1,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン	68及び 126	I	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1.29(s, 1H), 1.59~1.77(m, 1H), 1.73~1.81(m, 4H), 1.81~1.92(m, 3H), 2.00~2.20(m, 5H), 2.30(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.49(dt, J=13.6, 7.0Hz, 1H), 2.71~2.81(m, 1H), 3.32~3.53(m, 2H), 6.70(s, 1H), 6.82(d, J=7.7Hz, 1H), 7.08(d, J=7.7Hz, 1H). NHは観察されなかった。	R  m/z 381 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.41分、UV活性
25-1	異性体1:4-[6-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル]スピロ[シクロヘキサ-1,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン	65及び 140	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5: 1.33(t, J=7.6Hz, 3H), 1.49~1.61(m, 2H), 1.62~1.79(m, 2H), 1.82~1.95(m, 4H), 2.14~2.25(m, 1H), 2.56~2.70(m, 4H), 2.76(q, J=7.8Hz, 2H), 3.28(s, 2H), 3.38(s, 2H), 3.57~3.68(m, 1H), 6.91(d, J=7.8Hz, 1H), 6.98(t, J=7.6Hz, 1H), 7.22(t, J=7.4Hz, 1H), 7.60(d, J=7.4Hz, 1H), 8.08(br s, 1H).	E  m/z 393 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.77分、UV活性
26-1	異性体2:5'-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタ-6-イル]スピロ[シクロヘキサ-1,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン	70及び 133	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1.55(d, J=10.7Hz, 2H), 1.80~1.96(m, 4H), 2.01(t, J=7.2Hz, 2H), 2.06~2.17(m, 3H), 2.34(s, 2x3H), 2.42~2.53(m, 2H), 2.61(t, J=10.5Hz, 2H), 2.78(t, J=7.1Hz, 2H), 2.98(s, 2H), 3.65~3.77(m, 1H), 6.82(d, J=7.9Hz, 1H), 7.05(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61(s, 1H). NHは観察されなかった。	R  m/z 407 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.11分、UV活性
26-2	異性体1:5'-メチル-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタ-6-イル]スピロ[シクロヘキサ-1,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン	80及び 133	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5: 1.54~1.64(m, 2H), 1.76~1.96(m, 4H), 2.02(t, J=7.3Hz, 1H), 2.05~2.15(m, 2H), 2.15~2.21(m, 1H), 2.28~2.38(m, 3H), 2.47~2.65(m, 4H), 2.75~2.95(m, 4H), 2.99(s, 1H), 3.63~3.83(m, 4H), 6.78~6.90(m, 2H), 7.36(dd, J=9.5, 2.3Hz, 1H). NHは観察されなかった。	S  m/z 423 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3.00分、UV活性

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 5】

(上記表の続き)

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	<sup>1</sup> H NMR	LCMS 法	LCMSデータ
26-2	異性体3:5'-メトキシ-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタ-6-イル]スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン	80及び 133	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 76~1. 92(m, 4H), 2. 06~2. 27(m, 4H), 2. 34(s, 3H), 2. 36(d, J=12. 1Hz, 1H), 2. 43~2. 51(m, 5H), 2. 75~2. 90(m, 5H), 3. 68~3. 82(m, 4H), 6. 69~6. 85(m, 3H). NHは観察されなかった。	S	m/z 423 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 3. 29分, UV活性
26-3	異性体1:4-[2-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタ-6-イル]スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2'-(1'H)-オン	65及び 141	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5:1. 27~1. 37(m, 3H), 1. 64~2. 02(m, 7H), 2. 00~2. 15(m, 3H), 2. 20~2. 33(m, 1H), 2. 40~2. 58(m, 4H), 2. 64~2. 89(m, 6H), 3. 56~3. 72(m, 1H), 6. 92(d, J=7. 8Hz, 1H), 6. 99(td, J=7. 6, 5. 0Hz, 1H), 7. 17~7. 27(m, 1H), 7. 59(d, J=7. 6Hz, 1H), 8. 44(s, 1H).	E	m/z 407 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 02分, UV活性
27-1	異性体2:4-([2-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メチル)アミノ-1-フェニルシクロヘキサンカルボニトリル	12及び 143	I	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 5:1. 12(ddd, J=8. 6, 6. 4, 4. 7Hz, 1H), 1. 30(t, J=7. 6Hz, 3H), 1. 42(dt, J=9. 2, 4. 8Hz, 1H), 1. 72~1. 92(m, 5H), 1. 96~2. 08(m, 3H), 2. 24~2. 36(m, 3H), 2. 61(dd, J=12. 4, 6. 8Hz, 1H), 2. 64~2. 75(m, 3H), 2. 95~3. 05(m, 1H), 7. 25~7. 35(m, 1H), 7. 39(dd, J=8. 6, 6. 8Hz, 2H), 7. 44~7. 54(m, 2H).	E	m/z 351 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 52分, UV活性
28-1	異性体2:1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-4-([1(R,3S)-3-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロペンチル]アミノ)シクロヘキサンカルボニトリル	27及び 138	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 48~1. 85(m, 4H), 1. 86~2. 10(m, 5H), 2. 17~2. 40(m, 2H), 2. 45~2. 60(m, 3H), 2. 91~2. 97(m, 1H), 3. 29~3. 33(m, 1H), 3. 34~3. 44(m, 1H), 3. 52~3. 77(m, 1H), 7. 61~7. 76(m, 2H), 8. 50(t, J=2. 6Hz, 1H).	R	m/z 424 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 70分, UV活性
28-2	異性体2:1-(5-メチルピリジン-2-イル)-4-([1(R,3S)-3-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロペンチル]アミノ)シクロヘキサンカルボニトリル	43及び 138	c	(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 5:1. 64~1. 71(m, 5H), 1. 85~2. 05(m, 5H), 2. 08~2. 28(m, 2H), 2. 30~2. 40(m, 4H), 2. 40~2. 56(m, 2H), 2. 90~2. 98(m, 1H), 3. 29~3. 50(m, 1H), 3. 50~3. 76(m, 1H), 7. 56(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 71(d, J=8. 4Hz, 1H), 8. 44(s, 1H).	R	m/z 420 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), 4. 98分, UV活性

【0404】

生物活性

実施例 A

ホスホ - ERK1 / 2 アッセイ

Alphascreen Surefire ホスホ - ERK1 / 2 アッセイを用いて機能アッセイを行った (Crouch & Osmond, Comb. Chem. High Throughput Screen, 2008)。ERK1 / 2 のリン酸化は、Gq / 11 及び Gi / o タンパク質の両方の共役受容体活性化の結果引き起こされるため、異なる受容体サブタイプで異なるアッセイ様式を使用するよりも、M1、M3 (Gq / 11 共役

10

20

30

40

50

）及びM2、M4受容体（Gi/o共役）の評価に非常に適している。ヒトムスカリンM1、M2、M3又はM4受容体を安定的に発現するCHO細胞を、96ウェル組織培養プレート上のMEM + 10%透析FBS中にプレATINGした（25K/ウェル）。接着後、血清を抜いて細胞を一晩培養した。5µLのアゴニストを細胞に5分間（37）添加することにより、アゴニスト刺激を行った。培地を除去し、50µLの溶解バッファを加えた。15分後、4µLの試料を384ウェルプレートに移し、7µLの検出混合液を加えた。プレートを暗所で穏やかに攪拌しながら2時間インキュベートした後、PHERAstarプレートリーダーで読み取った。

【0405】

各受容体サブタイプの得られたデータから、pEC50及びEmax値を計算した。

10

【0406】

結果は様々な実施例であり、以下の表4に示す。

【0407】

各実施例では、少なくとも2つのジアステレオマーが存在し、指定されている場合、このジアステレオマーは分離されており、分析用LCMS上の保持時間に基づいて割り当てられている。全ての活性異性体の分析データを表3に報告する。

【0408】

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表4				
実施例番号	ムスカリン活性			
	pEC <sub>50</sub> M1 (AChに対する Emax %)	pEC <sub>50</sub> M2 (AChに対する Emax %)	pEC <sub>50</sub> M3 (AChに対する Emax %)	pEC <sub>50</sub> M4 (AChに対する Emax %)
ACh	8.33(102)	7.82(105)	8.12(115)	8.09(110)
1-1異性体2	7.29(117)	<4.7(3)	<4.7(18)	<4.7(18)
1-2異性体2	6.68(102)	<4.7(23)	<4.7(1)	6.13(52)
1-3異性体2	7.51(119)	<4.7(0)	<4.7(1)	<4.7(13)
1-4異性体2	7.45(98)	<4.7(3)	<4.7(8)	<4.7(7)
1-5異性体2	6.94(125)	<4.7(5)	<4.7(33)	<4.7(46)
1-6異性体2	6.64(116)	NT	NT	5.75(49)
1-8異性体2	6.6(120)	NT	NT	<4.7(0)
1-9異性体2	7.56(99)	<4.7(6)	<4.7(2)	<4.7(12)
1-10異性体2	7.55(106)	<4.7(6)	<4.7(9)	<4.7(24)
1-11異性体2	6.83(99)	<4.7(0)	<4.7(1)	<4.7(9)
1-14異性体2	6.91(89)	<4.7(2)	<4.7(0)	<4.7(32)
1-15異性体2	6.57(39)	NT	NT	<4.7(7)
1-20異性体2	6.83(78)	<4.7(0)	<4.7(0)	<4.7(19)
1-21異性体2	6.96(64)	<4.7(1)	<4.7(5)	<4.7(15)
2-1異性体1	7.13(74)	<4.7(2)	<4.7(4)	<4.7(10)
2-2異性体1	6.80(103)	NT	NT	6.06(84)
2-3異性体1	7.11(32)	NT	NT	<4.7(1)
2-4異性体1	7.18(65)	<4.8(3)	<4.8(11)	<4.8(11)
2-5異性体1	8.11(49)	<4.7(13)	<4.7(15)	<4.8(5)
2-6異性体1	6.73(66)	<4.7(11)	<4.7(16)	7.22(54)
2-7異性体2	7.28(89)	<4.7(5)	<4.7(2)	<4.7(16)
2-7異性体1	5.75(35)	NT	NT	<4.7(1)
2-8異性体1	7.03(59)	NT	NT	<4.7(10)
2-9異性体1	6.55(77)	NT	NT	<4.751
2-10異性体1	8.10(64)	<4.7(27)	<4.7(4)	<4.7(39)
2-14異性体2	6.93(77)	NT	NT	<4.756
2-17異性体1	7.25(48)	<4.7(7)	<4.7(7)	<4.7(18)
2-18異性体1	6.83(122)	<4.7(21)	<4.7(11)	6.76(141)
2-19異性体1	5.68(63)	NT	NT	<4.7(19)
2-20異性体1	6.43(32)	NT	NT	<4.7(16)
2-21異性体2	6.33(58)	NT	NT	6.61(86)
3-2異性体混合物	7.60(96)	<4.7(7)	<4.7(46)	7.13(76)
3-3異性体混合物	8.01(101)	<4.7(38)	<4.7(35)	7.20(85)
3-4異性体混合物	6.53(86)	<4.7(12)	<4.7(40)	6.08(46)
3-5異性体混合物	7.08(101)	<4.7(5)	<4.7(36)	6.51(47)
3-6異性体混合物	8.02(105)	<4.7(11)	<4.7(38)	7.00(62)
3-7異性体混合物	6.41(101)	<4.7(35)	<4.7(34)	5.77(48)
3-8異性体混合物	7.45(106)	<4.7(18)	<4.7(7)	6.98(62)
3-9異性体混合物	6.94(98)	<4.7(33)	<4.7(0)	<4.7(2)
3-11異性体混合物	7.14(97)	<4.7(43)	<4.7(15)	6.41(99)
3-12異性体混合物	6.81(116)	<4.7(5)	<4.7(3)	5.97(48)
3-16異性体混合物	8.18(103)	<4.7(10)	<4.7(39)	6.90(90)
3-17異性体1	8.52(92)	<4.7(0)	<4.7(0)	7.14(80)
3-19異性体2	7.52(101)	<4.7(5)	<4.7(6)	5.76(39)
3-20異性体2	7.94(139)	<4.7(27)	<4.7(2)	<4.7(7)
3-21異性体混合物	6.14(90)	<4.7(3)	<4.7(2)	<4.7(53)
3-26異性体混合物	7.39(85)	NT	NT	NT
3-28異性体混合物	6.11(116)	<4.7(15)	<4.7(7)	6.61(91)
3-29異性体混合物	6.27(75)	<4.7(3)	<4.7(3)	6.70(68)

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

(上記表の続き)

実施例番号	表4 ムスカリン活性			
	pEC <sub>50</sub> M1 (AChに対する Emax %)	pEC <sub>50</sub> M2 (AChに対する Emax %)	pEC <sub>50</sub> M3 (AChに対する Emax %)	pEC <sub>50</sub> M4 (AChに対する Emax %)
3-30異性体1	6.53(104)	<4.7(6)	<4.7(0)	6.64(72)
3-31異性体1	7.71(91)	<4.7(8)	<4.7(0)	5.59(52)
3-32異性体1	7.65(106)	<4.7(2)	<4.7(0)	6.12(30)
4-3異性体2	6.10(57)	<4.7(3)	<4.7(2)	<4.7(20)
4-4異性体2	6.59(48)	NT	NT	<4.7(12)
4-6異性体1	6.24(85)	NT	NT	5.49(26)
4-6異性体2	7.44(130)	<4.8(39)	<4.8(17)	7.12(116)
4-7異性体1	7.35(115)	<4.7(16)	<4.7(20)	5.27(100)
4-8異性体1	5.96(67)	NT	NT	6.42(52)
4-8異性体2	6.69(97)	<4.7(17)	<4.7(9)	7.01(95)
4-11異性体2	6.88(107)	<4.7(9)	<4.7(2)	6.51(55)
4-12異性体1	7.05(107)	<4.7(3)	<4.7(34)	<4.7(10)
4-13異性体2	6.02(38)	NT	NT	6.46(39)
4-14異性体1	6.01(76)	NT	NT	<4.7(24)
4-16異性体1	6.05(60)	NT	NT	<4.7(5)
4-17異性体2	6.36(89)	NT	NT	<4.7(19)
4-19異性体1	5.17(104)	NT	NT	6.49(97)
4-24異性体1	6.09(75)	NT	NT	6.50(61)
5-1異性体2	7.18(115)	<4.7(8)	<4.7(7)	6.29(26)
6-2-異性体2	7.23(129)	<4.7(0)	<4.7(12)	7.27(49)
7-1異性体1	6.59(112)	NT	NT	6.80(26)
7-1異性体2	6.31(68)	NT	NT	6.55(20)
7-2異性体1	7.12(122)	<4.7(37)	<4.7(3)	6.77(32)
7-2異性体2	6.41(66)	NT	NT	<4.7(10)
9-1異性体1	6.67(84)	<4.7(7)	<4.7(0)	<4.7(14)
10-1異性体混合物	7.41(39)	NT	NT	<4.7(8)
11-1異性体2	6.56(105)	<4.7(1)	<4.7(3)	<4.7(19)
12-1異性体1	7.86(109)	<4.7(18)	<4.7(1)	8.32(82)
12-2異性体1	7.59(65)	<4.7(27)	<4.7(0)	7.97(48)
13-1異性体2	9.35(121)	<4.7(21)	<4.7(7)	9.84(121)
14-1異性体2	7.05(106)	<4.7(0)	<4.7(1)	6.45(63)
15-1異性体2	6.81(117)	<4.7(14)	<4.7(6)	6.84(21)
17-1異性体2	7.01(111)	<4.7(9)	<4.7(9)	6.60(61)
19-1異性体2	5.76(45)	<4.7(21)	<4.7(8)	6.65(83)
19-2異性体2	6.72(118)	5.62(35)	<4.7(5)	6.86(96)
20-1異性体2	6.66(78)	<4.7(61)	<4.7(30)	6.90(58)
21-2異性体3	7.14(77)	<4.7(16)	<4.7(15)	7.21(58)
21-3異性体3	6.25(51)	NT	NT	<4.7(15)
21-3異性体4	6.79(80)	NT	NT	7.16(75)
21-4異性体4	5.67(47)	NT	NT	6.51(68)
21-5異性体1	<4.7(18)	NT	NT	5.97(55)
21-5異性体2	4.84(82)	NT	NT	5.90(51)
22-1異性体1	6.64(83)	<4.7(11)	<4.7(11)	6.40(47)
22-2異性体1	7.15(55)	<4.7(12)	<4.7(21)	6.27(42)
22-3異性体1	6.91(51)	<4.7(17)	<4.7(59)	6.85(40)
22-4異性体1	7.10(76)	<4.7(20)	<4.7(17)	6.66(39)
23-1異性体1	6.46(113)	NT	<4.7(8)	6.60(78)
24-1異性体1	6.66(89)	<4.7(16)	<4.7(23)	6.98(62)

10

20

30

40

50

## 【表 4 - 3】

(上記表の続き)

表4				
実施例番号	ムスカリン活性			
	pEC <sub>50</sub> M1 (AChに対する E <sub>max</sub> %)	pEC <sub>50</sub> M2 (AChに対する E <sub>max</sub> %)	pEC <sub>50</sub> M3 (AChに対する E <sub>max</sub> %)	pEC <sub>50</sub> M4 (AChに対する E <sub>max</sub> %)
24-2異性体1	7. 20(62)	5. 12(38)	4. 80(100)	5. 36(85)
24-3異性体1	6. 45(81)	NT	NT	6. 38(39)
25-1異性体1	6. 21(43)	<4. 7(13)	<4. 7(6)	6. 81(70)
26-1異性体2	7. 82(74)	<4. 7(22)	<4. 7(7)	7. 39(50)
26-2異性体1	7. 79(38)	<4. 7(6)	<4. 7(4)	7. 09(35)
26-2異性体3	6. 65(51)	NT	NT	<4. 7(14)
26-3異性体1	7. 03(31)	<4. 7(11)	<4. 7(19)	7. 54(72)
27-1異性体2	6. 27(92)	NT	NT	6. 75(84)
28-1異性体2	6. 01(59)	NT	NT	6. 08(45)
28-2異性体2	5. 46(40)	NT	NT	6. 02(55)

NT=未試験

## 【 0 4 0 9 】

実施例 B

錠剤処方

( i ) 錠剤処方

式 ( 1 ) の化合物を含有する錠剤組成物は、5 0 m g の化合物を、希釈剤として 1 9 7 m g のラクトース ( B P ) 及び潤滑剤として 3 m g のステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、既知の方法で錠剤を形成することによって調製される。

## 【 0 4 1 0 】

( i i ) カプセル処方

カプセル処方は、1 0 0 m g の式 ( 1 ) の化合物を、1 0 0 m g のラクトースと、及び任意に 1 重量 % のステアリン酸マグネシウムと混合し、得られた混合物を標準的な不透明なハードゼラチンカプセルに充填することによって調製される。

## 【 0 4 1 1 】

同等性

前述の実施例は、本発明を例示する目的で提示されており、本発明の範囲にいかなる限定を課すものとして解釈されるべきではない。本発明の根底にある原理から逸脱することなく、上記で説明され、実施例にて例示された本発明の特定の実施形態に対し、数多くの修正及び変更を行い得ることは、容易に明らかになるであろう。このような修正及び変更は全て、本出願に包含されることを意図している。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

C 0 7 D 409/08 (2006.01)	C 0 7 D 409/08	
C 0 7 D 403/08 (2006.01)	C 0 7 D 403/08	
C 0 7 D 211/58 (2006.01)	C 0 7 D 211/58	
C 0 7 D 211/26 (2006.01)	C 0 7 D 211/26	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 463/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 2 2
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 H
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 271/06 (2006.01)	C 0 7 D 271/06	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/4353(2006.01)	A 6 1 K 31/4353	
A 6 1 K 31/4245(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 山口 晶子

## (72)発明者 ブラウン, ジャイルズ・アルバート

イギリス国ハートフォードシャー州 エイエル7 3エイエックス, ウェリンガーデンシティー, ブ  
ロードウォーターロード, バイオパーク, ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

## (72)発明者 コングリヴ, マイルズ・スチュアート

イギリス国ハートフォードシャー州 エイエル7 3エイエックス, ウェリンガーデンシティー, ブ  
ロードウォーターロード, バイオパーク, ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

## (72)発明者 ビックワース, マーク

イギリス国ハートフォードシャー州 エイエル7 3エイエックス, ウェリンガーデンシティー, ブ  
ロードウォーターロード, バイオパーク, ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

## (72)発明者 テハン, ベンジャミン・ジェラルド

イギリス国ハートフォードシャー州 エイエル7 3エイエックス, ウェリンガーデンシティー, ブ  
ロードウォーターロード, バイオパーク, ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

審査官 東 裕子

## (56)参考文献

国際公開第2012/125661(WO, A1)

国際公開第2011/143057(WO, A1)

特表2010-513357(JP, A)

特開2013-010719(JP, A)

特表2006-509764(JP, A)

米国特許第05446051(US, A)

特開昭56-110674(JP, A)

特表 2 0 1 2 - 5 2 4 1 1 1 ( J P , A )

特表 2 0 0 6 - 5 1 6 1 4 5 ( J P , A )

特表 2 0 0 0 - 5 0 2 3 6 0 ( J P , A )

特表 2 0 0 3 - 5 2 9 5 4 6 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 7 0 1 1 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 5 / 1 1 8 3 4 2 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 4 / 1 2 2 4 7 4 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 7 2 6 9 ( W O , A 1 )

CAS RN 1829396-16-8、RN 1797868-91-7、RN 1788661-23-3、RN 864421-68-1、RN 467444-25-3、RN 415967-80-5 , File REGISTRY [online] , STN International , 2015年12月14日

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )